

Journal of Plastic Dermatology

ISSN 2035-0686

Official Journal of the ISPLAD

Vol. 5, n. 3, September-December 2009



ISPLAD

International-Italian Society of Plastic-Aesthetic and Oncologic Dermatology

Randomized trial on the efficacy of two non steroidal drugs in the prevention of skin damage induced by radiotherapy

Elisabetta Garibaldi, Marco Gatti, Marie Paule Gardes, Enrico Raiteri, Elena Delmastro, Cristina Bona, Giuseppe Malinverni, Pietro Gabriele

Clinical evaluation of a nutraceutical containing lycopene, soy isoflavones and vitamin C on the performance and duration of an intradermal filler

Adele Sparavigna

Meccanismo d'azione della tossina botulinica sul sistema nervoso centrale, dopo iniezione intramuscolo

Matteo Caleo

Infezioni cutanee: trattamento con acido fusidico/fusidato di sodio e con l'associazione acido fusidico-triamcinolone benetonide

Antonino Di Pietro, Pietro Cazzola

Mousse con tioconazolo 0,25% (TrosiDS®) come coadiuvante nella riduzione degli inestetismi cutanei della dermatite seborroica

Giammaria Giuliani, Carolina Bussoletti, Alessandra D'Amore, Leonardo Celleno

La terapia fotodinamica nel trattamento delle verruche volgari

Fiorella Bini

Studio prospettico a sei mesi sugli effetti di un prodotto topico in lozione e shampoo a base di timo-peptidi di sintesi a basso peso molecolare nel telogen effluvium cronico e nell'AGA iniziale della donna

Donne Dermatologhe Italia - DDI

La balneoterapia termale: applicazioni dermatologiche

Steven Paul Nisticò, Massimo Gabellini, Rosita Saraceno, Caterina Schipani, Sergio Chimenti

Efficacia di una maschera di torba e acqua termale salsobromoiodica nel trattamento della dermatite seborroica del viso

Christian Pedrinazzi, Santa Andreoli, Elisa Battistini, Maria Letizia D'Errigo, Cesarina Gregotti, Plinio Richelmi

Il progetto "Amor di Pelle 2009"

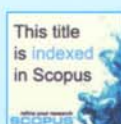
Antonino Di Pietro

Resveratrolo: review delle proprietà farmacologiche e salutistiche

Maria Bucci, Andrea Fratter

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale
45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

Indexed in: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE



La terapia fotodinamica nel trattamento delle verruche volgari

Fiorella Bini

SUMMARY

Photodynamic therapy in the treatment of vulgar warts

Current therapies for vulgar warts are not completely successful: treatment failures and high rate of recurrence are frequently seen. Photodynamic therapy has been suggested as a possible alternative treatment modality.

In fact ALA-PDT has virucidal properties and ALA-induced PpIX accumulates selectively in proliferating infected cells. Besides ALA-PDT destroys subclinical virus-shedding areas, reducing the high rate of recurrence.

37 patients with vulgar warts were treated with 10% ALA-PDT after keratolysis of the warts to increase cutaneous penetration of ALA. The treatment was successful: after 1-4 treatments complete remission and no further recurrences were observed in 94% of patients.

KEY WORDS: Topical photodynamic therapy, Vulgar warts, HPV



Fiorella Bini

Introduzione

L'agente eziologico delle verruche è l'HPV, un virus a DNA con tropismo per l'epitelio squamoso.

Le infezioni da HPV sono molto frequenti: vi è un grande numero di HPV ampiamente diffusi in tutto il mondo e con notevole capacità infettante. Si manifestano con diverse varietà di verruche: periungueali, plantari, plane, genitali, mucose.

Il trattamento è difficile e spesso frustrante con la maggior parte delle terapie tradizionali: crioterapia, ablazione con laser o radiofrequenza, escissione chirurgica, applicazione di citostatici (podofillina, 5 fluorouracile), immunoterapici (imiquimod) o sostanze cheratolitiche accompagnata al coarettage.

Nessuno di questi trattamenti è completamente soddisfacente per i frequenti insuccessi terapeutici e per la molteplicità delle recidive locali.

La terapia fotodinamica cutanea (TFDc) si pone come una modalità terapeutica innovativa per le lesioni da HPV.

La TFDc è un trattamento non invasivo che utilizza l'applicazione di un fotosensibilizzante (FS) e la sua successiva attivazione da parte di una

luce ad una specifica lunghezza d'onda. La produzione di specie reattive dell'ossigeno determina apoptosi e/o necrosi selettiva delle cellule neoplastiche o comunque patologiche.

Dopo l'iniziale utilizzo per la terapia delle cheratosi attiniche, dell'epitelioma basocellulare, del morbo di Bowen, l'accresciuta esperienza nella reazione fotodinamica ha espanso la rosa delle applicazioni ad un sempre maggior numero di patologie, oncologiche e non, infiammatorie e infettive.

L'attività fotodinamica di composti chimici contro microrganismi fu pubblicata più di cento anni fa: nel 1900 Oskar Raab osservò la tossicità del cloridrato di acridina su colonie di *Paramecium caudatum* dopo esposizione alla luce. Oggi conosciamo l'attività antibatterica della TFD sui Gram+ e sui Gram- antibiotico resistenti¹. Vi sono studi molto promettenti su micosi e leishmaniosi.

Negli ultimi anni si è consolidato anche l'utilizzo della TFDc nei confronti del virus.

Il blu di metilene viene utilizzato in numerosi centri trasfusionali europei per la fotodecontaminazione del plasma e si è dimostrato partico-

larmente efficace per la inattivazione del virus HIV². I meccanismi con cui la TFD esercita la sua azione antivirale sono molteplici.

A carico del virus la TFD determina perossidazione dei lipidi dell'envelope, degradazione delle proteine del capside, ossidazione e cross-linking di enzimi virali, fra cui la trascrittasi inversa, e delle basi di DNA e RNA virali. Ne conseguono perdita della capacità infettante ed inibizione della replicazione virale³.

Nelle cellule infettate l'azione fotodinamica determina inibizione dell'assemblamento dei ribosomi e ossidazione delle basi nucleotidiche: ne deriva blocco dell'attività cellulare e conseguentemente inibizione della replicazione virale^{4,5}.

La TFDc interviene anche con altri meccanismi^{6,7}: l'accumulo di PpIX nelle cellule parassitate determina, dopo esposizione alla luce, distruzione cellulare per necrosi o apoptosi.

Inoltre si attiva il sistema immunitario: infatti la flogosi indotta dalla TFDc favorirebbe l'azione delle citochine capaci di immunomodulare l'attacco alle particelle virali.

Infine i processi di degenerazione microvasale determinati dal processo fotodinamico contribuiscono alla distruzione delle lesioni.

I primi studi su TFDc e verruche risalgono agli anni '70 ma non hanno dato risultati incoraggianti (Stahl *et al.* 1979; Viein *et al.* 1977).

A partire dagli anni '90 molteplici studi clinici hanno valutato l'efficacia della TFDc con 5-ALA su verruche cutanee e genitali⁸⁻¹⁵ e piane (Mizuki *D et al.* 2003).

I risultati di questi primi lavori tuttavia non sono completamente soddisfacenti; solo in una parte dei pazienti trattati si è rilevata la remissione delle lesioni⁸.

Il fallimento è presumibilmente legato alla scarsa penetrazione dell'ALA a causa della ipercheratosi che accompagna le verruche volgari.

L'utilizzo di sostanze che incrementano la penetrazione del FS (EDTA 2% e DMSO 2%)⁹ o la cheratolisi delle verruche preliminare alla TFDc con ALA 20% hanno consentito la remissione completa in una percentuale nettamente più elevata e in assenza di recidive¹⁰.

I cheratinociti contenenti il virus sono localizzati negli strati più superficiali dell'epidermide, entro lo strato granuloso. Tuttavia le verruche sono lesioni spese, quindi è indispensabile l'utilizzo preliminare di sostanze cheratolitiche (urea, ac. salicilico) e di un adeguato coartaggio per ridurre lo spessore e consentire al foto-

sensibilizzante e alla luce di raggiungere i cheratinociti infetti^{16, 17}.

In letteratura non sono segnalati effetti collaterali degni di nota^{18, 19}. L'unico evento avverso è il dolore: uno studio ha evidenziato in 1/5 dei pazienti dolore intenso che compariva durante l'illuminazione e in qualche soggetto poteva protrarsi fino a 30 ore²⁰. In alcuni casi è stato segnalato l'abbandono del trattamento o l'impiego di un anestetico¹⁰, secondo altre esperienze invece è riferita un'eccellente tollerabilità al trattamento²¹.

Scopo dello studio

Alla luce dei dati riportati in letteratura, abbiamo eseguito questo studio per valutare l'efficacia e la tollerabilità della TFDc in pazienti affetti da verruche cutanee.

Materiali e metodi

Abbiamo trattato 37 soggetti, maschi e femmine, di età compresa fra 7 e 57 anni, che presentavano verruche volgari (singole o multiple), plantari, piane del volto (Tabella 1).

L'anamnesi non evidenziava patologie in atto o pregresse degne di nota né terapie farmacologiche che potessero interferire col trattamento o con la patologia virale.

In alcuni casi le lesioni erano state trattate in precedenza con varie metodiche (ablazione con laser o radiofrequenza, cheratolitici topici) che tuttavia non ne avevano determinato la scomparsa. Sono state fornite accurate informazioni circa la metodica e raccolto il consenso del paziente o dei genitori nel caso di minorenni. Le lesioni sono state fotografate prima e dopo il termine del trattamento. Il semplice controllo clinico è stato ripetuto a 6 e, ove possibile, a 12 mesi.

Tabella 1.

Pazienti trattati per verruche = 37	
Mani	11
Piedi	15
Piane del volto	3
Cutanee	3
Ungueali	5

Tutte le lesioni sono state sottoposte a trattamento domiciliare con cheratolitici nelle due settimane precedenti e a curettage in ambulatorio per ridurre l'ostacolo alla penetrazione del FS e della luce ad opera della ipercheratosi. È stata dedicata molta attenzione a questa fase in quanto i dati riportati in letteratura correlavano il buon esito del trattamento ad una accurata preparazione della lesione.

Sono stati utilizzati: per le verruche piane una soluzione micropeeling a base di ac. salicilico e glicolico da applicare per tocature 1-2 volte al di.

Le verruche volgari e plantari sono state decapate con una crema al 50% di urea e curettage preliminare al trattamento. In caso di ipercheratosi particolarmente evidente o resistente è stato eseguito un debulking con laser o radiofrequenza previa applicazione di una crema anestetica.

Sulla cute detersa ed asciutta è stato applicato il FS: 5-ALA al 10% per 2 ore per le verruche piane del volto, per gli altri distretti corporei è stato utilizzato 5-ALA al 10% per un tempo variabile dalle 5 ore alla modalità over-night. Questa diversità nel tempo di applicazione era correlata con la sede anatomica (per il volto sono stati scelti intervalli più brevi, per le zone palmo-plantari i tempi più lunghi) e col tipo di lesione (ad un maggior spessore corrispondeva un tempo di applicazione maggiore).

Terminato il tempo di contatto, si procedeva alla rimozione del FS con garza umida e alla fotodiagnosi con una sorgente luminosa ad emissione nella banda del blu di circa 405 nm che evidenziava la fluorescenza rosa fucsia dell'area patologica. Quindi si illuminava con una sorgente luminosa a diodi con lunghezza d'onda di 630 nm (PDT-CLD 100, EPEM s.r.l.); veniva erogata una fluenza compresa fra 100/cm² (se veniva trattato il volto) e 180/cm² (per le altre sedi).

La fotodiagnosi di controllo dimostrava la totale scomparsa della fluorescenza rosa fucsia, indice della completa metabolizzazione del FS. Durante il trattamento in alcuni casi è stato necessario raffreddare con un ventilatore o spruzzando acqua termale per lenire il fastidio procurato dall'azione della luce e interrompere momentaneamente l'illuminazione.

Il paziente veniva quindi medicato con una crema lenitiva e poteva lasciare immediatamente lo studio. Se la cute trattata era fotoesposta, nei giorni successivi veniva raccomandata l'ap-

plicazione di una crema solare a schermo totale. Non erano richieste altre medicazioni. Il trattamento veniva ripetuto ogni 2-3 settimane fino alla totale scomparsa delle lesioni.

Risultati

In 35 dei 37 soggetti trattati (94%) si è osservata la completa scomparsa delle verruche cutanee e l'assenza di recidive.

Il numero di applicazioni effettuate è variato da 1 a 4; è stata sufficiente 1 seduta in 5 pazienti, sono state necessarie 2 sedute in 11 casi, 3 sedute in 12, 4 sedute in 7 casi.

Due soggetti, entrambi affetti da verruche plantari multiple, hanno risposto parzialmente: in un caso è residua una lesione, presumibilmente per mancanza di una adeguata verifica post trattamento (il paziente non si è presentato al controllo successivo alla seconda ed ultima seduta). L'altro paziente presentava una ipercheratosi particolarmente accentuata e la cheratolisi preliminare non era stata efficace a causa della sede problematica delle lesioni (verruche multiple a livello della superficie plantare delle dita dei piedi).

Nella quasi totalità dei pazienti dopo il primo trattamento si apprezzava una sensibile riduzione del diametro e della profondità delle verruche più grandi mentre quelle più piccole regredivano completamente.

In nessun caso sono residui esiti cicatriziali. Non si sono verificati effetti collaterali significativi, né disagi post trattamento e i pazienti hanno potuto riprendere senza difficoltà le loro abitudini quotidiane. L'unico evento avverso è stato il dolore durante l'irraggiamento, del resto ampiamente descritto in letteratura.

Nel nostro studio è stata riscontrata una notevole variabilità della sintomatologia dolorosa, sia individuale che in base alla localizzazione delle lesioni.

Per il trattamento delle verruche piane del volto e per le verruche volgari degli arti inferiori non è stato segnalato nessun fastidio se non una moderata sensazione di calore. Le sedi palmo-plantari e le dita sono state gravate da una maggiore dolorabilità durante l'irraggiamento, specialmente al primo trattamento. Il raffreddamento della cute con uno spray di acqua termale refrigerata, l'utilizzo di un ventilatore insieme all'illuminazione in modalità di pausa hanno reso possibile il completamento della terapia.



*Verruca periungueale
prima e dopo 1 seduta di TFDc.*



Verruca del pollice prima e dopo 3 sedute.



Verruche del 3°, 4° e 5° dito, prima e dopo 2 sedute.



18 verruche plantari: prima e dopo 3 sedute.



Verruca del 3° dito prima e dopo 1 seduta.



Verruche piane della fronte, prima e dopo 2 applicazioni.

In tre soggetti (affetti da lesioni periungueali, al dorso del piede, alle dita della mano) il dolore si è protratto per alcune ore mentre in un caso (verruca plantare di grandi dimensioni a livello della prima articolazione metatarsofalangea) è stata riferita una sintomatologia particolarmente intensa con dolore trafittivo irradiato anche alla gamba e perdurato per tutta la notte.

In tutti gli altri pazienti il dolore scompariva col termine dell'irraggiamento. In nessun caso si è comunque verificato l'abbandono della terapia.

Discussione

Dopo la messa a punto dell'attuale protocollo terapeutico, che prevede l'accurata rimozione della ipercheratosi associata alle verruche, la TFDc si è dimostrata altamente competitiva nei confronti dei trattamenti tradizionali delle lesioni HPV correlate.

Il successo della terapia nel 94% dei casi trattati, l'assenza di recidive e di cicatrici residue ne

rappresentano gli elementi salienti. Un follow-up più lungo e una casistica più ampia ci consentiranno di confermare o meno questi risultati preliminari.

Gli svantaggi di questa terapia sono legati alla necessità di una accurata preparazione delle lesioni, al tempo di applicazione del FS, solitamente lungo e al dolore durante l'irraggiamento, del resto controllabile con alcune piccole strategie (raffreddamento, pausa).

I vantaggi della TFDc nel trattamento delle verruche cutanee sono riportati in Tabella 2 e sono ormai ben noti e comuni a tutti i quadri patologici che si avvalgono di questa metodica terapeutica. Ma vi sono alcune situazioni che rappresentano i punti di forza del trattamento fotodinamico delle lesioni da HPV:

- in caso di lesioni numerose e/o molto estese;
- in sedi problematiche o esteticamente rilevanti;
- se le lesioni sono resistenti ai consueti trattamenti;
- nei bambini o in soggetti problematici;
- nei pazienti immunocompromessi (trapiantati, HIV/AIDS, ecc.).

Il trattamento delle verruche volgari è spesso difficile e talora frustrante: non esistono mezzi per eliminare il virus in quanto tale e pertanto le tecniche di trattamento in uso mirano a distruggere le lesioni.

Confrontata con le metodiche tradizionali, la TFDc rappresenta un approccio terapeutico vantaggioso ed efficace per il trattamento delle affezioni da HPV grazie alle sue attività citotossica selettiva, antivirale ed immunomodulante. Infatti non solo sarebbe in grado di distruggere selettivamente le cellule infettate, ma unirebbe la capacità di inattivare i virus a quella di stimolare la risposta immunitaria dell'organismo ospite. Inoltre il trattamento non è gravato da esiti cicatriziali, in quanto la cute sana non è danneggiata.

L'altro problema del trattamento delle lesioni da HPV è rappresentato dalla frequenza delle recidive, dovute soprattutto alla presenza di virus latenti.

Con la TFDc l'accumulo di FS si verifica in tutte le cellule infette, non solo nelle lesioni clinicamente evidenti ma anche nella cute apparentemente indenne anche se già contagiata, realizzando una bonifica di tutta la zona trattata. Pertanto la TFDc oltre a rappresentare un'efficace alternativa terapeutica per il trattamento delle verruche volgari, sarebbe anche in grado di attuare una prevenzione delle recidive.

Bibliografia

1. McKenna K. Antimicrobial photodynamic therapy. *Jour Dermatolog Treatment* 2004; 15:256-69.
2. Lambrecht, B., Norley, S. G., Kurth, R. & Mohr, H. Rapid inactivation of HIV-1 in single donor preparations of human fresh frozen plasma by methylene blue/light treatment. *Biologicals* 1994; 22:227-31.
3. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chem* 1998; 42:13-28.
4. Harris F, Chatfield LK, Phoenix DA. Phenothiazinium based photosensitisers-photodynamic agents with a multiplicity of cellular targets and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2005; 6:615-27.
5. Wainwright M. Photoinactivation of viruses-Photochem Photobiol Sci 2004; 3:406-11.
6. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic Therapy with 5-ALA or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomized double-blind trial. *Lancet* 2000; 355:963-6.
7. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Kren M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and

Tabella 2.

Vantaggi della TFDc.

Efficacia
Sicurezza
Assenza di invasività
Nessuna limitazione dovuta ad età e condizioni generali
Ottima tollerabilità
Facilità d'impiego
Effetti collaterali modesti
Ripetibilità delle applicazioni senza perdita di efficacia
Azione selettiva
Non necessita di anestesia preliminare
Non necessita di medicazioni post-trattamento
Il paziente può tornare immediatamente alle sue attività abituali
Tempi di guarigione rapidi
Assenza di cicatrici residue

viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001; 61:192-6.

8. Ammann R, Hunziker T, Braathen LR, Topycal Photodynamic therapy in verrucae, a pilot study. *Dermatology* 1995; 191:346-7.

9. Smetana Z, Malik Z, Orenstein A, et al. Treatment of viral infections with 5-aminolaevulinic acid and light. *Lasers Surg Med* 1997; 21:351-8.

10. Stender IM, Lock-Anderson J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:154-9.

11. Fabbribroni G, Costanzo M, Riccardo A et al. Photodynamic therapy with topical aminolaevulinic acid for the treatment of plantar warts. *J Photochem Photobiol B* 2001; 61:30-4.

12. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolaevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002; 30:273-9.

13. Stefanaki IM, Georgiu S, Themelis GC, Vazgiouraki EM, Tosca AD. In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2003; 149:972-6.

14. Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillmanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2004; 151:880-5.

15. Herzinger T, Wienecke R, Weisenseel P, Borelli C, Berking C, Degitz K. Photodynamic therapy of genital condylomata in men. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:51-3.
16. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic Therapy with 5 ALA or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomized double-blind trial. *Lancet* 2000; 355:963-6.
17. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001; 61:192-6.
18. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; 159:1245-1266.
19. Babilas P, Landthaler M, Szejmies R-M. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006; 16:340-8.
20. Stender IM, Borghjerg FM, Villumsen J, Lock-Andersen J, Wulf HC. Pain induced by photodynamic therapy of warts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22:304-9.
21. Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Juàen P. photodynamic therapy: new indications. *Actas Dermosifil.* 2007; 98:377-95