

Fototoxické dermatózy

MUDr. Martina Hertelová¹, MUDr. Zuzana Baranová, PhD.², doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.¹

¹Detská dermatovenerologická klinika, LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Klinika dermatovenerológie UPJŠ LF a UNLP, Košice

Fototoxické dermatózy patria medzi neimunologické reakcie, ktoré vznikajú na základe fotosenzitivity, ktorá môže byť indukovaná liekmi alebo chemickými látkami. Môžu postihovať každého jedinca. V článku je zahrnutá etiopatogenéza ochorenia, histologické zmeny, diagnostika, terapia. V rámci klinického obrazu ochorenia sú spomenuté časté i menej časté rôzne varianty fototoxických dermatóz.

Kľúčové slová: fototoxické dermatózy, fotosenzitivita, Berloque dermatitída, fytofotodermatitída, pseudoporphyria, foto-onycholýza, hyperpigmentácia

Phototoxic dermatoses

Phototoxic dermatoses are non-immunological reactions that arise from photosensitivity that may be induced by drugs or chemicals. They can affect any individual. The article includes the etiopathogenesis of the disease, histological changes, diagnosis, the most common and rare variants of phototoxic dermatoses are mentioned.

Key words: phototoxic dermatoses, photosensitivity, Berloque dermatitis, phytophotodermatitis, pseudoporphyria, photo-onycholysis, hyperpigmentation

Dermatol. prax, 2021;15(2):46-51

Úvod

Fototoxické dermatózy sú svetelné dermatózy vyvolané exogénnou fotosenzibilizáciou. Ide o fotochemicky vyvolanú zápalovú kožnú reakciu na slnku exponovanej oblasti bez imunologického základu. Vznikajú ako dôsledok chemicky indukovanej zvýšenej vnímavosti kože na účinky ultrafialového (UV) žiarenia (väčšinou UVA). Patria medzi časté fotodermatózy, môžu sa vyvinúť u každého jedinca, ktorý prišiel do kontaktu s fototoxicky pôsobiacou látkou a bol exponovaný dostatočne vysokej dávke UV žiarenia. Spravidla sa manifestuje ako vystupňovaný obraz solárnej dermatitídy (1). Tento princíp sa využíva aj pri fotochemoterapii, napr. pri PUVA liečbe alebo fotodynamickej terapii (PDT) nemelanómových karcinómov kože (2).

História

Domnienka, že slnečné žiarenie je zodpovedné za spálenie kože, je známa už oddávna. V roku 1799 si Johan Christoph Ebermaier všimol rôzne stupne spálenia kože slnkom v závislosti od času expozície. Avšak v tom čase sa verilo, že za spálenie je zodpovedné slnečné teplo. V roku 1889 Erik Johan Widmark experimentálne dokázal, že opálenie a spálenie kože sú spôsobené ultrafialovým žiarením a nemajú s teplom nič spoločné. Postupne sa ukáza-

lo, že slnečné žiarenie môže vyvolať krátkodobé, ale aj dlhodobé zmeny pokožky. Pravdepodobne prvý, kto opísal fotodermatózu, bol Robert Willan v roku 1798. Ochorenie nazval „Eczema solare“. S najväčšou pravdepodobnosťou išlo o polymorfnú svetelnú erupciu. Názov „polymorfná svetelná erupcia“ použil prvýkrát Rasch v Kodani v roku 1900. Ochorenie „Hydroa vacciniforme“ prvý opísal Bazin v 1860. Niektorí autori rovnakou terminológiou nazvali aj stav, dnes známy ako vrodená erytropoetická porfýria. Moris Kaposi prvý zdokumentoval „Xeroderma pigmentosum“ v roku 1870. Zatiaľ čo predchádzajúce fotodermatózy boli opísané hlavne v 19. storočí, pojem „solárna urtikária“ poznáme od začiatku 20. storočia. Prvý klinický dôkaz, že niektoré látky môžu senzibilizovať kožu v kombinácii s vystavením slnečnému žiareniu, pochádza z roku 1912, keď Meyer-Betz si injekčne podal hematoporfyrín a vystavil sa slnku. Tým preukázal, že kombinácia fotocitlivej látky a slnečná expozícia môžu vyvolať kožnú reakciu, ktorú by každá z týchto dvoch zložiek samostatne nevyvolala, čo je vlastne definícia fotosenzitivity. Prvý popis fytofotodermatitídy pochádza z roku 1926 od Moritza Oppenheima. Hans Kuske zistil, že fotosenzitívnymi látkami v niektorých rastlinách sú furokumaríny a že ich akčné spektrum je hlavne medzi 334 až 366 nm (3).

Fototoxicita

Fotoaktívna chemikália, ktorá absorbuje fotón, sa nazýva fotosenzibilizátor. Fotosenzibilizátory delíme na endogénne (porfyríny, bilirubín alebo chlorofyl) a exogénne (napr. farbivá, liečivá, prírodné rastlinné produkty). Endogénne fotosenzibilizátory v ich normálnom bunkovom prostredí nejavia potenciálne fotosenzitívne účinky, buď preto, že ich koncentrácie sú príliš nízke, alebo preto, že sú molekuly sekvestrované v komplexoch, ktoré inhibujú fotosenzitívne reakcie (4). Exogénnymi fotosenzibilizátormi sú prevažne liečivá, ktoré sa môžu dostať do pokožky, buď lokálnou aplikáciou, alebo perorálnym, inhalačným či parenterálnym podaním. Celkovo sa uvádza, že asi 393 rôznych liekov alebo liečivých zlúčenín má fototoxický potenciál, aj keď úroveň dôkazov o ich schopnosti vyvolať fotosenzitívnu reakciu sa medzi týmito látkami výrazne líši (5). Fototoxicita je kvantovo-chemický jav. Ide o chemicky indukované neimunologické akútne podráždenie pokožky vyžadujúce svetlo (zvyčajne v rámci UVA spektra, t. j. 320 – 400 nm). Nevyžaduje si predchádzajúcu senzibilizáciu. Daný prejav môže byť spôsobený jedinou súčasnou expozíciou chemickému a svetelnému zdroju. Fototoxické reakcie majú vyššiu incidenciu ako fotoalergické a môžu sa teoreticky vyskytnúť u každého jedinca vystaveného príslušnej látke a žiareniu,

ak dávka niektorého z týchto dvoch faktorov prekročí kritický prah. Jedinci so svetlou pleťou (kaukazský typ) sú náchylnejší na fototoxické reakcie, zatiaľ čo vyšší obsah melanínu v koži zrejme poskytuje určitú ochranu (6).

Fototoxická vyvolaná liečivom je založená na troch krokoch: 1. liečivo alebo metabolit sa musí dostať do životaschopných buniek v koži, 2. svetlo primeranej vlnovej dĺžky musí preniknúť cez pokožku a 3. fotón svetla musí byť absorbovaný fotosenzitívnymi chemikáliami. Reakciu fototoxicity možno predvídať, ak je v molekule liečiva prítomná štruktúra, tzv. foto-toxofór. Foto-toxofóry sú fragmenty, ktoré obsahujú fotolabilné funkčné skupiny, ako napr. radikálne stabilizujúce funkčné skupiny (nitro-, karbonylové a benzylové skupiny), nenasýtené väzby CH a atóm halogénu pripojený k aromatickému kruhu (5, 7).

Ako etiologický faktor sa môžu uplatňovať akridínové farbivá, furokumaríny, dechtové preparáty alebo systémovo podávané liečivá (napr. tetracyklíny, fenotiazíny, niektoré nesteroidné antiflogistiká, psoralény). UVA žiarenie, ktoré by bolo pri normálnej vnímavosti kože tolerované bez reakcie, vedie za prítomnosti týchto látok k akútnej zápalovej reakcii kože charakteru solárnej dermatitídy. Patogeneticky sa uplatňuje tvorba reaktívnych radikálov vedúcich k toxickému poškodeniu buniek a zápalu (2, 8, 9).

Väčšinou sa uplatňuje viac ako jeden mechanizmus vzniku fototoxikkej reakcie.

Doposiaľ sú známe 4 typy mechanizmov vzniku fototoxických reakcií:

1. energia sa preniesie na molekulárny kyslík, ktorý sa zmení na singletový kyslík, následne dôjde k oxidácii a peroxidácii biomolekúl (obzvlášť bunkových membrán), ktoré vedú k poškodeniu tkaniva,
2. energia sa prenáša priamo na biomolekuly (DNA, lipidy, bielkoviny), ktoré sú oxidované opäť s následným poškodením tkaniva,
3. kovalentná väzba excitovaného fotosenzibilizátora na biomolekuly vedúce k jeho poškodeniu (napríklad väzba psoralénov na pyrimidínovej báze DNA),

4. tvorba toxického fotoproduktu (pri expozícii fenotiazínmi, tetracyklínmi alebo chinolónmi) (8).

Fotosenzitívne reakcie na lieky

Fotosenzitívne liekové erupcie sa vyskytujú po vystavení liečiva alebo jeho metabolitu buď ultrafialovému svetlu (väčšinou UVA, zriedka UVB), alebo viditeľnému svetlu. Kategorizujú sa na fototoxické, fotoalergické a tzv. UV „recall“ reakcie. Fototoxická reakcia je najbežnejší reakčný typ. Ide o chemicky neimunologicky sprostredkovanú odpoveď, preto sa môže vyskytnúť u kohokoľvek po prvom vystavení fotosenzibilizátoru. Je častejšia ako fotoalergická reakcia. Tá si vyžaduje imunitnú senzibilizáciu väčšinou neskorého typu. UV „recall“ reakcia (radiation recall dermatitis – RRD) je zriedkavý jav charakterizovaný akútnou zápalovou reakciou na obmedzených častiach tela, ktoré boli v blízkej (týždne) či vzdialenej minulosti (roky) ožarované. Jej príznaky miznú po odstránení farmaka. Hoci RRD sa vo všeobecnosti spája s podávaním chemoterapeutík (sorafenib, docetaxel, metotrexát, hydroxyurea, tamoxifén a iné), v literatúre sú popísané aj prípady iných liekov v spojitosti s RRD, ako sú acyklovir, chinolóny, makrolidy, statíny alebo antagonisty vápnika (10, 11, 12, 13, 14). Presný mechanizmus vzniku pre tento oneskorený vývoj dermatitídy zostáva nejasný. Uvažuje sa o poruche kmeňových buniek v mieste ožiarovania, prípadne vzniká lokálne vaskulárne poškodenie alebo pokračuje sekrécia prozápalových cytokínov vyvolaných žiarením a následne sa aktivujú neimunitné zápalové dráhy (12, 15, 16).

Etiopatogenéza

Fotosenzibilizátory sú látky obsahujúce chromofóry, ktoré absorbujú fotóny, bežne zo slnečného žiarenia, a následne prenášajú absorbovanú energiu na kyslík a iné substráty. Fotosenzitívne reakcie sú obmedzené na konkrétne časti elektromagnetického spektra a vyskytujú sa hlavne v rozsahu UVA (vlnová dĺžka 315 – 400 nm), hoci niektoré lieky vytvárajú fotosenzitivitu po vystavení UVB žiareniu (280 – 315 nm) alebo dokonca viditeľnému svetlu (400 – 740 nm). Bol opísaný

aj kombinovaný efekt rôznych vlnových dĺžok (17). Všeobecne majú fototoxické lieky určité spoločné znaky: majú nízku molekulovú hmotnosť (medzi 200 a 500 daltonmi) a rovinnú, tricyklickú alebo polycyklickú konfiguráciu. Po absorpcii svetla prechádza fotosenzibilizátor zo základného stavu postupne niekoľkými excitovanými stavmi. Primárny excitovaný singletový stav, ktorý je chemicky nestabilný, prejde do najnižšieho excitovaného tripletového stavu. Tripletový stav sa môže následne deaktivovať dvoma cestami. Typ I predstavuje excitovanú tripletovú kaskádu vedúcu k prenosu energie buď priamo do biomolekúl, alebo molekulárneho kyslíka, čím sa vytvára excitovaný singletový kyslík, ktorý zodpovedá reaktívnym formám kyslíka (Reactive Oxygen Species – ROS, tzv. „kyslíkové radikály“). ROS sa vytvárajú v dôsledku rôznych metabolických procesov intracelulárne (v mitochondriách). Pretože ožarovanie UVA svetlom vedie k zvýšenej tvorbe ROS, keratinocyty sú vybavené niekoľkými endogénnymi enzymatickými (kataláza, glutatiónperoxidáza a superoxiddismutáza) a neenzymatickými ochrannými antioxidantmi na neutralizáciu ROS. Ich vyššie hladiny sa nachádzajú v epiderme ako v derme. ROS a ďalšie voľné radikály poškodzujú bunkové organely modifikáciou nenasýtených lipidov bunkových membrán, aromatických aminokyselín proteínov a pyrimidínových báz DNA alebo RNA, ak je prekročená jej vlastná antioxidačná kapacita. Ak opravné mechanizmy nekonajú okamžite, dôjde k poškodeniu týchto bunkových štruktúr a deštrukcii alebo odumretiu kožných buniek. V tomto procese sa tvoria zápalové mediátory (prostaglandíny, leukotriény, IL-1, IL-6, IL-8) a ďalšie cytokíny a chemokíny s následnými viditeľnými zmenami na koži (18). Typ II je proces prenosu energie z tripletového stavu fotosenzibilizátora na singletový kyslík, ktorý reaguje s rôznymi biologickými substrátmi, za vzniku oxidovaných medziproduktov a degradačných produktov, čo spôsobuje oxidatívne poškodenie biologických procesov, výsledkom čoho je deštrukcia buniek (19).

Fototoxická sa vyvinie v priebehu niekoľko hodín po expozícii UV žiareniu. Vznik samotnej reakcie závisí

od prekročenia prahovej dávky UV žiarenia a koncentrácie fotosenzibilizátora v koži (4). Vo všeobecnosti vzniká na miestach exponovaných UV žiareniu ostro ohraničený erytém, edematózne presiaknutie. Pri výraznejšej reakcii bývajú prítomné vezikuly až buly. Prejavy sa spravidla nešíria na neexponované plochy tela. Pri lokálne pôsobiach fototoxických látkach bývajú ložiská zápalu často bizarného tvaru zodpovedajúceho pôvodnému kontaktu. Prejavy sa hoja dlho pretrvávajúcou hyperpigmentáciou. Subjektívne býva prítomné svrbenie, pálenie, pocity pichania. Na základe vyvolávateľa rozlišujeme viacero variantov fototoxickej reakcie (1, 2, 8, 20).

Histopatológia

Epidermálne zmeny pozostávajú z apoptózy a nekrózy keratinocytov, spongiózy a intraepidermálnych až subepidermálnych pľuzgierov. Neutrofily vstupujú do epidermy v počiatočnom štádiu. Na rozdiel od rozsiahleho epidermálneho poškodenia v derme je prítomný iba mierny perivaskulárny infiltrát zložený prevažne z lymfocytov, aj keď pri závažných reakciách môže byť prítomných niekoľko neutrofilov. Niekedy sa vyskytujú eozinofily. Pri bulózných fototoxických reakciách (pseudoporphyria) sa tvorí subepidermálny pľuzgier, ktorý má v báze iba zriedkavé zápalové bunky (21). Zmeny spojené s hyperpigmentáciou zodpovedajú zvýšenému počtu a veľkosti melanozómov, hypertrofia melanocytov so zvýšenou arborizáciou dendritov, zvýšený prenos melanozómov do keratinocytov a zvýšená aktivita tyrozinázy v proliferujúcich melanocytoch (1, 5, 8). Pri chronických fototoxických stavoch sa bazofilné elastické vlákna rozširujú pod strednú časť dermy. Malé množstvo imunoglobulínov (IgG) a niekedy aj C3 komplementu sa vyskytujú pri chronických stavoch a susedstve ciev a v blízkosti zóny bazálnej membrány (21).

Klinické prejavy fototoxických reakcií

Fototoxická kontaktná dermatitída

K fototoxickej kontaktnej dermatitíde dochádza, ak je svetlo absor-

Tabuľka 1. Prehľad najčastejších fototoxických pôsobiach liekov (1)

Lokálne	Skupina	Zlúčenina
Liečivo	antiseptikum	triklosan, chlórhexidín
	retinoidy	tretinoín
	iné	benzoylperoxid
Fotoprotektíva		kyselina 4-aminobenzoová a jej deriváty, benzofenóny, dibenzoyl metány, estery škoricovej kyseliny
Kozmetické prípravky		azulény, bergamotový olej, levanduľový olej, citrusový olej, fragranty
Farbivá		eosin, organické farbivá, rivanol, tartrazín, antrachinon, parafenyléndiamín, akridín
Látky rastlinného pôvodu		furokumaríny (5-metoxypsoralen, 8-metoxypsoralen)
Kamennouhoľné deriváty		antracén, fenantén, naftalén
Systémové	Skupina	Zlúčenina
Liečivá	antibiotiká	ciprofloxacín, tetracyklín, doxycyklín, minocyklín, izoniazid, gentamicín, nitrofurantoin
	antimykotiká	griseofulvin, vorikonazol
	chemoterapeutiká	trimethoprim, chinolóny, sulfametoxazol/rimetoprim, sulfasalazín
	kardiaká	amiodaron, chinidín, diltiazem, metyldopa, nifedipín, kaptopril, enalapril, fosinopril, ramipril, dizopyramid, hydralazín, simvastatín
	diuretiká	hydrochlorothiazid, furosemid, amilorid, triamterén, spironolaktón, xipamid
	laxanciá	bisacodyl, ftalein
	nesteroidné antiflogistiká (NSAF)	naproxén, ketoprofén, piroxikam, diklofenak, fenylbutazón, kyselina mefenamová, indometacín, ibuprofén
	psychofarmaká, antikonvulzíva	alprazolam, chlórpromazín, tioridazín, chlórprotixén, prometazín, perazín, flufenazín, promazín, haloperidol, karbamazepín, lamotrigín, fenobarbital, fenytoín, topiramát, kyselina valproová
	cytostatiká	ametopterín, dakarbazín, 5-fluorouracil, vinblastín, prokarbacin, metotrexát, azatioprin
	psoralény	5-metoxypsoralen, 8-metoxypsoralen
	antihistaminiká	cyproheptadín, difenhydramín, loratadín
	hormóny	kortikosteroidy, estrogény, progesteróny
	iné	izotretinoin, ekulizumab
Anestetiká		prokaín, benzokaín

bované chemickou látkou, ktorá potom nadobudne toxické účinky. Reakcia môže byť indukovaná liekmi (tabuľka 1) alebo syntetickými či prírodnými chemickými látkami. Klinicky sa fototoxické reakcie podobajú na nadmerné spálenie slnkom. Okrem erytému a edému môže dôjsť aj vezikulácii, následnej deskvamácii. Prejavy sú sprevádzané pocitmi pálenia alebo pichania. Zápal sa hojí hyperpigmentáciou. Existujú dva druhy reakcií: okamžitá, ktorá nasleduje po požití fotocitlivej látky. Objaví sa v exponovanej solárnej lokalite. Oneskorená reakcia vrcholí po 2 až 3 dňoch po kontakte s fototoxickou látkou. Typickým príkladom oneskoreného typu je reakcia na psoralén. Zápal je obmedzený iba na mieste kontaktu s danou látkou (8, 20).

Fototoxická reakcia na lieky

Fototoxické reakcie na lieky majú rôznu klinickú podobu a u jednotlivých pacientov sa môžu značne líšiť. Vyvíjajú sa u každého jedinca už pri prvom kontakte s fototoxickým liekom a slnečným žiarením. Klinická variabilita je ovplyvnená fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami fotosenzibilizátora, jeho koncentráciou, spôsobom jeho podania, jeho metabolizmom, vlastnosťami kože (typ a stupeň opálenia pokožky, jej ochlpenie, teplota a vlhkosť) a typom UV žiarenia. Ak sa fototoxická látka dostane do pokožky lokálne, je poškodenie v horných vrstvách kože. Naproti tomu fotosenzibilizátor, ktorý sa dostáva do kože krvnou cestou, spôsobuje najmä zmeny v hlbších vrstvách kože. V solárnej oblasti sa objaví erytém a edém (po 12 až 120

hodinách), ktorý páli a svrbí. Chránené sú nazolabiálne a retroaurikulárne záhyby, submandibulárna oblasť a miesta kryté odevom. V závažnejších prípadoch sa objavujú vezikuly až buly. Fototoxické reakcie zvyčajne ustúpia do týždňa, avšak následná hyperpigmentácia môže trvať niekoľko mesiacov. Fotoalergické reakcie môžu trvať až 3 týždne. U pacientov, ktorí naďalej užívajú fototoxický liek a sú vystavení svetlu, sa môže vyvinúť premenlivý erytém spolu s hypopigmentáciou a hyperpigmentáciou. Pri nižších dávkach liečiva a UV žiarenia je možné pozorovať iba hyperpigmentáciu, bez predchádzajúcej zápalovej reakcie (14).

Foto-onycholýza

Spontánna foto-onycholýza je raritná. Je skôr prejavom akútnej fototoxicity, pričom nechťová platnička slúži ako šošovka na zaoštie UV lúčov na nechťové lôžko. Zmeny nechťov sa objavujú po viac ako 2 týždňoch expozície lieku (najčastejšie sú to deriváty tetracyklínu, psoralény a fluorochinolóny) a často nasledujú po fototoxikkej reakcii na koži. Avšak foto-onycholýza sa môže objaviť aj pri absencii kožných zmien. Patogeneticky sa tu uplatňuje poškodenie epitelu nechťového lôžka s epidermolyzou a/alebo s tvorbou hemoragických vezikuliek. Býva sprevádzaná bolesťou. Onychodystrofia môže predchádzať onycholýze o 1 až 4 týždne. Postihuje prevažne 2. až 5. nechť na rukách (vynecháva palec). Foto-onycholýzou nechťov nôh trpia skôr jedinci chodiaci bosí v slnečných tropických oblastiach. Opakované použitie lieku zodpovedného za foto-onycholýzu nemusí nevyhnutne spôsobiť recidívu, pretože príjem lieku sa zvyčajne kombinuje s intenzívnym vystavením slnku, aby sa vyvolala foto-onycholýza. A to nemusí byť vždy rovnaké (22).

Pseudoporfýria

Pseudoporfýria je liekmi vyvolané bulózne fotosenzitívne ochorenie, klinicky aj histologicky pripomínajúce porphyria cutanea tarda (PCT). Ochorenie postihuje viac ženy ako mužov, v pomere 24 : 1. Okrem užívania fototoxických liekov pseudoporfýria môže vzniknúť aj u dialyzovaných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou. Na nekrytých

častiach tela, prevažne na dorzách rúk, je koža krehká, ľahko zraniteľná, vznikajú krvné podliatiny a buly. K tvorbe búl môže dôjsť týždeň po začatí užívania lieku. Niekedy však ku klinickej manifestácii dochádza aj po niekoľkých mesiacoch. Pluzgiere sa hoja jazvami, spravidla s tvorbou milií. Dôležitým nasmerovaním k diagnóze je, že len málo pacientov so pseudoporfýriou má hypertrichózu a hyperpigmentácia a sklerodermiformné zmeny nie sú prítomné. Okrem toho hladiny porfyrinu v moči, krvi a stolici sú v medziach normy. Dominantnými liekmi vyvolávajúcimi pseudoporfýriu sú nesteroidné protizápalové lieky (oxaprozín, nebumeton, ketoprofén, kyselina mefenamová, ale nie piroxikam). Naproxén je najčastejšie uvádzanou príčinou. Hlásené boli prípady aj po užití iných liekov (tetracyklín, furosemid, kyselina nalidixová, izotretinoín, acitretín, 5-fluorouracil, dapson, vorikonazol a iné). U niektorých mladých žien so svetlou pleťou pseudoporfýriu môže vyvolať užívanie perorálnej antikoncepcie v kombinácii so soláriom. Klinické prejavy zvyčajne ustúpia po vynechaní podozrivého lieku. U všetkých pacientov sa odporúča ochrana pred slnečným žiarením, prípadne zákazom užívania solárií (9, 23).

Photodermatitis pigmentaria (Berloque dermatitis)

Fototoxická reakcia, ktorá je vyvolaná vystavením UV žiareniu dlhých vln na bergapten (5-methoxypsoralen). Ide o fotokumarín, o ktorom sa vie, že je jedinou fotoaktívnou zložkou bergamotového oleja. Táto kombinácia expozície indukuje zosilnenie melanogenézy a hyperpigmentácie. Bergapten je fotoaktívna zložka bergamotového oleja (Citrus bergamia). Olej býval obľúbenou prísadou do parfumov a vôní. Názov „berloque“ pochádza z nemeckého slova „berlock“ alebo francúzskeho „berloque“, čo znamená „okrasa“ alebo „kúzlo“. Rosenthal vytvoril tento termín v roku 1925 na opisanie prívěskovitých pruhov – pigmentácie na krku, tvári, rukách alebo trupe. Mal podozrenie, že sú vytvorené kvapôčkami tekutín netušiac, že Emanuel Freund už v roku 1916 opísal pigmentové makuly v dôsledku

vystavenia slnku po aplikácii kolínskej vody (24). V 50. a 60. rokoch minulého storočia bolo po zvýšenom používaní parfumov obsahujúcich bergamotový olej a súčasnej solárnej expozícii hlásených veľa prípadov tejto fototoxikkej reakcie. Od zavedenia umelého bergamotového oleja a zníženého používania prírodného produktu v parfumoch sa reakcia stala zriedkavou (25). Kombinácia bergapténu a UVA žiarenia indukuje zosilnenie melanogenézy zodpovedajúcej zvýšeniu počtu funkčných melanocytov, ktoré sú viac dendritické a dopa-pozitívne. Distribúcia melanozómov v keratinocytoch sa mení z agregovanej formy na neagregovanú (24, 25). Klinický obraz možno rozdeliť do dvoch fáz. Počiatočná akútna zápalová fáza pozostáva z erytému, edému, bolesti, svrbenia a zvýšenej teploty kože v oblasti kontaktu s fototoxickým činidlom. Druhou fázou je hyperpigmentácia lézie. U pacientov sa zvyčajne vyskytujú malé oblasti sčervenania alebo pigmentácie kože, zvyčajne na miestach exponovaných slnku. Počas akútnej erytematóznej fázy je možné cítiť bolesť a niekedy aj svrbenie predtým, ako dôjde k hyperpigmentácii lézií. Hyperpigmentácia je však hlavným problémom pacientov, niekedy si ani nemusia spomenúť na zápalovú fázu. Podrobná anamnéza môže odhaliť použitie parfumu alebo výrobku obsahujúceho vonné látky na pokožke pred slnečným žiarením (ako je opaľovanie alebo piknik). Zápalové lézie ustúpia za dni až týždne, ale pigmentácia môže pretrvávať až roky. Počas vyšetrenia môžeme u pacienta pozorovať erytém, opuch, vezikuly, hyperpigmentácie a deskvamáciu. Zvyčajne sú prítomné hnedé hyperpigmentácie, ktoré majú konfiguráciu podobnú kvapke alebo prívěsku. Tento jav býva prítomný na oboch stranách krku väčšinou po aplikácii parfumov a následnej solárnej expozícii. Menej typické sú prejavy na iných častiach tela, napríklad symetricky na tvári, na ramenách atď. (2, 8, 24).

Dermatitis bullosa striata pratensis (Oppenheim)

Ochorenie prvý zaznamenal Moriz Oppenheim v roku 1926 u 40 pacientov, ktorí navštívili novootvorený bazén v Ottakringu vo Viedni. Všetci priznali,

že ležali na tráve a opaľovali sa. Chorobu najskôr označil ako „Ottakring dermatitis“, neskôr ju premenoval na dermatitis bullosa striata pratensis (3). Ochorenie sa môže vyskytnúť u každého jedinca a nevyžaduje sa predchádzajúca senzibilizácia alebo intaktný imunitný systém. Aby mohlo dôjsť k fytofotodermatitíde, pacient musí byť vystavený fotosenzibilizujúcej látke – ako sú napr. psoralény a ultrafialovému žiareniu. Furokumaríny sú chemické zložky produkované niektorými rastlinami a pozostávajú zo psoralénov, 5-metoxypsoralénu, 8-metoxypsoralénu, angelicínu, bergaptolu, xantotalu a iných (tabuľka 2). V rámci svetelného spektra je UV-A (320 – 400 nm) zodpovedné za veľkú väčšinu fotoreakcií vedúcich k fytofotodermatitíde (3, 8, 9, 20).

Po akútnej fáze môže nasledovať pozápalová zmena pigmentu. Táto zmena primárne nastáva dvoma mechanizmami. Po prvé, melanín z epidermy sa dostáva cez bazálnu membránu do dermy, kde je prijímaný melanofágmi. Po druhé, zvýšené množstvo funkčných melanocytov a melanozómov sa distribuuje do epidermy po fytofotodermatitíde a tiež zodpovedá za hyperpigmentáciu (9, 20, 23). Ochorenie sa objavuje najčastejšie v letných mesiacoch, po spotení alebo po kúpaní v prírode a ležaní na tráve (pratun = lúka). Môže vzniknúť aj pri chôdzi po mokrej tráve alebo pri práci v záhrade. Klinický obraz len na miestach kontaktu s trávou (predilekčne na predlaktiach, rukách, predkolení, nohách, prípadne na chrbte), kde je prítomný živočervený ostro ohraničený erytém s počernými vezikulami a bulami na povrchu, ktorého tvar zodpovedá odtlačkom rastlín. Prejavy sú zvyčajne lineárne pruhovito usporiadané. Subjektívne býva prítomné svrbenie alebo pálenie postihnutej kože. Následne sa vyvíja výrazná hyperpigmentácia, pretrvávajúca týždne až mesiace (1, 2, 8).

Hyperpigmentácie

U pacientov, ktorí užívajú amiodaron, chlórpromazín, klopazín, niektoré bicyklické antidepresíva – imipramín, desipramín, dochádza k tvorbe hyperpigmentácie v lokalitách, ktoré sú exponované slnečnému žiareniu. Dané kožné

Tabuľka 2. Najčastejšie rody rastlín, ktoré zapríčiňujú fytofotodermatitídu (5)

Čeľad'	Rod	Druh	Zaužívané názvy	Hlavné zlúčeniny
Umbelliferae	Amni	majus	mrkva obyčajná	8-metoxypsoralen (8-MOP), 5-metoxypsoralen (5-MOP), imperatorin
	Heracleum	sphondylium	paštrnák kravský	8-MOP, 5-MOP, imperatorin, phellopterin
	Heracleum	mantegazzianum	boľševník obrovský	8-MOP, 5-MOP, imperatorin, phellopterin
	Pastinaca	astiva	paštrnák siaty	8-MOP, 5-MOP, imperatorin, isopimpinellin
	Apium	graveolens	zeler voňavý	psoralény, 8-MOP, 5-MOP
Rutaceae	Citrus	bergamia	citrónovník bergamotový	5-MOP
	Citrus	maxima	citrónovník obrovský	5-MOP
	Dictamnus	albus	jasenec biely	8-MOP, 5-MOP
Moraceae	Ficus	carica	figovník obyčajný	psoralény, 5-MOP
Leguminosae	Psoralea	corylifolia	Psoralea corylifolia-Babchi	psoralény

prejavy sú modrosivého koloritu. V tomto prípade sa metabolit liečiv naviaže na melanín (1, 9).

Diagnostika

Pre správnu diagnostiku je nevyhnutná dôkladná anamnéza, najmä chronológia užívaných liekov s ohľadom na nástup kožných zmien a dôsledné objektívne vyšetrenie pacienta. Pri fototoxických kožných reakciách sú patologické zmeny viditeľné na častiach tela vystavených slnku, prípadne na miestach aplikácie alebo kontaktu lokálnej fototoxickéj látky. Fototoxické dermatitídy sú prevažne monomorfné a k okoliu ostro ohraničené. V rámci diferenciálnej diagnostiky je na mieste vylúčiť iné fotodermatózy (fotoalergické reakcie, porfýria, lupus erythematosus a iné) a zväžiť aplikáciu fotoepikutánných testov po zhojení klinických prejavov. Aj napriek typickému klinickému obrazu je možné vo výnimočných prípadoch realizovať biopsiu s cieľom histopatologického vyšetrenia (2, 8, 20).

Terapia

Prvoradé je zamedziť kontaktu s lokálnou fototoxickou látkou alebo vysadiť fototoxicky pôsobiaci liek. Liečba lokálnymi glukokortikoidmi (prípadne v kombinácii s antiseptikmi) sa odporúča v akútnom štádiu, ktoré by malo pokračovať až do fázy hojenia. Rozsiahla bulózná reakcia si vyžaduje terapiu po-

dobnú liečbu popálenín druhého stupňa. Celkové antihistaminiká, niekedy aj krátkodobo systémové kortikoidy dopomôžu k urýchleniu liečby. K zamedzeniu vzniku hyperpigmentácií sa odporúča ešte niekoľko mesiacov pravidelné používanie krémov s vysokou ochranou proti UV-A žiareniu. V rámci prevencie je žiaduce informovať pacienta o riziku zvýšeného vystavenia slnku alebo návštevy solária pri predpise fotosenzitívnych liekov pre pravdepodobný vznik nežiaduceho výskytu fototoxickéj (prípadne i fotoalergickej) kožnej reakcie. Ak z nejakého dôvodu nie je možné liek vysadiť či zameniť (napr. vitálna indikácia), fototoxické účinky je možné minimalizovať zníženou dávkou liečiva alebo zamedzením UV žiarenia. Pacient musí byť poučený o nutnosti vyhýbať sa slnečnému žiareniu, nechodiť do solária a o nutnosti fotoprotekcie, čiže používať prípravky s vysokým UV faktorom (SPF 50+), resp. dostatočne sa kryť odevom.

Záver

Fototoxická znamená fotochemicky podmienený zápalový proces v koži, ktorý je vyvolaný UV žiarením v sprievode fototoxicky pôsobiacej látky. Úlohou lekára je poučiť každého pacienta, ak mu predpisuje liek, ktorý môže vyvolať danú reakciu o jeho možných rizikách. Každý pacient by mal venovať zvýšenú pozornosť príbalovému letáku. Samotná prevencia však býva proble-

matická, ale nie nemožná. Pacient by sa mal vyhýbať slnečnému žiareniu medzi 10. až 16. hodinou v prípade užívania liekov, pri ktorých predpokladáme, že môžu vyvolať tak fototoxickú, ako aj fotoalergickú reakciu. Pri pohybe v exteriéri si má osvojiť používanie lokálnych fotoprotektívnych prípravkov minimálne s faktorom SPF 50+, prípadne kryť väčšie časti tela odevom a klobúkom či čiapkou blokujúcim slnečné žiarenie.

Vyhlasenie ku konfliktu záujmov:
Autori nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Osveta: Martin, 2001. 1474 p.
2. Buchvald D, Šimaljaková M. Dermatovenerológia; Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, 2019. 544 p.
3. Roelandts R. History of Human Photobiology: 1-13. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. Informa Healthcare, 2007. 494 p.
4. Bäuml W, Regensburger J, Knak A, et al. UVA and endogenous photosensitizers – the detection of singlet oxygen by its luminescence. Photochem. Photobiol. Sci. 2012;11:107-117.
5. Schmidt F, Wenzel J, Halland N, et al. Computational investigation of drug phototoxicity: photosafety assessment, photo-toxophore identification, and machine learning. Chemical Research in Toxicology, 2019;32(11):2338-2352.
6. Nakamura M, Henderson M, Jacobsen G, et al. Comparison of photodermatitis in African Americans and whites: follow-up study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014;30(5):231-236.
7. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. Clin Dermatol. 2016;34(5):571-581.
8. Hercogová J, Hercog T, Hlaváček J. Klinická dermatovenerológia; Mladá fronta: Praha, 2019. 863 p.
9. James WD, Elston D, Treat JR, et al. Andrews's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 13th ed.; Elsevier Science: New York, 2019. 1065 p.
10. Taunk NK, Haffty BG, Goyal S. Radiation recall 5 years after whole-breast irradiation for early-stage breast cancer secondary to initiation of rosuvastatin and amlodipine. J Clin Oncol, 2011 29: 661–663.
11. Azria D, Magné N, Zouhair A, et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. Cancer Treat Rev. 2005;31(7):555-570.
12. Burris HA, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. Oncologist. 2010;15:1227-1237.
13. Zorzan MT, Pereira RD, Lima LF, et al. Radiodermatitis as a consequence of radiation recall induced by acyclovir: case report. Rep Pract Oncol Radiother. 2021;26(3):475-480.
14. Lim HW. Phototoxicity and Photoallergy: 1657-1665. In: Fitzpatrick's Dermatology, 9 ed, 2019, McGraw-Hill Education, 4120p.
15. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. Radiother Oncol. 2001;59:237-245.
16. Lock M, Sinclair K, Welch S, et al. Radiation recall dermatitis does not suggest the need to discontinue chemotherapy. Oncol Lett. 2011;2:85-90.
17. Khandpur S, Porter RM, Boulton SP, et al. Drug-induced photosensitivity: a new perspective on pathomechanisms and clinical variations through basic and applied science. Br J Dermatol. 2017;176(4):902-909.
18. Schauder S. Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente Drug Induced Phototoxicity, Dtsch Arztebl. 2005;102:A2314-2319.
19. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. Photochem. Photobiol. 1991;54:659.
20. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Elsevier, Amsterdam, 2018. 3046 p.
21. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology, 5th ed, Elsevier Limited, 2021. 1823 p.
22. Piraccini BM. Drug-induced Nail Disorders: 574-603. In: Baran & Dawber's diseases of the nails and their management. 5th ed, John Wiley & Sons Ltd, 2019. 989 p.
23. Dinulos JGH. Habif's Clinical Dermatology, 7th Ed, Elsevier, 2021. 1304 p.
24. Alikhan A. Medscape. Dostupné na: <<https://emedicine.medscape.com/article/1119063-overview>>. (accessed Nov 10, 2020).
25. Zhang Y. Medscape. Dostupné na: <<https://emedicine.medscape.com/article/1049648-overview>>. (accessed Dec 1, 2020).

MUDr. Martina Hertelová

Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
martina.hertelova@gmail.com