



© Copyright by Poznan University of Medical Sciences, Poland

CASE STUDY

Hypersensitivity reaction in the course of actinic keratosis treatment – case report

OPIS PRZYPADKU

Reakcja nadwrażliwości w przebiegu miejscowego leczenia rogowacenia słonecznego – opis przypadku

Dorota Jenerowicz^{1, a}, Magdalena Jałowska^{1, b}, Anna Błaszczuk^{1, c}, Zygmunt Adamski^{1, d}, Joanna Wegner^{2, e}, Magdalena Czarnecka-Operacz^{1, f}

¹ Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences

² Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Germany

^a  <https://orcid.org/0000-0002-9833-2454>

^b  <https://orcid.org/0000-0001-8191-7475>

^c  –

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

² Klinika Dermatologii, Szpital Uniwersytecki Mainz, Niemcy

^d  <https://orcid.org/0000-0001-6448-0216>

^e  –

^f  <https://orcid.org/0000-0002-4662-2329>

DOI: <https://doi.org/10.20883/jofa.45>

* **Corresponding author / Osoba do kontaktu**

Dorota Jenerowicz, e-mail: djenerowicz@yahoo.com

ABSTRACT

Actinic keratosis (AK) is a common skin disease caused by long-term sun exposure and typically forms on the face, neck, balding scalp, chest and shoulders. AK is characterized by the formation of keratotic macules, papules, or plaques with superficial scales on a red base. Treatment options for actinic keratosis include destructive therapies (eg, surgery, cryotherapy, photodynamic therapy [PDT], dermabrasion), topical medications (eg, diclofenac, topical fluorouracil, imiquimod, ingenol mebutate), and field ablation treatments (eg, chemical peels, laser resurfacing). The aim of this paper was to present a case of patient with AK and

STRESZCZENIE

Rogowacenie słoneczne (AK) to częsta choroba skóry wywołana przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Wykwity skórne zwykle lokalizują się na twarzy, szyi, nieowłosionej skórze głowy, klatce piersiowej oraz ramionach. AK charakteryzuje się występowaniem hyperkeratotycznych grudek lub blaszek z powierzchniowymi łuskami i rumieniowym podłożem. W leczeniu AK stosujemy terapie destrukcyjne (np. chirurgia, krioterapia, terapia fotodynamiczna [PDT], dermabrazja), leki miejscowe (np. diklofenak, miejscowy fluorouracyl, imikwimod, mebutynian ingenolu) oraz zabiegi

the allergic reaction to the 3% diclofenac sodium topical gel (DSTG) treatment. After a few days of therapy an acute, eczematous reaction on the face was observed. The symptoms have subsided within a week after discontinuing the treatment. The patch test with 3% diclofenac sodium topical gel was performed and evaluated as positive suggesting a delayed type hypersensitivity reaction to active medication or its inactive ingredients. In case of contact allergy confirmed with PT, it is important to inform the patient on the need of future medication avoidance.

Keywords: actinic keratosis, diclofenac sodium, contact allergic dermatitis.

ablacyjne (np. peelingi chemiczne, zabiegi laserowe). Celem pracy było przedstawienie przypadku pacjentki z AK, u której wystąpiła ostra reakcja alergiczna na zastosowane miejscowe leczenie żelem z 3% diklofenakiem sodowym (DSTG). Po kilku dniach terapii zaobserwowano zmiany rumieniowo-złuszczające zlokalizowane na twarzy. Objawy ustąpiły w ciągu tygodnia po zaprzestaniu leczenia. U pacjentki wykonano naskórkowy test płatkowy z żelem z 3% diklofenakiem sodu, uzyskując wynik dodatni, co sugerowało reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego na aktywny lek lub jego nieaktywne składniki. W przypadku alergii kontaktowej potwierdzonej PT należy poinformować chorego o konieczności unikania DSTG w przyszłości.

Słowa kluczowe: rogowacenie słoneczne, diklofenak sodowy, kontaktowe alergiczne zapalenie skóry.

Case report

A 73-year old patient was admitted to our Outpatient Clinic due to mild AKs localized on the face, particularly within cheeks and temporal area (**Figure 1**). The patient was also earlier diagnosed with contact allergy to nickel and cobalt. She worked as a clerk and admitted frequent sunbathing in the past. The patient was prescribed with 3% DSTG to apply twice daily, she also received important information about the necessity of effective sun protection in the future. It should be emphasized, that the patient had previously been treated (for several weeks) with 3% DSTG, which was discontinued due to the lack of a therapeutic effect. After a few days of current therapy, she asked for another consultation due to erythema, scaling and pruritus which appeared in the area of gel application. The patient denied any sun exposure. An acute, eczematous reaction could be observed and the patient was instructed to use bilastine (20 mg twice daily), boric acid dressings together with restorative and protective cream with zinc sulfate. The symptoms have subsided within a week.

A month later we performed a patch test (PT) with DSTG PT was performed by applying diluted medication (30% in water) into a Finn Chamber. The test was applied to the normal skin of the back for 48 hours. The reading of PT was performed after 48 and 72 hours, in accordance with The International Contact Dermatitis Research Group recommendations [4]. After 48 and 72 hours erythema, infiltration and inflammatory

Opis przypadku

73-letnia pacjentka została przyjęta do Poradni Dermatologicznej z powodu łagodnych AK zlokalizowanych na twarzy, szczególnie na policzkach i okolicy skroniowej (**rycina 1**). Wcześniej u pacjentki rozpoznano również alergię kontaktową w odniesieniu do niklu i kobaltu. Pracowała jako urzędniczka i przyznała, że w przeszłości często się eksponowała na słońce. Pacjentka otrzymała 3% DSTG do stosowania dwa razy dziennie, udzielono jej także istotnych informacji nt. konieczności skutecznej ochrony przeciw-słonecznej w przyszłości. Należy podkreślić, że pacjentka już wcześniej leczona była (przez kilka tygodni) z zastosowaniem 3% DSTG, który został odstawiony ze względu na brak efektu leczniczego. Po kilku dniach obecnej terapii chora poprosiła o kolejną konsultację z powodu wystąpienia rumieniowo-złuszczających zmian skórnych z towarzyszącym świądem, które zlokalizowane były w obszarze aplikacji DSTG. Pacjentka negowała ekspozycję na słońce. Stwierdzono ostrą reakcję o typie wyprysku – pacjentce zalecono stosowanie bilastyny (20 mg dwa razy dziennie) oraz okłady z kwasu bornego i preparat regenerujący zawierający siarczan cynku. Objawy ustąpiły w ciągu tygodnia.

Miesiąc później przeprowadzono test płatkowy (ang. patch test, PT) z DSTG – rozcieńczony lek (30% w roztworze wodnym) umieszczono w komorze Finna. Test został nałożony na normalną skórę pleców na 48 godzin. Odczyt PT wykonano po 48 i 72 godzinach, zgodnie z zale-



▲ **Figure 1.** Erythema and scaling in the areas of 3% DSTG application
▲ **Rycina 1.** Rumień i złuszczenie w obszarze aplikacji 3% DSTG



▲ **Figure 2.** Positive PT with DSTG
▲ **Figure 2.** Dodatni PT z DSTG

papules with vesicles could be detected in the area of tested substance application (**Figure 2**). The PT was evaluated as positive (+++), suggesting a delayed type hypersensitivity reaction to active medication or its inactive ingredients.

Discussion

AKs are considered as lesions of chronically sun-damaged keratinocytes in the epidermis. AKs can further progress to invasive squamous cell carcinoma of the skin and an effective treatment of AKs is recommended. Recent literature data findings suggest, that seemingly-healthy appearing tissue around AKs and squamous cell carcinomas is in fact a clonal expansion of genetically altered pre-neoplastic cells [5, 6]. Therefore, treatment of epithelial cancers should not only focus on the tumours, but also the area of surrounding skin.

The mechanism of 3% DSTG action in treating cancer is not yet fully understood. It seems like there are least two mechanisms of action: the inhibition of COX enzymes and matrix metalloproteinases, and COX-independent actions via PPAR-c [7]. 3% DSTG is generally mild and well-tolerated [8]. It has been reported, that treated patients experience at least one drug-related adverse reaction, usually dry skin and erythema at the site of application. In small case series it has been however observed, that there is a group of patients presenting with severe local reactions paralleled by clinical clearance of AKs. The authors hypothesize, that variable expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and matrix metalloproteinases, via COX, may cause high responses to COX inhibitors, making certain subsets of patients may more responsive to the therapy [5]. Diclofenac is also a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug, known to cause allergic contact dermatitis, and particularly photoallergic contact reactions. There have been variable case series publications with PT-documented contact hypersensitivity to topical diclofenac preparations [9].

It has to be emphasized, that in case of our patient also other inactive 3% DSTG ingredients may have acted as contact sensitizers, especially benzyl alcohol (BA) and macrogol 400 (polyethylene glycol, PEG) [10]. PEG is characterized with bulking and stabilizing action and is included in a wide variety of medications, cosmetics and processed foods.

ceniami Międzynarodowej Grupy Badającej Kontaktowe Zapalenie skóry (ang. International Contact Dermatitis Research Group) [4]. Po 48 i 72 godzinach w miejscu aplikacji stwierdzono obecność rumienia, nacieczenia i grudek zapalnych oraz pęcherzyków (**rycina 2**). PT oceniono jako dodatni (+++), co sugeruje reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego na aktywny lek lub jego nieaktywne składniki.

Dyskusja

AK odpowiadają zmianom w naskórku w obrębie keratynocytów przewlekle uszkodzonych przez promieniowanie ultrafioletowe. AK mogą dalej prowadzić do powstania raka kolczystokomórkowego skóry i zalecane jest skuteczne leczenie AK. Najnowsze dane literaturowe sugerują, że skóra pozornie zdrowa otaczająca AK i raka kolczystokomórkowego jest w rzeczywistości obszarem klonalnej ekspansji genetycznie zmienionych komórek przednowotworowych [5, 6]. Dlatego leczenie nowotworów powinno koncentrować się nie tylko na samym guzie, ale także na skórze z okolicy otaczającej go. Mechanizm działania 3% DSTG w leczeniu raka nie został w pełni poznany. Wydaje się, że istnieją co najmniej dwa mechanizmy: hamowanie enzymów cyklooksygenazy (ang. cyclooxygenase, COX) i metaloproteinaz macierzy oraz działanie niezależne od COX poprzez receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR-c) [7]. Działanie 3% DSTG jest na ogół łagodne i jest on dobrze tolerowany [8]. Dotychczasowe obserwacje sugerują, iż chorzy doświadczają co najmniej jednego działania niepożądanego związanego z lekiem, zwykle suchości skóry i rumienia w miejscu podania. W małych seriach przypadków zaobserwowano jednak, że istnieje grupa chorych, u których występują cięższe reakcje miejscowe, którym towarzyszy wycofanie się AK. Autorzy podejrzewają, że zmienna ekspresja PPAR i metaloproteinaz macierzy poprzez COX może być przyczyną intensywnej reakcji na inhibitory COX, sprawiając, że niektóre podgrupy leczonych mogą lepiej reagować na terapię [5]. Diklofenak jest również szeroko stosowanym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, znanym z wywoływania alergicznej kontaktowego zapalenia skóry, a zwłaszcza reakcji o charakterze fotoalergii. W literaturze istnieją opisy przypadków z udokumentowaną

Recently, PEG has driven a lot of attention, as it is also an ingredient of Pfizer and Moderna mRNA vaccines against SARS-CoV-2. Allergy to PEG is considered as rare, but it is increasingly recognized and may be severe [11-13]. BA is commonly used as a preservative, fragrance and a local anaesthetic, however reports on its allergenic potential are rather rare. It is worth remembering, that BA is a naturally occurring constituent of balm of Peru, jasmine and other botanicals. Therefore, cross-sensitization to BA has been detected in patients allergic to *Myroxylon pereirae* resin – our patient however was sensitized to metals [10, 14]. It should also be noted that the earlier, ineffective treatment with 3% DSTG could also be a time of sensitization to one of the components.

Conclusions

DSTG may represent both irritant and allergenic potential. In case of contact allergy confirmed with PT, the basic measure is to discontinue treatment and inform the patient on the need of future medication avoidance. Also, an alternative approach has to be chosen in order to treat AKs. In regards of allergological diagnosis, it is important to perform PT (were possible) with individual ingredients of suspected medication as it enables to identify the true cause of eczematous reaction.

Acknowledgements

Conflict of interest statement

The author declares no conflict of interest.

Funding sources

There are no sources of funding to declare.

w ramach PT nadwrażliwością kontaktową na miejscowe preparaty diklofenaku [9].

Należy podkreślić, że w przypadku opisanej przez nas pacjentki również inne nieaktywne 3% składniki DSTG mogły pełnić rolę substancji uczulających, zwłaszcza alkohol benzylowy (AB) i makrogol 400 (glikol polietylenowy, ang. polyethylene glycol, PEG) [10]. PEG charakteryzuje się działaniem spęczniającym i stabilizującym – zawarty jest w szerokiej gamie leków, kosmetyków i przetworzonej żywności. W ostatnim czasie PEG wzbudził duże zainteresowanie, także jako składnik szczepionek mRNA Pfizer i Moderna przeciwko SARS-CoV-2. Alergię na PEG uważa się za rzadką, jednakże rozpoznaje się ją coraz częściej i jej przebieg może być ciężki [11-13]. AB z kolei jest powszechnie stosowany jako środek konserwujący, zapachowy i miejscowo znieczulający, jednak doniesienia o jego działaniu alergizującym są nieliczne. Warto pamiętać, że AB to naturalnie występujący składnik balsamu peruwiańskiego, jaśminu i innych roślin. Z tego względu niektórzy chorzy uczuleni na żywicę *Myroxylon pereirae* (balsam peruwiański) prezentują alergię kontaktową w odniesieniu do AB – nasza pacjentka wykazywała jedynie alergię kontaktową na metale [10, 14]. Należy ponadto zaznaczyć, iż wcześniejsze, nieefektywne leczenie 3% DSTG mogło być jednocześnie momentem uczulenia na jeden ze składników.

Wnioski

DSTG może mieć zarówno potencjał drażniący, jak i alergizujący. W przypadku alergii kontaktowej potwierdzonej PT podstawowym postępowaniem jest przerwanie leczenia i poinformowanie chorego o konieczności unikania DSTG w przyszłości. Należy również wybrać alternatywne podejście w celu leczenia AK. W diagnostyce alergologicznej istotne jest wykonanie PT oddzielnie z poszczególnymi składnikami podejrzanego leku (o ile jest to możliwe), ponieważ pozwala to na ustalenie dokładnej przyczyny nadwrażliwości opóźnionej.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autor deklaruje brak źródeł finansowania.

References / Piśmiennictwo

1. Wessely A, Steeb T, Heppt F, Hornung A, Kaufmann MD, Koch EAT, Toussaint F, Erdmann M, Berking C, Heppt MV. A Critical Appraisal of Evidence- and Consensus-Based Guidelines for Actinic Keratosis. *Curr Oncol*. 2021;19:950-960.
2. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176:20-43.
3. Lesiak A. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2017 - rogowacenie słoneczne. *Lekarz POZ*. 2017;3: 249-254.
4. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73:195-221.
5. Patel MJ, Ulrich C, Forschner T. Genetically determined susceptibility to COX-2 inhibitors: a report of exaggerated responders to diclofenac 3% gel in the treatment of actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2007; 156 Suppl 3:57-61.
6. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;15:1727-1730.
7. Adamson DJ, Frew D, Tatoud R, Wolf CR, Palmer CN. Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling. *Mol Pharmacol*. 2002;61:7-12.
8. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:203-213.
9. Gulin SJ, Chiriac A. Diclofenac-Induced Allergic Contact Dermatitis: A Series of Four Patients. *Drug Saf Case Rep*. 2016;3:15.
10. Kleyn CE, Bharati A, King CM. Contact dermatitis from 3 different allergens in Solaraze gel. *Contact Dermatitis*. 2004;51:215-216.
11. Cox F, Khalib K, Conlon N. PEG That Reaction: A Case Series of Allergy to Polyethylene Glycol. *J Clin Pharmacol*. 2021;61:832-835.
12. Moderna ChpL.
13. Pfizer ChpL.
14. Jacob SE, Stechschulte S. Eyelid dermatitis associated with balsam of Peru constituents: benzoic acid and benzyl alcohol. *Contact Dermatitis*. 2008;58:111-112.

Acceptance for editing: **30-06-2021**
Artykuł przyjęty do redakcji:

Acceptance for publication: **30-06-2021**
Artykuł zaakceptowany do publikacji: