



© Copyright by Poznan University of Medical Sciences, Poland

REVIEW PAPER WITH CASE STUDY

The possibility of reactivation of herpes simplex virus as a result of photodynamic therapy – case report

JoFA

PRACA POGLĄDOWA ZE STUDIUM PRZYPADKU

Możliwość reaktywacji wirusa opryszczki zwykłej na skutek terapii fotodynamicznej – opis przypadku

Marta Szymoniak-Lipska¹, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska¹, Paweł Pazdrowski², Ryszard Zaba³, Zygmunt Adamski¹, Adriana Polańska^{3*}

¹ Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

² Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³ Department of Dermatology and Venereology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

¹ Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/jofa.17>

* **Corresponding author / Osoba do kontaktu**

phone/tel.: +48618691106, e-mail: adriana-polanska@wp.pl

ABSTRACT

Actinic keratosis (AK) is a common disorder, presented with scaly, erythematous lesions associated with chronic exposure to ultraviolet (UV) radiation and possible transforming into an invasive squamous cell carcinoma. Photodynamic Therapy (PDT) is one of non-invasive methods of treatment AK. We report the case of a 61-year-old female patient with AK treated with PDT in whom erythema and pustules with concomitant elevated body temperature were observed, what might indicate on reactivation of herpes simplex virus (HSV) infection.

Keywords: photodynamic therapy, herpes simplex virus, actinic keratosis.

STRESZCZENIE

Rogowacenie słoneczne (actinic keratosis-AK) jest częstym zaburzeniem, które charakteryzuje się występowaniem łuszczących się, rumieniowych zmian skórnych związanych z przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV) i może przekształcić się w inwazyjnego raka płaskonabłonkowego. Terapia fotodynamiczna (photodynamic therapy – PDT) jest jedną z nieinwazyjnych metod leczenia AK. Przedstawiamy przypadek 61-letniej pacjentki z AK leczonej PDT, u której obserwowano wystąpienie zmian rumieniowo-krostkowych na nosie z towarzyszącym stanem podgorączkowym, co mogło wskazywać na reaktywację zakażenia wirusem opryszczki pospolitej (HSV).

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, wirus opryszczki pospolitej, rogowacenie słoneczne.

Introduction

Actinic keratosis (AK) is a common disease that develops on the basis of sun damaged skin and which, if untreated, is a potential factor for the development of invasive squamous cell carcinoma. It is characterized by the occurrence of single or multiple hyperkeratotic, yellowish crusts on the sun exposed sites. After the removal of crusts, erythematous eruptions were visible, sometimes with a tendency to bleed. In dermatological practice, various modes of AK treatment are used, including the photodynamic therapy (PDT).

Aim

The aim of this paper is to present a case of a PDT-treated patient due to AK, in whom the reactivation of herpes simplex virus (HSV) was observed at the treatment site.

Case report

A 61-year-old patient came to the Outpatient Clinic of the Dermatological Department in Poznan due to erythematous lesions covered with scales located on the skin on the dorsum of the nose, which appeared about 2 years ago. Based on the physical and dermoscopic examination (keratin plugs were observed within the follicular units with the appearance of strawberry pattern), AK was diagnosed. For 3 months the patient was treated with a gel containing 3% diclofenac suspended in hyaluronic acid, without any improvement in the dermatological condition during the next 6 months of observation. Therefore, treatment with PDT has been proposed. Self-adhesive, 5-aminolevulinic acid (ALA) was applied for a period of 4 h (according to the manufacturer's instructions), and then the application field was illuminated for 6 min with a red light with a length of 630 (+/- 3) nm. During the procedure the patient did not report any discomfort. After the irradiation, photoprotection was recommended, including the use of a cream with a filter with the highest sun protection factor (against UVB-SPF 50+ and UVA-PPD 42) every 2-4 hours and avoiding exposure to solar radiation.

The patient reported again on the 7th day after the procedure due to general weakness, malaise, headache and subfebrile state. These symptoms appeared on the second and

Wprowadzenie

Rogowacenie słoneczne (actinic keratosis, AK) jest częstą jednostką chorobową, która rozwija się na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni ultrafioletowych i która nieleczona stanowi potencjalny czynnik rozwoju inwazyjnego raka płaskonabłonkowego. Charakteryzuje się występowaniem w miejscach odsłoniętych pojedynczych lub mnogich hiperkeratocycznych, żółtych nawarstwień, po usunięciu których uwidaczniają się rumieniowe wykwity, niekiedy z tendencją do krwawienia. W praktyce dermatologicznej istnieją różne formy leczenia AK, w tym zastosowanie znajduje terapia fotodynamiczna (photodynamic therapy, PDT).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie przypadku chorej leczonej PDT z powodu AK, u której obserwowano reaktywację wirusa opryszczki zwykłej (Herpes Simplex Virus, HSV) w miejscu leczenia.

Opis przypadku

61-letnia pacjentka zgłosiła się do Poradni Przyklinicznej Kliniki Dermatologii w Poznaniu z powodu zmian rumieniowych pokrytych łuską zlokalizowanych na skórze grzbietu nosa, których pojawienie się chora zaobserwowała około 2 lata temu. Na podstawie badania przedmiotowego i dermoskopowego (obserwowano czopy keratynowe w obrębie jednostek mieszkowych o wyglądzie nasion truskawki) rozpoznano AK. U chorej wdrożono leczenie za pomocą żelu zawierającego 3% diklofenak zawieszony w kwasie hialuronowym przez 3 miesiące, nie uzyskując poprawy stanu dermatologicznego w ciągu kolejnych 6 miesięcy obserwacji. Zaproponowano zatem leczenie za pomocą terapii fotodynamicznej. Kwas 5-aminolewulinowy (ALA) aplikowano w postaci plastra na zmianę na okres 4 godzin (zgodnie z zaleceniami producenta), a następnie naświetlano pole aplikacji przez 6 min światłem czerwonym o długość 630 (+/- 3) nm. W trakcie zabiegu pacjentka nie zgłaszała dolegliwości. Po naświetlaniu zalecono ścisłą fotoprotekcję, w tym stosowanie kremu z filtrem o najwyższym wskaźniku ochrony przeciwslonecznej (przeciw UVB-SPF 50+ i UVA-PPD 42) co 2-4 godzin oraz unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

third postoperative day and were accompanied by the presence of vesicular and pustular lesions (patient's own photograph, **Figure 1**). In addition, the patient complained about burning and pulsing sensations in the previously treated area. On the day of consultation in the area subjected to PDT, erythema and erosions covered with crusts were present (**Figure 2**). In the past, the patient experienced occasional episodes of herpes labialis. Based on the history and clinical picture, the reactivation of HSV infection was diagnosed. Implemented acyclovir therapy (orally, at a dose of 800 mg five times per day) and fusidic acid (topically, twice daily) and continued photoprotection, resulting in a gradual improvement of the dermatological state (**Figure 3**).

Discussion

Photodynamic therapy is one of the recommended options for the AK treatment [1]. Its action is

Pacjentka zgłosiła się ponownie w 7. dobie po zabiegu z powodu wystąpienia ogólnego osłabienia, rozbicia, bólu głowy, a także stanu podgorączkowego. Objawy te chora zaobserwowała w 2. i 3. dobie po zabiegu i towarzyszyła im obecność zmian o typie pęcherzyków i krost (fotografia własna pacjentki, **Rycina 1**). Dodatkowo pacjentka skarżyła się na pieczenie i uczucia pulsowania w obszarze objętym uprzednio leczeniem. W dniu konsultacji w miejscu poddanym PDT obecny był rumień i nadżerki pokryte strupem (**Rycina 2**). W przeszłości u pacjentki występowały sporadyczne epizody opryszczki wargowej. Na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego rozpoznano reaktywację zakażenia HSV. Wdrożono leczenie acyklowirem (doustnie, w dawce pięć razy dziennie 800 mg) i kwasem fusydowym (miejscowo, dwa razy dziennie) oraz kontynuowano fotoprotekcję, uzyskując stopniową poprawę stanu dermatologicznego (**Rycina 3**).



▲ **Figure 1.** Vesiculo-pustular lesions on the erythematous base on the skin on the dorsum of the nose second day after photodynamic therapy

▲ **Rycina 1.** Zmiany pęcherzykowo-krostkowe na rumieniowym podłożu na skórze grzbietu nosa w drugiej dobie po terapii fotodynamicznej



▲ **Figure 2.** Erosive lesions covered with crusts (coated with cream with a filter) on the 7th day after photodynamic therapy

▲ **Rycina 2.** Zmiany nadżerkowe pokryte strupem (pokryte kremem z filtrem) w 7 dobie po terapii fotodynamicznej



▲ **Figure 3.** Erythematous lesion in the nasal area after about 2 months of photodynamic therapy

▲ **Rycina 3.** Zmiana rumieniowa w okolicy nosa po ok. 2 miesiącach terapii fotodynamicznej

based on the induction of a phototoxic reaction that can be carried out by using locally applied photosensitizers, such as a prodrug – 5-ALA. *In vivo*, ALA is converted to photoactive protoporphyrin IX (PPIX). PPIX accumulates in cells affected by AK. Under the influence of red light, reactive oxygen species (ROS) are formed, including singlet oxygen, which in turn leads to apoptosis and cell necrosis.

Local side effects are often observed and may affect almost every patient (they occur in 99% of treated patients). These are most frequently (more often than one person in ten) pain, erythema, irritation, crusts. The blisters, erosion, discoloration or skin burn may occur more often than one person in one hundred [2].

There are numerous reports on the use of PDT in the treatment of recurrent HSV using various photosensitizers, including ALA [3], but also orthoquin [4], methylene blue [5]. In addition, *in vitro* studies using photodiazine as photosensitizing substance [6], indicated a possible antiviral effect of PDT.

Due to the immunomodulatory effect of photodynamic therapy, infections are relatively rare. Single cases of reactivation of HSV infection under the influence of photodynamic therapy have been described in the literature. Nobbet et. al. describe an 81-year-old patient treated with PDT using ALA due to AK, who on the second day after treatment showed well defined erythema of the skin, with pustules, erosions and crusts. The inflammatory lesions were limited to the exact area subjected to PDT. A swab from pustules and erosion was subjected to a PCR test demonstrating the presence of HSV-1. In microbiological culture, no pathological flora was observed. The patient was advised to take 500 mg of valaciclovir twice a day orally for 5 days and to use fusidic acid topically. The infectious lesions cured after two weeks. At subsequent PDT sessions, the patient was treated with antiviral prophylaxis (valaciclovir in a dose of 500 mg twice a day orally one day before, on the PDT day and 3 days after the procedure) with good tolerance, without re-episodes of herpes in the area undergoing PDT [7].

The literature also describes HSV-induced keratitis after PDT using verteporphyrin, which was used to treat corneal neovascularization [8].

The case we described can be an example of reactivation of HSV virus under the influence of PDT. In the present case, the viral etiology of the described skin lesions was not confirmed by PCR. The viral background of observed skin

Dyskusja

Terapia fotodynamiczna jest jedną z rekomendowanych opcji leczenia AK [1]. Jej działanie opiera się na wywoływaniu reakcji fototoksycznej, do przeprowadzenia której mogą być wykorzystane miejscowo aplikowane fotouczulacze, takie jak prolek- kwas 5-ALA. ALA *in vivo* ulega przemianie do fotoaktywnej protoporfiryny IX (PPIX). PPIX kumuluje się w komórkach objętych AK. Pod wpływem światła czerwonego dochodzi do powstawania wolnych form tlenu (ROS), w tym tlenu singletowego, co z kolei prowadzi do apoptozy i martwicy komórek.

Miejscowe działania niepożądane są często obserwowane i mogą dotyczyć niemal każdego pacjenta (występują u 99% leczonych). Są to najczęściej (częściej niż u jednej osoby na dziesięć) ból, rumień, podrażnienie, strup. Częściej niż u jednej osoby na sto wystąpić mogą pęcherze, nadżerki, przebarwienie czy oparzenie skóry [2].

Istnieją liczne doniesienia dotyczące zastosowania PDT w leczeniu HSV nawrotowej z wykorzystaniem różnych fotouczulaczy, w tym ALA [3], ale także orthoquinu [4], błękitu metylenowego [5]. Ponadto badania *in vitro* z wykorzystaniem jako substancji fotouczulającej fotodiazyny [6], wskazywały na możliwe działanie przeciwwirusowe PDT.

Z uwagi na immunomodulujące działanie terapii fotodynamicznej infekcje występują stosunkowo rzadko. W literaturze opisywane są pojedyncze przypadki reaktywacji zakażenia HSV pod wpływem terapii fotodynamicznej.

Nobbet i wsp., opisują 81-letniego pacjenta leczonego za pomocą PDT z wykorzystaniem ALA z powodu AK, u którego w drugiej dobie po leczeniu wystąpiło zaczerwienienie skóry z ostroodgraniczonym rumieniem, z krostami, nadżerkami i strupem. Zmiany zapalne ograniczone były dokładnie do miejsca poddanego PDT. Wymaz z krost oraz z nadżerki poddano badaniu PCR wykazując obecność HSV-1. W posiewie bakteriologicznym ze zmian nie obserwowano flory patologicznej. Pacjentowi zalecono przyjmowanie 500 mg walacyklowiru dwa razy dziennie doustnie przez 5 dni oraz miejscowo stosowanie kwasu fusydowego. Zmiany infekcyjne ustąpiły po dwóch tygodniach. Przy kolejnych sesjach PDT u pacjenta stosowano profilaktykę przeciwwirusową (walacyklowir w dawce 500 mg dwa razy dziennie doustnie 1 dzień przed, w dzień PDT oraz 3 dni po zabiegu) z dobrą tolerancją, bez ponow-

lesions was indicated by general symptoms, the nature of skin lesions and the resolution of symptoms under the influence of aciclovir therapy. Therefore, it seems reasonable to consider the implementation of preoperative antiviral prophylaxis in patients undergoing PDT, as well as for other forms of phototherapy [9].

nych epizodów opryszczki w miejscu poddawane-
nemu PDT [7].

W piśmiennictwie opisano również zapalenie
rogówki wywołane przez HSV po zastosowaniu
PDT z wykorzystaniem werteporfiryny, która
była zastosowana celem leczenia neowaskulary-
zacji rogówki [8].

Opisywany przez nas przypadek może stano-
wić przykład reaktywacji wirusa HSV pod wpły-
wem terapii PDT. W niniejszym przypadku nie
potwierdzono etiologii wirusowej opisywanych
zmian skórnych poprzez wykonanie badania
PCR. Na tło wirusowe obserwowanych zmian
skórnych wskazywały objawy ogólne, charakter
zmian skórnych oraz ustąpienie objawów pod
wpływem wdrożonej terapii acyklowirem. Wyda-
je się zatem zasadne rozważenie wdrożenia
przedzabiegowej profilaktyki przeciwwirusowej
u pacjentów poddawanych PDT, podobnie jak
w przypadku innych zabiegów z wykorzystaniem
światła [9].

Acknowledgements

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autor-
stwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

References / Piśmiennictwo

1. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg AM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Hofbauer G, Hunger R, Karrer S, Lehmann P, Piaseiro S, Ulrich C, Braathen L. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol*. 2015;4:296-311.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alacare. <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=21631-c> (dostęp 23.07.2019 r.).
3. Osiecka BJ, Nockowski P, Kwiatkowski S, Szepietowski JC. Photodynamic Therapy with Red Light and 5-Aminolaevulinic Acid for Herpes Simplex Recurrence: Preliminary Results. *Acta Derm Venereol*. 2017;10:1239-1240.
4. Monjo AL, Pringle ES, Thornbury M, Duguay BA, Monro SMA, Hetu M, Knight D, Cameron CG, McFarland SA, McCormick C. Photodynamic Inactivation of Herpes Simplex Viruses. *Viruses*. 2018;10:532.
5. Marotti J, Aranha AC, Eduardo Cde P, Ribeiro MS. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. *Photomed Laser Surg*. 2009;2:357-63.
6. Zverev VV, Makarov OV, Khashukoeva AZ, Svitich OA, Dobrokhotova YE, Markova EA, Labginov PA, Khlinova SA, Shulenina EA, Gankov-

skaya LV. In vitro studies of the antiherpetic effect of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*. 2016;5:849-55.

7. Nobbe S, Trüeb RM, French LE, Hofbauer GF. Herpes simplex virus reactivation as a complication of photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;1:51-2.
8. Yoon KC, Im SK, Park HY. Recurrent herpes simplex keratitis after verteporfin photodynamic therapy for corneal neovascularization. *Cornea*. 2010;4:465-7.
9. Gilbert S, McBurney E. Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: A randomized clinical trial of dosing regimens. *Dermatol Surg*. 2000;1:50-4.

Acceptance for editing: **2019-01-08**
Artykuł przyjęty do redakcji:

Acceptance for publication: **2019-02-10**
Artykuł zaakceptowany do publikacji: