Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms

Luca Di Bartolomeo, Natasha Irrera, Giuseppe Maurizio Campo, Francesco Borgia, Alfonso Motolese, Federico Vaccaro, Francesco Squadrito, Domenica Altavilla, Alessandra Grazia Condorelli, Alberico Motolese and Mario Vaccaro

Frontiers in Allergy June 2022 | Volume 3 | Article 876695

Abstract

La fotosensibilità indotta da farmaci (DIP) è una comune reazione avversa cutanea da farmaci originata dall'interazione tra le radiazioni ultraviolette, particolarmente di tipo A, e farmaci. La DIP include sia fototossicità che fotoallergia. Una reazione fototossica avviene quando farmaci sistemici o topici o loro metaboliti assorbono la luce dando origine a un danno cellulare diretto, mentre la reazione fotoallergica origina quando l'interazione tra farmaci e ultravioletti causa una risposta cutanea immune. Dal punto di vista clinico, la fototossicità è immediata e appare come una scottatura cutanea esagerata, mentre la fotoallergia è una reazione eczematosa ritardata. La DIP può presentare svariati sottotipi. In questa mini-review si riportano i meccanismi patogenetici e i farmaci scatenanti la DIP. Si offre una descrizione delle caratteristiche della DIP nei suoi sottotipi classici e in quelli non comuni, come iperpigmentazione/discromia, pseudoporfiria,foto-onicolisi, teleangectasia eruttiva, reazioni simil pellagrose, eritema multiforme fotodistribuito e lupus eritematoso cutaneo subacuto/cronico. Si descrive come i medici possono rapidamente riconoscere e trattare la DIP inclusi i test diagnostici idonei a escludere condizioni simili. Si danno suggerimenti su come migliorare i comportamenti di esposizione al sole nei pazienti a rischio di DIP mediante un uso consapevole di schermi solari, indumenti protettivi, recenti mezzi tecnologici. Si sottolinea la mancanza di programmi di fotoprotezione dedicati ai pazienti a rischio di DIP, i quali necessitano di una educazione formale intorno alla loro condizione.

Riassunto

La fotosensibilità indotta da farmaci (DIP) è una comune reazione cutanea avversa da farmaci e può rappresentare fino a 8% di tutte le reazioni cutanee da farmaci. Le reazioni di fotosensibilità si manifestano soprattutto alle lunghezze d'onda degli UVA, benchè alcuni farmaci possano dare fotosensibilità dopo esposizione a UVB o persino alla luce solare visibile. La DIP può essere quindi indotta dalla luce solare come da fonti artificiali di UV, come lampade per fototerapia medica, lettini solari, laser UV, diodi luce emittenti (LED) e altre lampade usate nell'industria. A causa di questa dipendenza anche da UVA, la DIP può essere indotta attraverso i pannelli di vetro in ogni periodo dell'anno. Infatti i vetri standard delle finestre filtrano UVB ma non UVA. La capacità dei farmaci o dei loro metaboliti di assorbire le radiazioni

UV o le radiazioni visibili è critica per indurre alterazioni biochimiche nei tessuti. Il processo è chiamato fotosensibilizzazione e l'agente scatenante è chiamato fotosensibilizzatore. La DIP può scatenarsi sia con farmaci sistemici che topici.
Si distinguono due tipi di DIP: le **reazioni fototossiche** indotte da farmaci **(DI-PTR)** per azione diretta di danno cellulare e le **reazioni fotoallergiche** indotte da farmaci **(DI-PAR)** causate da un meccanismo d'azione immunomediato.
Gli stadi patogenetici iniziali delle due forme sono simili, dovute all'assorbimento di fotoni dalle molecole di farmaci fotosensibilizzanti che induce uno stato più instabile reattivo chiamato "triplet state".
I fotosensibilizzatori eccitati nello stato di tripletta portano alla produzione di radicali liberi o di ossigeno singoletto che danneggiano le componenti cellulari. Nelle DI-PTR il farmaco assorbe energia dagli UVA della luce e la libera nella cute determinando il danno cellulare mentre nelle DI-PAR la luce può causare alterazioni strutturali del farmaco che si lega alle proteine e diventa un fotoallergene causando una risposta immune mediata dal linfociti T.
Le DI-PTR sono dose-dipendenti, cioè correlate alla dose di luce e di farmaco, e compaiono da 30 minuti a 24 ore dopo l'esposizione al sole, possono essere transitorie o durare fino a 4 giorni.
Le DI-PAR richiedono una prima esposizione all'agente fotosensibilizzante, si presentano come reazioni di ipersensibilità ritardata, sono dose indipendenti e compaiono alcuni giorni dopo l'esposizione.
Clinicamente, le reazioni di fotosensibilità coinvolgono le zone esposte, in particolare volto, collo, scollo, avambracci e mani. La presentazione delle DI-PTR ricorda una scottatura solare molto intensa e si presenta per lo più con bruciore e/o eritema doloroso, edema e vescicolazioni mentre le DI-PAR compaiono alcuni giorni dopo l'esposizione con dermatite eczematosa pruriginosa. Oltre a queste manifestazioni classiche, entrambe i tipi di DIP presentano svariati sottotipi:

Sottotipi di fototossicità	**Sottotipi di fotoallergia**
Alterazioni pigmentarie	Reazioni lichenoidi
Reazioni pellagrose	Eritema multiforme fotodistribuito
Eritema multiforme fotodistribuito	
Foto-onicolisi	Lupus eritematoso cutaneo subacuto/cronico
Teleangectasia eruttiva	
Pseudoporfiria	

Svariati farmaci sono associati a fototossicità o a fotoallergia con variazioni anche del tipo di manifestazioni cutanee.
Per quanto riguarda la fotoallergia, si elencano in dettaglio i farmaci e il tipo di manifestazioni con cui si presentano preferenzialmente.
Reazioni lichenoidi:

- Diuretici tiazidici, chinina, chinidina,isotiazide, sparfloxacina, doxiciclina, clorpromazina, carbamezepina,tiorazidina, naprossene,enalapril, fenofibrato, clopidogrel

Eritema multiforme fotodistribuito:

- Simavastatina, pravastatina, paclitaxel,naprossene, chetoprofene, fenilbutazone, itraconazolo, tocilizumab,ossibenzone *(Nota*:*contenuto in molte creme solari e attualmente osservato speciale)*

Lupus eritematoso cutaneo subacuto o cronico:

- Griseofulvina, terbinafina, beta bloccanti, Ca antagonisti, diuretici, PPI, farmaci antineoplastici, anti-TNFα, farmaci immunoterapici (checkpoint inhibitors)

Per quanto riguarda la fototossicità, l'elenco dei sintomi e dei farmaci coinvolti è molto più complesso e variegato e coinvolge molti farmaci cardiologici, antidepressivi e antipsicotici, svariati antibiotici, antiepilettici e FANS anche in comune con le reazioni fotoallergiche.

Da parte del medico è molto importante riconoscere le forme di DIP e escludere altre patologie con sintomi affini e anche avvertire i pazienti degli eventuali effetti fotosensibilizzanti dei farmaci prescritti *(quasi tutti, purtroppo)* e dare i migliori consigli di fotoprotezione.

In conclusione, la DIP è una entità clinica sottodiagnosticata per la difficoltà di riconoscerla date le varie manifestazioni cliniche e le problematiche di diagnosi differenziale, per l'eventuale rapidità di scomparsa delle lesioni e per la frequente assunzione di molti tipi di farmaci diversi da parte dei pazienti per cui è difficile stabilire l'agente causale.

Inoltre non conosciamo gli effetti a lungo termine delle DIP con eventuale anche possibilità di carcinogenesi da foto-ossidazione.

Da queste considerazioni nasce la necessità di una corretta fotoprotezione in pazienti che assumono farmaci soprattutto se esposti a elevati livelli di radiazioni solari anche per ragioni lavorative.

Attualmente sono di aiuto a una corretta fotoesposizione e fotoprotezione svariate applicazioni telefoniche che prevedono anche raccomandazioni personalizzate.

Commento

L'articolo, scritto da dermatologi italiani e rivolto per lo più a un pubblico di dermatologi, è di particolare interesse anche per l'allergologo. L'articolo è relativamente breve, chiaro e completo e open source quindi consultabile con molta facilità per un approfondimento completo con anche una bella figura che riassume le caratteristiche e le modalità di danno nelle DIP.

Molti termini, soprattutto per quanto riguarda la fototossicità, possono risultare particolarmente ostici per noi non abituati a queste descrizioni che in genere non ci competono; tuttavia l'individuazione dei pazienti a rischio di DIP è, come sottolinea l'articolo, di fondamentale importanza sia per gli effetti immediati che quelli a lungo termine.

Dal punto di vista patogenetico molti aspetti sono ancora da chiarire in entrambe le situazioni di fotosensibilità farmaco indotta, ma non è quello che interessa dal punto di vista pratico, quando i pazienti si presentano con lesioni cutanee in atto o spesso in foto senza distinguere lo specialista più idoneo.

Per molti di noi è abbastanza sorprendente scoprireche esistono onicolisi fototossiche da azione diretta di UVA meno sorprendente un eritema multiforme fotodistribuito anche se raro.
Si sa che dal punto di vista del paziente la maggior parte dei disturbi anche cutanei sono riferibili a un'allergia e per lo più dovuta a alimenti o intolleranze alimentari a meno che non sia evidente il rapporto con l'esposizione al sole che però può essere anche lontana e mediata da UVA e quindi persistente senza particolari esposizioni.
L'articolo ci ricorda anche quindi l'aspetto più subdolo degli UVA non filtrati dai comuni vetri e quindi causa di lesioni anche in assenza di esposizioni solari dirette e di conseguenza difficilmente riconducibili alla causa scatenante diretta sul farmaco.
Il punto fondamentale su cui dobbiamo sempre indagare nei pazienti con alterazioni cutanee è l'assunzione di farmaci oltre a interrogarli su eventuali pregresse fotoesposizioni
Come risulta dall'elenco, i farmaci implicati sono molti e alcuni anche di uso molto comune che quindi non vengono riferiti dal paziente o ipotizzati dall'allergologo.
Difficilmente ci potrà sfuggire il paziente in trattamento con 5 fluoro-uracile (e probabilmente in questo caso non siamo neppure interpellati in quanto pazienti già seguiti per patologie gravi) ma PPI , β bloccanti e Ca inibitori sono farmaci di uso comune e entrati nella routine terapeutica tanto da dimenticarli.
Importante anche sottolineare la persistenza di lesioni molto al di là dell'esposizione solare indotte quotidianamente anche solo da una passeggiata all'aperto come viene riferito; oppure al contrario lesioni eczematose comparse senza più un chiaro riferimento all'esposizione solare (magari di breve durata).
Tutti noi abbiamo esperienza di pazienti di questo tipo anche difficili da inviare agli specialisti idonei capaci di osservare più a fondo e catalogare le lesioni cutanee.
Indagare in modo approfondito sui farmaci utilizzati dai pazienti ci permette talvolta di giungere a una diagnosi causale che soddisferà tutti oppure di inviare i pazienti a ulteriori visite e approfondimenti dermatologici per giungere alla corretta valutazione eziopatogenetica.
Sfortunatamente per il paziente si pone l'alternativa tra assunzione del farmaco fotosensibilizzante (alternativa per lo più non attuabile) e esposizione al sole (in genere molto gradita agli appassionati).
Per questo la diagnostica accurata e la conoscenza approfondita della fotoprotezione con l'aiuto di programmi educazionali idonei anche personalizzati via app saranno di grande conforto per il paziente e di soddisfazione per l'allergologo dopo una diagnosi ben fatta.