

Metoda fotodynamiczna (ALA-PDT) w leczeniu brodawek zwykłych, płaskich i stóp

Photodynamic therapy (ALA-PDT) in the treatment of common warts, plane warts and warts of the feet

Izabela Polak-Pacholczyk¹, Magdalena Lassota-Falczewska¹, Magdalena Kozłowska^{1,2}, Aleksandra Kaszuba^{1,2}, Tomasz Browarski²

¹Specjalistyczne Gabinety Lekarskie *Dermed* w Łodzi,
dyrektor: dr n. med. Anna Kaszuba

²Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej II Katedry Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki i Katedry: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 143–150

Streszczenie

Wprowadzenie: Brodawki stanowią grupę zróżnicowanych pod względem klinicznym chorób skóry wywołanych różnymi wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV). Duża częstość występowania zakażeń HPV, szczególnie u ludzi młodych, oraz skłonność do nawrotów po różnych metodach leczenia skłaniają do poszukiwania nowych metod mało inwazyjnych, dających dobre efekty kosmetyczne. Ostatnio podejmuje się próby leczenia różnych typów brodawek terapią fotodynamiczną (ang. *photodynamic therapy* – PDT) z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (ang. *aminolevulinic acid* – ALA) jako fotouczulacza.

Cel: W pracy oceniano skuteczność kliniczną i występujące objawy uboczne w czasie leczenia metodą ALA-PDT u chorych z opornymi na inne metody terapii brodawkami zwykłymi, płaskimi i stóp.

Wyniki: Uzyskano bardzo dobre efekty leczenia w przypadku brodawek płaskich, a dobre w terapii brodawek stóp zarówno typu mozaikowego, jak i *myrmecia*.

Wnioski: Istotną przewagą metody ALA-PDT nad dotychczas stosowanymi są stosunkowo niewielkie objawy uboczne i bardzo dobre efekty kosmetyczne.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna z ALA, brodawki zwykłe, brodawki płaskie, brodawki stóp, objawy niepożądane.

Abstract

Introduction: Verrucae are the group of clinically differentiated skin diseases caused by different types of human papilloma virus (HPV). The high rate of occurrence of infections with HPV, especially in young people, and susceptibility to recurrences after different methods of treatment, prompts the search for new non-invasive methods with good cosmetic results. In recent years, attempts of treatment of different types of warts with photodynamic therapy (PDT) using 5-aminolevulinic acid (ALA) as a photosensitive substance have been made.

Aim: In this study the clinical effectiveness and coexisting side effects in the course of treatment with ALA-PDT in patients with common warts, plane warts and warts of the feet resistant to other methods of treatment were assessed.

Results: Very good results of the treatment of plane warts and good results of the treatment of warts of the feet, both mosaic types and *myrmecia*, were achieved.

Conclusions: The significant advantages of ALA-PDT over methods applied previously are the relatively slight side effects and very good cosmetic results.

Key words: ALA-photodynamic therapy, common warts, plane warts, warts of the feet, adverse events.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź

Wprowadzenie

Brodawki stanowią grupę obejmującą wiele odmian klinicznych wywołanych wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV). Do najczęściej występujących należą brodawki zwykłe (HPV 1–4, 7, 26–29, 38, 41, 49, 57, 63, 65, 75–77), płaskie (HPV 3, a także 10, 27, 28), stóp (HPV 1) oraz płciowe, czyli kłykciny kończyście (HPV 6, 11, 42, 44, 51, 54, 55, 69).

Okres wylegania trwa 4 tyg.–8. mies. Brodawki spotyka się powszechnie, na co wpływ ma znaczna różnorodność ludzkich wirusów brodawczaka, ich rozprzestrzenienie oraz łatwość, z jaką człowiek ulega zakażeniu [1, 2].

Częstość występowania zakażeń HPV, szczególnie u ludzi młodych, oraz skłonność do nawrotów sprawiają, że poszukiwane są nowe, mniej inwazyjne metody lecznicze, które po ustąpieniu zmian skórnych dawałyby również dobre efekty estetyczne. W terapii najczęściej stosuje się środki działające miejscowo, takie jak kwas salicylowy, mlekowy, rezorcyna, dimetylosulfotlenek (ang. *dimethylsulfoxide* – DMSO), 5-fluorouracyl, retinoidy, imikwimod, oraz metody zabiegowe – kriochirurgię, elektrochirurgię, zabiegi laserowe (laser CO₂, Erb-Yag), czy chirurgiczne usuwanie zmian [3].

Ostatnio podejmuje się także próby leczenia różnych typów brodawek terapią fotodynamiczną (ang. *photodynamic therapy* – PDT). Metoda ta, oparta na reakcji fototoksycznej między fotouczulaczem a światłem o odpowiedniej dla danej substancji długości fali, potrafi doprowadzić do selektywnego zniszczenia chorobowo zmienionych tkanek. Jej mechanizm działania polega na powstawaniu pojedynczych atomów tlenu, tzw. singletowego, które powodują uszkodzenia błon komórkowych i zahamowanie syntezy białek i kwasów nukleinowych. Drugi element tego mechanizmu wiąże się z okluzją naczyń mikrokrążenia skórno, konsekwencją czego jest brak możliwości zapatrywania proliferujących komórek w tlen i składniki odżywcze. Terapia fotodynamiczna wywiera wpływ także na układ immunologiczny skóry, a zwłaszcza powoduje uwalnianie przez limfocyty cytokin (IL-1 β , IL-2, TNF- α) [4].

Skuteczność tej metody udowodniono przede wszystkim w leczeniu stanów przednowotworowych skóry, a głównie rogowacenia słonecznego i najczęściej występującego u ludzi raka podstawnokomórkowego skóry. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o jej skuteczności w leczeniu nienowotworowych schorzeń skóry, m.in. wywoływanych przez wirusy [5–8].

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności klinicznej i objawów ubocznych występujących w czasie leczenia metodą fotodynamiczną ALA-PDT chorych z opornymi na inne metody terapii brodawkami zwykłymi, płaskimi i stóp.

Materiał i metody

Terapię fotodynamiczną zastosowano u 16 osób, w tym 13 kobiet i 3 mężczyzn, w wieku 7–70 lat (tab. 1).

U 2 kobiet obserwowano liczne zmiany typu brodawek zwykłych na dłoniach (także okotopaznokciowe), u 1 na palcu ręki i stopie. U 2 innych rozpoznano brodawki płaskie, które u jednej z nich zlokalizowane były na czole, skroni lewej i brodzie, u drugiej na wyprostnej powierzchni podudzia lewego.

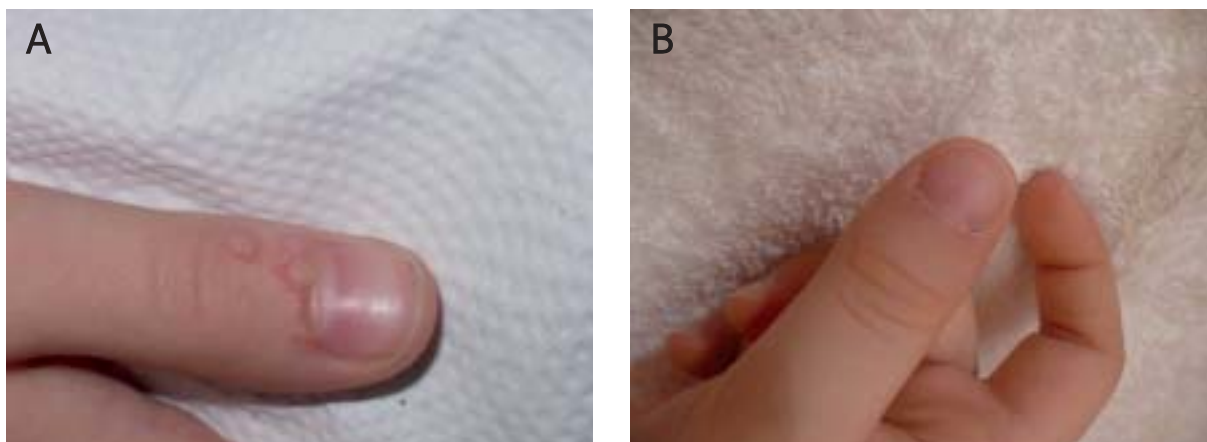
U pozostałych 11 osób na stopach występowały brodawki typu *myrmecia* (u 3 kobiet i 1 mężczyzny) oraz brodawki mozaikowe (u 5 kobiet i 2 mężczyzn).

Zmiany chorobowe trwały od kilku miesięcy do ok. 7 lat (tab. 1). Przed przystąpieniem do terapii fotodynamicznej pacjenci stosowali różne preparaty miejscowe (verrumal, duofilm, aldara) oraz poddawani byli często wielokrotnemu leczeniu zabiegowemu (elektrochirurgii, kriochirurgii, chirurgicznemu usuwaniu zmian) bez spodziewanych efektów klinicznych. U 6 pacjentów nie stosowano wcześniej innego leczenia (1 pacjentka z brodawkami zwykłymi, 1 z brodawkami płaskimi i 4 pacjentów z brodawkami stóp). Ogniska chorobowe miały średnicę od kilku milimetrów (brodawki zwykłe i płaskie) do ok. 5–6 cm (skupiska brodawek typu mozaikowego na stopach). Zmiany były

Tab. 1. Materiał badany

Rozpoznanie	Liczba chorych (n)	Płeć		Wiek [lata] x \pm SD		Czas trwania choroby [mies.] x \pm SD	
		K	M	K	M	K	M
brodawki zwykłe	3	3	–	18,66 \pm 14,57	–	15,66 \pm 12,89	–
brodawki płaskie	2	2	–	23,5 \pm 0,70	–	5,50 \pm 2,12	–
brodawki stóp, w tym:	11	8	3	28,12 \pm 19,64	32 \pm 32,90	30,75 \pm 32,42	8,66 \pm 3,05
• <i>myrmecia</i>	4	3	1				
• mozaikowe	7	5	2				
razem	16	13	3	23,42\pm14,73	32\pm32,90	23,38\pm27,31	8,66\pm3,05

K – kobiety, M – mężczyźni



Ryc. 1. Dziewczynka, lat 7. Brodawki zwykłe okołopaznokciowe. Wywiad 8-miesięczny, bez wcześniejszego leczenia (A). Efekt po 2 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)

mnogie, jedynie w dwóch przypadkach stanowiły one pojedyncze brodawki.

Wszystkich pacjentów bądź ich opiekunów poinformowano o istocie, przebiegu terapii, możliwych objawach ubocznych i przed przystąpieniem do niej wyrazili pisemną zgodę.

Przed przystąpieniem do aplikacji fotouczulacza (15-procentowy kwas 5-aminolewulinowy, ang. *aminolevulinic acid* – ALA) na zmianę chorobową wykonywano mechaniczne usunięcie pokrywającej ją przerostej warstwy rogowej naskórka (łyżeczkowanie, styczne ścinanie skalpelem, powierzchniowe ścieranie), szczególnie w przypadkach brodawek stóp. Procedury przygotowawczej nie stosowano w przypadku brodawek płaskich. Na tak opracowane zmiany i bezpośrednio na brodawki płaskie nakładano środek fotouczulający w postaci maści w opatrunku okluzyjnym (pod folię przyklejoną do skóry plastrami) na 3 godz. przed naświetlaniem.

Ogniska chorobowe naświetlano światłem monochromatycznym o średniej długości 630 nm (lampa Aktelite®) przez 8 min 45 s, z odległości 5–8 cm, wykorzystując średnią energię 37 J/cm².

Standardowo dla każdego pacjenta, bez względu na rodzaj zmian, planowano dwie procedury lecznicze (aplikacja ALA + naświetlanie) w odstępie tygodniowym. Po upływie ok. 3 tyg. od drugiego naświetlania pacjenci zgłaszali się na wizytę kontrolną, podczas której określano ewentualne wskazania do kolejnych zabiegów.

Wyniki

W przypadku brodawek zwykłych 2-krotna terapia dała zadowalający efekt u 1 pacjentki (33,33%) (ryc. 1). U pozostałych 2 konieczne było 3. naświetlanie, które w jednym przypadku doprowadziło do całkowitego ustąpienia zmian, a więc końcowy wynik wyleczeń w tej grupie chorych wyniósł 66,66% (tab. 2.).

U 2 kobiet z brodawkami płaskimi po zastosowaniu 2-krotnego naświetlania nastąpiła całkowita remisja zmian chorobowych (100%) (ryc. 2.).

Remisję zmian zlokalizowanych na stopach po 2-krotnym zabiegu udało się uzyskać tylko w 1 przypadku – mężczyzny z brodawkami typu *myrmecia* (9,09%) (ryc. 3.).

Tab. 2. Wyniki leczenia metodą fotodynamiczną

Rozpoznanie	Liczba leczonych	Liczba chorych w grupach naświetlanych	Liczba naświetlań	Remisja [%]
brodawki zwykłe	3	1	2	33,33
		1	3	33,33
		1	4	33,33
brodawki płaskie	2	2	2	100
brodawki stóp	11	1	2	9,09
		7	3	63,64
		3	4	27,27

Kolejny pacjent wymagał 3. naświetlania w obrębie zmian typu mozaikowego (ryc. 4.). Pozostali potrzebowali dalszego zastosowania terapii w obrębie wszystkich ognisk chorobowych, co dało remisję u 6 z nich (63,64%) (ryc. 5., 6.). Wobec braku efektów po 3-krotnym naświetlaniu u pozostałych 3 osób wykonano kolejne, 4. naświetlanie, co spowodowało ustąpienie wykwitów chorobowych (tab. 2., ryc. 7.–9.).

Bezpośrednio i po pełnym czasie (3 godz.) od aplikacji ALA oraz podczas naświetlania większość pacjentów nie zgłaszała dolegliwości (37,5%). W czasie naświetlań u 4 osób wystąpiło uczucie pieczenia i bolesność skóry, a w 1 przypadku nasilony świąd tej okolicy. U 2 pacjentów zaobserwowano rumień i obrzęk naświetlanej okolicy. Bardziej nasilone objawy bólowe i uczucie pieczenia pojawiły się u chorych ze zmianami typu *myrmecia* na stopach. W tych przypadkach chorzy nie zgłaszali jednak problemów z chodzeniem po przeprowadzonym zabiegu (tab. 3.).

Bezpośrednio po naświetlaniu i w ciągu następnych dni u 2 pacjentek z brodawkami płaskimi wystąpiło przebarwienie skóry, a mężczyzna, który zgłaszał świąd w czasie naświetlania, skarżył się na niego także w ciągu następnych kilku dni. W 2 przypadkach ze względu na duże uczucie gorąca podczas naświetlania konieczne były kilkuminutowe przerwy.

Omówienie

Terapię fotodynamiczną przede wszystkim stosuje się w leczeniu stanów przednowotworowych i nieczerniakowych nowotworów skóry [9]. W piśmiennictwie występują nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania tej metody w leczeniu wirusowych chorób skóry wywoływanych przez wirusy HPV [6, 10–14].

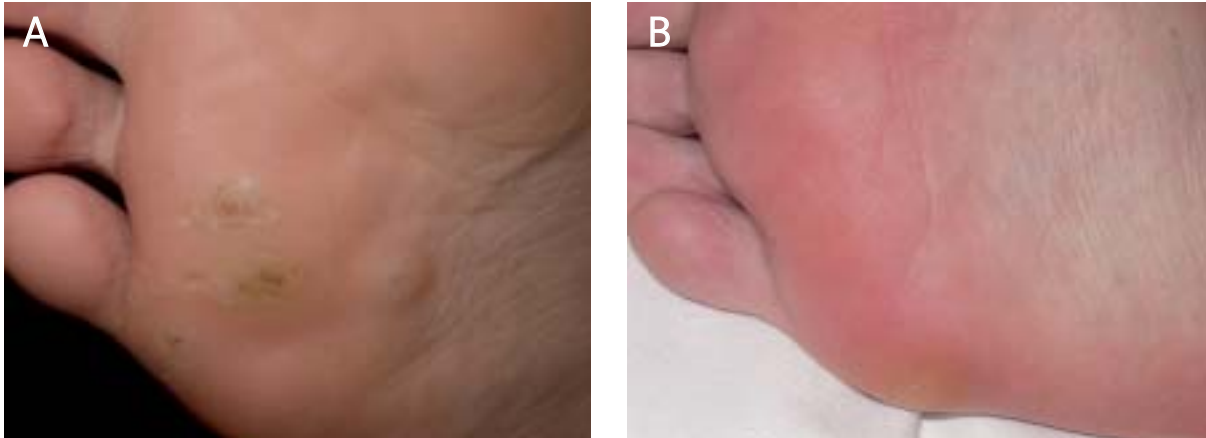
Pierwsze badania kliniczne o zastosowaniu terapii fotodynamicznej w leczeniu brodawek zwykłych przedsta-



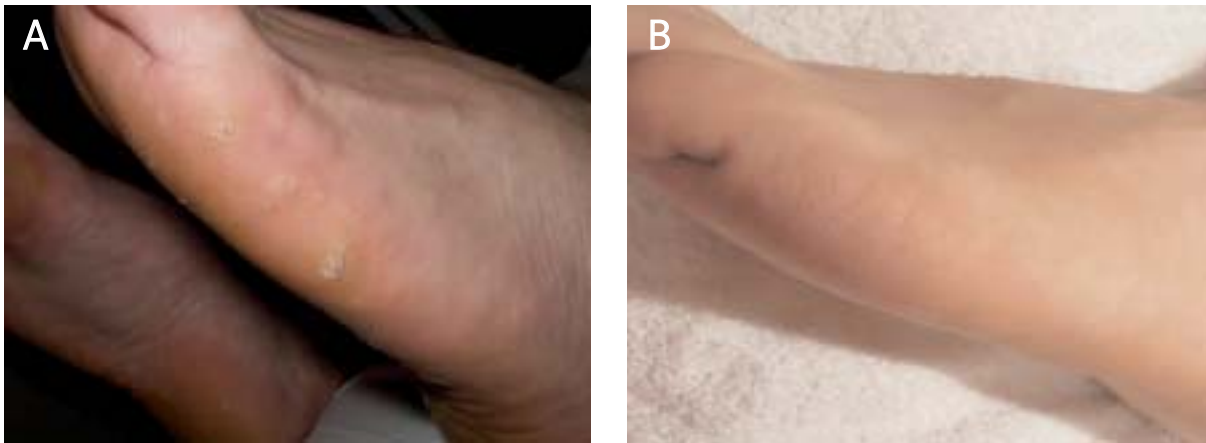
Ryc. 2. Kobieta, lat 24. Brodawki płaskie (A) wywiad półroczy, stosowano preparaty zewnętrzne, odczyn po 1 naświetlaniu i efekt całkowitego ustąpienia zmian po 2 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



Ryc. 3. Mężczyzna, lat 27. Brodawki stóp typu *myrmecia*. Wywiad półroczy, bez wcześniejszego leczenia (A). Efekt po 2 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



Ryc. 4. Chłopiec, lat 14. Brodawki stóp typu mozaikowego. Wywiad roczny, stosowano preparaty zewnętrzne (A). Efekt po 3 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



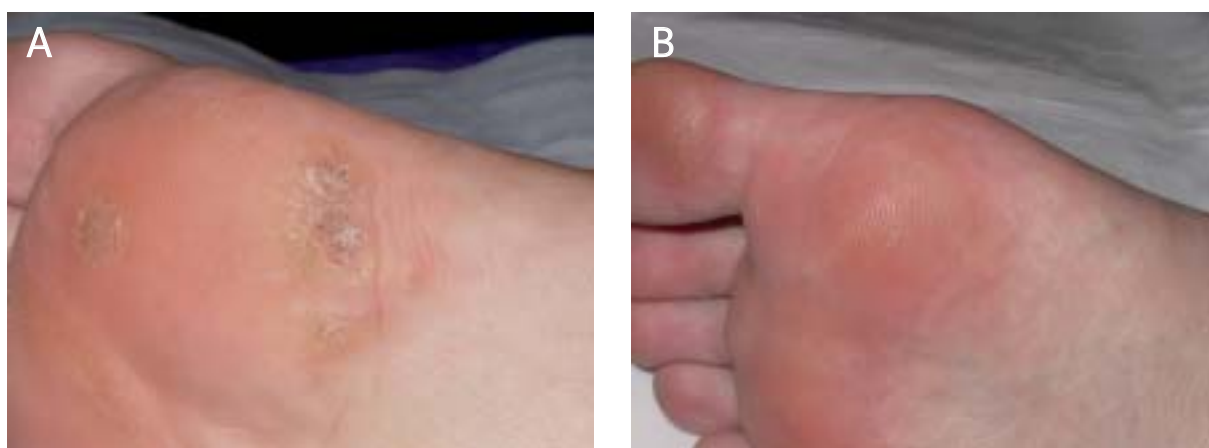
Ryc. 5. Mężczyzna, lat 39. Brodawki stóp typu mozaikowego. Wywiad półroczny, bez wcześniejszego leczenia (A). Efekt po 3 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



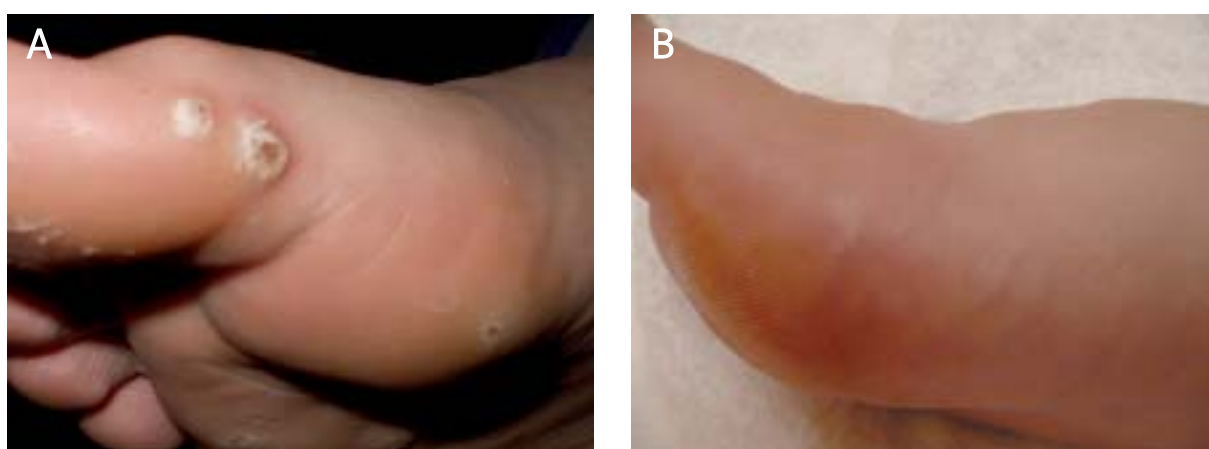
Ryc. 6. Chłopiec, lat 14. Brodawki stóp typu mozaikowego. Wywiad roczny, stosowano preparaty zewnętrzne (A). Efekt po 3 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



Ryc. 7. Mężczyzna, lat 45. Brodawki stóp typu mozaikowego. Wywiad roczny, wcześniej krioterapia bez efektu (A). Wynik leczenia po 4 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



Ryc. 8. Kobieta, lat 27. Brodawki stóp typu *myrmecia*. Wywiad roczny, wcześniej krioterapia (A). Efekt po 4 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)



Ryc. 9. Chłopiec, lat 14. Brodawki stóp typu *myrmecia*. Wywiad roczny, stosowano preparaty zewnętrzne (A). Efekt po 4 naświetlaniach metodą ALA-PDT (B)

Tab. 3. Miejscowe objawy uboczne

Miejscowe objawy uboczne	Podczas naświetlania		Po naświetlaniu	
	n	[%]	n	[%]
brak dolegliwości	6	37,5	13	81,25
ból	4	25	–	–
rumień	2	12,5	–	–
pieczenie	4	25	–	–
przebarwienie	–	–	2	12,5
świąd	1	6,25	1	6,25
obrzęk	2	12,5	–	–

wili Ammann i wsp. [10]. U 6 pacjentów zastosowali 20-procentowy ALA w opatrunku okluzyjnym na 5–6 godz. z następowym naświetlaniem przez 30 min światłem widzialnym emitowanym z projektora przezroczy. Całkowitą remisję zmian uzyskano u 1 pacjenta.

Dalsze badania przyniosły dużo lepsze wyniki. Stender i Wulf [11] zastosowali terapię PDT u 4 pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie za pomocą elektrochirurgii, kriochirurgii oraz naświetlań promieniami X. Po miejscowym zastosowaniu 20-procentowego kremu ALA oraz naświetlaniu niekoherentnym światłem o gęstości 50 J/cm² 12 godz. po aplikacji światłouczulacza uzyskali całkowitą remisję zmian u wszystkich osób.

Smetana i wsp. [12] opisali skuteczną terapię rozsia-nych na dłoniach brodawek zwykłych u pacjenta podda-nego 15 lat wcześniej transplantacji nerki. W tym przy-падку zastosowano 20-procentowy ALA z dodatkiem 2-procentowego DMSO i 2-procentowego EDTA na 4 godz. przed naświetlaniem światłem czerwonym o gęstości 120 J/cm². Dwumetylosulfotlenek miał w tym przypadku zwiększać penetrację ALA w skórze, natomiast EDTA jako chelator żelaza zwiększał gromadzenie się endog-nej protoporfiryny IX.

Schroeter i wsp. [4] przedstawili wstępne wyniki tera-pii fotodynamicznej brodawek okołopaznokciowych. Le-czeniem objęto 20 pacjentów, u których na ogniska cho-robowe aplikowano 20-procentowy ALA w opatrunku okluzyjnym na 3–6 godz. Następnie przeprowadzano na-świetlanie lampą VersaLight[®] o emisji średniej długości fali 580–720 nm. Przerwy między kolejnymi naświetlania-mi wynosiły 2 tyg., a pacjenci wymagali przeprowadzenia 1–13 naświetlań. Całkowitą remisję zmian uzyskano u 90% osób.

Terapia fotodynamiczna okazała się także skuteczną metodą w leczeniu brodawek płaskich. Mizuki i wsp. [15] przedstawili efekty leczenia mnogich zmian tego typu, które nie poddawały się wcześniej stosowanym środkiem zewnętrznym czy krioterapii u 13-letniego chłopca. Na bro-dawki aplikowano 20-procentowy ALA, a po 6 godz. wy-konywano naświetlanie światłem o długości 630–700 nm.

Dwukrotnie przeprowadzone naświetlanie pozwoliło na uzyskanie remisji zmian.

W piśmiennictwie można znaleźć także doniesienia dotyczące zastosowania terapii fotodynamicznej w bro-dawkach płciowych. Ross i wsp. [16] zaprezentowali wy-niki badań nad rozmieszczeniem i kinetyką protoporfiry-ny IX w zmianach typu *condylomata acuminata* oraz w otaczającej zdrowej skórze. W obrębie skóry chorej stwierdzili oni znacząco większą fluorescencję, co może przemawiać za skutecznością tej metody leczniczej.

W badaniu przeprowadzonym w ośrodku autorów wy-kazano, że terapia fotodynamiczna może być skuteczną, alternatywną metodą w leczeniu zakażeń skóry wirusami HPV opornych na inne metody terapeutyczne. Obiecują-ce wydają się być bardzo dobre efekty leczenia uzyskane w przypadkach brodawek płaskich i dobre wyniki leczenia brodawek stóp zarówno typu mozaikowego, jak i *myrmecia*. Istotną przewagą ALA-PDT nad metodami stosowany-mi dotychczas szczególnie w przypadkach brodawek rąk są bardzo dobre efekty kosmetyczne oraz stosunkowo nie-wielkie objawy uboczne, co pozwala zaliczyć tę metodę le-czenia do procedur o bardzo małej inwazyjności.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Ło-dzi w ramach działalności statutowej nr 503-5064-1.

Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Choroby wirusowe. W: Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
- Jabłońska S, Majewski S. Choroby wirusowe skóry. W: Choro-by skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Jabłońska S, Majewski S (red.). PZWL, Warszawa 2006.
- Szepietowski J. Choroby wirusowe. W: Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. Szepietowski J (red.). PZWL, Warszawa 2002.
- Schroeter CA, Kaas L, Waterval JJ, et al. Successful treatment of periungual warts photodynamic therapy: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 1170-4.
- Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 389-413.

6. Stables GI. Photodynamic therapy in dermatology. *J Dermatol Treat* 1999; 10: 213-9.
7. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 140-54.
8. Ceburkov O, Gollnick H. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 568-76.
9. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a works hop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-67.
10. Ammann R, Hunziker T, Braathen LR. Topical photodynamic therapy in verrucae. A pilot study. *Dermatology* 1995; 191: 346-7.
11. Stender IM, Wulf HC. Treatment of recalcitrant verrucae by photodynamic therapy with topical application of delta-aminolaevulinic acid. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 390-3.
12. Smetana Z, Malik Z, Orenstein A, et al. Treatment of viral infections with 5-aminolevulinic acid and light. *Lasers Surg Med* 1997; 21: 351-8.
13. Szeimies RM, Landthaler M, Karrer S. Non-oncologic indications for ALA-PDT. *J Dermatol Treat* 2002; 13 (Suppl 1): S13-8.
14. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 439-51.
15. Mizuki D, Kaneko T, Hanada K. Successful treatment of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1087-8.
16. Ross EV, Romero R, Kollias N, et al. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolaevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Br J Dermatol* 1997; 137: 736-42.