

Fototoxische en fotoallergische reacties in de dermatologie

Phototoxic and photo-allergic reactions in dermatology

D.E. Kraag¹, dr. T. Rustemeyer²

Samenvatting

Fotosensibiliteit in de vorm van fototoxiciteit komt regelmatig voor; fotoallergie wordt minder vaak gezien. Beide zijn erg verschillend van elkaar zowel in het al dan niet aanwezig zijn van een immunologisch proces als in het klinisch beeld. De fototoxiciteit uit zich met name als een zonnebrandreactie, die in ernstige gevallen zelfs met blaarvorming en vesikels kan voorkomen. Fotoallergie manifesteert zich met name in een eczematuze huidafwijking. Voorbeelden van uitlokkende factoren zijn amiodaron, NSAID's en psoralenen, die onder andere aanwezig zijn in sommige planten. Behandeling van de fototoxische dan wel fotoallergische reactie bestaat uit bewustwording van het beeld, vermijding van het betreffende agens en van zonlicht.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:58-61*)

Summary

Photosensitivity such as phototoxicity is frequently occurring. Photo-allergy on the other hand is less frequent. Both differ from each other, different is the immunological process which occurs in photo-allergy and does not in phototoxicity. The clinical features are different as well. Phototoxicity is seen as a sunburn reaction, which in severe cases shows blisters and vesikels. Photo-allergy is mostly seen as an eczematous reaction. Typical causative agents include amiodarone, NSAID's and psoralen present in plants. Important in treatment is to be conscious of the reactions as well as to avoid the relevant factor as well as sunlight.

Inleiding

Fotosensibiliteit en daarmee fototoxische en fotoallergische reacties komen regelmatig voor en kunnen op elke leeftijd ontstaan. Het lastige aan deze reacties is dat de beelden niet eenduidig kunnen zijn, maar na afname van een goede anamnese en op basis van de lokalisaties van de huidafwijkingen kan er verder onderzoek gedaan worden in de goede richting bijvoorbeeld door middel van fototesten of UV-plakproeven. Soms kunnen de klinische presentaties en dan met name bij fototoxische reacties zeer imposant zijn, waarvoor ook spoedinterventies nodig kunnen zijn. Het is daarom van belang de link tussen medicatie, zonlicht en daarmee fototoxi-

citeit en fotoallergie te leggen, zodat een juist advies gegeven kan worden en een goede behandeling ingezet kan worden.

Fotosensibilisatie

Er is sprake van een abnormale reactie van de huid op een agens in combinatie met ultraviolet A (UVA) en ultraviolet B (UVB) of zichtbaar licht. Om een vervolgreactie op gang te brengen is een fotosensibilisator nodig zoals nucleïne-zuren, lipiden en proteïnen welke aanwezig zijn in de huid, maar ook stoffen aanwezig in medicatie kunnen fungeren als fotosensibilisator. Het

¹aios dermatologie UMC Utrecht, ²dr. T. Rustemeyer, dermatoloog, afdeling Dermatologie en allergologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: drs. D.E. Kraag, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mailadres: d.e.kraag@hotmail.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: fotoallergie, fotosensibiliteit, fototoxiciteit, UVA, UVB.

Keywords: photo-allergy, photosensitivity, phototoxicity, UVA, UVB.

Ontvangen 27 augustus 2013, geaccepteerd 20 november 2013.

Tabel 1. Verschillen fototoxische en fotoallergische reacties.

Fototoxische reacties	Fotoallergische reacties
Zonnebrandreactie met blaarvorming en vesikels	Eczemateuze huidafwijkingen
5-15% van de algemene populatie	4-8% van de algemene populatie
Elk individu kan betrokken zijn, geen sensibilisatie nodig	T-celgemedieerd, sensibilisatie nodig
Dosisafhankelijk	Bij lage dosis al optredend
Reacties ontstaan direct na blootstelling	Bij tweede contact klachten na 24-72 uur

contact kan zowel lokaal, door lokale agentia, als systemisch verlopen. De beide processen, fototoxiciteit en fotoallergie, zijn erg verschillend (zie *Tabel 1*). Fototoxiciteit komt veel vaker voor, maar er zijn ook klinische en immunologische verschillen.¹ Fotosensibilisatie lijkt vaker voor te komen dan vroeger, waarschijnlijk door toename in gebruik van cosmetica, medicatie alsook contact met stoffen uit de industriële of agrarische sector. Daarbij lijkt de tijd die mensen in de zon doorbrengen te zijn toegenomen.² De exacte prevalentie is niet bekend, maar er wordt gedacht aan 5-15% voor fototoxiciteit en 4-8% voor fotoallergie binnen de algemene populatie.³ Met name UVA is betrokken bij de reacties. Dit komt doordat de meeste fotosensibilisatoren meer UVA dan UVB absorberen, UVA in hogere concentraties in zonlicht voorkomt, zonverbranding met name door UVB ontstaat en men bij klachten van zonnebrand sneller uit de zon zal gaan, waardoor er een tijdslimiet aan de blootstelling aan UVB zit, en tot slot meer UVA de dermis kan bereiken.

Fototoxiciteit

Dit is een proces dat in elk individu plaats kan vinden en deze reactie is dosisafhankelijk. Zowel de medicatiedosis als de mate van blootstelling aan zonlicht zijn van belang.^{3,4} De fotosensibilisator of chromofoor absorbeert lichtdeeltjes. De geabsorbeerde lichtdeeltjes bevorderen het veranderen van stabiele elektronen naar een geëxciteerde status. De elektronen bevatten dan meer energie. Wanneer deze weer teruggaan naar de stabiele status komt er energie vrij in de vorm van warmte of een chemische reactie waarbij een fotoproduct ontstaat. Hierdoor ontwikkelt zich een ontstekingsreactie met als gevolg een 'zonverbrande' huid met soms oedeem, blaren, hyperpigmentatie en desquamatie. Afhankelijk van het fototoxische agens treden er tevens andere vormen van schade op. Topicale medicatie geven

vaker schade aan keratinocyten doordat de concentratie hoger is in de epidermis. Systemisch toegediende medicatie tast vaker de dermis aan, met name mestcellen en endotheelcellen. Hydrofiele fotosensibilisatoren beschadigen voornamelijk de celmembranen. Daarentegen geven lipofiele fotosensibilisatoren doordat deze de cel in diffunderen schade aan lysosomen, mitochondriën en de celkern.¹

Fototoxiciteit als behandeling: PUVA-therapie (psoralenen+UVA)

Deze therapie wordt onder andere bij psoriasis en cutane T-cellymfomen gebruikt. De psoralenen beschadigen primair het DNA. Ten eerste vormt de psoralen een crosslink met het DNA onder invloed van UVA-licht. Hiermee zou mogelijk het antiproliferatieve effect van de behandeling verklaard kunnen worden. Ten tweede grijpen de psoralenen aan op de receptoren van de epidermale groeifactor en dit is een tweede verklaring van het antiproliferatieve effect. Ten derde kan PUVA apoptose veroorzaken in T-helpercellen die de huid infiltreren.¹

Fotoallergie

Dit proces kenmerkt zich door een T-celgemedieerde reactie welke bij een lage dosis fotoallergeen al optreedt, dit in tegenstelling tot fototoxiciteit. De patiënt heeft bij de eerste blootstelling nog geen klachten aangezien er eerst sensibilisatie moet optreden welke 1-14 dagen duurt.⁴ Na het tweede contact ontstaan de klachten na 24-72 uur. Het gevormde fotoproduct gedraagt zich als een antigeen en induceert daarmee een type IV-reactie. In de sensibiliseringsfase migreren de langerhanscellen richting de lymfeknopen en presenteren het antigeen aan de T-lymfocyten. Vervolgens ontstaat er een reactie wanneer de T-lymfocyt in de huid het antigeen tegenkomt. Op deze wijze ontstaat er eenzelfde reactie als bij

een contactallergie met onder andere CD4⁺-lymfocyten. Hierdoor is het onderscheid met een normale contactallergie lastig. Als het contact met het fotoallergeen ophoudt, verdwijnen de klachten na enkele dagen tot enkele weken. Enkele voorbeelden van medicamenten die fotoallergische reacties kunnen veroorzaken zijn nifedipine, tetracyclinen, NSAID's, thiazidediuretica, tricyclische antidepressiva, haloperidol en carbamazepine.^{1,2,5}

Klinische verschijnselen

Fototoxiciteit en fotoallergie zijn verschillend van elkaar en dat geldt ook voor het klinisch beeld. De fototoxiciteit zoals die bijvoorbeeld optreedt bij amiodaron en NSAID's uit zich in een zonnebrandreactie met jeuk, branderigheid en erytheem, welke in ernstigere gevallen zelfs vesikels en blaren kan geven. Na vermijding van de betreffende stof of zonlicht verdwijnen de klachten langzamerhand.³ De fotoallergie uit zich meer in een eczematuze huidafwijking, waarbij ook uitbreiding naar de niet-blootgestelde huid kan plaatsvinden.²

Het erytheem dat bij fototoxiciteit voorkomt, wordt met name gezien in het gelaat, vooral op het voorhoofd, wangen, kin en de oorschelpen, bovenste gedeelte van de thorax, de nek en de dorsale zijde van de onderarmen en handen. Daarbij is de huid van het proximale deel van digiti twee en drie van de hand meer aangedaan dan het proximale gedeelte van digiti vier en vijf en de distale en midfalangen zijn niet aangedaan. De huid die in de schaduw is gebleven is gespaard. Dit patroon is echter niet altijd even duidelijk aanwezig. Daarnaast zijn er drie verschillende fasen binnen het ontstaan van de klinische verschijnselen. Het erytheem geeft vrijwel direct een brandend gevoel en oedeem. Zoals bij mensen die werken met steenkoolteer kan de reactie ontstaan door direct contact, maar ook door contact met de damp. Ook amiodaron en het antipsychoticum chloorpromazine zijn hier voorbeelden van. Ten tweede ontstaat er geleidelijk erytheem waarbij er een piek gezien wordt na 12-24 uur. Dit doet zich voor bij tetracyclines, thiazides en retinoïden. Ten derde is er nog het erytheem dat zijn maximum bereikt na 72-96 uur. Een voorbeeld hiervan zijn de psoralenen, die ook in planten zoals limoen, selderij, berenklauw en wortel aanwezig zijn en in een hogere luchtvochtigheid de epidermis makkelijker kunnen doordringen.⁵

Naast de zonnebrandreactie zijn er nog zeldzamere uitingsvormen van fototoxiciteit. Pseudoporfyrie bij NSAID's en dan vooral naproxen komt veel minder vaak voor. Hierbij ontstaan blaarvorming, littekenvorming en milia. Foto-onycholyse, waarbij de nagel loslaat, wordt bij tetracycline en psoralenen gezien, grijze hyper-



Figuur 1. Fototoxische reactie door peterselie.

pigmentatie bij amiodaron en tricyclische antidepressiva.³ Bij patiënten die amiodaron gebruiken, wordt in 50% van de gevallen na blootstelling aan zonlicht een brandend gevoel met erytheem waargenomen. Deze reactie stabiliseert, maar kan ook na 24 uur verergeren.⁵ Door de lange halfwaardetijd kunnen de klachten bij amiodaron nog maanden aanwezig zijn.¹

Overgang van fototoxiciteit naar chronische actinische dermatitis is heel zelden gerapporteerd bij simvastatine, thiazide, kinidine en kinine. Fytofotodermatitis is een andere fototoxische reactie waarbij lineaire erythemateuze strepen optreden een dag na blootstelling aan furocoumarine bevattende planten en zonlicht. Lineaire post-inflammatoire hyperpigmentatie wordt hierbij gezien. Voorbeelden van deze planten zijn: duizendblad, berenklauw, peterselie (zie *Figuur 1*), selderij, limoen en vijg.³ Fotoallergie is gerapporteerd bij onder andere zonnebrandcrème en medicijnen zoals NSAID's en promethazine. Maar ook parfum, antibacteriële producten, deodorant, plantaardige stoffen en kleurstoffen zijn bekende voorbeelden.^{3,4}

Behandeling

Behandeling bestaat uit identificatie en vermijding van het desbetreffende agens. Wanneer dit niet mogelijk is, moet lichtbescherming plaatsvinden. Tevens kan, indien de therapie het toelaat, de medicatie-inname verplaatst worden naar de avond, waardoor de systemische piek 's nachts bereikt wordt. Ter symptoombestrijding kan bij een fototoxische reactie pijnstilling in de vorm van paracetamol gegeven worden. Bij fotoallergische reacties is een lokale corticosteroïd en in ernstige gevallen een systemische corticosteroïd raadzaam.³ Naast al deze maatregelen is het ook van belang te beseffen dat UVA

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Kijk bij zonnebrandreacties ook naar de gebruikte medicatie.
2. Adviseer de patiënt bij verdenking van fotosensibiliteit zonlicht te vermijden of zich hiertegen te beschermen en verander eventueel het tijdstip van medicatie-inname.
3. Denk bij eczematuze huidafwijkingen naast de bekende vormen van eczeem ook aan fotoallergisch eczeem.
4. De klinische beelden kunnen soms niet eenduidig zijn, maar de anamnese en de lokalisaties zijn de sleutel voor verder onderzoek.
5. Fototoxische en fotoallergische reacties kunnen op elke leeftijd ontstaan.
6. De klinische presentaties, zeker van fototoxische reacties, kunnen zeer imposant zijn waarvoor soms een spoedinterventie nodig is.

zowel door bewolking, dunne kleding en ramen kan doordringen en zo klachten kan veroorzaken. Het is belangrijk dat de patiënt zich hiervan bewust is. Goede bedekkende kleding en een zonnebrandmiddel met hoge beschermingsfactor kunnen zeer nuttig zijn, ook op een bewolkte dag.⁴

Conclusie

Fotosensibiliteit en dan met name in de vorm van fototoxiciteit, komt vaak voor. Bekende uitlokkende middelen zijn amiodaron, NSAID's en psoralenen. Zowel fotoallergie als fototoxiciteit kunnen op elke leeftijd ontstaan. Het is voor zowel de arts als de patiënt belangrijk om het klinisch beeld te herkennen en de behandeling te starten, met daarbij de bijbehorende voorzorgadviezen. Het is daarbij goed om te weten dat de klinische beelden soms niet eenduidig en/of imposant kunnen zijn. Maar in enkele gevallen zijn ze zo ernstig dat een spoedinterventie noodzakelijk kan zijn. Een goede anam-

nese gericht op medicatiegebruik en blootstelling aan zonlicht in combinatie met het klinisch beeld moeten leiden tot gericht aanvullend onderzoek zoals fototesten of UV-plakproeven en een goede behandeling, waarbij eventueel medicatieaanpassingen nodig zullen zijn.

Referenties

1. Mang R, Stege H, Krutmann J. Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, editors. *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer, 2006.
2. Palmer RA, White IR. Phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer, 2006.
3. Vloten WA van, Degreef HJ, Stolz E, et al. *Dermatologie en venereologie*. Maarssen: Elsevier, 2000. pp. 214-5.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Londen: Saunders, 2012. pp. 1480-2.
5. <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ftxt/fototoxische-foto-allergische-reacties.htm>