

Nasilony odczyn krostkowy w trakcie leczenia ogniska rogowacenia słonecznego ingenolem mebutynianu

Intense pustular reaction during treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate

Dorota Jaśkiewicz-Nyckowska^{1,2}, Zuzanna Lewicka-Potocka³, Aneta Szczerkowska-Dobosz²

¹Oddział Dermatologii, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2015, 102, 244–247

DOI: 10.5114/dr.2015.51927

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

reakcje polekowe, rogowacenie słoneczne, ingenol mebutynianu.

KEY WORDS:

drug reactions, actinic keratosis, ingenol mebutate.

Wprowadzenie. Rogowacenie słoneczne jest częstą diagnozą w praktyce dermatologicznej. Zmiany powstają w obrębie skóry starczej oraz poddawanej długotrwałej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Mają bardzo duży potencjał progresji do raka kolczystokomórkowego i są klasyfikowane jako stan przedrakowy. Dostępnych jest wiele metod leczenia rogowacenia słonecznego. Najnowszą terapią jest miejscowe stosowanie ingenolu mebutynianu.

Cel pracy. Przedstawienie nasilonego odczynu miejscowego, który wystąpił w trakcie leczenia rogowacenia słonecznego ingenolem mebutynianu.

Opis przypadku. Mężczyzna 85-letni zgłosił się do poradni dermatologicznej z powodu licznych zmian o charakterze rogowacenia słonecznego na skórze głowy. Na największe z ognisk zastosowano ingenol mebutynianu. W pierwszej dobie po zakończeniu leczenia zaobserwowano nasilony miejscowy odczyn krostkowy. Włączono leczenie przeciwbakteryjne, po czym uzyskano całkowite ustąpienie zmian.

Wnioski. Terapia rogowacenia słonecznego za pomocą ingenolu mebutynianu niesie ryzyko niepożądanych reakcji miejscowych, w tym silnej reakcji krostkowej. Rozpoczęcie leczenia powinno być poprzedzone poinformowaniem chorego o prawdopodobieństwie wystąpienia objawów ubocznych i ich przejściowym charakterze.

ABSTRACT

Introduction. Actinic keratosis is a common diagnosis in dermatological practice. Lesions usually appear on senile skin or skin exposed to sunlight. As they can progress to squamous cell carcinoma, all lesions should be properly treated. Ingenol mebutate is one of the newest topical agents.

Objective. To present a severe site reaction during treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate gel.

Case report. An 85-year-old patient was treated with ingenol mebutate for an actinic keratosis lesion on the head. After the third day of treatment a massive local reaction was observed, with numerous pustular lesions. It was treated with a topical antibacterial agent. Complete remission of actinic keratosis was observed one month later.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Zuzanna Lewicka-Potocka
Studenckie Koło Naukowe
przy Katedrze
i Klinice Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 668 184 569
e-mail: zuzanna.lewicka@gmail.com

Conclusions. Treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate carries the risk of local adverse effects, including severe pustular reaction. Patients should always be informed about possible side effects of the treatment and their transient nature.

WPROWADZENIE

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) jest obecnie drugą najczęściej stawianą diagnozą przez dermatologów w Stanach Zjednoczonych [1]. Schorzenie to uznaje się za stan przednowotworowy. W związku z ryzykiem rozwoju raka skóry wszystkie zmiany o charakterze AK powinny zostać poddane leczeniu [2]. Istnieje wiele form terapii AK obejmujących metody fizykalne i farmakologiczne. Ostatnio do leczenia AK wprowadzono ingenol mebutynianu. Jest to lek w postaci żelu, dostępny w dwóch stężeniach – 0,015% do leczenia zmian na skórze twarzy i głowy oraz 0,05% do stosowania na tułów i kończyny. Preparat należy aplikować na zmiany chorobowe raz na dobę przez 3 kolejne dni. Mechanizm działania ingenolu mebutynianu polega na indukcji apoptozy w obrębie zmiany miejscowej oraz pobudzeniu odpowiedzi zapalnej poprzez gromadzenie komórek immunokompetentnych. Według danych producenta po aplikacji leku należy się spodziewać wystąpienia miejscowych reakcji skórnych, w tym rumienia, złuszczenia, tworzenia strupów, obrzęku, odczynu pęcherzowego, nadżerek, owrzodzeń i reakcji krostkowych [3]. Rumień oraz złuszczenie o różnym stopniu nasilenia pojawiają się niemal u wszystkich pacjentów. Reakcje krostkowe występują u ponad połowy leczonych, jednak nasilone odczyny krostkowe obserwuje się bardzo rzadko, u mniej niż 6% chorych [4]. Niepożądane odpowiedzi skórne pojawiają się najczęściej po pierwszej aplikacji żelu, natomiast ich nasilenie jest największe do tygodnia po ukończonym trzydniowym cyklu leczenia. Miejscowe reakcje skórne mają charakter przemijający i ustępują w ciągu kolejnych 4 tygodni [3].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie nasilonego odczynu krostkowego, który wystąpił w trakcie terapii AK ingenolem mebutynianu.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 85-letni został przyjęty do poradni dermatologicznej z powodu licznych ognisk rogowacenia słonecznego w obrębie skóry głowy. Zmiany

występowały od wielu lat i były leczone za pomocą krioterapii. W związku z wykonywanym zawodem pacjent był w przeszłości znacząco narażony na promieniowanie słoneczne.

W badaniu dermatologicznym stwierdzono liczne, drobne (o średnicy kilku milimetrów) ogniska rogowacenia w obrębie skóry głowy i twarzy oraz jedną, dużą (o średnicy kilku centymetrów) zmianę rumieniowo-złuszczającą z drobnymi nadżerkami, niewyraźnie odgraniczoną od skóry otaczającej w okolicy czołowo-ciemieniowej prawej (ryc. 1). Zmiana ta była kilkakrotnie bezskutecznie leczona za pomocą leków miejscowych (tretynoiny, imikwimodu) i krioterapii. Pobrano z niej wycinek do badania histopatologicznego, które potwierdziło kliniczne rozpoznanie AK.

Ze względu na rozmiar ogniska AK zdecydowano o terapii ingenolem mebutynianu, zgodnie z protokołem leczenia, tzn. zalecono aplikację leku raz dziennie przez 3 kolejne dni. Pacjenta poinformowano o planowanym przebiegu terapii i możliwości wystąpienia objawów niepożądanych w miejscu aplikacji żelu. Zalecono kontrolę po tygodniu od zakończenia stosowania preparatu, jednak z powodu wystąpienia nasilonego odczynu skórny chory zgłosił się do poradni wcześniej, tj. w pierwszej dobie po ostatniej, trzeciej aplikacji leku. Miejscowa reakcja skórna obja-



Rycina 1. Rumieniowo-złuszczające ognisko rogowacenia słonecznego zlokalizowane w prawej okolicy czołowo-ciemieniowej przed leczeniem

Figure 1. Erythematous desquamating lesion of actinic keratosis located in right fronto-parietal area before treatment



Rycina 2. W obrębie leczonego ogniska rogowacenia słonecznego widoczny nasilony rumień, obrzęk i zlewne wykwity ropne („jeziorka” ropy) w pierwszej dobie po ostatniej aplikacji ingenolu mebutynianu

Figure 2. Erythema, edema, and numerous pustular lesions on the first day after the last application of ingenol mebutate



Rycina 3. Uwarstwione strupy w czwartym dniu po zakończeniu terapii

Figure 3. Crusting on the fourth day after finishing the treatment



Rycina 4. Całkowite ustąpienie ogniska rogowacenia słonecznego miesiąc po zakończeniu leczenia ingenolem mebutynianu

Figure 4. Complete resolution of actinic keratosis one month after the end of treatment with ingenol mebutate

wiała się znacznym rumieniem, obrzękiem, licznymi krostami, miejscami tworzącymi „jeziorka” ropy oraz silnym bólem i pieczeniem tej okolicy skóry (ryc. 2).

Zastosowane leczenie miejscowe za pomocą środków odkażających i przeciwbakteryjnych (kwas fusydowy w maści) spowodowało szybkie ustąpienie stanu zapalnego z pojawieniem się uwarstwionych strupów w obrębie uprzednich ognisk ropnych (ryc. 3). W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po miesiącu wykazano całkowite ustąpienie ogniska AK (ryc. 4). Obecnie pacjent jest pod stałą opieką dermatologiczną. Małe ogniska AK na skórze głowy i twarzy są leczone krioterapią.

OMÓWIENIE

Rogowacenie słoneczne objawia się klinicznie jako mnogie zmiany o szorstkiej powierzchni, różnych kształtach i rozmiarach, średnicy od kilku milimetrów do kilku centymetrów. Niekiedy ogniskom AK towarzyszy świąd i pieczenie. Zmiany najczęściej zajmują skórę poddaną długotrwałej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, tj. skórę twarzy, uszu i grzbietów. W przeszłości AK nazywano rogowaczeniem starczym (*keratosis senilis*), jednak ze względu na coraz częstszą ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe (UV) wśród osób młodych nazwa ta została zastąpiona terminem rogowacenie słoneczne [2, 5, 6]. Częstość występowania AK koreluje z regionem geograficznym (stopień nasłonecznienia) oraz wiekiem pacjentów. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się także I fototyp skóry oraz przyjmowanie leków immunosupresyjnych. Ponadto AK często współlistnieje z innymi cechami posłonecznego uszkodzenia skóry, takimi jak zmarszczki, pogrubienie skóry, plamy soczewicowate i elastaza słoneczna [7, 8]. Patogeneza AK oraz jego progresji do raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) jest związana z uszkodzeniem DNA keratynocytów pod wpływem promieniowania UV i rozwoju mutacji w obrębie białek supresorowych i regulatorowych. Z powodu dużego potencjału przejścia AK w SCC oraz według niektórych doniesień także w raka podstawnkomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) zmiany o tym charakterze powinny podlegać regularnej obserwacji oraz leczeniu [1, 8, 9]. Ryzyko rozwoju SCC z AK nie zostało jednoznacznie ocenione, jednak wielu badaczy przyjmuje, że 0,096–0,075% nieleczonych zmian ulega progresji w ciągu roku [10]. W związku z powyższymi danymi zmiany skórne o charakterze AK wymagają bezsprzecznie regularnej kontroli, a zdaniem większości autorów natychmiastowego wdrożenia leczenia. Obecnie dostępnych jest wiele metod terapii. Każda z nich obarczona jest swoistymi przeciwwskazaniami oraz działaniami niepożą-

danymi. Wybierając odpowiednią formę leczenia, należy wziąć pod uwagę liczbę i rozmieszczenie zmian, ich grubość, jak również wywiad w kierunku stosowanych w przeszłości metod leczenia oraz preferencje pacjenta, w tym jego możliwości finansowe. Wśród metod fizykalnych wyróżnia się krioterapię, laseroterapię, dermabrazję oraz łyżeczkowanie. Krioterapia jest obecnie najczęściej stosowaną metodą leczenia AK, a jej skuteczność szacuje się na 39–98,8% [11]. Coraz częściej spotyka się podejście terapeutyczne polegające na leczeniu szerszego pola skóry ze zmianami o charakterze rogowacenia, czyli tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego (OZN). Koncepcja leczenia OZN (ang. *field-directed therapy*) wynika z uznanej w ostatnich latach teorii, że w keratynocytach tego obszaru występują zaburzenia genetyczne zwiększające potencjał rozwoju zmian nowotworowych [12, 13]. W takiej formie leczenia znajdują zastosowanie: 5-fluorouracyl, imikwimod, terapia fotodynamiczna, tretynoina, diklofenak, pilingi chemiczne oraz niedawno wprowadzony na polski rynek ingenol mebutynianu.

W przedstawionym przypadku po aplikacji ingenolu mebutynianu zaobserwowano wystąpienie bardzo nasilonej reakcji skórnej. Odczyn o charakterze krostkowym pojawił się w trzeciej dobie po zastosowaniu leku. Okres, po jakim wystąpił odczyn, był zbliżony do czasu podawanego w innych doniesieniach [5, 14]. Nie towarzyszyły mu objawy ogólne, jednak nasilenie reakcji było tak duże, że wzbudziło niepokój pacjenta i jego niechęć do zastosowanej terapii. Zazwyczaj występujące w trakcie leczenia ingenolem mebutynianu miejscowe odczyny skórne nie wymagają zastosowania żadnego leczenia, ewentualnie miejscowej aplikacji emolientów czy preparatów odkażających i przeciwbakteryjnych [14]. W omawianym przypadku po kilku dniach stosowania kwasu fusydowego ustąpił niepożądany odczyn skórny. Po miesiącu stwierdzono całkowite cofnięcie się zmian skórnych o charakterze AK w okolicy, gdzie aplikowany był ingenol mebutynianu.

Przedstawiony przypadek uznano za nadmierne wyrażoną miejscową reakcję uboczną w trakcie leczenia ingenolem mebutynianu. Mimo znacznego nasilenia odczynu, jego wystąpienie nie powinno prowadzić do przerwania terapii. Ingenol mebutynianu ma wiele zalet w leczeniu AK, np. krótki czas terapii i jej duża skuteczność. Osoby kwalifikowane do tej formy leczenia powinny być szczegółowo po-

informowane o możliwości wystąpienia skórnych reakcji miejscowych o przejściowym charakterze, ale trudnym do przewidzenia nasileniu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Neidecker M.V., Davis-Ajami M.L., Balkrishnan R., Feldman S.R.: Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2009, 27, 451-464.
2. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Reich A. i inni: Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 156-167.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego. **Mebutynian ingenolu**, Picato, żel. Leo Pharma. Styczeń 2014.
4. Rosen R., Marmur E., Anderson L., Welburn P., Katsamas J.: A new, objective, quantitative scale for measuring local skin responses following topical actinic keratosis therapy with ingenol mebutate. *Dermatol Ther* 2014, 4, 207-219.
5. Fidler B., Golderg T.: Ingenol mebutate gel (Picato). A novel agent for the treatment of actinic keratoses. *P.T.* 2014, 39, 40-46.
6. Quatresooz P., Piérard-Franchimont C., Paquet P., Hubert P., Delvenne P., Piérard G.E.: Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 6-10.
7. Zagula-Mally Z.W., Rosenberg E.W., Kashgarian M.: Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern country as determined by population sampling. *Cancer* 1974, 34, 345-349.
8. Salasche S.J.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 4-7.
9. Cockerell C.J., Wharton J.R.: New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 462-467.
10. Werner R.N., Sammain A., Erdmann R., Hartmann V., Stockfleth E., Nast A.: The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *BJD* 2013, 169, 502-518.
11. Berman B., Amini S., Valins W., Block S.: Pharmacotherapy of actinic keratosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10, 3015-3031.
12. Torezan L.A., Festa-Neto C.: Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013, 88, 775-786.
13. Braakhuis B.J., Tabor M.P., Kummer J.A., Leemans C.R., Brakenhoff R.H.: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003, 63, 1727-1730.
14. Longo C., Neri L., Argenziano G., Calvieri S., Calzavara-Pinton P.G., Cantisani C. i inni: Management of local skin reactions after the application of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: four illustrative cases. *J EADV* 2014 Sep 3. doi: 10.1111/jdv.12714.

Otrzymano: 23 I 2015 r.

Zaakceptowano: 23 III 2015 r.