

## FOTOALERGIJSKE REAKCIJE NA LIJEKOVE

ZRINKA BUKVIĆ MOKOS i JASNA LIPOZENČIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Reakcije na lijekove posredovane svjetlom mogu biti fototoksične i fotoalergijske. U ovom preglednom članku prikazane su fotoalergijske reakcije na lijekove koje nastaju interakcijom lijeka i ultraljubičastog svjetla uz sudjelovanje imunskih mehanizama. Uz osvrt na fotobiologiju te najčešće lijekove koji sudjeluju u nastanku fotoalergijskih reakcija, prikazana je imunološka podloga tih dermataza, klinička slika, te dijagnostički i terapijski postupak. Poznavanje potencijalnih fotoalergena i pridržavanje mjera fotoprotekcije mogu u velikoj mjeri smanjiti učestalost fotoalergijskih reakcija na lijekove.

**Ključne riječi:** fotoalergijske reakcije, UVA, reakcije kasne preosjetljivosti, photopatch test

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Zrinka Bukvić Mokos  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel/telefaks: 01 2368 888 / 01 2379 911  
E-pošta: zrinka.bukvic@zg.t-com.hr

### UVOD

Fotoalergijske reakcije na lijekove su reakcije preosjetljivosti koje nastaju kao posljedica interakcije lijeka i svjetlosti uz sudjelovanje imunskih mehanizama. Općenito, reakcije na lijekove posredovane svjetlom mogu biti fototoksične i fotoalergijske. Fototoksične reakcije na lijekove su češće od fotoalergijskih, a nastaju u gotovo svih pojedinaca koji su izloženi dovoljnom intenzitetu svjetla i dozi lijeka. Etiopatogenetski se radi o izravnom oštećenju staničnih membrana i (ponekad) DNK djelovanjem komponenti lijeka koje su aktivirane svjetlom bez sudjelovanja imunskih mehanizama (1). S druge strane, fotoalergijske reakcije na lijekove su rjeđe, a doza lijeka koja je potrebna za njezin nastanak je znatno manja. Nakon interakcije svjetla s lijekom aktivira se imunski sustav, te se najčešće razvija reakcija kasne preosjetljivosti (2).

### ETIOPATOGENEZA FOTOALERGIJSKIH REAKCIJA NA LIJEKOVE

#### *Fotobiologija*

Fotoalergijske reakcije na lijekove najčešće su posredovane UVA zrakama, a znatno rjeđe vidljivim svjetlom i UVB zrakama.

UV-zračenje (ultraljubičasto zračenje) obuhvaća valnu duljinu 200-400 nm i čini samo 10% solarnog zračenja, ali je njegov biološki najaktivniji dio. Na vidljivi dio Sunčeva spektra (400-800 nm) otpada 50%, a na infracrveni dio (800-2.500 nm) 50% solarnog zračenja.

Na temelju valne duljine te biološke sposobnosti indukcije eritema i pigmentacije razlikuju se tri tipa UV zraka: UVC (200-280 nm), UVB (280-320 nm) i

UVA (320-400 nm). UVC zrake se apsorbiraju u Zemljinom ozonskom omotaču, pa ne prodiru do površine Zemlje. UVB i UVA zrake dopiru do Zemljine površine, te se apsorbiraju u koži. Oko 90% UVB zračenja se apsorbira u epidemisu, dok samo manji dio dopire do papilarnog dermisa. Nasuprot tome, oko 50% UVA zračenja prodire dublje, do retikularnog dermisa. Zbog dubljeg prodora u kožu, UVA zrake su većim dijelom odgovorne za nastanak fotoalergijskih dermatitisa i solarnu degeneraciju kože, dok su UVB zrake najodgovornije za fotokarcinogenezu. UVA zrake, za razliku od UVB zraka, prodiru kroz prozorsko staklo, a njihov intenzitet ne podliježe dnevnim ili sezonskim varijacijama (3).

### Imunosni odgovor

Fotoalergijske reakcije su stanično-posredovan imunski odgovor pri kojemu je antigen lijek koji je aktiviran djelovanjem UVA zraka. Fotoaktivacijom lijeka nastaju metaboliti koji se vežu na proteinske nosače u koži, te nastaje potpuni antigen. Potom se pokreću mehanizmi stanično-posredovanog imunskog odgovora. Pri tome valja naglasiti ulogu Langerhansovih stanica, glavnih antigen-predodnih stanica u koži, koje aktiviraju memorijske limfocite T koji luče proupalne citokine TNF- $\alpha$ , IL-17A i IFN- $\gamma$  (4). Prema tome, reakcija se ne može razviti nakon prvog kontakta s lijekom, nego nakon određenog vremena koje je potrebno za razvoj imunskog memorije. U senzibiliziranih osoba klinički znakovi bolesti nastaju oko 24-48 sati nakon ponovljenog kontakta s lijekom. Za razliku od fototoksičnih reakcija, fotoalergijske reakcije na lijekove mogu nastati i nakon izlaganja minimalnoj dozi lijeka i UV zračenja (5).

### Lijekovi koji najčešće sudjeluju u fotoalergijskim reakcijama

Prva fotoalergijska reakcija opisana je nakon lokalne primjene lijeka, 3,3',4',5-tetraklorosalicilanilida, a klinički je odgovarala akutnom kontaktnom alergijskom dermatitisu (6). Ipak, lijekovi koji su, uz UVA svjetlo, odgovorni za nastanak fotoalergijskih reakcija mogu biti primijenjeni lokalno i sistemski (tablica 1) (7).

## KLINIČKA SLIKA

Fotoalergijske reakcije na lijekove primarno nastaju na fotoeksponiranim dijelovima kože, ali se kasnije

Tablica 1.

*Topički i sistemski lijekovi lijekovi koji najčešće uzrokuju fotoalergijske reakcije*

Topički lijekovi	Antihistaminici Klorpromazin Lokalni anestetici Benzidamin Hidrokortizon Dezoksimeazon
Sistemski lijekovi	Klorpromazin Prometazin Sulfonamidi Tiazidski diuretici Klorpropamid Tolbutamid Grizeofulvin Kinidin Triciklički antidepressivi Nesteroidni protuupalni lijekovi

mogu širiti i na druge predjele. S obzirom na način primjene lijeka, fotoalergijska reakcija može biti fotokontaktni alergijski dermatitis ili medikamentni egzantem različitog tipa. Razvija se u prethodno senzibiliziranih osoba 24-48 sati nakon kontakta s lijekom i izlaganja svjetlu (8).

Fotokontaktni alergijski dermatitis može biti akutni ili kronični. Akutna reakcija obilježena je eritemom, vezikulama, papulama, madidacijom, krustama i svrbežom, a ako se nastavi izlaganje alergenu nastaje kronični fotoalergijski kontaktni dermatitis, čija su temeljna obilježja lihenifikacija, ljuskanje i svrbež. Hiperpigmentacije nisu obilježje fotoalergijskih, nego fototoksičnih alergija na lijekove. Nakon sistemskog primjene lijeka, klinička slika fotoalergijskog dermatitisa najčešće odgovara onoj kod akutnog i kroničnog fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa, ali mogu nastati i makulozni, papulozni i bulozni egzantemi (3,9).

## HISTOLOŠKI NALAZ

Histološki nalaz u fotoalergijskih reakcija u velikoj mjeri odgovara kontaktnom dermatitisu. Temeljno obilježje jest epidermalna spongioza i dermalni perivaskularni limfocitni infiltrat. Ipak, nalaz nekrotičnih keratinocita upućuje više na fotoalergijsku reakciju nego na alergijski kontaktni dermatitis (10).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnostičkim postupak kod fotoalergijskih reakcija na lijekove uključuje u prvom redu anamnezu i kliničku sliku, te patohistološku analizu i fototestiranje primjenom *photopatch* testa.

*Photopatch* test se izvodi metodom «krpice», aplikacijom suspektnog alergena na leđa u dvije serije; nakon 24 sata ukloni se jedna serija alergena i obasjava UVA zrakama (5-10 J/cm<sup>2</sup>). Reakcija se očitava odmah, te nakon 24, 48 i 72 sata. Kontrolni alergeni druge serije, u kojoj nije provedeno obasjavanje, očitavaju se nakon 48 i 72 sata. Reakcija na mjestu aplikacije alergena može biti negativna (0): nema reakcije na mjestu primjene alergena; te pozitivna: + (nezatni eritem i edem uz crvenilo), ++ (eritem, edem, pojedinačne papule i po koja vezikula), +++ (jača infiltracija, brojne papule, vezikule i vlaženje), ++++ (mnogobrojne papule i vezikule, po koja bula, erozije i vlaženje). Pozitivna reakcija samo na obasjanoj strani ukazuje na fotoalergiju; pozitivna reakcija na obje strane uz jače izraženu reakciju na obasjanoj strani ukazuje na kontaktnu i fotokontaktnu alergiju, dok pozitivna reakcija na obje strane uz podjednak intenzitet reakcije ukazuje samo na kontaktnu, ali ne i na fotokontaktnu alergiju (11,12).

## LIJEČENJE

Osnova liječenja fotoalergijskih reakcija na lijekove jest identifikacija i prekid primjene lijeka – fotoalergena i zaštita od Sunca. Ostale mjere uključuju primjenu protuupalnih obloga, lokalnih kortikosteroidnih preparata, te peroralnu primjenu antihistaminika. U slučaju teže kliničke slike dolazi u obzir i kratkotrajna sistemska primjena kortikosteroida.

## ZAKLJUČAK

Fotoalergijske reakcije na lijekove česte su u ljetnim mjesecima, posebice nakon primjene nekih topičkih lijekova. Rizik za nastanak tih reakcija ne ovisi samo o čimbenicima okoliša, nego i o individualnoj sklonosti. Ipak, te se reakcije u većini slučajeva mogu izbjeći poznavanjem potencijalnih lijekova – fotoalergena te pravodobnim pridržavanjem mjera fotoprotekcije (izbjegavati sunce i umjetne izvore svjetla, te koristiti sredstva za zaštitu od sunca (ako ta sredstva nisu uzrok fotoalergijske reakcije) koja obvezno moraju sadržavati UVA filtere (1,8).

## LITERATURA

1. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Mosby, 2003, 333-53.
2. Barišić-Druško V, Ručević I. Oštećenja kože fizikalnim i kemijskim utjecajima. U: Lipozenčić J. i sur. *Dermatovenerologija*. 3. izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, 188-208.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Skin Diseases Due to Physical and Chemical Causes. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000, 1463-89.
4. Gagro A, Dekaris D. Temeljni mehanizmi alergijskih i imunosnih reakcija. U: Lipozenčić J. i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 3-11.
5. Murphy GM. Investigation of photosensitive disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 305-11.
6. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357-79.
7. Breathnach SM. Drug Reactions. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ur. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8. izd. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010, 75.1-75.177.
8. Neumann NJ, Hölzle E, Lehmann P. Guidelines for phototoxic and photoallergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 710-16.
9. Gonzales E, Gonzales S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 871-85.
10. Megahed M, Schaller J. Histopathology of photodermatoses. *Hautarzt* 2006; 57: 1083-8.
11. Milavec-Puretić V. *In vivo* laboratorijska dijagnostika alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 75-84.
12. Hawk JLM, Lim HW. Disorders due to physical agents. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Mosby; 2003, 1365-83.

## S U M M A R Y

### PHOTOALLERGIC DRUG REACTIONS

Z. BUKVIĆ-MOKOS and J. LIPOZENČIĆ

*University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Drug-induced hypersensitivity reactions include phototoxic and photoallergic reactions. Photoallergic reactions, which develop as cell-mediated immune responses to a light-activated compound, are described in this review article. The main topics include photobiology, list of common drugs inducing photoallergic reactions, immune response, clinical features, diagnostic and therapeutic approach. Photoallergic drug reactions can be avoided in most cases if the potential photoallergens are known and appropriate photoprotection is used.

*Key words:* photoallergic reactions, UVA, delayed hypersensitivity, photopatch test