AIDECO
Associazione Italiana
Dermatologia e Cosmetologia

ALLERGIA CUTANEA E FOTOTOSSICITA': ASPETTI CLINICI, MECCANISMI, STUDI SU VOLONTARI UMANI, STUDI SU PRODOTTI E INGREDIENTI

Leonardo Celleno

LE FOTODERMATOSI

Gruppo eterogeneo di affezioni cutanee causate o aggravate dalla radiazione UV e/o visibile.

Entità caratterizzate clinicamente da fotosensibilità, cioè da reazione anomala della cute in risposta all'irradiazione solare o artificiale.

Eczema solare (Willan, 1798)
Hydroa vacciniforme(Bazin, 1862)
Summer prurigo(Hutchinson, 1879)
Eruzione polimorfa urticaria solare (Rasch,1900)
Orticaria solare (1904 in"Pratique Dermatologique")

dimostrazione di fattori sierici(S. Epstein, 1949)
distinzione di diversi tipi su basi biofisiche ed immunologiche (Harber, 1963)

LE FOTODERMATOSI

Una classificazione universalmente accettata non esiste, ma generalmente le fotodermatosi vengono classificate in 4 categorie generali in base all'eziologia:

Idiopatiche (in cui il fotosensibilizzante non è identificato allo stato attuale delle conoscenze): orticaria solare, eruzione polimorfa solare, dermatite attinica cronica, hydroa vacciniforme, eruzione primaverile giovanile, prurigo attinica

Mediate o secondarie da fotosensibilizzante noto:
Esogeno → dermatiti fotoallergiche e fototossiche da contatto o sistemiche
Endogeno → luciti conseguenti a turbe metaboliche, come pellagra o porfirie

Fotoaggravate: LES e LED, dermatomiosite, rosacea, pemfigo eritematoso, pemfigoide, malattia di Darier, malattia di Hailey-Hailey, cloasma, Herpes simplex, lichen planus attinicus, dermatite erpetiforme, granuloma anulare attinico, porocheratosi attinica superficiale disseminata etc.

Genofotodermatosi, dipendenti da carenze della fotoprotezione naturale: Albinismo, Xeroderma pigmentosum, sindrome di Bloom, sindrome di Cockayne, sindrome di Rothmund-Thomson.

LE FOTODERMATOSI

Le fotodermatosi colpiscono fino al 10-20% della popolazione mondiale alle latitudini temperate.

Mancano tuttavia dati precisi sull'incidenza delle singole dermatosi.

La localizzazione di tali dermatosi interessa almeno inizialmente le regioni fotoesposte, mentre sono risparmiate le aree protette dalla luce.

Solo in seguito, ed in caso di elevata fotosensibilità, sono possibili estensioni anche ad aree non fotoesposte.

FOTODERMATOSI MEDIATE

Tali dermatosi sono reazioni 'mediate' da un agente fotosensibilizzante esogeno o, più raramente, endogeno.

In tale definizione rientrano le reazioni fototossiche e fotoallergiche.

I meccanismi con cui si sviluppano le reazioni di fototossicità e fotoallergia sono sostanzialmente diversi:
la prima è assimilabile ad una reazione irritativa primaria, senza partecipazione del sistema immunitario,
la seconda è simile a una dermatite da contatto allergica, quindi mediata dalla partecipazione del sistema immunitario.

FOTODERMATOSI MEDIATE

Le principali differenze tra fotoallergie e fototossicità riguardano:
patogenesi
caratteristiche cliniche
Incidenza
dose di sostanza chimica coinvolta
intervallo tra esposizione e comparsa delle lesioni

Al contrario, notevoli similitudini possono essere riscontrate dal punto di vista fotobiologico, diagnostico e terapeutico.

Poiché molte sostanze sono in grado di produrre entrambi i tipi di reazione, non è possibile fare una distinzione sulla sola base del quadro istologico e del tipo di sostanza chimica coinvolta.

REAZIONI FOTOTOSSICHE

Reazioni fotochimiche ad insorgenza acuta, causate dall'azione tossica diretta di una sostanza modificata dalla luce.

Si presentano con maggiore frequenza e con un tempo di incubazione molto inferiore rispetto alle reazioni fotoallergiche, e possono essere dovute ad agenti topici ma anche a sostanze introdotte nell'organismo per via sistemica (ad es. per ingestione).

Hanno alta incidenza e possono insorgere teoricamente in qualsiasi individuo, anche alla prima esposizione, purché sia esposto a una dose sufficiente di sostanza fotoirritante e a una radiazione elettromagnetica di adeguata lunghezza d'onda e intensità.

Sono più sensibili gli individui che presentano alterazioni congenite come l'incapacità alla rapida riparazione dei danni subiti dal DNA, dai lisosomi e dai polisaccaridi della membrana cellulare.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

In queste reazioni l'energia radiante viene assorbita da molecole che si comportano da cromofori, di tipo endogeno (porfirine) o più comunemente esogeno (farmaci e sostanze chimiche fotoirritanti).

Lo spettro di assorbimento di un particolare cromoforo è determinato dall'arrangiamento atomico ed è in relazione alla lunghezza d'onda assorbita.

Gli UVA, essendo più penetranti nella cute rispetto agli UVB, sono quelli che determinano l'attivazione di un numero maggiore di cromofori, anche se per alcuni lo spettro di azione si estende fino agli UVB.

Inoltre alcune fototossine, come le porfirine, assorbono radiazioni nello spettro del visibile, in particolare a 405 nm.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

Cromoforo + energia radiante

↓

Eccitamento elettroni → atomi instabili

Ritorno al basale dopo eccitazione → energia

↓

Danni a macromolecole e organuli cellulari
Formazione di mediatori della flogosi

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

L'assorbimento dei fotoni porta la sostanza fototossica ad uno stato 'eccitato' ad alta energia ('radicale libero') in grado di innescare meccanismi biochimici energetici responsabili del danno.

Fototossicità diretta (ossigeno-indipendente)
Legame covalente fra cromoforo e target (es. furocumarine + pirimidine)

Fototossicità indiretta (ossigeno-dipendente)
Radicali dell'ossigeno e ossigeno singoletto

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

La sede del danno è intracellulare e dipende dalla struttura chimica del composto fototossico in quanto essa ne condiziona la distribuzione all'interno delle cellule.

Una certa importanza riveste anche la biodistribuzione delle fototossine: per via topica esse esercitano la loro azione sui cheratinociti, per via parenterale sono più tossiche sulle cellule endoteliali e dermiche.

Inoltre le sostanze idrofiliche danneggiano maggiormente la membrana cellulare, quelle idrofobiche il citoplasma e i componenti nucleari.

Le sostanze fototossiche possono essere di diversa natura.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

Furocumarine

fotosensibilizzanti impiegati per il trattamento di psoriasi, vitiligine (psoraleni), micosi fungoide, dermatite atopica, ma anche contenuti nelle fragranze(es. nel bergamotto).

Assorbono fotoni per formare fotoaddotti con pirimidine

Fototossicità diretta (prevalente)

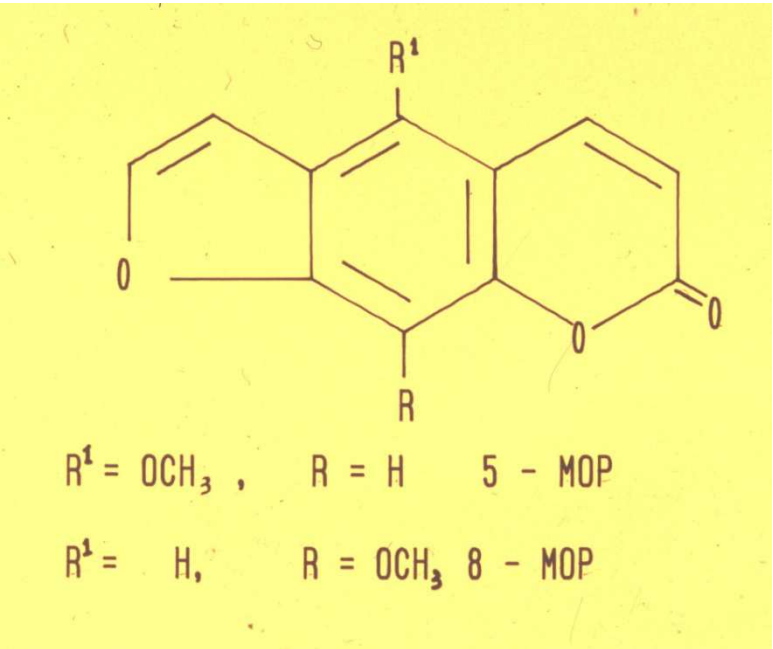
Possibile fototossicità indiretta (ossigeno singoletto)

FUROCUMARINE

Umbelliferae, Rutaceae, Moraceae, Leguminosae, Rosaceae (Carota, aneto, sedano, finocchio, timo, prezzemolo, pastinaca, fico, bergamotto)

Psoraleni: isomeri lineari delle furocumarine (fotoattivi)
Spettro assorbimento 210-300 nm
Furocumarine + DNA: UVA

Porzioni della pianta
Stagione
Età della pianta



FUROCUMARINE

TABELLA 1

Sostanze contenute nelle fragranze che causano dermatiti da contatto fototossiche

5-Acetyl-1,1,2,3,3,6-hexamenthylindane
Angelica root oil (*Angelica archangelic* L.)
Bergamot oil expressed (*Citrus aurantium* L. *Subsp. Bergamia* Wright et Arn.)
Cumin oil (*Cuminum cyminum* L.)
Fig leaf absolute (*Ficus carica*)
Lemon oil cold pressed (*Citrus limon* L. Burm. F.)
Lime oil, expressed (*Citrus aurantifolia* Swingle)
Methyl N-methylanthranilate
Orange peel oil, bitter (*Citrus aurantium* L.)
Rue oil (*Ruta graveolens* L.)
Tagetes absolute (*Tagetes patula* L.)
Tagetes minuta absolute (*Tagetes minuta or glandulifera*)
Tagetes oil (*Tagetes erecta* L., *patula* L.; T. *glandulifera* Schrank)
Verbena oil (*Lippia citriodora* Kunth.)

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

Alfa-tertienile
Famiglia Compositae e Asteraceae
Radice, foglie e steli
Azione fototossica differente da furocumarine

Dictamina
Dictamnus alba (frassinella)
Famiglia Rutaceae
Azione fototossica simile a furocumarine

Pece e catrame
Azione fototossica indiretta (UVA)

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

Antibiotici

Le tetracicline sono le più frequenti cause di reazioni fototossiche.

La doxiciclina ha maggiore potere fotosensibilizzante di tipo fotodinamico con formazione di ossigeno singoletto reattivo verso gli organuli subcellulari e molecolari.

Anche i nuovi chinolonici provocano una reazione intensa e persistente.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

FANS

I maggiori fotosensibilizzanti di questo gruppo di farmaci appartengono alla classe dei derivati fenilpropionici: ketoprofene, naproxene, benoxaprofene.

Fototossicità indiretta

Fenotiazine

La clorpromazina esercita un meccanismo sia ossidativo che non ossidativo con liberazione di proteasi e istamina e provoca una colorazione grigio-bluastra delle zone fotoesposte.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: EZIOPATOGENESI

Coloranti
Blu di metilene, fluoresceina, eosina, blu di toluidina, antrachinone

Oli essenziali

Altre sostanze
Furosemide, isotretinoina, diuretici tiazidici, agenti antineoplastici, cordarone

Acta Derm Venereol 2007; 87: 312–316

INVESTIGATIVE REPORT

Evaluation of Phototoxic Properties of Fragrances

Fragrances are widely used in topical formulations and can cause photoallergic or phototoxic reactions. To identify phototoxic effects, 43 fragrances were evaluated *in vitro* with a photohaemolysis test using suspensions of human erythrocytes exposed to radiation sources rich in ultraviolet (UV) A or B in the presence of the test compounds. Haemolysis was measured by reading the absorbance values, and photohaemolysis was calculated as a percentage of total haemolysis. Oakmoss caused photohaemolysis of up to 100% with radiation rich in UVA and up to 26% with radiation rich in UVB. Moderate UVA-induced haemolysis (5–11%) was found with benzyl alcohol, bergamot oil, costus root oil, lime oil, orange oil, alpha-amyl cinnamic aldehyde and laurel leaf oil. Moderate UVB-induced haemolysis was induced by hydroxy citronellal, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, alpha-amyl cinnamic aldehyde and laurel leaf oil. The phototoxic effects depended on the concentration of the compounds and the UV doses administered. We conclude that some, but not all, fragrances exert phototoxic effects *in vitro*. Assessment of the correlation of the clinical effects of these findings could lead to improved protection of the skin from noxious compounds. *Key*

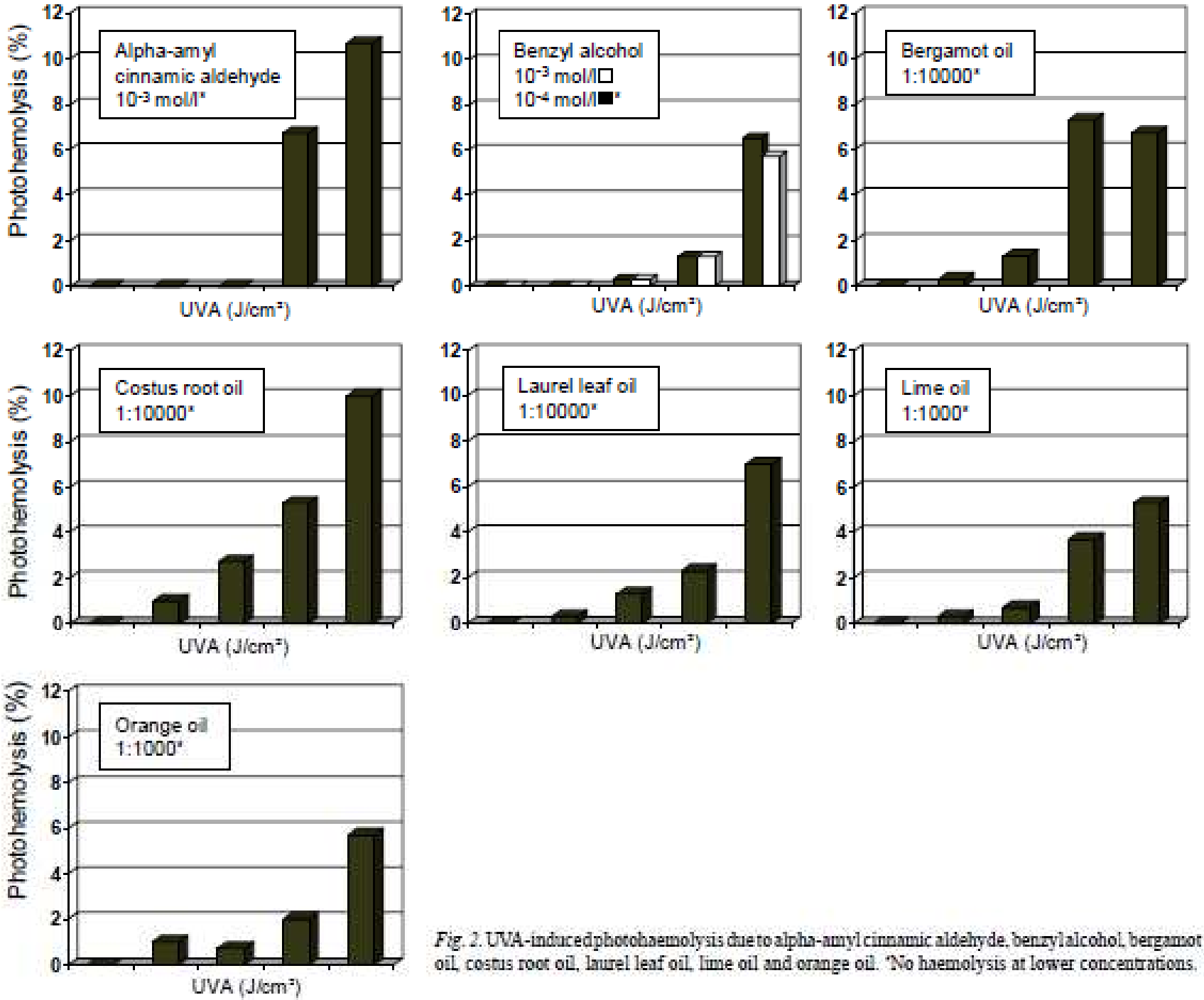


Fig. 2. UVA-induced photohaemolysis due to alpha-amyl cinnamic aldehyde, benzyl alcohol, bergamot oil, costus root oil, laurel leaf oil, lime oil and orange oil. *No haemolysis at lower concentrations.

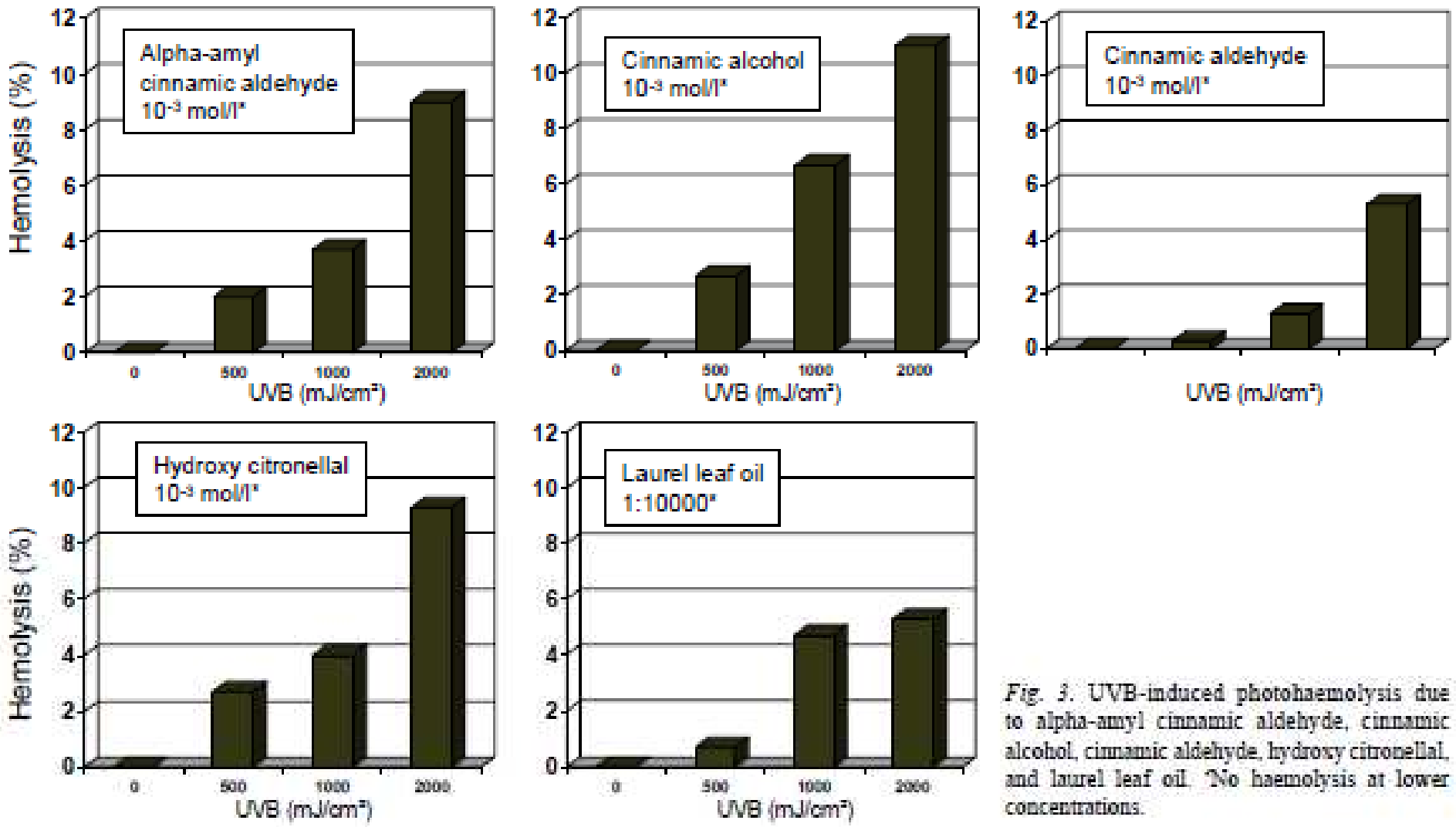


Fig. 3. UVB-induced photohaemolysis due to alpha-amyl cinnamic aldehyde, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, hydroxy citronellal, and laurel leaf oil. *No haemolysis at lower concentrations.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

Le reazioni fototossiche sono tipicamente localizzate nelle sedi fotoesposte e/o aventi subito l'applicazione del fotosensibilizzante, quali il volto (fronte, naso, eminenze malari, elici), le superfici estensorie degli avambracci, il dorso di mani e piedi.

Queste reazioni possono manifestarsi anche al primo contatto con la sostanza fotosensibilizzante.

Intenso eritema, talora edema fino a bolle
Limiti netti
Dolore, bruciore, sensazione puntoria
Esiti ipercromici più o meno persistenti
Possibili quadri morfologici peculiari

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

In base alla risposta clinica si possono distinguere due tipi di reazione fototossica:

ritardata, simile all'ustione solare e il cui prototipo è rappresentato dalla fotosensibilità alle furocumarine,

immediata, caratterizzata da bruciore, sensazione puntoria, eritema, edema ed eventualmente reazione orticarioide, il cui modello è la reazione fotodinamica che si ha per alcuni coloranti.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

Il tipo **ritardato**, simile al colpo di sole, si può avere per contatto o per assunzione sistemica della sostanza fotosensibilizzante.
L'eritema e l'edema compaiono dopo circa 12-24 ore, la vescicolazione a 48 ore. La regressione si attua in 1-2 settimane, ed è caratterizzata da lieve desquamazione e da una tipica iperpigmentazione residua più o meno durevole.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

La reazione **immediata** si ha con fotosensibilizzanti che abbiano raggiunto la cute per via sistemica.
Subito dopo l'esposizione compaiono bruciore e sensazione puntoria accompagnata da eritema e edema, ed entro qualche ora compare una reazione orticarioide.
A distanza di 2-3 giorni si ha guarigione con fenomeni desquamativi e discromia.

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

Altri aspetti più rari di fototossicità sono la *dermatitis striata pratensis* (una fitofotodermatosi con eritema e vescicole figurate tipo erba o fili)..

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

..la *dermatite pigmentaria a pendaglio* (un eritema acuto con pigmentazione a colata)..

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

..la *foto-onicolisi* (scollamento delle unghie ad es. per tetracicline o FANS)..

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

…la *pseudoporfiria* (eruzione bollosa tipo Porfiria cutanea tarda)..

REAZIONI FOTOTOSSICHE: CLINICA

… le *discromie* (da clorpromazina, amiodarone, argiria).

REAZIONI FOTOTOSSICHE: DIAGNOSI

Il quadro istopatologico di questa reazione mostra edema variabile, vasodilatazione con spongiosi e degenerazione cellulare basale.

I foto-patch-test e i test intradermici non sono attendibili nella diagnosi di reazione fototossica, che è evidentemente solo clinica e anamnestica.

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Le reazioni fotoallergiche conseguono ad una risposta immunologica ad antigeni prodotti nella cute per irradiazione della sostanza chimica o del farmaco fotosensibilizzante, presumibilmente legato prima, durante o dopo l'irradiazione come un aptene ad un'appropriata proteina.

Questo richiede perciò l'attivazione del sistema immunitario del soggetto, con un meccanismo che ricalca quello della dermatite allergica da contatto (DAC). E' necessaria quindi una fase di sensibilizzazione in seguito all'applicazione locale della sostanza fotosensibilizzante, e poi una successiva fotoesposizione che scateni la reazione.

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Ipersensibilità cellulo-mediata da fotoantigene

Formazione fotoantigene

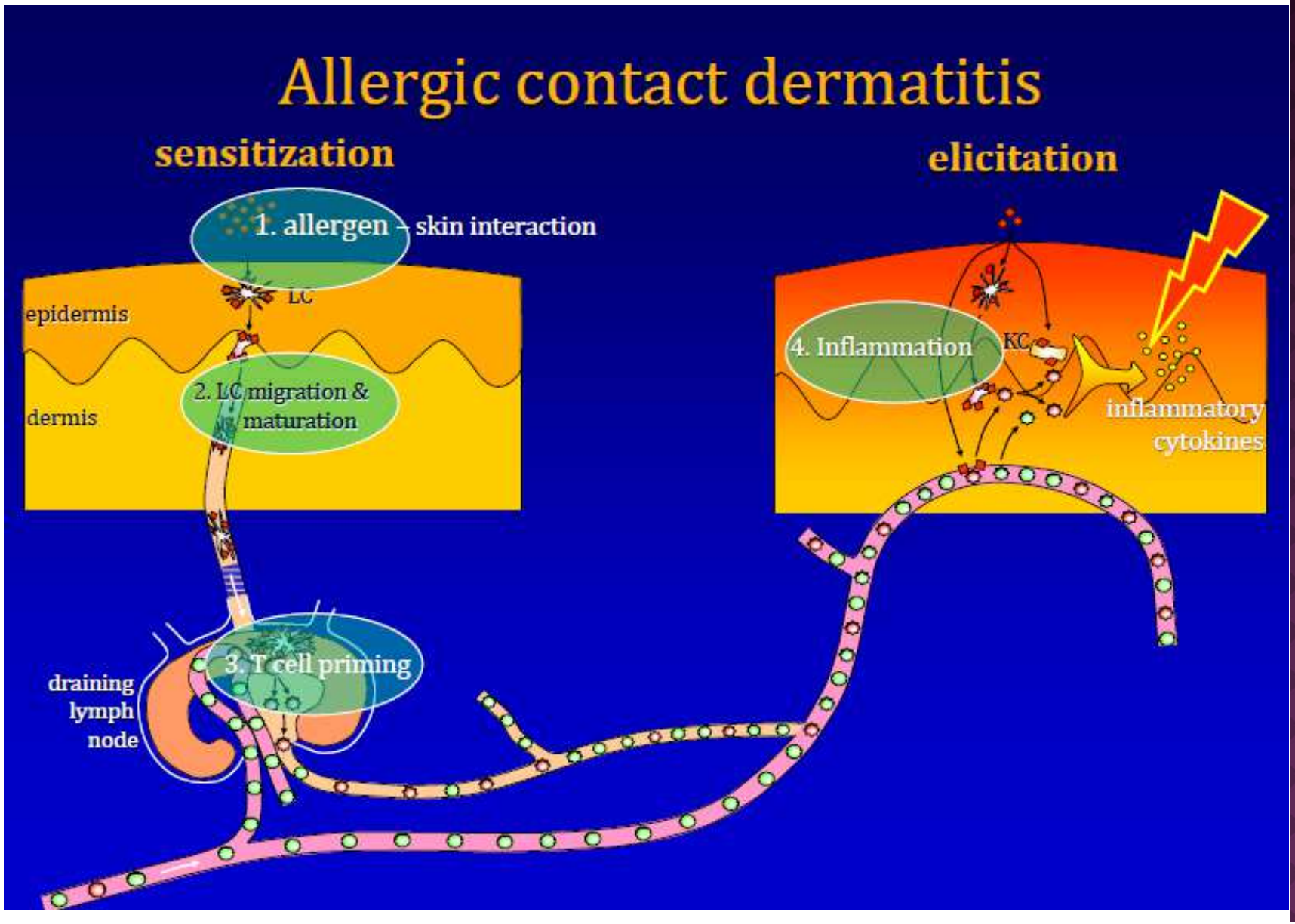
1. RUV → radicali liberi
   Legame covalente fra fotoaptene e carrier proteico

   ↓

2. Proaptene + RUV → fotoantigene

Stessa patogenesi della DAC
Spettro d'azione: UVA, talora UVA e UVB

REAZIONI FOTOALLERGICHE



REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Il tempo di latenza tra la fotoesposizione e la comparsa del quadro clinico può essere più o meno lungo (solitamente diverse ore).

Trattandosi di una reazione allergica, lo scatenamento è indipendente sia dalla quantità di fotoallergizzante applicata, sia dalla dose di energia luminosa.

Le reazioni fotoallergiche dipendono dalla reattività immunologica dei diversi individui ed hanno un'incidenza minore rispetto alle reazioni fototossiche.

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

FANS per uso topico

Numerosi casi negli ultimi anni

Ketoprofene topico fra i più utilizzati

Ketoprofene + UVA

↓

Prodotti di decomposizione UV-mediata

↓

Perossidazione membrane lipidiche

↓

Formazione di nuovo antigene

FOTODAC

Curr Pharm Des. 2008;14(27):2833-9.

Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis.

Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Stingeni L, Lisi P, Lionetti N, Rigano L, Angelini G.

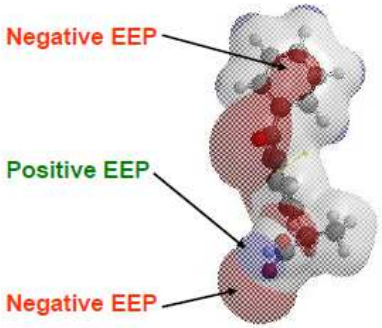
Department of Internal Medicine, Immunology and Infectious Diseases, Section of Dermatology, University of Bari, Italy. c.foti@dermatologia.uniba.it

Abstract

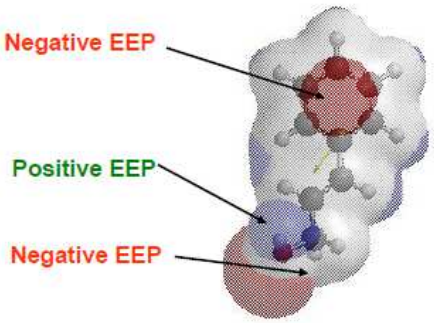
Allergic contact dermatitis (ACD) and photo-ACD are cell-mediated delayed hypersensitivity reactions of the skin caused by a wide range of substances. Topical ketoprofen (KP), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), can induce ACD and photo-ACD. Patients with ACD and/or photo-ACD to KP frequently show concomitant sensitization to other substances. The aim of this study was to identify the substances most frequently associated with sensitization to KP, and to evaluate, by means of computerized conformational analysis, whether this association could be due to cross-allergy. 15 subjects with ACD and photo-ACD to KP were tested with the SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) patch test standard series, including fragrance mix and its components (eugenol, isoeugenol, oak moss, geraniol, hydroxycitronellal, amylcinnamaldehyde, cinnamyl alcohol and cinnamaldehyde) and with the SIDAPA photopatch test series. Allergic reactions to cinnamyl alcohol were noted in all patients, whereas some patients also showed positive reactions to fenticlor, octocrylene and benzophenone-10. Computerized conformational analysis demonstrated that the structure of cinnamyl alcohol is similar to that of KP, whereas the structures of benzophenone-10, octocrylene and fenticlor are completely different. These results suggest that in patients with contact allergy to KP, concomitant positive reactions to cinnamyl alcohol are due to cross-sensitization, whereas simultaneous allergic reactions to fenticlor, octocrylene and benzophenone-10 should be regarded as co-sensitizations.

Frequente co-sensibilizzazione ad altre sostanze:
Profumi mix (alcool cinnamico)
Derivati dell’acido arilproprionico (acido tioprofenico)
Fenticlor
Octocrilene
Benzofenoni

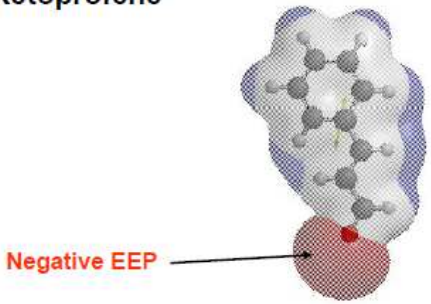
ANALISI CONFORMAZIONALE COMPUTERIZZATA



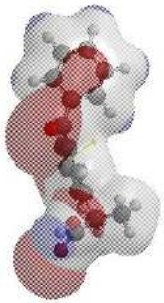
Ketoprofene



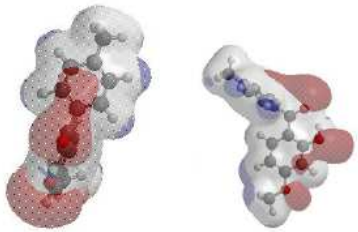
Alcool cinnamico



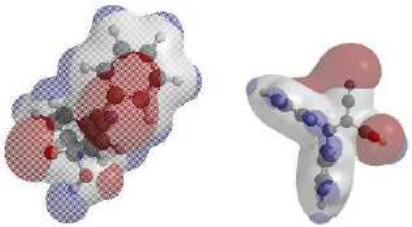
Aldeide cinnamica



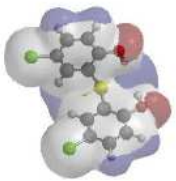
Ketoprofene



Benzofenone-10



Octocrilene idrolizzato



Fenticlor

FOTODAC

Curr Pharm Des. 2008;14(27):2833-9.

Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis.

Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Stingeni L, Lisi P, Lionetti N, Rigano L, Angelini G.

Department of Internal Medicine, Immunology and Infectious Diseases, Section of Dermatology, University of Bari, Italy. c.foti@dermatologia.uniba.it

Abstract

Allergic contact dermatitis (ACD) and photo-ACD are cell-mediated delayed hypersensitivity reactions of the skin caused by a wide range of substances. Topical ketoprofen (KP), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), can induce ACD and photo-ACD. Patients with ACD and/or photo-ACD to KP frequently show concomitant sensitization to other substances. The aim of this study was to identify the substances most frequently associated with sensitization to KP, and to evaluate, by means of computerized conformational analysis, whether this association could be due to cross-allergy. 15 subjects with ACD and photo-ACD to KP were tested with the SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) patch test standard series, including fragrance mix and its components (eugenol, isoeugenol, oak moss, geraniol, hydroxycitronellal, amylcinnamaldehyde, cinnamyl alcohol and cinnamaldehyde) and with the SIDAPA photopatch test series. Allergic reactions to cinnamyl alcohol were noted in all patients, whereas some patients also showed positive reactions to fenticlor, octocrylene and benzophenone-10. Computerized conformational analysis demonstrated that the structure of cinnamyl alcohol is similar to that of KP, whereas the structures of benzophenone-10, octocrylene and fenticlor are completely different. These results suggest that in patients with contact allergy to KP, concomitant positive reactions to cinnamyl alcohol are due to cross-sensitization, whereas simultaneous allergic reactions to fenticlor, octocrylene and benzophenone-10 should be regarded as co-sensitizations.

Allergia crociata con alcool cinnamico

Sensibilizzazione simultanea a Fenticlor, Octocrilene, Benzofenoni

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Altri **FANS arilpropionici**
Piroxicam
Diclofenac

Antistaminici fenotiazinici
Prometazina !!!!!

Sulfamidici (non più usati per uso topico)

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Schermanti solari
Consumo in costante aumento
Prevalenza bassa

PABA e suoi esteri(UVB)
Oggi meno usati
Cross-reazione con gruppo para

Benzofenoni(UVB)
Molto adoperati (anche in cosmetici, tessili)
Benzofenone-3 (ossibenzone): UVB e UVA

Cinnamati(UVB)

Octocrilene(UVB e parte di UVA)

Salicilati(deboli filtri UVB)

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Metilbenzilidene canfora

Octiltriazone

Antranilati (UVA)

Dibenzoilmetano (UVA)

Eusolex 8020: eliminato dal commercio, numerosi casi di fotoDAC

Avobenzone: il più usato, rari casi di fotoDAC

Filtri fisici non sensibilizzanti (valida alternativa!!!)

ALLEGATO VI

ELENCO DEI FILTRI UV AUTORIZZATI NEI PRODOTTI COSMETICI

Numero d'ordine	Identificazione della sostanza				Condizioni			Testo relativo alle modalità d'impiego e avvertenze
	Denominazione chimica/INN/INAN	Denominazione comune nel glossario degli ingredienti	Numero CAS	Numero CE	Tipo di prodotto, parti del corpo	Concentrazione massima nei preparati pronti per l'uso	Altre	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
1	Acido 4-amminobenzoico	PABA	150-13-0	205-753-0		5 %		
2	N,N,N-trimetil-[(2-oxo-3-bornilidene) metil]4-anilina metilsolfato	Camphor Benzalkonium Methosulfate	52793-97-2	258-19 -8		6 %		
3	Acido benzoico, 2-idrossi-, 3,3,5-trimetilcicloesil estere/Homosalato	Homosalate	118-56-9	204-260-8		10 %		
4	2-idrossi-4-metossibenzofenone/Ossibenzone	Benzophenone-3	131-57-7	205-031-5		10 %		Contiene Benzo-phenone-3 (1)
5	Soppresso o rimosso							
6	Acido 2-fenil-benzimidazolo 5 solfonico e suoi sali di potassio, sodio e trietanolammina/Ensulizole	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	27503-81-7	248-502-0		8 % (in acido)		
7	3,3'-(1,4-fenilenedimetilene) bis [7,7-dimetil-2-ossibiciclo-(2,2,1) epta-1-ilmetanosolfonico acido] e suoi sali/Ecamsule	Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid	92761-26-7, 90457-82-2	410-960-6		10 % (in acido)		
8	1-(4-ter -butil-fenil)-3-(4-metossifenil)propano-1,3-dione	Butyl Methoxydibenzoylmethane	70356-09-1	274-581-6		5 %		
9	Acido alfa (oxo-2-bornilidene-3-)-toluene-4-solfonico e suoi sali/Avobenzone	Benzylidene Camphor Sulfonic Acid	56039-58-8			6 % (in acido)		
10	Acido 2-ciano-3,3-difenilacrilico, estere 2 etilesile/Ottocrilene	Octocrylene	6197-30-4	228-250-8		10 % (in acido)		
11	Polimero di N-{}{(2 e 4)-[2-ossoborn-3-ilidene)metil]benzil}}acrilammide	Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor	113783-61-2			6 %		
12	4-metossicinnamato di 2-etilesile/Ottinossato	Ethylhexyl Methoxycinnamate	5466-77-3	226-775-7		10 %		
13	Etossilato etil-4-amminobenzoato	PEG-25 PABA	116242-27-4			10 %		
14	Isopentil-4-metossicinnamato/Amiloxate	Isoamyl p-Methoxycinnamate	71617-10-2	275-702-5		10 %		

Numero d'ordine	Identificazione della sostanza				Condizioni			Testo relativo alle modalità d'impiego e avvertenze
	Denominazione chimica/INN/XAN	Denominazione comune nel glossario degli ingredienti	Numero CAS	Numero CE	Tipo di prodotto, parti del corpo	Concentrazione massima nei preparati pronti per l'uso	Altre	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
15	2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilessil-1'ossi)-1,3,5-triazina	Ethylhexyl Triazone	88122-99-0	402-070-1		5 %		
16	Fenol, 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)ossi)-disilossanil)propil)	Dromerizole Trisiloxane	155633-54-8			15 %		
17	Acido benzoico, 4,4-((6-((4-(((1,1-dimetileti)ammino)carbonil)fenil)ammino)1,3,5-trianzin-2,4-diil)diimmino)bis-, bis(2-etilesil)estere/Iscotrizinol (USAN)	Diethylhexyl Butamido Triazone	154702-15-5			10 %		
18	3-(4-metilbenziliden)-dl canfora/Enzacamene	4-Methylbenzylidene Camphor	38102-62-4/36861-47-9	- / 253-242-6		4 %		
19	3-Benziliden canfora	3-Benzylidene Camphor	15087-24-8	239-139-9		2 %		
20	2-etilesil salicilato/Octisalato	Ethylhexyl Salicylate	118-60-5	204-263-4		5 %		
21	4-(dimetilammino)benzoato di 2-etilesile/Padimato-O (USAN:BAN)	Ethylhexyl Dimethyl PABA	21245-02-3	244-289-3		8 %		
22	Acido-2-idrossi-4-metossibenzofenone-5-sulfonico [benzofenone-5] e il suo sale sodico/Sulisobenzone	Benzophenone-4, Benzophen one-5	4065-45-6, 6628-37-1	223-772-2 /		5 % (in acido)		
23	2,2'-metilene-bis-6(2H-benzotriazolo-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutile)fenolo/Bisoctrizole	Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	103597-45-1	403-800-1		10 %		
24	Sale dell'acido 2-2'-bis-(1,4-fenilene)1H-benzimidazolo-4,6-disulfonico/Bisdisulizole disodium (USAN)	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	180898-37-7	429-750-0		10 % (in acido)		
25	2,2'-(6-(4-Metossifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(5-((2-etilesil)ossi)fenolo) /Bemotrizinol	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine	187393-00-6			10 %		
26	Dimeticodietilbenzalmalonato	Polysilicone-15	207574-74-1	426-000-4		10 %		
27	Biossido di titanio (2)	Titanium dioxide	13463-67-7/1317-70-0/1317-80-2	236-675-5205-280-1/215-282-2		25 %		
28	4-(dietilamino)-2- idrossibenzoil]- benzoato di esile	Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	302776-68-7	443-860-6		10 % nei prodotti per la protezione solare		

(1) La prescrizione non si applica se la concentrazione è pari o inferiore allo 0,5 % quando la sostanza è usata per proteggere il prodotto.

(2) Per usi diversi dal colorante, cfr. Allegato IV, n. 143.

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

La fotoprotezione moderna deve garantire una protezione dalle radiazioni UV ad ampio spettro, ma deve anche porre attenzione alle problematiche di tossicità derivanti dall'applicazione topica di filtri solari. In realtà alcuni filtri, specialmente quelli organici, possono presentare problemi di fotostabilità e tossicità.

Ricordiamo che i prodotti per la protezione solare rappresentano oggi la prima causa di fotodermatite allergica da contatto!

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Contact Dermatitis. 2010 Jun;62(6):343-8. doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01713.x.

Photoallergic contact dermatitis to 8-methoxypsoralen in Ficus carica.

Bonamonte D, Foti C, Lionetti N, Rigano L, Angelini G.

Section of Dermatology, Department of Internal Medicine, Immunology and Infectious Diseases, University of Bari, Italy. d.bonamonte@dermatologia.uniba.it

Abstract

BACKGROUND: Photocontact dermatitis to Ficus carica is induced by furocoumarins present in sap. These substances are generally considered to cause phototoxic reactions.

OBJECTIVES: We conducted a patch test and histopathological study of patients with phytophoto contact dermatitis from the fig tree to evaluate the mechanism underlying the photoreaction.

PATIENTS AND METHODS: Patch and photopatch testing with serial dilutions of two natural furocoumarins [5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen (8-MOP)] contained in plant sap were performed in 47 patients. A synthetic furocoumarin, 4,5',8-trimethylpsoralen, was also tested. Histopathological analyses were made of some positive photoreactions.

RESULTS: Positive photopatch tests reactions to 8-MOP were obtained in 12 of 47 patients, in 4 of them down to a concentration of 0.0001%. Patch tests and photopatch tests to the other two furocoumarins were negative. Histopathological findings on biopsies from positive photopatch tests to 8-MOP showed a dermatitis.

CONCLUSIONS: Allergic photoreactions induced by contact with plants containing coumarins are generally regarded as chance findings. This study has demonstrated that phytophoto allergic contact dermatitis resulting from furocoumarins is not an exceptional finding, and should be suspected in subjects with diffuse clinical manifestations in photo-exposed but also non-exposed sites. To differentiate allergic from toxic photoreactions, patch tests need to be performed with serial dilutions of furocoumarins. Histological analysis of a biopsy sample from a positive test site will reveal alterations compatible with a photoallergic contact dermatitis.

REAZIONI FOTOALLERGICHE: EZIOPATOGENESI

Antibatterici in cosmetici: salicinalilidi (in disuso)

Bithionol (in agricoltura e veterinaria)

Fenticlor (raro)

Triclosan

Diclorofene, esaclorofene, clorexidina (rari)

Muschio ambretta (frequente fotosensibilizzante)non più consentito in cosmetici

6-metilcumarina: essenza simile a furocumarine, responsabile di epidemie di fotoDAC (in disuso)

Alcuni insetticidi e pesticidi

REAZIONI FOTOALLERGICHE: CLINICA

L'aspetto clinico tipico è l'eczema acuto con eritema intenso, edema, papulo-vescicole, talora bolle.

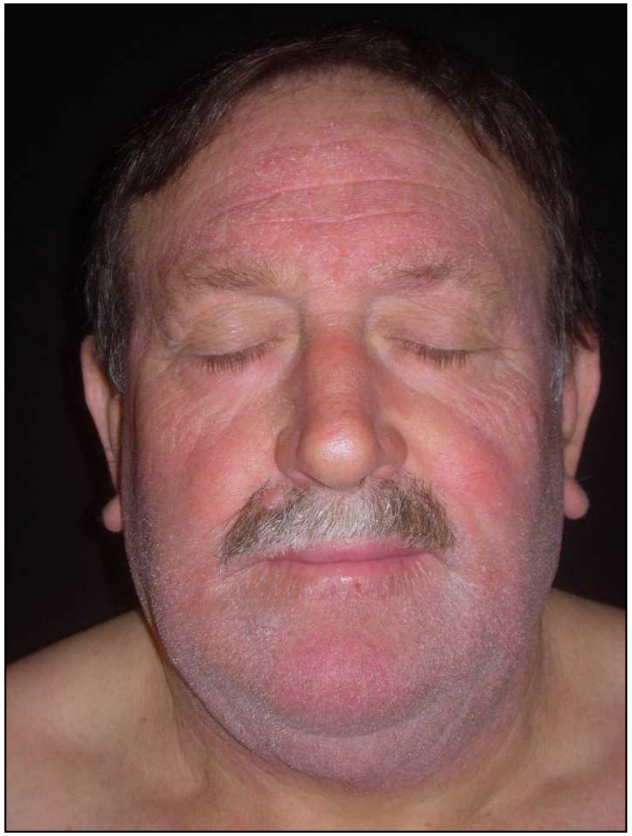
Solitamente si localizza in sedi di contatto e fotoesposte, ma si può estendere al di fuori delle zone fotoesposte.

Più raramente possono comparire anche eruzioni lichenoidi, orticariose, eczema fotoaggravato, dermatite attinica cronica.

FOTODAC

Interessamento viso
Diagnosi differenziale con DAC aerotrasmessa
No palpebre superiori, regioni sottomentoniera e retroauricolare.

Aspetti clinici peculiari di alcune sostanze:
DAC non eczematosa (polimorfo-simile) da sulfamidici, ketoprofene, ossibenzone.



FOTODAC

FOTODAC: EVOLUZIONE

Durata variabile in base a:
Reattività individuale
Fotoallergene

1. **Completa remissione grazie a prevenzione**
2. **Fotosensibilità temporanea (FANS!!!)**
   - Ketoprofene nella cute (parecchi giorni)
3. **Fotosensibilità persistente**
   - Reticuloide attinico
   - Derivati urea, ketoprofene, fenotiazinici
   - Fotosensibilizzanti endogeni?

FOTODAC: DIAGNOSI

Criterio clinico-morfologico

Anamnesi di esposizione a fotosensibilizzanti

Fotopatch test

Istopatologia: poche lesioni epidermiche (a differenza delle reazioni fototossiche) e un infiltrato linfocitario dermico perivascolare.

Diagnosi differenziale:
FotoDC vs altre fotodermatosi
FotoDCI vs FotoDAC

FOTODAC: DIAGNOSI

Caratteristica	FotoDCI	FotoDAC
Incidenza	Elevata	Bassa
Quantità agente elicitante	Grande	Piccola
Quantità luce elicitante	Di solito alta	Di solito bassa
Spettro d'azione	Ristretto, di solito UVA	Ampio, di solito UVA
Periodo di latenza	**Ore**	**Un giorno o più**
Caratteristiche cliniche	Ustione solare esagerata	Dermatite eczematosa; possibili bolle
Localizzazione	**Solo cute esposta**	**Cute esposta; possibile estensione**
Modificazioni pigmentarie	Frequenti, di lunga durata	Insolite, di più breve durata

FOTODAC: DIAGNOSI

Caratteristica	FotoDCI	FotoDAC
Istopatologia	Degenerazione cellule epidermiche, edema, infiltrato dermico polimorfo	Spongiosi, esocitosi mononucleare, infiltrato dermico mononucleare
Fotopatch test	**Negativo (risposta irritativa a 1-24 h, decrescente nel tempo)**	**Positivo (reazione eczematosa a 48-96 h, di intensità crescente nel tempo)**
Reazione persistente alla luce	No	Si
Reazione a prima esposizione	Si	No

FOTOPATCH TEST

Modifica dei PT classici

Applicazione antigene
Durata occlusione
Lettura
Interpretazione risultati

} **Sovrapponibile ai PT classici**

Diverso tipo di allergene

Fotoaptene

↓

Necessità di sorgente luminosa → fotoantigene

FOTOPATCH TEST

Serie standard SIDAPA di fotoapteni

2-Idrossi-4-metossi-benzofenone -5-acido sulfonico (Benzofenone 4, Uvenyl MS-40)	10%
Dietilesil butamidotriazone (octiltriazone)	10%
Benzofenone 10 (mexenone)	10%
Fenticlor	1%
Bithionol	1%
Sesquiterpene lattoni mix	0,1%
Piroxicam	10%
Acido 4-aminobenzoico (PABA)	10%
Etofenamato	10%
2-Etilesil-*p*-dimetil-aminobenzoato (Octil dimetil PABA, Escalol 507, Eusolex 6007)	10%
Butil metossidibenzoilmetano (Parsol 1789, Eusolex 9020)	10%
2-Idrossi-4-metossi-benzofenone (benzofenone 3, ossibenzone, Eusolex 4360)	10%
Omosalato	10%
Mexoryl XL (drometrizolo trisilossano)	10%
Octocrilene	10%
Ketoprofene	2,5%
Isoamil-*p*-metossicinnamato (Neoheliopan E1000)	10%
Octil metossicinnamato (Etilesil-metossicinnamato, Parsol MCX, Eusolex 2292)	10%
Fenilbenzimidazolo acido sulfonico (Acido 2-fenil-5-benzimidazol sulfonico, Eusolex 232)	10%

FOTOPATCH TEST

Serie standard di fotoapteni

+

Prometazina

Parti della pianta

Prodotti del paziente

FOTOPATCH TEST

Fotoapteni attivati da UVA

1. Lampade fluorescenti a bassa pressione di Hg

6 lampade Philips TLK 40/09 N ("black light")

Spettro di radiazione tra 320 e 420 nm

Picco tra 355 e 365 nm

Contenuto UVB < 0,6%

2. Tre lampade "sun lamp" (280-340 nm, picco 315)
+ tre "black light"

In box con vetro 3 mm:

(eliminare code UVB "black light" e UVB delle "sun lamp")

3. UV801/KL: 6 radiatori UVA 315-400 nm (picco 365)

Dose: 5J/cm^2 per 18 minuti a 20-25 cm dal dorso

FOTOPATCH TEST

Linee Guida SIDAPA 2009

Apparato testante in doppio

Cerotto opaco alla luce (tipo Leukoplast®)

Indossare vestiti pesanti, evitare fotoesposizione

Occlusione per 48 ore

Rimozione di una delle due serie dopo 48 ore

Irradiazione della zona cutanea scoperta

Rimozione anche di serie tenuta coperta

Lettura dopo 48 e 96 ore

Stessi parametri di lettura PT classici

FOTOPATCH TEST

VALUTAZIONE QUALI-QUANTITATIVA DELLE REAZIONI ALLERGICHE SIDAPA

±	Debole eritema
+	Eritema uniforme con edema, eventualmente papule o accenno a vescicolazione
++	Eritema, edema, papule e vescicole evidenti che possono debordare dall'area del test
+++	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, talvolta confluenti in bolle

FOTOPATCH TEST: LETTURA E INTEPRETAZIONE

1. **Reazione fototossica:**

   Solo su lato irradiato

   Riduzione nel tempo intensità di risposta

2. **Reazione fotoallergica:**

   Solo su lato irradiato

   Aumento nel tempo di intensità

3. **Reazione fotoaggravata:**

   Positiva su entrambi i lati, più intensa su lato irradiato

4. **Reazione allergica:**

   Positiva su entrambi i lati, di uguale intensità

FOTOPATCH TEST: RILEVANZA

Un test positivo non prova che l'aptene sia responsabile della DAC in atto!!!

- ✓ **Anamnesi (remota e presente)**
- ✓ **Esame clinico**

Ripetuti alla luce dei risultati dei PT!!!

FOTODERMATOSI: TRATTAMENTO

I principi generali di trattamento possono essere riassunti così:

•Ridurre al massimo l'esposizione solare: abbigliamento adeguato, occhiali da sole, filtri solari con una protezione guidata dai risultati delle indagini fotobiologiche e applicati in modo corretto;

•Aumentare la tolleranza del paziente con cicli di fototerapia: desensibilizzazione o hardening;

•Trattare i sintomi quando le misure profilattiche non sono risultate efficaci

Table. **Common photosensitizing medications (adapted from A. Y. Zhang, C. A. Elmets (4))**

Class	Medication	Phototoxic reaction	Photoallergic reaction
Antibiotics	Fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin)	+	–
	Sulfonamides	+	–
	Tetracyclines (doxycycline, tetracycline)	+	–
Antihistamines	Promethazine	+	+
	Cyproheptadine	+	+
	Diphenhydramine	+	+
	Hydroxyzine	+	–
Antifungals	Itraconazole	+	+
	Voriconazole	+	–
Cardiovasculars	Amiodarone	+	–
	Diltiazem	+	–
	Quinidine	+	+

Diuretics	Furosemide	+	–
	Hydrochlorothiazide	+	+
Hypoglycemics	Sulfonylureas (glipizide, glyburide)	–	+
Neuroleptics	Phenothiazines (chlorpromazine, fluphenazine, perazine, perphenazine, thioridazine)	+	+
	Thioxanthenes (chlorprothixene, thiothixene)	+	–
Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)	Celecoxib	–	+
	Ibuprofen	+	–
	Ketoprofen	+	+
	Naproxen	+	–
Retinoid	Acitretin	+	–
	Isotretinoin	+	–
Sunscreens	Benzophenones	–	+
	Cinnamates	–	+
	Para-aminobenzoic acid (PABA)	+	+
	Salicylates	–	+
Fragrances	Musk ambrette	–	+
	6-methylcoumarin	–	+

Conclusions

1. The prevalence of photosensitivity in the general population is uncertain. There is a need for randomized, controlled trials of strategies for prevention, control, and treatment of photosensitivity disorders.

2. Additional data are needed for a better assessment of the risk of photosensitivity that is associated with many drugs. Drug photosensibilization is a major problem since the abnormal reactions seriously limit or exclude the usage of drugs.

3. The photobiological risk associated with the use of drugs depends on environmental and individual factors. If the photosensitizing effect of a chemical or drug is known before patient's exposure, appropriate clinical management may help to control the photosensitivity reactions. Sunlight protection often prevents photosensitivity reactions. Avoidance of direct sunlight and sun-tanning facilities, usage of protective clothing and appropriate sunscreen (if it is not the offending agent), and evening dosing strategy are factors that can minimize the risk of photosensitivity effects of most drugs. Such patients should be warned against the use of tanning beds and about cross-reactions of the offending drug.

4. Sometimes photosensitivity can be useful for medicine and science. Photodynamic therapy is a treatment that uses a drug, photosensitizer, and a particular type of light. Photodynamic therapy involves the use of photochemical reactions mediated through the interaction of photosensitizing agents, light, and oxygen for the treatment of malignant or benign diseases.

GRAZIE PER L’ATTENZIONE!