

Fotoalergia

Photoallergy

Data de recepção / Received in: 17/09/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/11/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (6): 493-538

Marta Salgado, Rute Reis, António Vinhas de Sousa, Elza Tomaz, Irina Dydenko, Andreia Ferrão, Fátima Ferreira, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia / *Immunology Department* – Hospital de São Bernardo, Setúbal

RESUMO

As alterações climáticas observadas nas últimas décadas, consequência de uma agressão ambiental progressiva, contribuíram amplamente para o aumento da exposição à radiação solar, actualmente menos filtrada pela camada de ozono. A radiação solar, de que depende a vida na Terra, é fonte de inúmeros benefícios para a saúde humana; no entanto, a excessiva exposição, aguda ou crónica, a esta radiação é claramente nociva. De entre as patologias associadas à exposição solar, as mais importantes, pela sua morbilidade e mortalidade, são as neoplasias cutâneas. Contudo, existem outros processos patológicos relacionados com exposição a radiações responsáveis por doenças menos divulgadas e, por isso, pouco valorizadas. Neste âmbito enquadram-se as reacções de fotossensibilidade, englobando fenómenos de fotoalergia, fototoxicidade e fotodermatose. Neste artigo, os autores pretendem fazer uma revisão sobre os mecanismos envolvidos na reactividade cutânea à luz solar, abordando-se os fotossensibilizantes mais comuns e sublinhando as características clínicas e metodologias diagnósticas associadas à fotoalergia.

Palavras-chave: Luz solar, fotossensibilidade, fotoalergia, fotodermatoses, *photopatch test*.

ABSTRACT

The climate changes occurring in the last decades, as a result of sustained environmental aggression, contributed greatly to the increased exposure to solar radiation, currently less filtered by the ozone layer. Solar radiation has numerous benefits for human health, however, excessive exposure to this radiation, acute or chronic, is clearly harmful. Among sun exposure associated pathologies, skin cancers are the most important, due to their morbidity and mortality. However, there are other important pathological processes related to radiation exposure, often undervalued, as photosensitivity reactions, including photoallergy, phototoxicity and photodermatitis. In this article, the authors intend to review the mechanisms involved in cutaneous reactivity to sunlight and the most common photosensitizers, underlining clinical and diagnostic methodologies associated with photoallergy.

Key-words: Sunlight, photosensitivity disorders, photoallergy, photodermatitis, patch tests.

INTRODUÇÃO

As reacções de fotossensibilidade são reconhecidas há milhares de anos. Já na Antiguidade, tanto no Egipto, na Índia como na Grécia, se utilizavam plantas contendo psoralenos, que sensibilizam à luz solar, para tratar doenças dermatológicas¹.

Desde meados do século XX têm sido cada vez mais descritos diversos compostos químicos responsáveis por fotossensibilização, presentes sobretudo em cosméticos, perfumes, protectores solares e fármacos².

A investigação no campo da fotoimunologia foca a identificação destes compostos a prevenção e o tratamento das reacções de fotossensibilidade.

A energia solar que atinge a superfície terrestre é constituída por radiação ultravioleta (UVR), luz visível e fracções do espectro infravermelho (Figura 1). A camada de ozono filtra a luz solar ao nível da estratosfera, permitindo que apenas as radiações com comprimentos de onda superiores a 290 nm atinjam a superfície terrestre.

Os componentes da luz solar capazes de exercer uma acção fotobiológica sobre a pele humana incluem a UVR

INTRODUCTION

Photosensitivity reactions have been recognised for thousands of years. In Ancient Egypt, India and Greece, plants containing psoralens, compounds which are sunlight sensitizers, were used to treat dermatological diseases¹.

Since the middle of the twentieth century, diverse chemical compounds responsible for photosensitivity, present mainly in cosmetics, perfumes, sunscreens and drugs have been increasingly reported².

Research on photoallergy focuses on the identification of these compounds, and the prevention and treatment of photosensitivity reactions.

Solar energy reaching the earth's surface is made up of ultraviolet radiation (UVR), visible light and fractions of the infrared spectrum (Figure 1). The ozone layer filters sunlight at the stratospheric level, allowing only radiation with rays over 290 nm to reach the earth's surface.

The components of solar light able to exert a photobiological action on human skin include UVR and visi-

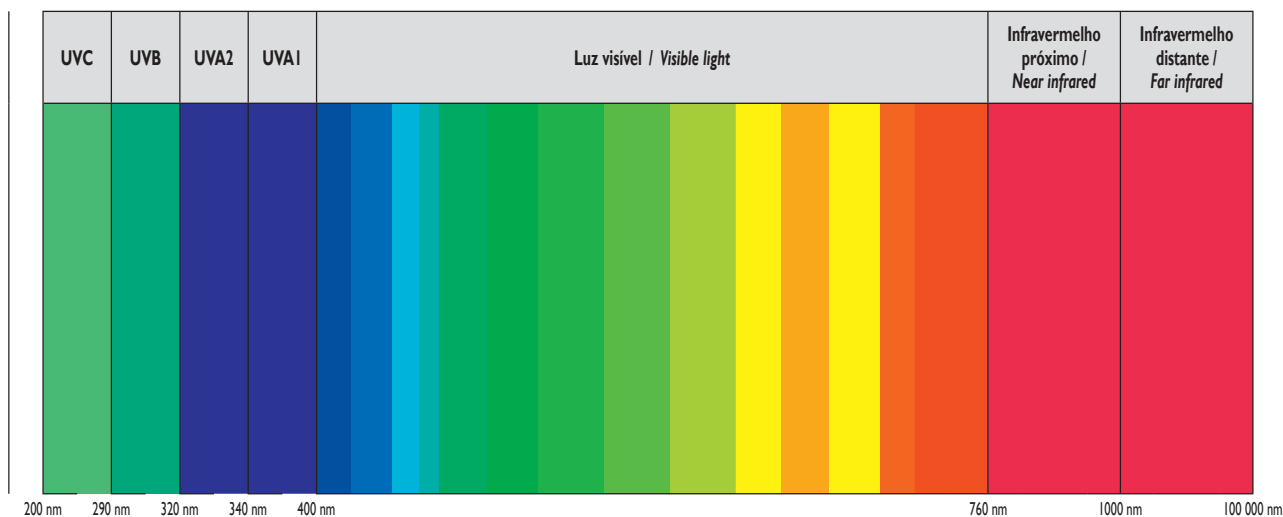


Figura 1. Espectro electromagnético, regiões e comprimento de onda
Figure 1. Electromagnetic spectrum, regions and wavelengths

e a luz visível, entre 290 e 700 nm. Acima deste comprimento de onda, no espectro infravermelho, a acção fotobiológica é mínima, podendo contudo exacerbar os efeitos biológicos das outras radiações.

As radiações ultravioleta têm comprimentos de onda entre os 200 e 400 nm, sendo classificadas em UVC, UVB e UVA, a que correspondem comprimentos de onda entre os 200-290, 290-320 e 320-400 nm, respectivamente

A radiação UVA pode ainda ser dividida em UVA1 (340 a 400 nm) e UVA2 (320 a 340 nm). A radiação com comprimentos de onda entre os 400 e os 760 nm é perceptível ao olho humano, sendo denominada luz visível³.

A radiação UVB é responsável pelo eritema induzido na pele após exposição solar, sendo muitas vezes denominada “espectro da queimadura solar”. A radiação UVA é cerca de 1000 vezes menos potente na indução de eritema. A radiação UVA contribui para o eritema solar pelas 12 horas, quando está presente de uma forma muito mais intensa do que a radiação UVB. A radiação UVC tem importantes efeitos bactericidas, utilizados em lâmpadas germicidas, contudo, como não atinge a superfície da Terra, não tem influência nas reacções de fotossensibilidade⁴.

Os efeitos deletérios da UVR dependem da duração e da frequência da exposição, da intensidade da radiação solar (relacionada com a latitude, altitude, mês do ano, hora do dia, existência de nuvens e de poluição) e de características individuais (constituição genética, cor e fototipo da pele)⁵.

FOTOIMUNOLOGIA CUTÂNEA

Quanto maior o comprimento de onda da radiação ultravioleta, mais profunda é a penetração na pele. Assim, a penetração da radiação UVB é importante sobretudo ao nível da epiderme, atingindo a derme menos de 10% da radiação incidente na pele. A radiação UVA penetra a epiderme e atinge a derme alterando a sua estrutura e matriz proteica, contribuindo para o fotoenvelhecimento da pele. A radiação UVA é absorvida pela maioria dos compostos

ble light (290-700 nm). Above this wavelength, in the infrared spectrum, the photobiological action is minimal; however it may exacerbate the biological effects of the other radiations.

Ultraviolet radiations have wavelengths of 200-400 nm and are classified as UVC, UVB and UVA. These classifications correspond to wavelengths between 200-290, 290-320 and 320-400 nm, respectively.

UVA radiation can further be divided into UVA1 (340-400 nm) and UVA2 (320-340 nm). Radiation with wavelengths between 400 and 760 nm can be seen by the human eye and it is known as visible light³.

UVB radiation causes erythema following exposure to the sun and it is often dubbed the “sunburn spectrum”. UVA radiation is approximately 1000 times less powerful in causing erythema. UVA radiation contributes to midday sunburn, when this radiation is stronger than UVB radiation. UVC radiation has significant bactericidal effects, used in germicidal light bulbs, but since it does not reach the earth’s surface, it has no bearing on photosensitivity reactions⁴.

UVR’s harmful effects depend on the duration and frequency of exposure, the intensity of the solar radiation (related to latitude, altitude, month, time of day, cloud cover and pollution) and individual characteristics, such as genetic makeup, skin colour and phototype⁵.

CUTANEOUS PHOTOIMMUNOLOGY

The longer the ultraviolet radiation wavelength, the deeper it penetrates the skin. Thus, the penetration of UVB radiation is important particularly at the level of the epidermis, with less than 10% of the radiation in the skin reaching the dermis. UVA radiation penetrates the epidermis and reaches the dermis, altering its structure and protein matrix, adding to skin photoageing. UVA radiation is absorbed by the majority of the photosensitisers and

fotossensibilizantes, sendo este o tipo de radiação mais implicado nas reacções de fotossensibilidade.

- Ao nível do ADN das células epidérmicas, nomeadamente queratinócitos e células de Langerhans, a radiação UVB pode induzir alterações estruturais, como a excisão dos dímeros de pirimidina, originando dímeros de ciclobutano e 6,4-fotoprodutos. Estas mudanças estruturais, potencialmente mutagénicas, são reparadas por mecanismos que fazem o seu reconhecimento e excisão. A ineficácia destes mecanismos pode conduzir ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas⁷.
- A exposição à radiação solar causa imunossupressão local e sistémica, com diminuição da resposta imune a antígenos aplicados respectivamente na região irradiada e em zonas distantes, não expostas à luz⁸. Esta resposta está associada a factores produzidos nos queratinócitos sob influência da radiação UV, como o RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa 3 ligand*) que se vai ligar ao seu receptor (RANK) nas células dendríticas da epiderme, que irão induzir proliferação de células T reguladoras CD4+C25+, levando à imunossupressão. Os queratinócitos, também sob influência da radiação UV, produzem numerosas citocinas, como IL-1, IL-6, CSF (*colony stimulating factors*), TNF α e alguns factores imunossupressores, que poderão contribuir para o desenvolvimento de infecções ou neoplasias cutâneas. Recentemente, verificou-se que a migração dos mastócitos da pele para os gânglios linfáticos induzida por radiação UV representa um aspecto-chave na indução da imunossupressão, através de mediadores anti-inflamatórios, como IL-10 e TGF- β .
- A UVR suprime o desenvolvimento de hipersensibilidade de contacto, efeito conseguido pela indução de células T-reguladoras⁹.
- Num estudo recente, observou-se que a radiação UV (sobretudo a UVB) induz apoptose de células do

it is the radiation type most involved in photosensitivity reactions.

- At the level of the DNA of epidermal cells, namely keratinocytes and Langerhans cells, UVB radiation can induce structural alterations, such as the excision of pyrimidine dimers, giving rise to cyclobutane dimers and 6,4-photoproducts. These potentially mutagenic structural changes are repaired by the mechanisms that ensure their recognition and excision. The inefficacy of these mechanisms can lead to the development of skin cancers⁷.
- Exposure to solar radiation causes local and systemic immunosuppression, with decreased immune response to antigens applied in the irradiated region and in distant zones that are not exposed to light⁸. This response is associated to factors produced in the keratinocytes influenced by UV radiation, such as RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa 3 Ligand), which binds to its receptor (RANK) in the dendritic cells of the epidermis. This then induces proliferation of regulatory T-cells CD4+C25+, leading to immunosuppression. The keratinocytes, also influenced by UV radiation, produce numerous cytokines, such as IL-1, IL-6, CSF (Colony Stimulating Factors), TNF α and some immunosuppressor factors, which may contribute to the development of skin infections or skin cancers. It was recently seen that the migration of skin mast cells to the lymph glands induced by UV radiation is a key aspect in inducing immunosuppression through anti-inflammatory mediators, such as IL-10 and TGF- β .
- UVR suppress the development of contact hypersensitivity, an effect brought about by induction of regulatory T-cells⁹.
- A recent study showed that UV radiation (particularly UVB) induces apoptosis of peripheral

sangue periférico – processo aparentemente subjacente à eficácia da radiação UVB na terapêutica de algumas doenças inflamatórias cutâneas. A radiação UVA1 tem sido utilizada com sucesso na terapêutica da esclerodermia e do eczema atópico, possivelmente pelo mesmo mecanismo.

- Estudos têm demonstrado que radiação UVB em baixa dose tem um efeito de *up-regulation* de péptidos antimicrobianos (AMP) ao nível da epiderme e de reforço da permeabilidade da barreira cutânea, efeito relacionado parcialmente com a activação do processo de produção da vitamina D⁷.

FOTOSSENSIBILIDADE

Fotosensibilidade é uma resposta cutânea anormal à radiação solar¹⁰, sendo mais frequente nos adultos, mais expostos a agentes sensibilizantes. Diversos factores, como a dose do agente implicado, o local exposto, o espectro e a penetração da radiação, o grau de pigmentação melanínica da pele e o estado imunológico do doente determinam a gravidade da reacção de fotosensibilidade. Pode ocorrer por um mecanismo fotoalérgico ou fototóxico, traduzindo-se clinicamente numa fotodermatose. As fotodermatoses são um grupo de patologias causadas ou exacerbadas pela exposição à luz solar. No Quadro 1 apresenta-se a classificação das fotodermatoses.

As reacções fototóxicas são mais frequentes do que as reacções fotoalérgicas. As reacções de fototoxicidade distinguem-se das reacções fotoalérgicas pela ausência de mecanismo imunológico¹¹. Nalguns casos o tipo de reacção não se consegue esclarecer. A caracterização destas entidades apresenta-se no Quadro 2.

Clinicamente, tanto as reacções fotoalérgicas como as fototóxicas podem ser induzidas por agentes tópicos, ficando geralmente limitadas às áreas de contacto, ou por agentes sistémicos, envolvendo então as zonas mais expostas à radiação solar, sobretudo a face, o pescoço e a região

blood cells, a process seemingly underlying the efficacy of UVB radiation in the treatment of some inflammatory skin diseases. UVA1 radiation has been used successfully in treating scleroderma and atopic eczema, possibly via the same mechanism.

- Studies have shown that low doses of UVB have an upregulation effect on antimicrobial peptides (AMP) at the level of the dermis, and reinforce the permeability of the skin barrier. This effect is in part related to the process of vitamin D production⁷.

PHOTOSENSITIVITY

Photosensitivity is an abnormal cutaneous response to solar radiation¹⁰. It is more commonly found in adults more exposed to sensitising agents. A variety of factors, such as the dose of the agent in question, the area exposed, the radiation spectrum and penetration, the degree of skin melanin pigmentation and the patient's immunological status determine the severity of the photosensitivity reaction. There could be a photoallergic or phototoxic mechanism clinically translating into a photodermatosis. Photodermatoses are a group of pathologies caused or exacerbated by exposure to sunlight. Table 1 shows the classification of photodermatoses.

Phototoxic reactions are more frequent than photoallergic reactions. Phototoxic reactions are distinguished from photoallergic reactions by the absence of an immunological mechanism¹¹. In some cases the type of reaction cannot be determined. Table 2 characterises these entities.

Clinically, both photoallergic and phototoxic reactions can be induced by topical agents and are usually limited to the areas of contact. They can also be induced by systemic agents and in these cases the areas more exposed to solar radiation, such as the face, neck and upper chest

Quadro 1. Classificação das fotodermatoses (Adaptado da referência 3)

Idiopáticas	Secundárias a agentes exógenos	Secundárias a agentes endógenos	Dermatoses fotoexacerbadas	Genodermatoses
EPL Erupção juvenil da Primavera Prurigo actínico Hidroa vaciniforme Urticária solar Dermatite actínica crónica	Fototoxicidade Fotoalergia	Porfirias cutâneas Pelagra	Lúpus Dermatomiosite Doença de Darier Pênfigos Penfigóide bolhoso	Xeroderma pigmentoso Síndrome de Bloom Síndrome de Cokayne Síndrome de Rothmund-Thomson Tricotiodistrofia Síndrome de Kindler Doença de Hartnup Ataxia telangiectasia

Table 1. Classification of photodermatoses (Adapted from reference 3)

Idiopathic	Secondary to exogenous agents	Secondary to endogenous agents	Photoexacerbated dermatoses	Genodermatoses
PLE Juvenile spring eruption Actinic prurigo Hydroa vacciniforme Solar urticaria Chronic actinic dermatitis	Phototoxicity Photoallergy	Cutaneous porphyrias Pellagra	Lupus Dermatomyositis Darier's disease Pemphigus Bullous pemphigoid	Xeroderma pigmentosum Bloom syndrome Cokayne syndrome Rothmund-Thomson syndrome Trichothiodystrophy Kindler syndrome Hartnup's disease Ataxia telangiectasia

Quadro 2. Características das reacções de fototoxicidade e fotoalergia (Adaptado das referências 12 e 13)

Características	Fototoxicidade	Fotoalergia
Dosedependente	Sim	Não
Incidência relativa	Elevada	Baixa
Mediada imunologicamente	Não; transferência de energia	Hipersensibilidade tipo I ou tipo IV
Concentração necessária de agente fotossensibilizante	Elevada	Baixa
Radiação UV necessária	Elevada	Baixa
Reacção possível na primeira exposição	Sim	Não
Lesões mais comuns	Eritema semelhante a queimadura solar	Eczema; urticária
Limitação à área exposta	Sim	Não obrigatória
Reactividade cruzada	Não	Possível
Foto-onicólise	Sim	Não
Tempo de instalação	Minutos a horas	Hipersensibilidade tipo I: minutos / horas Hipersensibilidade tipo IV: horas / dias
Alteração da pigmentação	Frequente	Rara

Table 2. Characteristics of phototoxicity and photoallergy reactions (Adapted from references 12 and 13)

Characteristics	Phototoxicity	Photoallergy
Dose dependent	Yes	No
Relative incidence	High	Low
Immunologically mediated	No; energy transference	Types I or IV hypersensitivity
Concentration necessary of photosensitising agent	High	Low
UV radiation necessary	High	Low
Reaction possible on first exposure	Yes	No
Most common lesions	Erythema similar to sunburn	Eczema; urticaria
Limitation to exposed area	Yes	Not obligatory
Cross-reactivity	No	Possible
Photo-onycholysis	Yes	No
Time to onset	Minutes to hours	Type I hypersensitivity: minutes / hours Type IV hypersensitivity: hours / days
Alteration of pigmentation	Frequent	Rare

torácica superior, desenhando o decote. São classicamente poupadas as regiões retroauriculares e inframandibular.

FOTOSENSIBILIZANTES

Designam-se cromóforos os componentes químicos, endógenos ou exógenos, capazes de absorver fotões. Os primeiros são constituintes habituais da pele, como ácidos nucleicos, lípidos, proteínas e o precursor da vitamina D, 7-deidrocolesterol. Os cromóforos exógenos são químicos sintetizados noutros órgãos, como por exemplo as porfirinas, sintetizadas no fígado, que atingem posteriormente a pele através da corrente sanguínea⁸. A estrutura química destas moléculas determina o seu espectro de absorção, ou seja, o tipo de radiação que absorvem.

Quando um cromóforo absorve um fotão, essa energia vai induzir um estado excitado em electrões da molécula. Estes electrões retomam o estado basal emitindo radiação, calor ou provocando uma reacção química, cujos produtos, denominados fotoprodutos, podem ser formas reactivas de oxigénio ou produtos fototóxicos estáveis. Apenas em algumas fotodermatoses o cromóforo implicado é identificado.

area are involved. The retroauricular and inframandibular regions are usually spared.

PHOTOSENSITISERS

Chromophores are endogenous or exogenous chemical components able to absorb photons. Endogenous chromophores are the usual components of skin, such as nucleic acids, lipids, proteins and the vitamin D precursor 7-dehydrocholesterol. Exogenous chromophores are chemicals synthesised in other organs, such as porphyrins, synthesised in the liver, which later reach the skin via the blood stream⁸. These molecules' chemical structure determines their spectrum of absorption, that is, the type of radiation they absorb.

When a chromophore absorbs a photon, this energy induces an excitable state in the molecular electrons. These electrons retake the basal state, emitting radiation, heat, or provoking a chemical reaction whose products, known as photoproducts, might be reactive forms of oxygen or stable phototoxic products. Only in some photodermatoses is the chromophore in question identified.

FOTOTOXICIDADE

A fototoxicidade é uma forma de fotossensibilidade não dependente de mecanismos imunológicos, ocorrendo em qualquer indivíduo exposto ao agente agressor e a radiação UV em quantidade suficiente. A dose necessária para ocorrer fototoxicidade varia de indivíduo para indivíduo. Pode ocorrer numa primeira exposição, não estando demonstrada reactividade cruzada entre compostos químicos semelhantes.

As lesões de fototoxicidade resultam directamente da agressão celular resultante da interacção do agente fototóxico com a radiação. Têm tipicamente a aparência de uma queimadura solar exuberante. O alvo celular nestas reacções depende das características físico-químicas do agente fototóxico e da forma de exposição. Por contacto tópico, são sobretudo lesionados os queratinócitos, dada a maior concentração de produto na epiderme. Compostos administrados sistemicamente causam maior agressão ao nível da derme, atingindo sobretudo os mastócitos e as células endoteliais. Ao nível da célula, os compostos hidrofílicos causam maior destruição na membrana celular, enquanto os lipofílicos agredem especialmente as estruturas intracelulares: mitocôndrias, lisossomas e núcleo¹¹.

FOTOALERGIA

A fotoalergia é uma forma de fotossensibilidade mediada pela resposta imunitária. A incidência exacta é desconhecida. Resultados de um estudo multicêntrico sobre protetores solares, em Inglaterra, apontam para uma incidência de cerca de 4% de alergia de fotocontacto¹⁴. As reacções de fotoalergia desenvolvem-se em indivíduos previamente expostos, não sendo dependentes da dose de alérgeno.

A fotoalergia pode ocorrer por dois mecanismos: ou o fotossensibilizante é um hapteno e a radiação UV promove a sua ligação a uma proteína para formar um fotoalérgeno ou, mais frequentemente, o fotossensibilizante é

PHOTOTOXICITY

Phototoxicity is a form of photosensitivity not dependent on immunological mechanisms. It occurs in any individual exposed to sufficient quantity of an aggressor agent and UV radiation. The dose necessary to induce phototoxicity varies from person to person. It can happen on a first exposure. Cross-reactivity between similar chemical compounds has not been demonstrated.

Phototoxicity lesions are a direct result of the cellular aggression caused by the interaction of the phototoxic agent and the radiation. It usually looks like a bad sunburn. The cellular target of these reactions depends on the physicochemical characteristics of the phototoxic agent and the form of exposure. Keratinocytes are usually damaged in topical contact, a result of the higher concentration of the product in the epidermis. Systemically administered compounds cause greater harm to the dermis, affecting mainly the mast and endothelial cells. At cell level, hydrophilic compounds cause greater destruction to the cell membrane, while lipophilic compounds mainly affect the intracellular structures: mitochondria, lysosomes and nucleus¹¹.

PHOTOALLERGY

Photoallergy is a form of immune response-mediated photosensitivity, the precise incidence of which is unknown. The results of an English multicentre study into sunscreens gave a photocontact allergy incidence of around 4%¹⁴. Photoallergic reactions develop in previously exposed individuals and are not dependent on the allergen dose.

Photoallergy may occur via two mechanisms. In the first, the photosensitiser is a hapten and UV radiation promotes its binding to a protein to form a photoallergen. In the second, and more frequent, the photo-

um pró-hapteno e a radiação irá promover a sua transformação num hapteno que, posteriormente, se liga a uma proteína para formar o fotoalergénio¹⁵.

A histologia e a morfologia das reacções fotoalérgicas são semelhantes às das reacções de contacto alérgicas comuns.

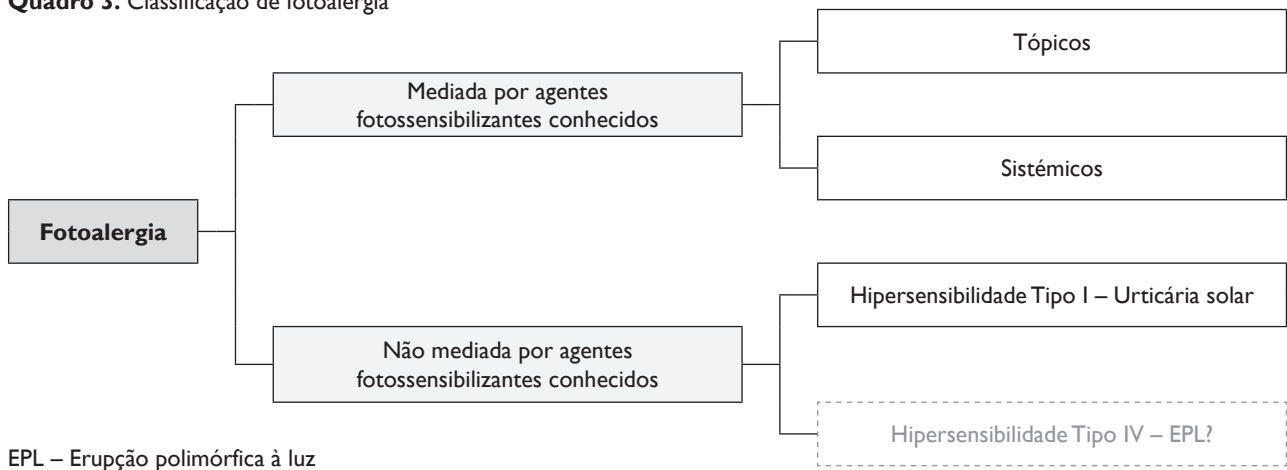
A fotoalergia pode classificar-se como dependente ou independente de agentes fotossensibilizantes conhecidos, locais ou sistémicos (Quadro 3). Esta última pode classificar-se de acordo com o tipo de reacção de hipersensibilidade envolvida, sendo a urticária solar uma forma de fotoalergia imediata e a erupção polimórfica à luz (EPL) considerada por alguns auto-

sensitiser is a prohaptén and radiation transforms it into a haptén, which then binds to a protein to form a photoallergen¹⁵.

The histology and morphology of photoallergic reactions are similar to common contact allergic reactions.

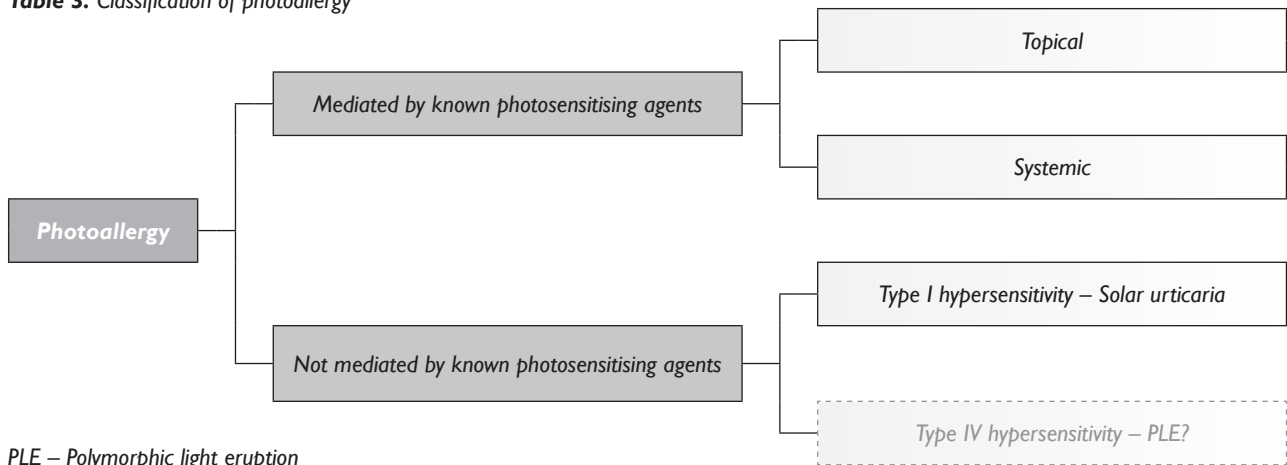
Photoallergy can be classified as dependent or independent of known local or systemic photosensitisers (Table 3). The latter is classified according to the type of hypersensitivity reaction involved, with solar urticaria being an immediate-onset form of photoallergy and polymorphic light eruption (PLE) being considered by some authors

Quadro 3. Classificação de fotoalergia



EPL – Erupção polimórfica à luz

Table 3. Classification of photoallergy



PLE – Polymorphic light eruption

res uma forma retardada de fotoalergia, uma vez que existe alguma evidência de que esta patologia tem subjacente uma reacção de hipersensibilidade tipo IV¹⁶. Esta classificação não é consensual, sendo a EPL classificada por muitos no grupo das fotodermatoses idiopáticas. Suspeita-se que outras fotodermatoses idiopáticas, como a dermatite actínica crónica, o prurigo actínico e a erupção juvenil da Primavera, tenham também como base uma reacção de hipersensibilidade tipo IV.

Fotoalergia mediada por agentes fotossensibilizantes conhecidos

Apesar de a maioria dos agentes fotossensibilizantes serem fototóxicos, podem ocorrer reacções fotoalérgicas a agentes aplicados tópicos ou sistemicamente (Quadro 4).

a delayed-onset form of photoallergy, in that there is some evidence that this pathology has an underlying type IV hypersensitivity reaction¹⁶. This classification is not consensual and PLE is classified by many as being part of the idiopathic photodermatoses group. It is suspected that other idiopathic photodermatoses, such as chronic actinic dermatitis, actinic prurigo and juvenile spring eruption also have a type IV hypersensitivity reaction.

Photoallergy mediated by known photosensitisers

Although the majority of photosensitisers are phototoxic, photoallergic reactions to topical or systemic agents can occur (Table 4).

Quadro 4. Agentes tópicos e sistémicos responsáveis por fotoalergia (Adaptado das referências 12, 15 e 21)

Agentes tópicos – Fotoalergia					
AINE	Antibióticos	Outros fármacos	Protectores solares	Perfumes	Tintas de cabelo
Ampiroxicam Droxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam Cetoprofeno Dexcetoprofeno Picetoprofeno Suprofen Ácido tiaprofénico Benzofenona Diclofenac Benzidamina	Salicilanilida Clorexidina Diclorofeno Sulfanilamida	Dibucaína Aciclovir Hidrocortisona	Dibenzoilmetanos Octocrileno Benzofenona (oxibenzona) Cinamatos (cinoxato)	<i>Musk ambrette</i> 6-Methylcoumarin	Parafenilenodiamina
Agentes Sistémicos – Fotoalergia					
AINE	Fármacos com grupo sulfa	Antibióticos	Fenotiazinas	Antimaláricos	Outros fármacos
Piroxicam Celecoxib	Hidroclorotiazida Sulfacetamida Sulfadiazina Sulfapiridina Sulfonamidas Sulfonilureias	Cloranfenicol Enoxacina Lomefloxacina Isoniazida	Clorpromazina Perfenazina Tioridazina	Cloroquina Hidroxicloroquina Quinina Quinidina	Amantadina Dapsona Difenilhidramina Mequitazina Ranitidina Piridoxina Pilocarpina Flutamida

Table 4. Topical and systemic agents responsible for photoallergy (Adapted from references 12, 15 and 21)

Topical agents – Photoallergy					
NSAIDs	Antibiotics	Other drugs	Sunscreens	Perfumes	Hair dyes
Ampiroxicam Droxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam Ketoprofen Dexketoprofen Picetoprofen Suprofen Tiaprophenic acid Benzophenone Diclofenac Benzydamine	Salicylanilide Chlorhexidine Dichlorophen Sulphanilamide	Dibucaine Aciclovir Hydrocortisone	Dibenzoylmethanes Octocrylene Benzophenone (oxybenzone) Cinnamates (cinoxate)	Musk Ambrette 6-Methylcoumarin	Paraphenylenediamine
Systemic agents – Photoallergy					
NSAIDs	Sulfa group drugs	Antibiotics	Phenothiazines	Antimalarial drugs	Other drugs
Piroxicam Celecoxib	Hydrochlorothiazide Sulfacetamide Sulfadiazine Sulfapyridine Sulfonamides Sulphonylureas	Chloramphenicol Enoxacin Lomefloxacin Isoniazid	Chlorpromazine Perphenazine Thioridazine	Chloroquine Hydroxychloroquine Quinine Quinidine	Amantadine Dapsone Diphenhydramine Mequitazine Ranitidine Pyridoxine Pilocarpine Flutamide

Agentes fotossensibilizantes tópicos

Atualmente, os fotossensibilizantes de contacto considerados mais importantes são os protectores solares e, mais recentemente, os anti-inflamatórios não esteróides (AINE)¹⁷. Muitas vezes é difícil diferenciar entre dermatite de contacto alérgica (DCA) ou fotoalérgica (DCFA), uma vez que muitos fotoalergénios podem também causar DCA. Um exemplo típico são as reacções a protectores solares, geralmente aplicados durante a exposição solar, sendo clinicamente impossível diferenciar entre uma DCA ou DCFA. Uma outra fonte de confusão é o facto de a DCA, tal como o eczema atópico, poder ser agravada pela luz solar. Clinicamente, a erupção cutânea é papular, eczematosa e por vezes liquenificada. A reacção é retardada, ocorrendo geralmente várias horas ou dias após exposição. Está implicada sobretudo a radiação ultravioleta de maior comprimento de onda.

Topical photosensitisers

The photosensitisers currently considered most important are sunscreens and, more recently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)¹⁷. It is often hard to distinguish between allergic contact dermatitis (ACD) and photoallergic contact dermatitis (PACD), as many photoallergens can also cause ACD. A typical example is the reaction to sunscreens, which are generally applied during sun exposure. It is clinically impossible to distinguish between an ACD and a PACD. Another source of confusion is that ACD, like atopic eczema, can be aggravated by sunlight. Clinically, the skin eruption is papular, eczematous and sometimes lichenified. The reaction is delayed-onset, usually occurring several hours or days following exposure. Longest wavelength UV radiation is usually involved.

As lesões de fototoxicidade e de fotoalergia causadas pela exposição tópica a plantas são designadas por fitofotodermatites. Os furocoumarinos (psoralenos e angelicinas), químicos orgânicos componentes de algumas folhas, raízes, sementes e frutos, são os mais frequentemente responsáveis por fitofotodermatite. Dentro destes, as famílias implicadas são geralmente a *Apiaceae* (ex: salsa, aipo) e a *Rutaceae* (ex: limas e limões). Floristas, jardineiros, cozinheiros, ou outros profissionais que manuseiam diariamente estas plantas, correm um maior risco de desenvolver fitofotodermatite. Mais frequentemente está implicada uma reacção fototóxica. A fitofotodermatite fotoalérgica é muito rara, estando descrita ao alho¹⁸ e a outras plantas, como *Parthenium hysterophorus* e *Heracleum laciniatum*¹⁹.

Agentes fotossensibilizantes sistémicos

As reacções fotoalérgicas a fotossensibilizantes sistémicos são menos frequentes e, talvez por isso, menos compreendidas. Têm sido descritas reacções a fármacos, como antibióticos, AINE, antimaláricos e fenotiazinas, entre outros (Quadro 4).

As reacções a este tipo de agentes parecem ser também de hipersensibilidade retardada. Clinicamente, estas dermatoses têm um quadro semelhante ao das fotodermatoses de contacto, embora quase sempre mais extenso, abrangendo todas as áreas expostas.

Embora geralmente sejam reacções limitadas no tempo, estes agentes podem originar fotoalergia persistente.

Dada a importância dos protectores solares e dos fármacos nas reacções de fotoalergia, estes serão descritos separadamente.

Fotoalergia não mediada por fotossensibilizantes conhecidos

Este tipo de fotoalergia pode subdividir-se em reacções fotoalérgicas imediatas (urticária solar) e retardadas (erupção polimórfica à luz solar).

Phototoxicity and photoallergy lesions caused by topical exposure to plants are called phytophotodermatitis. Furocoumarins (psoralens and angelicins), organic chemical components of some leaves, roots, seeds and fruits, are the ones most frequently responsible for phytophotodermatitis. Within these, the families most usually involved are *Apiaceae* (for example, parsley and celery) and *Rutaceae* (for example, limes and lemons). Florists, gardeners, cooks, or other professional workers who handle these plants daily are at a higher risk of developing phytophotodermatitis. A phototoxic reaction is more often involved. Photoallergic phytophotodermatitis is very rare. It has been reported to garlic¹⁸ and other plants, such as *Parthenium hysterophorus* and *Heracleum laciniatum*¹⁹.

Systemic photosensitisers

Systemic photoallergic and photosensitiser reactions are less frequent and, perhaps as a result of this, are less understood. Reactions to drugs, such as antibiotics, NSAIDs, antimalarial drugs and phenothiazines, among others, have been described (Table 4).

Reactions to this type of agents also seem to be delayed-onset hypersensitivity reactions. Clinically, these dermatoses are similar to those seen in contact photodermatoses, although they are almost always more extensive, reaching all exposed areas.

While the reactions are usually time-limited, these agents may cause persistent photoallergy.

Since sunscreens and drugs play an important role in photoallergic reactions, they are described separately.

Photoallergy not mediated by known photosensitisers

This type of photoallergy can be subdivided into immediate-onset (solar urticaria) and late-onset (polymorphic eruption to sunlight) photoallergic reactions.

Reacção fotoalérgica imediata

URTICÁRIA SOLAR

(ESPECTRO DE ACÇÃO IMPLICADO: 290-800 NM)

A urticária solar (US), descrita pela primeira vez por Merklen em 1904, é uma fotodermatose IgE mediada, rara, correspondendo a cerca de 2% de todas as patologias cutâneas que cursam com fotossensibilidade²².

Esta reacção é mais frequente no sexo feminino, atingindo doentes entre os 10 e os 70 anos, com uma média de 35 anos²³.

Caracteriza-se por aparecimento de prurido, eritema e pápulas, poucos minutos após exposição solar (5 a 10 min.) ou a fonte artificial de luz com determinado comprimento de onda. A erupção persiste entre alguns minutos a várias horas, podendo ser acompanhada de envolvimento das mucosas e raramente de outros sintomas, como cefaleias, náuseas, vómitos, broncospasmo e/ou síncope. É geralmente limitada a áreas da pele expostas. Pode ser uma manifestação da síndrome de Churg- Strauss²⁴.

A gravidade e a duração da sintomatologia está geralmente relacionada com a intensidade da radiação, as reacções anafiláticas estão associadas a grandes áreas de superfície corporal expostas a radiação intensa. Com a interrupção da exposição solar, a erupção desaparece, tendo geralmente duração inferior a 24 horas. É frequentemente uma condição crónica, apresentando alguns doentes remissão espontânea. Em cerca de metade dos doentes, verifica-se um fenómeno de indução de tolerância, em que as áreas de exposição solar repetitiva (sobretudo face e dorso das mãos) deixam de apresentar lesões de urticária. Foram propostas duas hipóteses explicativas para este fenómeno: depleção de histamina e ligação antigénica persistente²³.

A US é aparentemente causada por uma reacção antigénio-anticorpo, sendo o antigénio um alergénio induzido pela radiação solar (fotoalergénio). Pode também ser induzido *in vitro* por exposição do soro de doentes a radiação²⁵. A administração intradérmica de soro de um doente com urticária solar a um indivíduo saudável pode transferir-lhe esta condição²⁶.

Immediate-onset photoallergic reaction

SOLAR URTICARIA

(IMPLICATED SPECTRUM OF ACTION: 290-800 NM)

Solar urticaria (SU) was first described by Merklen, in 1904, and it is a rare IgE-mediated photodermatosis, making up around 2% of all cutaneous photosensitivity pathologies²².

This reaction is more frequently seen in females, affecting patients aged between 10 and 70 years, with a mean age of 35 years²³.

It is characterised by the onset of pruritus, erythema and papules within minutes of solar exposure (5-10 min.) or exposure to an artificial light source with a specific wavelength. The eruptions last between a few minutes and several hours and can be accompanied by involvement of the mucosae and rarely by other symptoms, such as headaches, nausea, vomiting, bronchospasm and/or fainting. It is usually limited to exposed areas of the skin. It can be a manifestation of Churg-Strauss syndrome²⁴.

The severity and duration of symptoms is usually related to the intensity of exposure. Anaphylactic reactions are associated with large surface areas being exposed to intense radiation. If the solar exposure is interrupted, the eruption disappears, usually lasting under 24 hours. It is frequently a chronic condition, with spontaneous remission in some patients. Tolerance induction is seen in about half of the patients, with the areas repeatedly exposed to the sun, mainly the face and dorsa of hands, ceasing to have urticaria lesions. Two hypotheses to explain this phenomenon have been put forward: histamine depletion and persistent antigen binding²³.

SU is seemingly caused by an antigen-antibody reaction, with the antigen being an allergen induced by solar radiation (photoallergen). It can also be induced *in vitro* by exposure to the previously irradiated serum of patients²⁵. Intradermal administration of the serum of a patient with SU to a healthy individual can transfer this condition to the latter²⁶.

O espectro da radiação implicado nesta patologia é muito amplo sendo variável de indivíduo para indivíduo. Assim, um fototeste negativo resultante de apenas uma fonte de luz não exclui necessariamente o diagnóstico de US²⁷.

Reacções fotoalérgicas retardadas

ERUPÇÃO POLIMÓRFICA À LUZ

(ESPECTRO DE ACÇÃO IMPLICADO: 290-400 NM)

A erupção polimórfica à luz (EPL) foi descrita pela primeira vez em 1929. É a fotodermatose idiopática mais frequente. Tem uma prevalência de 10-20% na população geral²⁸. Caracteriza-se por reacções retardadas e recorrentes à luz solar, variando entre pápulas eritematosas (as mais frequentes), pápulo-vesículas e placas tipo eritema multiforme nas superfícies expostas à luz solar, persistindo 1 a 7 dias. Em alguns casos coexistem os vários tipos de lesões, facto que denominou esta patologia.

Existe um risco 2 a 3 vezes mais elevado no sexo feminino, diminuindo após a menopausa. Cerca de 15% dos doentes tem história familiar. Embora a radiação UVA seja o factor causal mais consensual, também a radiação UVB e mesmo a luz visível podem ser responsáveis por esta patologia em alguns indivíduos²⁹.

A fisiopatologia da EPL não é totalmente conhecida; acredita-se ter como base uma reacção de hipersensibilidade retardada^{28,30}.

FOTOSSENSIBILIDADE A FÁRMACOS

Dos efeitos adversos provocados por fármacos, cerca de 8% correspondem a reacções de fotossensibilidade¹². A fotossensibilidade induzida por fármacos resulta de um efeito combinado entre o químico e a luz solar. A exposição isolada ao fármaco ou luz solar não é suficiente para induzir a patologia³¹. Clinicamente, as reacções fotoalérgicas e fototóxicas assemelham-se respectivamente a lesão de dermatite de contacto e a queimadura solar³². A incidência exacta das reacções fotoalérgicas farmacoinduzidas não é conhecida.

The radiation spectrum implicated in this pathology is very wide and varies from person to person. Thus, a negative phototest resulting from just one light source does not necessarily rule out a diagnosis of SU²⁷.

Delayed-onset photoallergic reactions

POLYMORPHIC LIGHT ERUPTION

(IMPLICATED SPECTRUM OF ACTION: 290-400 NM)

Polymorphic light eruption (PLE) was first described in 1929. It is the most frequently found idiopathic photodermatosis. It has a prevalence of 10-20% in the general population²⁸. It is hallmarked by late-onset and recurring reactions to sunlight, varying from erythematous papules (the most common) to papulovesicular and multiforme erythema plaques on the surfaces exposed to sunlight, lasting from 1 to 7 days. In some cases, several types of lesions coexist, which gave this pathology its name.

Females are at a 2 to 3 times higher risk, with this decreasing after menopause. Around 15% of patients have a family history of the pathology. Although UVA radiation is the most consensual causal factor, UVB radiation and even visible light can also cause this condition in some patients²⁹.

PLE's physiopathology is not completely understood. It is believed to have its base in a delayed-onset hypersensitivity reaction^{28,30}.

PHOTOSENSITIVITY TO DRUGS

Around 8% of drug-induced adverse effects correspond to photosensitivity reactions¹². Drug-induced photosensitivity arises from the combined effect of the chemical and sunlight. Isolated exposure to the drug or to sunlight is not enough to induce the pathology³¹. Clinically, photoallergic and phototoxic reactions are similar in turn to contact dermatitis and sunburn lesions³². The exact incidence of drug-induced photoallergic reactions is not known.

Os fotoprodutos gerados por reacções fotoalérgicas actuam como haptenos ou como antigénios completos, induzindo reacções de hipersensibilidade tipo IV.

O risco fotobiológico associado ao uso de determinado fármaco depende de factores ambientais, individuais e do próprio fármaco. Os fármacos que tipicamente induzem reacções de fotossensibilidade têm uma massa molecular de 300-500 g/mol¹². A radiação solar UVA (comprimentos de onda entre 320 e 400 nm) é a responsável pela maioria das reacções fotoalérgicas farmacoinduzidas. Geralmente fármacos capazes de causar reacções fototóxicas absorvem energia radiante dos espectros UVA e UVB.

A fotoalergia a fármacos resulta mais frequentemente da aplicação tópica³³. Os fármacos aplicados topicamente atingem sobretudo a epiderme, enquanto os fármacos sistémicos afectam sobretudo a derme vascular. As fotoalergias por fármacos tópicos limitam-se geralmente à zona de aplicação do fármaco exposta à luz, podendo posteriormente estender-se a outras áreas. A fotoalergia a fármacos sistémicos é geralmente mais difícil de identificar, uma vez que atinge frequentemente áreas não expostas à luz solar, sendo no entanto mais predominante em áreas expostas, respeitando as pregas cutâneas. O período de latência entre a exposição solar e o aparecimento das lesões varia habitualmente entre 2 a 48 horas.

Compostos quimicamente relacionados podem causar reacções semelhantes, por reactividade cruzada. Assim, uma reacção de fotossensibilidade a um produto num indivíduo aumenta a sua probabilidade de reagir a outro.

Os fármacos mais frequentemente responsáveis por fotoalergia são os AINE, os que contêm grupos sulfa (hidroclorotiazida, diuréticos de ansa, sulfonilureias, sulfametoaxazole, sulfasalazina), antimaláricos, antimicrobianos orais e tópicos e fármacos psicotrópicos¹² (Quadro 5).

Entre os fármacos tópicos, os AINE são os que mais frequentemente causam fotoalergia e, destes, o cetoprofeno está implicado em cerca de 82% dos casos³⁶.

O carprofeno, um AINE usado na prática clínica veterinária, é um potente fotoalergizante, podendo causar dermatite de contacto e de fotocontacto alérgicas ocupacionais,

The photoproducts generated by photoallergic reactions act as haptens or complete antigens, inducing type IV hypersensitivity reactions.

The photobiological risk associated with the use of a specific drug depends on environmental and individual factors and the drug itself. Drugs that typically induce photosensitivity reactions have a molecular mass of 300-500 g/mol¹². UVA solar radiation (wavelengths of 320 to 400 nm) is responsible for the majority of drug-induced photoallergic reactions. Usually, drugs able to cause phototoxic reactions absorb radiant energy from the UVA and UVB spectra.

Photoallergy to drugs is more commonly caused by topical application³³. Topically applied drugs mainly reach the epidermis, while systemic drugs mainly affect the vascular dermis. Topical drug photoallergies are usually limited to the area the drug was applied to, which is exposed to light, and can subsequently extend to other areas. Photoallergy to systemic drugs is usually more difficult to identify as it can frequently affect areas not exposed to sunlight, although it is more predominant in exposed areas, sparing the skin folds. The latency period between sun exposure and lesion onset usually varies from 2-48 hours.

Chemically related compounds can cause similar reactions due to cross-reactivity. Thus, a photosensitivity reaction to one product in an individual heightens the probability of a reaction to another.

The drugs most frequently responsible for photoallergy are NSAIDs, those containing sulfa groups (hydrochlorothiazide, loop diuretics, sulphonylureas, sulfamethoxazole, sulfasalazine), antimalarial drugs, oral and topical antimicrobial drugs and psychotropic drugs¹² (Table V).

NSAIDs are the most frequent topical drugs which cause photoallergy and of these, ketoprofen is responsible for around 82% of cases³⁶.

Carprofen, an NSAID used in clinical veterinary practice, is a potent photoallergen able to cause occupational contact dermatitis and photocontact allergies, namely in

Quadro 5. Fármacos responsáveis por fotoalergia (Adaptado das referências 12, 21, 34 e 35)

	Subclasse	Químico	Administração		Reacção fototóxica	Reacção fotoalérgica	Espectro de acção
			Sistémica	Tópica			
Antibióticos	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	+		+	–	UVA
		Ofloxacina	+		+	+	UVA
		Levofloxacina	+		+	–	UVA
		Lomefloxacina	+		+	+	UVA e UVB
		Enoxacina	+		+	+	UVA
		Pefloxacina	+		+	–	UVA
		Esparfloxacina	+		+	–	UVA
		Ácido nalidíxico	+		+	–	UVA
	Fleroxacina	+		+		UVA	
	Sulfonamidas*		+		+	+	UVB
	Tetraciclina	Doxiciclina	+		+	–	UVA
		Tetraciclina	+		+	–	UVA
		Minociclina	+		+	–	UVA
		Limeciclina	+		+	–	UVA
		Demeclociclina	+		+	–	UVA
		Dimetilclortetraciclina	+		+	–	UVA
	Macrólidos	Eritromicina			+	–	UVA
		Peróxido de benzoilo			+	–	UVB
Outros	Cloranfenicol	+		–	+		
	Isoniazida	+		–	+		
	Dapsona	+		–	+		
Anti-histamínicos		Prometazina	+	+	+	+	
		Ciproheptadina	+		+	+	
		Difenidramina	+		–	+	UVB
		Hidroxizina	+		+	–	
		Ranitidina	+		–	+	UVA
Antifúngicos		Itraconazol	+		+	+	
		Voriconazol	+		+	–	
		Terbinafina	+		–	+	UVA
		Griseofulvina	+		+	–	UVA
Fármacos cardiovasculares		Amiodarona	+		+	–	UVA
		Diltiazem	+		+	–	UVA
		Quinidina	+		+	+	UVA
Diuréticos	De ansa	Furosemida*	+		+	–	
		Bumetanida*	+		+	–	UVA
	Tiazídicos	Hydroclorotiazida*	+		+	+	UVA
Antidiabéticos	Sulfonilureias*		+		+	+	UVA
Neurolépticos	Fenotiazinas	Clorpromazina	+		+	+	UVA
		Flufenazina	+				
		Perazina	+				
		Perfenazina	+		–	+	UVA
		Tioridazina	+		–	+	UVA
	Tioxantenos	Clorprotixeno	+		+	–	
		Tiotixeno					

(continua)

(continuação)

	Subclasse	Químico	Administração		Reacção fototóxica	Reacção fotoalérgica	Espectro de acção
			Sistémica	Tópica			
Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)		Celecoxibe	+		-	+	UVA
		Carprofeno (Uso veterinário-dermatite fotoalérgica profissional)	+		-	+	UVA
		Etofenamato		+	-	+	UVA
		Ampiroxicam		+	-	+	UVA
		Droxicam		+	-	+	UVA
		Meloxicam		+	-	+	UVA
		Piroxicam		+	-	+	UVA
		Tenoxicam		+	-	+	UVA
		Cetoprofeno		+	+	+	UVA
			+		+	-	
		Ibuprofeno	+		+	-	UVA
		Dexcetoprofeno		+	-	+	UVA
		Naproxeno	+		+	-	UVA
		Picetoprofeno		+	-	+	UVA
		Suprofeno	+		+	-	UVA e UVB
				+	-	+	
	Nabumetona	+		+	-	UVA	
	Ácido tiaprofénico	+		+	-	UVA	
			+	-	+		
	Benzofenona		+	-	+	UVA	
		+		+	-		
Retinóides		Acitretina	+		+	-	UVA e UVB
		Isotretinoína	+		+	-	UVA e UVB
		Tretinoína		+	+	-	UVA e UVB
Antimaláricos		Cloroquina	+		+	+	
		Hidroxicloroquina	+		+	+	UVB
		Quinina	+		+	+	UVA
		Quinidina	(Ver antiarrítmicos)				
Outros fármacos		Atorvastatina	+		+	-	UVB
		Piridoxina	+		-	+	UVA
		Pilocarpina	+		-	+	UVA
		Flutamida	+		-	+	UVA e UVB
		Amantadina	+		-	+	UVA
		Psoralenos	+	+	+	-	UVA
		Aciclovir		+	-	+	UVA
		Dibucaína		+	-	+	UVA
		Benzocaína		+	+	-	UVA
		Sulfapiridina*	+		-	+	UVB
		Hidrocortisona		+	+	+	UVA
		Salicilanilidas (halogenados)		+	-	+	UVA e UVB
	+		+	+	-	UVA	

* Fármacos com grupo sulfa

Table 5. Drugs responsible for photoallergy (Adapted from references 12, 21, 34, and 35)

	Subclass	Chemical	Administration		Phototoxic reaction	Photoallergic reaction	Action spectrum
			Systemic	Topical			
Antibiotics	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	+		+	–	UVA
		Ofloxacin	+		+	+	UVA
		Levofloxacin	+		+	–	UVA
		Lomefloxacin	+		+	+	UVA and UVB
		Enoxacin	+		+	+	UVA
		Pefloxacin	+		+	–	UVA
		Esparfloxacin	+		+	–	UVA
		Nalidixic acid	+		+	–	UVA
	Fleroxacin	+		+		UVA	
	Sulfonamides*		+		+	+	UVB
	Tetracyclines	Doxycycline	+		+	–	UVA
		Tetracycline	+		+	–	UVA
		Minocycline	+		+	–	UVA
		Limeccycline	+		+	–	UVA
		Demeclocycline	+		+	–	UVA
		Demethyltetracycline	+		+	–	UVA
	Macrolides	Erythromycin		+	+	–	UVA
	Others	Benzoyl peroxide			+	–	UVB
		Chloramphenicol	+		–	+	
		Isoniazid	+		–	+	
Dapsone		+		–	+		
Antihistamines		Promethazine	+	+	+	+	
		Cyproheptadine	+		+	+	
		Diphenhydramine	+		–	+	UVB
		Hydroxyzine	+		+	–	
		Ranitidine	+		–	+	UVA
Antifungal agents		Itraconazole	+		+	+	
		Voriconazole	+		+	–	
		Terbinafine	+		–	+	UVA
		Griseofulvin	+		+	–	UVA
Cardiovascular drugs		Amiodarone	+		+	–	UVA
		Diltiazem	+		+	–	UVA
		Quinidine	+		+	+	UVA
Diuretics	Loop	Furosemide*	+		+	–	
		Bumetanide*	+		+	–	UVA
	Thiazides	Hydrochlorothiazide*	+		+	+	UVA
Antidiabetics	Sulphonylureas*		+		+	+	UVA
Neuroleptics	Phenothiazines	Clorpromazine	+		+	+	UVA
		Fluphenazine	+				
		Perazine	+				
		Perphenazine	+		–	+	UVA
		Thioridazine	+		–	+	UVA
	Thioxanthenes	Chlorprothixene	+		+	–	
		Thiothixene					

(continues)

(continued)

	Subclass	Chemical	Administration		Phototoxic reaction	Photoallergic reaction	Action spectrum
			Systemic	Topical			
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)		Celecoxib	+		-	+	UVA
		Carprofen (Veterinarian use-professional photoallergic dermatitis)	+		-	+	UVA
		Etofenamate		+	-	+	UVA
		Ampiroxicam		+	-	+	UVA
		Droxicam		+	-	+	UVA
		Meloxicam		+	-	+	UVA
		Piroxicam		+	-	+	UVA
		Tenoxicam		+	-	+	UVA
		Ketoprofen			+	+	UVA
			+		+	-	
		Ibuprofen	+		+	-	UVA
		Dexketoprofen		+	-	+	UVA
		Naproxen	+		+	-	UVA
		Picetoprofen		+	-	+	UVA
		Suprofen		+	+	-	UVA and UVB
					+	-	
	Nabumetone	+		+	-	UVA	
	Tiaprofenic acid		+	+	-	UVA	
				+	-		+
	Benzophene			+	-	UVA	
			+		+		-
Retinoids		Acitretin	+		+	-	UVA and UVB
		Isotretinoin	+		+	-	UVA and UVB
		Tretinoin		+	+	-	UVA and UVB
Antimalarial drugs		Chloroquine	+		+	+	
		Hydroxychloroquine	+		+	+	UVB
		Quinine	+		+	+	UVA
		Quinidine	(See Antiarrhythmics)				
Other drugs		Atorvastatin	+		+	-	UVB
		Pyridoxine	+		-	+	UVA
		Pilocarpine	+		-	+	UVA
		Flutamide	+		-	+	UVA and UVB
		Amantadine	+		-	+	UVA
		Psoralens	+	+	+	-	UVA
		Aciclovir		+	-	+	UVA
		Dibucaine		+	-	+	UVA
		Benzocaine		+	+	-	UVA
		Sulfapyridine *	+		-	+	UVB
		Hydrocortisone		+	+	+	UVA
		Salicylanilides (halogenated)			+	-	+
				+	+	-	UVA

* Sulfa group drugs

nomeadamente em veterinários e em trabalhadores da indústria farmacêutica. Em pessoas expostas deve considerar-se a inclusão deste fármaco no *photopatch test*³⁵.

Geralmente a fotoalergia resolve clinicamente com a descontinuação do fármaco implicado. Raramente pode evoluir para dermatite actínica crónica, apesar da descontinuação. A dermatite actínica crónica é uma fotodermatose (espectro: UVA e radiação visível) que ocorre frequentemente em doentes idosos com história anterior de outras dermatites, como eczema atópico, dermatite de contacto alérgica e dermatite seborreica.

Alguns fármacos podem causar quer fotoalergia quer fototoxicidade, como o cetoprofeno, fármacos com o grupo sulfa, itraconazol, alguns antibióticos e antimaláricos³⁷.

Os fármacos mais frequentemente implicados em reacções de fototoxicidade são as tetraciclina e as quinolonas. Outros implicados são fármacos com o grupo sulfa, derivados do ácido propiónico, antimaláricos, amiodarona, retinóides, atorvastatina, voriconazole, alguns antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos.

A pseudoporfiria e a fotoonicolise são formas menos frequentes de fototoxicidade a fármacos¹². A pseudoporfiria está associada principalmente ao uso de tetraciclina, naproxeno, ácido nalidíxico, voriconazole, furosemida, piridoxina. Apresenta-se clinicamente como sensibilidade solar aumentada, vesículas, espessamento e fragilidade cutâneas, principalmente no dorso das mãos e superfícies extensoras dos antebraços. Não está associada a alteração da síntese do heme, como as restantes porfirias. A fotoonicolise caracteriza-se pela separação da unha distal do leito ungueal. Resulta de fototoxicidade induzida principalmente pela doxiciclina, mas também por outras tetraciclina, quinolonas, quinino, clorazepato dipotássico e psoralenos.

Está descrita reactividade cruzada entre fármacos indutores de fotossensibilidade, por exemplo entre tiomersal e piroxicam, cetoprofeno e benzofenonas, e entre fibratos e fenticloro³⁷. É importante que os doentes sejam informados das potenciais reacções cruzadas que o fármaco implicado pode ter.

veterinarians and pharmaceutical industry workers. Including this drug in the photopatch test for exposed individuals should be considered³⁵.

Photoallergy usually resolves clinically once the drug in question is discontinued. It only rarely evolves into chronic actinic dermatitis despite drug removal. Chronic actinic dermatitis is a photodermatosis (UVA and visible radiation spectra) that frequently occurs in elderly patients with a prior history of other dermatitis, such as atopic eczema, allergic contact dermatitis and seborrhoeic dermatitis.

Some drugs can cause both photoallergy and phototoxicity, such as ketoprofen, drugs from the sulfa group, itraconazol, some antibiotics and antimalarial drugs³⁷.

The drugs most frequently involved in phototoxicity reactions are tetracyclines and quinolones. Others are sulfa group drugs, propionic acid derivatives, antimalarial drugs, amiodarone, retinoids, atorvastatin, voriconazole, some antipsychotic, antidepressants and antianxiety drugs.

Pseudoporphyria and photo-onycholysis are less frequent forms of drug phototoxicity¹². Pseudoporphyria is mainly associated to tetracycline, naproxen, nalidixic acid, voriconazole, furosemide and pyridoxine use. It presents clinically as increased solar sensitivity, blisters and skin thickening and fragility, mainly on the dorsa of the hands and the extensor surfaces of the forearms. There is no associated alteration in heme synthesis as in the remaining porphyrias. Photo-onycholysis is characterised by the separation of the distal nail from the nail bed. It is caused by phototoxicity mainly induced by doxycycline, but also by other tetracyclines, quinolones, quinine, clorazepate dipotassium and psoralens.

Cross-reactivity between drugs inducing photosensitivity has been described, for example between thimerosal and piroxicam, ketoprofen and benzophenones and between fibrates and fenticloro³⁷. Patients must be informed of any possible cross-reactions the drug in question might have.

Se o efeito fotossensibilizante de cada fármaco for conhecido antes da exposição, medidas de prevenção adequadas podem impedir o aparecimento de reacções de fotossensibilidade.

FOTOALERGIA A PROTECTORES SOLARES

Em 1930 são introduzidos os protectores solares no mercado, mas o uso generalizado destes produtos ocorre apenas desde há 20 anos, pelo reconhecimento das propriedades cancerígenas e de fotoenvelhecimento das radiações UV³⁸. A prevalência geral da alergia de contacto a protectores solares é desconhecida. Entre indivíduos referenciados para *patch test*, a prevalência de alergia a protectores solares é baixa, inferior a 1%. A prevalência de alergia ou fotoalergia de contacto a protectores solares em indivíduos referenciados para despiste de fotossensibilidade é bastante mais elevada, ocorrendo em cerca de 2,3 a 20% dos doentes³⁹.

Os factores de risco para alergia a protectores solares são na generalidade desconhecidos; vários estudos mostraram prevalência aumentada no sexo feminino, em doentes com dermatite atópica e fotodermatoses idiopáticas e em doentes com maior índice de exposição solar.

Os aspectos clínicos das respostas alérgicas e fotoalérgicas a protectores solares são frequentemente indistinguíveis, uma vez que os protectores solares são aplicados em áreas expostas à luz solar e em alturas de exposição ao sol. Ambas as reacções são caracterizadas por dermatite eczematosa que poderá ser aguda, subaguda ou crónica. A DCFA afecta áreas expostas, como a face, a área do decote, o dorso das mãos e os antebraços. Tipicamente as pálpebras superiores, o lábio superior e as áreas mentoniana e retroauriculares são poupadas; no entanto, qualquer área exposta ao agente fotossensibilizante que receba luz suficiente pode apresentar lesões³⁸.

Os protectores solares (Quadro 6) têm como principais constituintes activos absorventes UVB, como o ácido p-aminobenzóico (PABA) e derivados, benzofenonas, salicilatos, cinnamatos e triazinas, e absorventes UVA, como algumas benzofe-

If the photosensitising effect of each drug is known prior to exposure, suitable preventive measures can stop the onset of photosensitivity reactions.

PHOTOALLERGY TO SUNSCREENS

Sunscreens were introduced into the market in 1930, but the widespread use of these products only came about in the last 20 years, once the carcinogenic and photoaging properties of UV radiation became known³⁸. The general prevalence of contact allergy to sunscreens is unknown. In individuals referred for a patch test, there is a low rate of allergy to sunscreens; below 1%. There is a much higher rate of contact allergy or photoallergy to sunscreens in individuals referred to screen for photosensitivity; around 2.3-20% of patients³⁹.

The risk factors for allergy to sunscreens are in general unknown. Several studies have shown higher rates in females, in atopic dermatitis and idiopathic photodermatoses patients and in patients with a higher rate of sun exposure.

The clinical aspects of allergic and photoallergic responses to sunscreens are often indistinguishable, in that sunscreens are applied to areas exposed to sunlight and at times of exposure to sun. Both reactions are characterised by eczematous dermatitis, which can be acute, subacute or chronic. PACD affects exposed areas, such as the face, the cleavage, the dorsa of the hands and forearms. Usually the upper eyelids, the upper lip, the chin and the retroauricular areas are spared, although any area exposed to the photosensitising agent which receives enough light can present lesions³⁸.

Sunscreens' main active ingredients (Table 6) are UVB absorbents, such as p-aminobenzoic acid (PABA) and derivatives, benzophenones, salicylates, cinnamates and triazines, and UVA absorbents, such as some benzophenones (oxybenzone), dibenzoylmethanes, ecamsule and

Quadro 6. Exemplos de protectores solares químicos e físicos (Adaptado das referências 41 e 42)

Protectores solares químicos	
Absorventes UVA	Absorventes UVB
Oxibenzona Dibenzoilmetanos Avobenzona (INCI:Butyl Methoxydibenzoylmethane) Ecamsule (INCI:terephthalylidene dicamphor sulfonic acid) Drometrizole trisiloxane Methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (Tinosorb M) Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S)	Ácido p-aminobenzóico (PABA) Salicilatos Cinamatos Triazinas Benzofenonas Drometrizole trisiloxane Octocrileno
Protectores solares físicos	
Petrolato vermelho Dióxido de titânio Óxido de zinco	

INCI – *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*

Table 6. Examples of chemical and physical sunscreens/blocks (Adapted from references 41 and 42)

Chemical sunscreens	
UVA absorbers	UVB absorbers
Oxybenzone Dibenzoylmethanes Avobenzone (INCI:Butyl Methoxydibenzoylmethane) Ecamsule (INCI:terephthalylidene dicamphor sulfonic acid) Drometrizole trisiloxane Methylene-bis-benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (Tinosorb M) Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S)	p-aminobenzoic acid (PABA) Salicylates Cinnamates Triazines Benzophenones Drometrizole trisiloxane Octocrylene
Physical sunblocks	
Red petrolatum Titanium dioxide Zinc oxide	

INCI – *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*

nonas (oxibenzona), os dibenzoilmetanos, ecamsule, avobenzona. O drometrizole trisiloxane tem um espectro de absorção alargado, com dois picos de absorção, um de 303 nm (UVB) e outro de 344 nm (UVA). Os protectores orgânicos geralmente não

avobenzona. Drometrizole trisiloxane has a wide absorption spectrum with two peaks of absorption, one of 303 nm (UVB) and a second of 344 nm (UVA). Organic sunscreens generally do not offer protection against vi-

oferecem protecção contra a luz visível; esta pode ser conseguida com o uso de protectores solares físicos⁴⁰.

Ácido p-aminobenzoico (PABA)

Um dos constituintes activos dos protectores solares mais frequentemente implicado em reacções alérgicas é o PABA, sobretudo pela sua capacidade de penetrar no extracto córneo. Estima-se que 4% da população apresente alergia a este produto, pelo que é cada vez menos utilizado⁴³.

Derivados do PABA, posteriormente desenvolvidos por adição de uma molécula de hidrocarbono, que impede a sua penetração no extracto córneo, apresentam muito menor risco de reacção alérgica.

Para além das reacções alérgicas, têm sido descritos outros sintomas após a aplicação de produtos com PABA, como sensação de queimadura ou picada. Muitos produtos estão marcados como “hipoalergénicos”, uma vez que não contêm PABA, mas podem conter outros absorventes UV, aos quais os doentes podem ser alérgicos.

Benzofenonas

As benzofenonas (principalmente a oxibenzona e a dioxibenzona), cetonas aromáticas que protegem da radiação UVA, estão muitas vezes implicadas em reacções de alergia de fotocontacto.

Estes produtos são também usados para prevenir a descoloração pela luz solar de produtos cosméticos, tintas, plásticos, borrachas e têxteis.

Para além de reacções de hipersensibilidade retardada, foram descritas com a benzofenona-3 urticária de fotocontacto, urticária de contacto e anafilaxia⁴⁴.

Em dois estudos multicêntricos, um com 355 doentes, na Suécia, e outro com 1155 doentes, em Inglaterra, o fotoalergénio mais frequentemente implicado nas reacções fotoalérgicas foi a benzofenona-3^{14,45}.

Dibenzoilmetanos

Os dibenzoilmetanos, introduzidos em protectores solares na Europa em 1980^{21,43}, são actualmente dos constituintes mais usados. Foi descrita quer alergia quer foto-

sible light. This can be achieved with the use of physical sunscreens⁴⁰.

p-aminobenzoic acid (PABA)

PABA is one of the active ingredients in sunscreens more frequently involved in allergic reactions, mainly due to its ability to penetrate the *stratum corneum*. It is estimated that 4% of the population are allergic to this product, reason why it is increasingly less used⁴³.

PABA derivatives, subsequently developed with the addition of a hydrocarbon molecule that prevents its penetration of the *stratum corneum*, have much less risk of allergic reactions.

In addition to allergic reactions, other symptoms upon application of products containing PABA have been described, such as a burning or prickling sensation. Many products are labelled “hypoallergic”, as they do not contain PABA, but may contain other UV absorbents to which patients may be allergic.

Benzophenones

Benzophenones (mainly oxybenzone and dioxibenzone), aromatic ketones which protect against UV radiation, are very often involved in photocontact allergic reactions. These products are also used to prevent the decolourisation sunlight causes to cosmetics, paints, plastics, rubber products and textiles.

In addition to late-onset hypersensitivity reactions, photocontact urticaria, contact urticaria and anaphylaxis reactions to benzophenone-3 have been reported⁴⁴.

In two multicentre studies, one Swedish with 355 patients, and one UK study with 1155, the photoallergen most frequently involved in the photoallergic reactions was benzophenone-3^{14,45}.

Dibenzoylmethanes

Dibenzoylmethanes, introduced into sunscreens in Europe in 1980^{21,43}, are currently one of the most frequently used ingredients. Both allergy and photoallergy to these have been reported. It is believed that the

alergia a estes constituintes. Pensa-se que a maioria das reacções alérgicas resulta de reactividade cruzada com um composto da mesma família (isopropyl dibenzoilmetano), já descontinuado, uma vez que a maioria das reacções ocorreu em pessoas previamente expostas a este.

Outros protectores solares químicos

A alergia e a fotoalergia a cinamatos, a salicilatos e a triazinas são raras³⁸.

Foram descritos na literatura alguns casos de alergia de fotocontacto ao octrileno⁴⁶ e apenas um caso de alergia de contacto ao drometrisole trisiloxane⁴⁷.

Não foram encontrados casos descritos na literatura de alergia ou fotoalergia a outros protectores químicos, como ecamsule, avobenzona e tinosorb M e S.

Protectores solares físicos

Os protectores físicos contêm minerais inertes que reflectem a radiação solar. Apesar de pouco aceites inicialmente, dada a má cosmética, foram recentemente introduzidas novas formulações constituídas por micropartículas, facilitando a sua utilização, sendo o dióxido de titânio ultrafino o mais frequentemente usado. Este constituinte tem um espectro de protecção UV alargado.

Estes protectores são quimicamente estáveis, não tendo sido descritas dermatite de contacto ou fotoalergia associadas ao seu uso. Várias fontes na literatura sugerem que estes agentes impedem reacções fotoalérgicas a protectores solares ou outros agentes por serem bloqueadores potentes dos efeitos da radiação UV³⁸.

Os doentes com alergia de contacto ou de fotocontacto a um protector solar deverão conhecer a designação INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*)³⁹ do alergénio implicado, de modo a fazer a sua evicção; deverão ainda ser encorajados a utilizar protectores solares físicos.

Fotoprotectores sistémicos

Vários agentes têm sido estudados como possíveis fotoprotectores sistémicos, como o PABA, alguns anti-

majority of allergic reactions are the result of cross-reactivity with a compound of the same family (isopropyl dibenzoylmethane), now discontinued, as the majority of reactions occurred in people with prior exposure to this.

Other chemical sunscreens

Allergy and photoallergy to cinnamates, salicylates, and triazines are rare³⁸.

The literature describes some cases of photocontact allergy to octocrylene⁴⁶ and only one case of contact allergy to drometrisole trisiloxane⁴⁷.

No cases reporting allergy or photoallergy to other chemicals in sunscreens, such as ecamsule, avobenzona and tinosorb M and S, were found in the literature.

Physical sunblocks

Physical sunblocks contain inert minerals that reflect solar radiation. These were poorly accepted initially, given their poor cosmetics, but new formulas containing microparticles, which facilitate their use, have just been introduced. Of these, ultrafine titanium dioxide is the most frequently used. This ingredient has a wide UV protection spectrum.

These sunscreens are chemically stable and there have been no reports of contact dermatitis or photoallergy associated with their use. Several literature sources suggest that these agents prevent photoallergic reactions to sunscreens or other agents by being potent blockers of the effects of UV radiation³⁸.

Patients with contact or photocontact allergy to a sunscreen should know the INCI designation (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*)³⁹ of the allergen in question to avoid it and should be encouraged to use physical sunblocks.

Systemic photoprotectors

Several agents have been studied as possible systemic photoprotectors, such as PABA, some antihista-

-histamínicos, a aspirina, a indometacina, o retinol, o ácido ascórbico e os α -tocoferóis (vitaminas A, C e E), os corticóides, os psoralenos, o betacaroteno e os antimaláricos, sendo os três últimos compostos usados actualmente no tratamento de doentes com fotodermatoses⁴³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das reacções fotoalérgicas baseia-se sobretudo em quatro aspectos: história clínica, exames laboratoriais, exploração fotobiológica e histologia cutânea⁴⁸.

História clínica

A história clínica do doente é essencial no diagnóstico da fotoalergia. É importante perceber a idade de instalação, a evolução da fotodermatose (aguda, subaguda ou crónica), a história familiar, identificar agentes químicos tópicos ou sistémicos que poderão estar implicados e o aspecto e distribuição das lesões cutâneas³.

Exames laboratoriais

Devem ser excluídas causas metabólicas de fotodermatose, como as porfirias. Para isso são pesquisados os valores de porfirina plasmáticos, na urina e nas fezes, que estão elevados nestas patologias. Na fotossensibilidade induzida por fármacos estes valores são normais.

A determinação serológica de anticorpos antinucleares (ANA, SS-A ou SS-B) é importante na investigação de patologia autoimune em doentes com quadro de fotodermatose.

Exploração fotobiológica

Como exploração fotobiológica utilizam-se fototestes com UVA, UVB e por vezes com luz visível. Estes testes consistem na aplicação de doses crescentes de radiação em pequenas áreas do dorso, face interna dos antebraços ou outras áreas previamente não expostas. Permitem determinar a **dose eritematosa mínima (DEM)**, dose mínima necessária para produzir eritema uniforme em

mines, aspirin, indomethacin, retinol, ascorbic acid, α -tocopherols (vitamins A, C and E), corticoids, psoralens, beta-carotene and antimalarial drugs. The last three compounds are currently used to treat patients with photodermatoses⁴³.

DIAGNOSIS

A diagnosis of photoallergic reactions is based mainly on four aspects: clinical history, laboratory exams, photobiological investigation and cutaneous histology⁴⁸.

Clinical history

A patient's clinical history is essential in diagnosing photoallergy. It is important to understand patient's age at onset, the evolution of the photodermatosis (acute, subacute or chronic), family history, to identify topical or systemic chemical agents that could be involved, and the aspect and distribution of the skin lesions³.

Laboratory exams

Metabolic causes of photodermatosis, such as porphyrias, must be ruled out. Porphyrin levels in serum, urine and faeces must be measured as these are increased in these pathologies. These levels are normal in drug-induced photosensitivity.

It is important to measure serum antinuclear antibodies (ANA, SS-A or SS-B) in investigating an autoimmune pathology, in patients with a clinical picture of photodermatosis.

Photobiological investigation

Phototests with UVA, UVB and, sometimes, visible light are used in photobiological exploration. These tests consist of applying increasing doses of radiation to small areas of the back, inner aspects of the forearms, or other areas not previously exposed. This allows the **minimum erythematous dose (MED)**, which is the minimum dose necessary to produce uniform erythema in the entire ir-

toda a área irradiada após 24h, e o comprimento de onda que irá causar a sintomatologia, chamado **espectro de acção**, dados importantes no diagnóstico diferencial destes doentes.

Doentes com reacções fototóxicas ou fotoalérgicas secundárias a um agente sistémico têm geralmente DEM baixa a UVA e, em alguns casos, a UVB. Para além da determinação da DEM e do espectro da acção, os fototestes permitem geralmente a reprodução da erupção cutânea para uma avaliação morfológica das lesões.

Na urticária solar, a exposição de uma pequena área corporal à luz solar irá provocar eritema e urticária. As lesões desaparecem rapidamente após interrupção da irradiação. Este teste poderá também ser positivo em doentes com urticária ao calor ou colinérgica. Uma avaliação mais correcta é feita com fontes artificiais de luz solar, UVA e UVB, em que a pele é exposta a vários comprimentos de onda de uma fonte de luz monocromática, para determinar o espectro de acção. No entanto, nem sempre a exposição à luz monocromática determina o aparecimento dos sintomas nestes doentes e, em alguns casos, é necessário a exposição à luz solar ou a outras fontes de luz²⁷.

O fototeste mais frequentemente utilizado é o *photopatch test*, que confirma o diagnóstico de alergia de fotocontacto.

Perante uma suspeita de fotoalergia a fármacos, é possível identificar o responsável, realizando *photopatch test* com o fármaco suspeito, de preferência em várias concentrações. No entanto, metabolitos do fármaco podem ser fotossensibilizantes relevantes, originando falsos negativos com este método de diagnóstico. Tendo em conta este facto, tem sido preconizado um método diagnóstico complementar, a fotoprovação sistémica, que consiste em administrar o agente suspeito em dose dupla da diária habitual, com irradiação cutânea antes e em vários intervalos após a administração.

Photopatch test

O *photopatch test* é o *gold standard* na investigação de fotoalergia de contacto, sendo no entanto um método ainda pouco usado por rotina (Quadro 7).

radiated area 24 hours after exposure, and the wavelength that will cause symptoms to be determined. This is called the **action spectrum**, important data in the differential diagnosis of these patients.

Patients with phototoxic or photoallergic reactions secondary to a systemic agent usually have low MED to UVA and in, some cases, to UVB. In addition to determining MED and action spectrum, phototests usually bring on a reproduction of the skin eruption for a morphological evaluation of the lesions.

In solar urticaria, the exposure of a small body area to sunlight brings on erythema and urticaria. The lesions quickly vanish once the irradiation stops. This test can also be positive in patients with heat or cholinergic urticaria. A more correct evaluation is made with artificial sources of sunlight, UVA and UVB, in which the skin is exposed to various wavelengths of a monochromatic light to assess the action spectrum. However, exposure to monochromatic light does not always bring on the onset of symptoms in these patients and, therefore, in some cases exposure to sunlight or other sources of light is necessary²⁷.

The most frequently used phototest is the photopatch test, which confirms a diagnosis of photocontact allergy.

When photoallergy to drugs is suspected, the drug in question can be pinpointed via photopatch test to the culprit drug suspected, preferably in various concentrations. However, drug metabolites can be significant photosensitisers, giving rise to false negatives with this diagnostic method. Bearing this fact in mind, an ancillary diagnostic method has been recognised, systemic photochallenge, which consists of administering double doses – compared to the routine daily dose – of the suspect culprit drug, with cutaneous irradiation prior to and at various intervals post administration.

Photopatch test

The photopatch test is the gold standard in investigating contact photoallergy. However, this method is not yet widely used in routine practice (Table 7).

Cerca de 2,3 a 10% dos doentes submetidos a *photopatch test* nos últimos 10 anos tiveram pelo menos uma reacção fotoalérgica positiva⁴⁹.

Na Europa, a *European Taskforce for Photopatch Testing* publicou, em 2004, um consenso sobre a metodologia utilizada no *photopatch test*. Este teste foi estandardizado relati-

Around 2.3-10% of patients who have undergone a photopatch test in the last 10 years have had at least one positive photoallergic reaction⁴⁹.

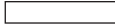
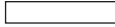




In Europe, the European Taskforce for Photopatch Testing published their 2004 consensus on the methodology to use in the photopatch test. This test was standardised

Quadro 7. *Photopatch test* (Adaptado da referência 50)

Photopatch test: Indicações e contraindicações							
Indicações				Contraindicações			
Dermatite em locais fotoexpostos (indicação principal)				Fotossensibilidade extrema			
História de reacção cutânea a protector solar, fármaco ou outro químico tóxico em áreas fotoexpostas				Xeroderma pigmentoso			
Precipitação ou agravamento de dermatose pela luz solar				História de anafilaxia a um agente químico a testar			
Agravamento da fotossensibilidade em doentes com fotodermatoses				Idade inferior a cinco anos			
Fotoalergénios propostos pela European Taskforce for Photopatch Testing							
Vaselina (controlo)							
Protectores solares (INCI)							
Octil metoxicinamato				10%			
Benzofenona-3				10%			
Octil dimetil PABA				10%			
PABA				10%			
Butil metoxidibenzoilmetano				10%			
4-Metilbenzilideno				10%			
Benzofenona-4				10%			
Isoamil p-metoxicinamato				10%			
Fenilbenzimidazole				10%			
Anti-inflamatórios não esteróides (AINE) – requerem preparação na altura							
Naproxeno				5%			
Ibuprofeno				5%			
Diclofenac				1%			
Cetoprofeno				2,5%			
Protocolos de leitura do photopatch test							
Protocolo	Dia 0	Dia 1 (24h)	Dia 2 (48h)	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6
A	Aplicação dos <i>patch test</i> em duplicado		Leitura → irradiação com UVA 5 j/cm ² → 20' após, repete leitura		Leitura	*	*
B	Aplicação dos <i>patch test</i> em duplicado	Leitura → irradiação com UVA 5 j/cm ² → 20' após, repete leitura		Leitura		*	*

(continua)

(continuação)

Registo de leituras de acordo com score ICDRG		
-	reação negativa	
+?	reação duvidosa – eritema ligeiro	
+	reação positiva fraca – eritema, infiltração, possíveis pápulas	
++	reação positiva forte – eritema, infiltração, pápulas e vesículas	
+++	reação positiva extrema – eritema intenso, infiltração e vesículas coalescentes	
IR	reação irritativa de diferentes tipos	
NT	não testado	
Interpretação dos resultados		
Não irradiado	Irradiado	Conclusão
		Alergia não confirmada
		Alergia de fotocontacto
		Alergia de contacto clássica
Relevância das leituras do photopatch test – sistema de classificação COADEX		
C de <i>current relevance</i> – o doente foi exposto ao alérgeno durante o episódio actual de dermatite e melhora quando a exposição termina		
O de <i>old or past relevance</i> – episódio de dermatite no passado por exposição à mesma substância		
A de <i>active sensitized</i> – o doente apresenta uma sensibilização		
D de <i>do not know</i> – sem certeza se a exposição é actual ou passada; sem certeza se o teste positivo é devido a reação cruzada com outra substância		
EX de <i>exposed</i> – história de exposição que não resultou em dermatite ou sem história de exposição, mas <i>patch test</i> definitivamente positivo		

* Leituras desejáveis, não obrigatórias





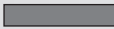

INCI – *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*

Table 7. Photopatch test (Adapted from reference 50)

Photopatch test: Indications and contraindications	
Indications	Contraindications
<i>Dermatitis on photoexposed areas (main indication)</i>	<i>Extreme photosensitivity</i>
<i>History of cutaneous reaction to sunscreen, drug, or other topical chemical on exposed areas</i>	<i>Xeroderma pigmentosum</i>
<i>Sunlight causing precipitation or aggravation of dermatitis</i>	<i>History of anaphylaxis to a chemical agent being tested</i>
<i>Aggravation of photosensitivity in patients with photodermatoses</i>	<i>Age under five</i>
Photoallergens proposed by the European Taskforce for Photopatch Testing	
Vaseline (control)	
Sunscreens (INCI)	
Octyl Methoxycinnamate	10%
Benzophenone-3	10%
Octyl Dimethyl PABA	10%
PABA	10%
Butyl Methoxydibenzoylmethane	10%
4-Methylbenzylidene	10%
Benzophenone-4	10%
Isoamyl p-methoxycinnamate	10%
Phenylbenzimidazole	10%

(continues)

(continued)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – need preparing at time of use							
Naproxen		5%					
Ibuprofen		5%					
Diclofenac		1%					
Ketoprofen		2.5%					
Photopatch test reading protocols							
Protocol	Day 0	Day 1 (24h)	Day 2 (48h)	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
A	Apply patch tests in duplicate		Reading → irradiation with UVA 5 j/cm ² → 20 min. later, repeat reading		Reading	*	*
B	Apply patch tests in duplicate	Reading → irradiation with UVA 5 j/cm ² → 20 min. later, repeat reading		Reading		*	*
Recording readings in line with ICDRG score							
-	negative reaction						
+?	doubtful reading – mild erythema						
+	weak positive reaction – erythema, infiltration, possible papules						
++	strong positive reaction – erythema, infiltration, papules and blisters						
+++	extreme positive reaction – intense erythema, infiltration and coalescent blisters						
IR	irritative reaction of different types						
NT	not tested						
Interpretation of results							
Not irradiated	Irradiated	Conclusion					
		Nonconfirmed allergy					
		Photocontact allergy					
		Classic contact allergy					
Relevance of photopatch test readings – COADDEX classification system							
C – “current relevance” – patient was exposed to the allergen during the current dermatitis episode and improved when exposure terminated							
O – “old or past relevance” – past dermatitis episode caused by exposure to same substance							
A – “active sensitised” – patient presents sensitisation							
D – “do not know” – unknown if exposure is current or past; unknown if positive test is due to cross-reaction with another substance							
EX – “exposed” – history of exposure which did not result in dermatitis or no history of exposure, but patch test definitely positive							

* Desired readings, not obligatory

INCI – International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

vamente aos materiais e alergénios, fonte e dose de radiação, tempo de aplicação e método de leitura (Quadro 7)⁵⁰.

O photopatch test segue a metodologia básica do patch test. Os fotoalergénios e respectivas concentrações propostos pela European Taskforce for Photopatch Testing estão enumerados no Quadro 7.

as to materials and allergens, source and dose of radiation, time of application and method of reading (Table 7)⁵⁰.

The photopatch test follows the basic methodology of the patch test. The photoallergens and their concentrations proposed by the European Taskforce for Photopatch Testing are given in Table 7.

Para além da série *standard* de fotoalergénios, o *photo-patch test* deve incluir a bateria *standard* europeia e os produtos tópicos que o doente usa em áreas expostas ao sol. No caso de suspeita de fotoalergia a outros fármacos ou químicos, a bateria de fotoalergénios pode ser complementada com os agentes descritos como responsáveis por erupções cutâneas fotoalérgicas.

Os alergénios devem ser colocados em câmaras Finn e aplicados na parte superior do dorso em duplicado, durante 24 (protocolo A) a 48 horas (protocolo B), após as quais é feita a leitura de pré-irradiação (Quadro 7 – protocolos de leitura). Posteriormente, uma das séries é coberta por um material foto-opaco, sendo a outra exposta a radiação. Um estudo recente mostrou que a irradiação após 48 horas (protocolo B) resulta num maior número de reacções fotoalérgicas².

A radiação aplicada deve ser UVA, utilizando lâmpadas fluorescentes PUVA de largo espectro, com uma intensidade de 5 J/cm² ou, no caso de doentes com fotossensibilidade aumentada persistente, deve ser determinada a dose eritematosa mínima (DEM) antes da realização do *photo-patch test*. Nestes doentes deve ser aplicada uma intensidade de 50% da DEM.

Em raros casos pode ser necessário utilizar radiação UVB (290-329 nm) para iniciar a reacção fotoalérgica.

Obrigatoriamente deve ser feita uma leitura 20 minutos após irradiação e outra 48h após a irradiação. Idealmente seriam realizadas ainda leituras às 72h e 96h, mas não são obrigatórias (Quadro 7 – protocolos de leitura).

As leituras devem ser registadas de acordo com o sistema de *score* do ICDRG – *International Contact Dermatitis Research Group* (Quadro 7 – registo de leituras)⁵¹.

Na interpretação dos resultados devem comparar-se as reacções no local do *patch* irradiado com as reacções no local do *patch* não irradiado (Quadro 7 – interpretação dos resultados).

Considera-se uma reacção positiva / fotoalergia quando existe reacção no local irradiado, não existindo reacção na área correspondente não irradiada, e essa reacção persiste ou aumenta entre a primeira e a segunda leituras.

In addition to the standard series of photoallergens, the photopatch test has to include the standard European battery and the topical products the patient uses on areas exposed to the sun. If photoallergy to other drugs or chemicals is suspected, the battery of photoallergens can be complemented by other agents reported to be responsible for photoallergic skin eruptions.

The allergens are placed in Finn chambers and applied to the upper back in duplicate for 24 hrs (protocol A) to 48 hrs (protocol B), after which a pre-irradiation reading is taken. Table 7 shows the reading protocols. After, one of the series is covered by photo-opaque material and the other exposed to radiation. A recent study showed that irradiation after 48 hrs (protocol B) resulted in a greater number of photoallergic reactions².

The radiation applied is UVA radiation, using wide-spectrum fluorescent PUVA bulbs, with an intensity of 5 J/cm² or, in the case of patients with persistent increased photosensitivity, the MED must be measured before performing the photopatch test. These patients must receive an intensity of 50% of MED.

In rare cases it may be necessary to use UVB radiation (290-329 nm) to initiate a photoallergic reaction.

A reading must be taken 20 minutes after irradiation and another 48 hrs after irradiation. Further readings are ideally taken at 72 hrs and 96 hrs, but are not obligatory (Table 7 – reading protocols).

Readings must be registered in line with the ICDRG – *International Contact Dermatitis Research Group* – score (Table 7 – record of readings)⁵¹.

When interpreting the results, the irradiated patch site reactions must be compared with the non-irradiated patch site reactions (Table 7 – interpretation of results).

A reaction is considered positive/photoallergic when there is a reaction at the irradiated site and no reaction at the corresponding non-irradiated site and this reaction persists or increases between the first and second reading.

Considera-se uma reacção falsa-positiva / fototoxidade quando há uma reacção duvidosa ou positiva fraca e que tende a desaparecer em 24-48h. Estas reacções são mais frequentes do que as primeiras.

Um químico pode ser simultaneamente um alérgico de contacto e um fotoalérgico de contacto. Para se fazer o diagnóstico de dermatite de fotocontacto alérgica, a reacção após o *photopatch* teste deverá ser maior do que a reacção com o *patch* test.

Podem ocorrer falsos-negativos por uso concomitante de imunossuppressores e anti-histamínicos, pelo que idealmente estes fármacos devem ser suspensos cerca de duas semanas antes da realização do *photopatch* test⁵⁰.

Os resultados positivos do *photopatch* test devem ser registados segundo o sistema de classificação COADEX, que classifica a relevância de reacções positivas no *patch* test (Quadro 7 – relevância das leituras).

Em Portugal foi realizado, entre 2003 e 2007, um estudo retrospectivo com o objectivo de determinar os principais fotoalérgicos na região de Coimbra. Neste estudo, os principais fotoalérgicos detectados foram: benzo-fenona-3 e benzo-fenona-4, prometazina, clorpromazina e AINE (nomeadamente piroxicam, benzidamida e cetoprofeno). Estes resultados foram discordantes de outros recentemente publicados na Europa, em que o cetoprofeno e o etofenamato parecem ter a mais alta incidência de fotoalergia. Esta discordância é explicada pelos autores por particularidades da população estudada e hábitos de prescrição da região. É recomendado assim que, para além da série *standard* de fotoalérgicos, sejam testados no *photopatch* test agentes locais relevantes⁵².

Os doentes devem ser alertados relativamente aos riscos deste método, como o possível agravamento da fotodermatose.

Histologia

Para confirmação do diagnóstico pode ser necessário recorrer a biopsia cutânea. Histologicamente, a fotoalergia apresenta características idênticas à dermatite de contac-

A reaction is considered false-positive/phototoxic when there is a doubtful reaction or a weak positive which tends to disappear at 24-48 hrs. These reactions are more frequent than the first.

A chemical can be simultaneously a contact allergen and a contact photoallergen. To diagnose allergic photocontact dermatitis, the reaction after the photopatch test must be greater than the reaction to the patch test.

False-negatives can occur with the concomitant use of immunosuppressors and antihistamines, and as such these drugs should be discontinued around two weeks prior to carrying out the photopatch test⁵⁰.

Positive photopatch test results should be registered in line with the COADEX classification system, which classifies the relevance of positive patch test reactions (Table 7 – relevance of readings).

A retrospective study was carried out in Portugal in 2003-2007, aiming to assess the main photoallergens in the Coimbra region. In this study, the main photoallergens detected were benzophenone-3 and benzophenone-4, promethazine, chlorpromazine, and NSAIDs (namely piroxicam, benzidamine and ketoprofen). These results were not in line with other papers recently published papers in Europe, in which ketoprofen and etofenamate seem to have a higher incidence of photoallergy. This discrepancy is explained by the authors as being due to the particularities of the study population and to prescription habits of the region. Thus, it is recommended that, in addition to the standard series of photoallergens, relevant local agents should be included in the photopatch test⁵².

Patients must be informed of the risks of this method, such as the possible worsening of the photodermatosis.

Histology

A skin biopsy may be necessary to confirm diagnosis. Histologically, photoallergy presents identical characteristics to allergic contact dermatitis. Epidermal spon-

to alérgica. A espongiose epidérmica com infiltrado linfocítico é uma característica preponderante; no entanto, a presença de queratinócitos necróticos é sugestivo de fotoalergia e não de dermatite de contacto alérgica.

Nas reacções fototóxicas agudas são observados queratinócitos necróticos. Pode também ocorrer espongiose epidérmica, com edema da derme e infiltrado misto de linfócitos, macrófagos e neutrófilos. As características histológicas da reacção fototóxica líquen plano-*like* é indistinguível do líquen plano idiopático, no entanto pode apresentar maior número de queratinócitos³⁴.

Os achados histológicos típicos na urticária solar são semelhantes aos encontrados em outras formas de urticária e incluem vasodilatação, aumento da permeabilidade do endotélio vascular e edema. Nas fases iniciais, destaca-se a infiltração eosinofílica e a neutrofílica na derme. A densidade do infiltrado é proporcional à dose de radiação. O número de mastócitos ao nível da derme também pode estar aumentado. Uma resposta monocítica tardia, descrita em algumas formas de urticária, não é característica de urticária solar, mas pode ocorrer após altas doses de radiação⁵³.

Os resultados histológicos de biopsias realizadas em doentes com erupção polimórfica à luz solar apontam para uma reacção de hipersensibilidade tipo IV, com edema da parte superior da derme e infiltrado linfocítico perivascular⁵⁴.

Fotossensibilidade – testes de diagnóstico *in vitro*

Estão actualmente a ser desenvolvidas técnicas *in vitro* para o diagnóstico de fotoalergia usando um teste de estimulação linfocitária com células mononucleares fotomodificadas com o fármaco implicado. Estas células são incubadas com o fármaco suspeito, sendo sujeitas a irradiação UVA (1 J/cm²). Posteriormente são incubadas com células mononucleares do mesmo doente, não tratadas. Foram encontradas respostas proliferativas em doentes fotossensíveis a alguns fármacos, indicando um mecanismo fotoalérgico nestes doentes⁵⁵.

Existem também vários testes *in vitro* para o diagnóstico de fototoxicidade¹⁵.

giosis with lymphocytic infiltrate is a weighty characteristic and the presence of necrotic keratinocytes are more suggestive of photoallergy than allergic contact dermatitis.

Necrotic keratinocytes are seen in acute phototoxic reactions. Epidermal spongiosis, with dermal oedema and mixed lymphocyte, macrophage and neutrophil infiltrate can also occur. The histological characteristics of lichen planus-like phototoxicity reaction are indistinguishable from those of idiopathic lichen planus, but can present a higher number of keratinocytes³⁴.

Typical histological findings in solar urticaria are similar to those found in other forms of urticaria and include vasodilatation, increased vascular endothelial permeability and oedema. In the initial stages, eosinophilic and neutrophilic infiltration in the dermis is a stand-out. The density of the infiltrate is proportional to the radiation dose. The number of mast cells at the level of the dermis can also be increased. The late monocytic response seen in some forms of urticaria is not characteristic of solar urticaria, but can occur after high doses of radiation⁵³.

The histological results of biopsies performed in patients with polymorphic light eruption indicate a type IV hypersensitivity reaction, with oedema of the upper part of the dermis and perivascular lymphocytic infiltrate⁵⁴.

Photosensitivity – *in vitro* diagnostic tests

In vitro techniques are currently been developed to diagnose photoallergy, using a lymphocyte stimulation test with photomodified mononuclear cells to the drug in question. These cells are incubated with the suspected culprit drug and undergo UVA irradiation (1 J/cm²). They are after incubated with non-treated mononuclear cells of the same patient.. Proliferative responses were seen in patients photosensitive to some drugs, indicating a photoallergic mechanism in these patients⁵⁵.

There are also various *in vitro* tests to diagnose phototoxicity¹⁵.

Quadro 8. Algoritmo diagnóstico de fotossensibilidade (Adaptado da referência 8).

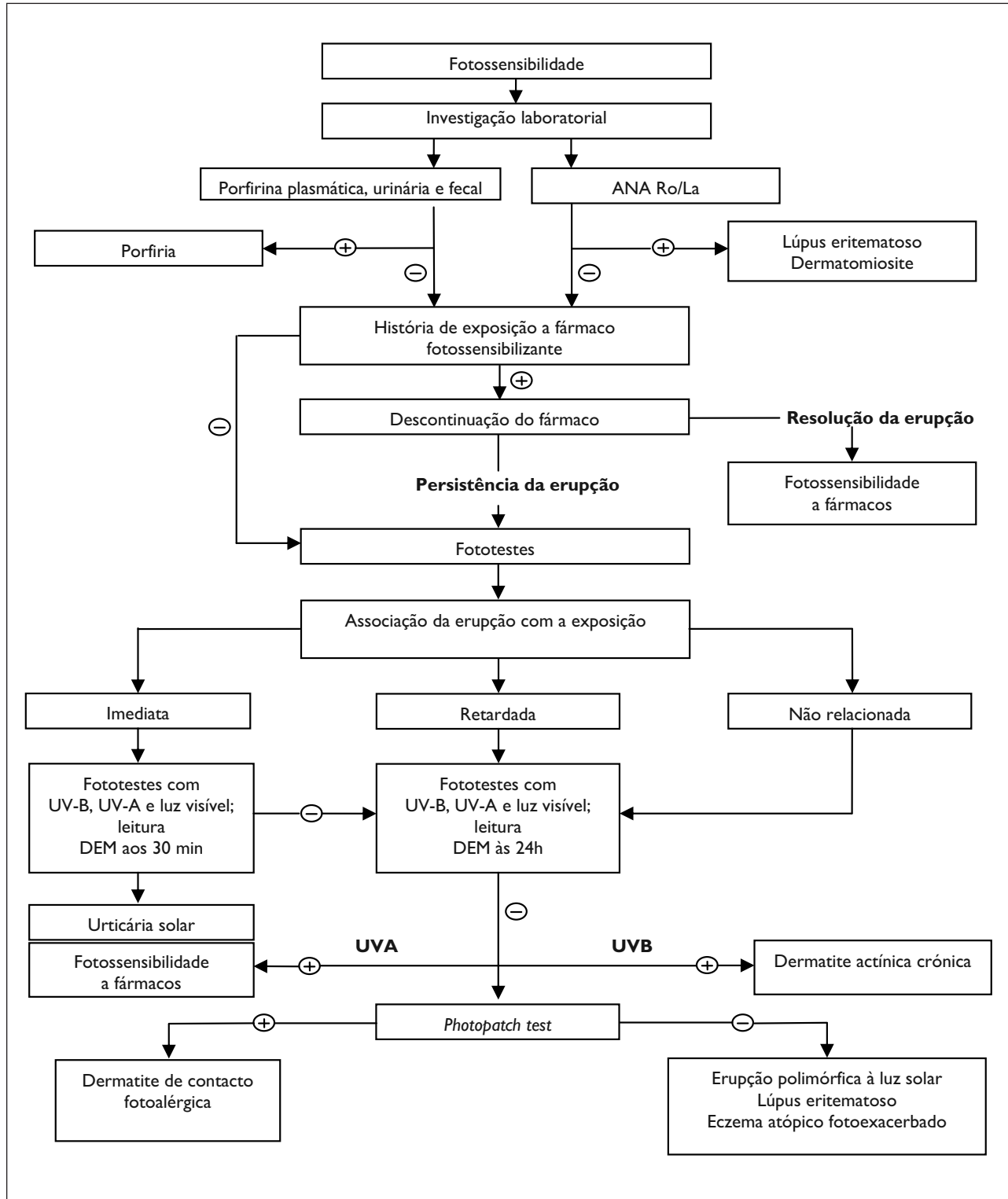
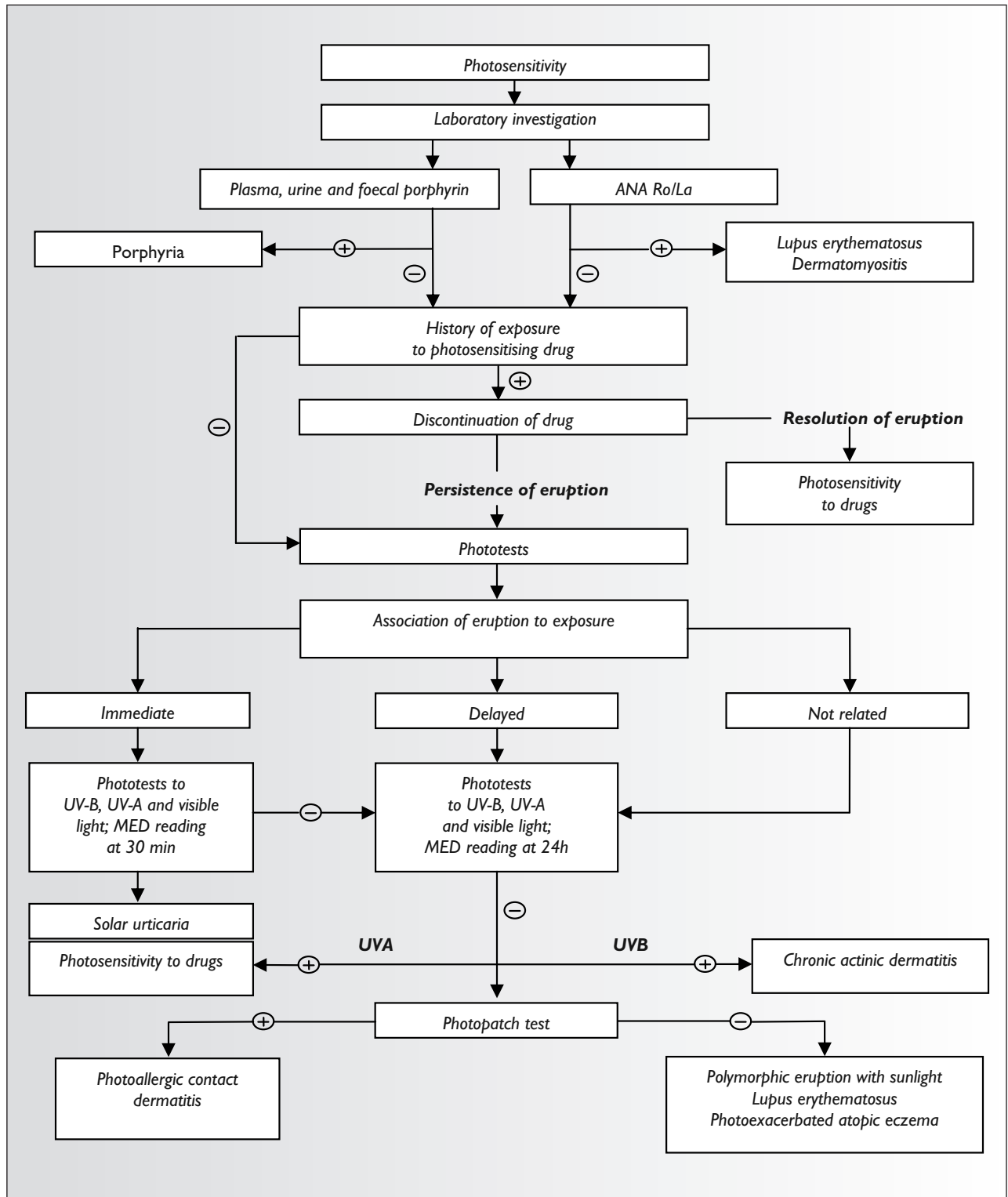


Table 8. Diagnostic algorithm for photosensitivity (Adapted from reference 8).



Dado que muitos fármacos não passam o estrato córneo (o *photopatch test* pode nesses casos dar resultados falsos-negativos), estes testes *in vitro* poderão ser uma mais-valia no diagnóstico da fotoalergia. No Quadro 8 apresenta-se um algoritmo proposto para o diagnóstico de fotosensibilidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE FOTOSSENSIBILIDADE

A determinação etiológica de uma fotodermatose constitui frequentemente um desafio, sendo a história clínica muitas vezes o único elemento disponível.

A idade de instalação da doença é de importância crítica na diferenciação destas patologias. Na infância, no diagnóstico diferencial devem ser consideradas principalmente a erupção juvenil da Primavera, a EPL, a porfíria eritropoiética, o prurigo actínico e a hidroa vaciniforme. Na idade adulta, o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente entre EPL, fotossensibilidade induzida por fármacos, urticária solar, lúpus eritematoso e porfíria cutânea tarda. O diagnóstico diferencial em idades avançadas faz-se principalmente entre dermatite actínica crónica, fotossensibilidade induzida por fármacos, linfoma cutâneo de células T e dermatomiosite⁵⁶.

De acordo com a evolução, podemos classificar as fotodermatoses em agudas e crónicas, outro dado importante a ter em conta no diagnóstico diferencial⁵⁷.

O principal diagnóstico diferencial no grupo das fotodermatoses é o eczema atópico fotoexacerbado, uma vez que há uma reacção eczematosa em áreas expostas à luz solar. A maioria dos doentes com esta patologia desenvolve fotossensibilidade tardiamente, na evolução da doença.

Os sintomas de urticária solar podem ser confundidos principalmente com queimadura solar, EPL e porfíria eritropoiética. Relativamente à queimadura solar, a US desenvolve-se, ao contrário desta, nos primeiros minutos após exposição solar. As lesões cutâneas na EPL são mais persistentes, geralmente com duração de 2 a 7 dias. Rela-

As many drugs do not pass the *stratum corneum*, the photopatch test can in these cases give false-negative results, meaning these *in vitro* tests can be an added value in diagnosing photoallergy. Table 8 presents a suggested algorithm for diagnosing photosensitivity.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PHOTOSSENSITIVITY

The aetiological determination of a photodermatosis is often challenging, with the clinical history frequently the only available element.

The age at onset of disease is of critical importance in the differentiation of these pathologies. In the differential diagnosis in childhood, it must be considered mainly juvenile spring eruption, PLE, erythropoietic porphyria, actinic prurigo and vacciniforme hydra. In adults, the differential diagnosis is mainly between PLE, drug-induced photosensitivity, solar urticaria, lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda. The differential diagnosis in elderly patients is mainly between chronic actinic dermatitis, drug-induced photosensitivity, T-cell cutaneous lymphoma and dermatomyositis⁵⁶.

According to the evolution, photodermatoses can be classified as acute and chronic, another important aspect to bear in mind in a differential diagnosis⁵⁷.

The main differential diagnosis in the photodermatoses group is photoexacerbated atopic eczema, in that there is an eczematous reaction in areas exposed to sunlight. The majority of patients with this pathology develop late-onset photosensitivity as part of the disease's evolution.

The symptoms of solar urticaria can be confused mainly with sunburn, PLE and erythropoietic porphyria. In terms of sunburn, SU onsets, unlike the former, within minutes of sun exposure. The skin lesions in PLE are more persistent, generally lasting 2-7 days. In erythropoietic porphyria the lesions are generally more painful than pruriginous.

Quadro 9. Diagnóstico diferencial das fotodermatoses (Adaptado da referência 56).

Fotodermatose aguda						
Tipo (espectro de acção)	Prevalência	Pessoas afectadas		Apresentação	Etiologia	Fototestes-DEM
		Sexo	Idade			
Erupção polimórfica á luz solar (EPL) (UVA, UVB, visível).	Frequente	♀ > ♂ (3:1)	20-40	Erupção papular ou papulovesicular dentro de horas ou dias após a exposição ao sol, com duração de dias a uma semana ou mais.	Idiopática (reação de hipersensibilidade tipo IV?).	DEM normal. Fotoprovação pode induzir lesões.
Erupção juvenil da Primavera (UVA?).	Frequente	♂ > ♀	Adolescentes e adultos jovens	Pápulas edematosas vermelho-escuras pruriginosas, muitas das quais se tornam vesiculosas, que aparecem no pavilhão auditivo 8-24h após exposição solar. Geralmente na Primavera.	Idiopática. É provavelmente uma forma localizada de EPL.	Como EPL
Prurigo actínico (UVA>UVB).	Rara	♀ > ♂	Qualquer	Pápulas intensamente pruriginosas e nódulos, muitas vezes com queilite e cicatrizes. Fotodermatose que afecta principalmente mestiços do continente americano.	Idiopática. Polimorfismo HLA-DR4. História familiar em 50% dos doentes. Características de reação de hipersensibilidade tipo IV. É também considerada uma variante de EPL.	60% tem ↓ DEM 60-70% tem fototestes de provocação positivos
Fototoxicidade por fotossensibilizantes exógenos (UVA).	Rara	♀ = ♂	Qualquer	Queimadura solar exagerada horas a dias após exposição ao sol, com duração de dias a uma semana ou mais.	Fototoxicidade. Inclui fototoxicidade fármacos e outros químicos, fitofotodermatite.	Em caso de fototoxicidade sistémica: ↓ DEM a UVA, DEM UVB e visível normais
Fotoalergia por fotossensibilizantes exógenos (UVA).	Rara	♀ = ♂	Qualquer	Eczema em áreas expostas.	Fotoalergia. Inclui fotoalergia a fármacos e outros químicos; fitofotodermatite.	Em caso de fotoalergia sistémica: ↓ DEM a UVA, DEM UVB e visível normais
Urticária solar (UVA,UVB,visível).	Rara	♀ = ♂	20-40	Pápulas eritematosas pruriginosas em poucos minutos (5 a 10) de exposição solar; resolve em 24 horas.	Fotoalergia. Reação de hipersensibilidade tipo I.	DEM normal, induzida poucos minutos após fototestes
Dermatite de contacto alérgica (DCA) fotoexacerbada.	Frequente	♀ = ♂	Qualquer	Eczema no local de contacto com o alergénio que coincide com áreas expostas à luz solar.	Reação de hipersensibilidade tipo IV. A DCA pode ser fotoexacerbada e existem ainda fotoalergénios que podem causar simultaneamente fotoalergia e DCA.	

(continua)

(continuação)

Fotodermatose crónica						
Tipo (espectro de acção)	Prevalência	Pessoas afectadas		Apresentação	Etiologia	Fototestes DEM
		Sexo	Idade			
Dermatite actínica crónica (UVA, UVB, visível).	Rara	♂ > ♀	>60	Fotossensibilidade extrema. Eczema em áreas expostas. Curtas exposições (30'') à luz solar e artificial podem causar eritema. Liquenificação exuberante em estádios avançados.	Desconhecida. Ocorre frequentemente em doentes com dermatoses anteriores.	DEM diminuídos a UVA ou UVB ou à luz visível.
Eczema atópico fotoexacerbado.	Rara	♀ > ♂	Qualquer	Eczema em áreas expostas, há história de eczema flexural e possivelmente rinite e asma	Reacção de hipersensibilidade tipo I e tipo IV.	
Porfíria cutânea tarda (400-410 nm).	Rara	♂ > ♀	Adulta	Erosões e bolhas depois de ligeiro trauma, principalmente no dorso das mãos e antebraços	Autossómica dominante ou adquirida, devido à deficiência de uroporfirinogénio decarboxilase no fígado.	
Porfíria eritropoiética congénita (400-410 nm).	Rara	♀ = ♂	Infância	Fotossensibilidade mutilante severa, com dor cutânea, edema, eritema e petéquias após curtos períodos de exposição solar. As lesões podem evoluir para bolhas, erosões e escarificação.	Síndrome autossómica recessiva.	Geralmente normal. Alguns doentes podem sentir sensação de picada nas lesões.
Lúpus eritematoso e dermatomiosite.	Rara	♀ > ♂	Adulta	Ambas com fotossensibilidade discreta e eritema malar associados frequentemente a outros sintomas sistémicos proeminentes.	Autoimune.	
Hidroa vaciniforme.	Rara	♀ > ♂	Infância	Vesículas recorrentes na pele exposta à luz solar que cicatrizam com um aspecto varioliforme. Resolve espontaneamente no início da idade adulta.	Desconhecida.	Pode ter DEM diminuído a UVA.
Xeroderma pigmentoso.	Rara	♀ = ♂	Infância	Extrema sensibilidade à luz solar (eritema poucos minutos após exposição) com desenvolvimento precoce de lesões degenerativas na pele, como hiperpigmentação e vários tipos de tumores cutâneos malignos.	Síndrome autossómica recessiva, que resulta num defeito na reparação do ADN.	
Rosácea.	Frequente	♀ > ♂		Eritema, telangiectasias, pápulas localizadas principalmente nas zonas centrais do rosto. Flushing frequente.	Desconhecida.	

Table 9. Differential diagnosis of photodermatoses (Adapted from reference 56).

Acute photodermatoses						
Type (action spectrum)	Prevalence	People affected		Presentation	Aetiology	MED phototests
		Sex	Age			
Polymorphic eruption with sunlight (PLE) (UVA, UVB, visible).	Frequent	♀ > ♂ (3:1)	20-40	Papules or papules and blisters erupting within hours or days of sun exposure, lasting days-to a week or more.	Idiopathic (type IV hypersensitivity reaction?)	MED normal Photochallenge can induce lesions.
Juvenile spring eruption (UVA?).	Frequent	♂ > ♀	Adolescents and young adults	Dark red, pruriginous oedematous papules, many of which blister, appearing in the ears within 8-24hrs of sun exposure. Usually in Spring.	Idiopathic. Probably localised form of PLE.	As PLE
Actinic prurigo (UVA>UVB).	Rare	♀ > ♂	Any	Intensely pruriginous papules and nodules, very often with cheilitis and scars. Photodermatosis which mainly affects mixed-race people on the American continent.	Idiopathic. HLA-DR4 polymorphism. Family history in 50% of patients. Characteristics of type IV hypersensitivity reaction. Also considered a variant of PLE.	60% have ↓ MED 60-70% have positive photochallenge tests.
Phototoxicity to exogenous photosensitisers (UVA).	Rare	♀ = ♂	Any	Exaggerated sunburn within hours-days of sun exposure, lasting days-to a week or more.	Phototoxicity. Includes phototoxicity to drugs and other chemicals, phytodermatitis.	In case of systemic phototoxicity: ↓ MED to UVA, MED UVB and visible normal.
Photoallergy to exogenous photosensitisers (UVA).	Rare	♀ = ♂	Any	Eczema on exposed areas.	Photoallergy. Includes photoallergy to drugs and other chemicals, phytodermatitis.	In case of systemic photoallergy: ↓ MED to UVA, MED UVB and visible normal.
Solar urticaria (UVA,UVB,visible).	Rare	♀ = ♂	20-40	Pruriginous erythematous papules within minutes (5-10) of sun exposure, resolving within 24 hrs.	Photoallergy. Type I hypersensitivity reaction.	MED normal, induced within minutes of phototests.
Allergic contact dermatitis (ACD) photoexacerbated.	Frequent	♀ = ♂	Any	Eczema at allergen contact site which coincides with areas exposed to sun.	Type IV hypersensitivity reaction. ACD can be photoexacerbated and there are also photoallergens which can cause simultaneous photoallergy and ACD.	

(continues)

(continued)

Chronic photodermatosis						
Type (action spectrum)	Prevalence	People affected		Presentation	Aetiology	MED phototests
		Sex	Age			
Chronic actinic dermatitis (UVA, UVB, visible).	Rare	♂ > ♀	>60	Extreme photosensitivity. Eczema on exposed areas. Short exposures (30'') to sunlight and artificial light can cause erythema. Exuberant lichenification in advanced stages.	Unknown. Frequently occurs in patients with prior dermatoses.	MED is decreased to UVA or UVB or visible light.
Photoexacerbated atopic eczema.	Rare	♀ > ♂	Any	Eczema on exposed areas, history of flexural eczema and possibly rhinitis and asthma.	Type I and type IV hypersensitivity reaction.	
Porphyria cutanea tarda (400-410 nm).	Rare	♂ > ♀	Adult	Erosions and blisters after mild trauma, mainly on the dorsa of the hands and forearms.	Autosomal dominant or acquired, due to deficient uroporphyrinogen decarboxylase in the liver.	
Congenital erythropoietic porphyria (400-410 nm).	Rare	♀ = ♂	Childhood	Severe mutilant photosensitivity, with cutaneous pain, oedema, erythema and purpuric exanthema after short periods of sun exposure. The lesions can develop into blisters, erosions and scarification.	Autosomal recessive syndrome.	Usually normal. Some patients can feel pricking in the lesions.
Lupus erythematosus and dermatomyositis.	Rare	♀ > ♂	Adult	Both with discreet photosensitivity and malar erythema frequently associated with other prominent systemic symptoms.	Autoimmune.	
Hydroa vacciniform.	Rare	♀ > ♂	Childhood	Recurring blisters on the skin exposed to sunlight, which scar with a varioliform appearance. Spontaneous resolution in early adulthood.	Unknown.	Possible decreased MED to UVA.
Xeroderma pigmentosum.	Rare	♀ = ♂	Childhood	Extreme sensitivity to sunlight (erythema within minutes of exposure) with early development of degenerative skin lesions with hyperpigmentation and various types of malignant skin tumours.	Autosomal recessive syndrome, which results in a defect in repairing DNA.	
Rosacea.	Frequent	♀ > ♂		Erythema, telangiectasias, localised papules, mainly on the central facial zones. Frequent flushing.	Unknown.	

tivamente à protoporfiria eritropoiética, as lesões neste caso são geralmente mais dolorosas do que pruriginosas.

O Quadro 9 ajuda a diferenciar as principais fotodermatoses, quer pela idade do doente, quer pela evolução das lesões e resultados dos fototestes. No entanto, é de sublinhar que, clinicamente, pode ser difícil diferenciar entre reacção de fototoxicidade e fotoalergia, como já foi referido (Quadro 2).

TRATAMENTO

O objectivo no tratamento das fotodermatoses é a prevenção de novos episódios.

A principal medida é a protecção da radiação UV, que pode ser feita por evicção da exposição solar, uso de roupas protectoras e protectores solares.

Deve evitar-se a exposição solar principalmente entre as 10 e as 15 horas. O uso de películas protectoras UV nos vidros dos carros e em casa pode ser útil, uma vez que a UVA consegue penetrar o vidro.

Foi recentemente demonstrado que a transmissão UVA é maior do que a UVB na maioria dos têxteis. A transmissão UVA através das roupas é menor em têxteis com malha fechada, escuros e secos⁴¹.

O factor de protecção UV dos têxteis (UPF) permite calcular o tempo de exposição ao sol, quando protegido por essas roupas. Os têxteis devem ter um UPF > 40 para se conseguir uma transmissão de UVA média < 5%. Infelizmente, a disponibilidade destas roupas testadas para radiação UV é limitada e mesmo este factor de protecção (UPF 40+) pode não ser suficiente em fotodermatoses severas, como US. Os doentes devem ser aconselhados a usar roupas escuras que cubram o máximo de superfície corporal (de preferência UPF 40+) e chapéu⁴².

Os protectores solares químicos bloqueiam a radiação UV e os físicos bloqueiam esta radiação e alguma luz visível. A maioria dos autores recomenda o uso de um protector de largo espectro com o mínimo de SPF (*sun pro-*

Table 9 helps differentiate the main photodermatoses, in terms of patient's age, evolution of the lesions, and phototest results. It is stressed, however, that clinically it can be difficult to differentiate between phototoxicity and photoallergy reactions, as previously mentioned (Table 2).

TREATMENT

The aim of photodermatosis treatment is to prevent new episodes.

The main measure is protection against UV radiation, which can be achieved by avoiding sun exposure, the use of protective clothing and sunscreens.

Sun exposure must be avoided mainly between 10.00 hrs and 15.00 hrs. Using UV protector screens in car windcreens and windows at home can be helpful as UVA can penetrate glass.

It was recently demonstrated that UVA transmission is greater than UVB transmission in the majority of textiles. There is less UVA transmission through clothes with closed-weave, dark and dry textiles⁴¹.

The UV protection of textiles (UPF) allows the calculation of time of exposure to sun when protected by those clothes. Textiles must have a UPF > 40 to achieve a mean UVA transmission < 5%. Unfortunately, the availability of these clothes tested for UV radiation is limited and even this protection factor (UPF 40+) might not be enough in severe photodermatoses, such as SU. Patients must be advised to wear dark clothes that cover the maximum body area possible (preferably UPF 40+), and a hat⁴².

Chemical sunscreens block UV radiation and physical sunscreens block this radiation and some visible light. The majority of authors recommend using a wide-spectrum sunscreen with a minimum SPF (sun protection factor) of 30. It is, however, necessary to note that the SPF of a sunscreen gives information on the pro-

tection factor) de 30. No entanto é preciso notar que o SPF de um protector informa sobre a protecção na prevenção do eritema, causado principalmente por UVB, não tendo infelizmente informação suficiente sobre o grau de protecção UVA⁵⁸. Produtos que contenham avobenzona ou ecamsule oferecem protecção acrescida contra UVA⁵⁹.

Os protectores solares químicos causam, em alguns doentes, DCA e DCFA. Nestes, o dióxido de titânio ou óxido de zinco são possíveis alternativas, dado não terem propriedade fotossensibilizantes. O dióxido de titânio oferece protecção, principalmente dentro do espectro UVB, o óxido de zinco é um filtro UVA fraco.

Em doentes com sensibilidade à luz visível, a evicção da exposição solar e o uso de roupas fotoprotectoras pode ser complementado pelo uso de um protector físico numa formulação opaca, uma vez que os protectores químicos não têm qualquer efeito na transmissão de luz visível. Como uma protecção de espectro alargado UV não pode ser conseguida com um único filtro químico, uma grande variedade de filtros, quer químicos, quer físicos, são geralmente usados em combinação em protectores solares.

Doentes com fotossensibilidades graves podem não responder a estas medidas de protecção, requerendo frequentemente outras modalidades terapêuticas, dependendo do seu diagnóstico específico.

O tratamento das reacções fotoalérgicas mediadas por agentes fotossensibilizantes conhecidos baseia-se, para além da evicção solar, em medidas de evicção do agente responsável, pelo que é essencial a sua identificação. Com estas medidas muitos doentes têm uma melhoria significativa da sua fotossensibilidade.

O tratamento concomitante com emolientes, anti-histamínicos orais e/ou corticóides tópicos ou sistémicos é muitas vezes necessário, quando a reacção fotoalérgica já ocorreu.

A fotossensibilidade mediada por fármacos não é uma contra-indicação para a sua administração e os fármacos mandatórios podem geralmente ser continuados apesar da reacção, instituindo-se adicionalmente medidas preventivas. A redução da dose pode diminuir a fotossensibilida-

tection against erythema, mainly caused by UVB, and unfortunately does not give enough information on the degree of UVA protection⁵⁸. Products containing avobenzone or ecamsule offer added protection against UVA⁵⁹.

Chemical sunscreens cause ACD and PACD in some patients. In these, titanium dioxide or zinc oxide are possible alternatives, as they do not have photosensitising properties. Titanium dioxide offers protection mainly within the UVB spectrum and zinc oxide is a weak UVA filter.

In patients with visible light sensitivity, avoiding sun exposure and wearing photoprotector clothes can be complemented by the use of a physical protector in an opaque formulation, as chemical protectors do not have any effect on the transmission of visible light. As a UV wide-spectrum protection cannot be achieved with a sole chemical filter, a wide variety of chemical and physical filters are usually used in combination in sunscreens.

Patients with severe photosensitivities might not respond to these protective measures and often need other treatment modalities, depending on their specific diagnosis.

Treatment of photoallergic reactions mediated by known photosensitising agents is based not just on avoiding the sun, but also on avoidance of the agent in question, making its identification essential. With these measures many patients experience significant improvement of their photosensitivity.

Concomitant treatment with emollients, oral antihistamines and/or topical or systemic corticosteroids is very often necessary when the photoallergic reaction already has occurred.

Drug-mediated photosensitivity is not a contraindication for its administration and the mandatory drugs can generally be continued despite the reaction, with preventive measures additionally instituted. Reducing the dose can decrease photosensitivity. Desen-

de. A dessensibilização também pode ser tentada, embora raramente com sucesso¹².

Na urticária solar, os anti-histamínicos são eficazes em apenas 2/3 dos doentes, sendo necessárias geralmente doses elevadas, podendo ser útil a associação de anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2. Foi demonstrado que os anti-histamínicos, em combinação com os protectores solares, actuam sinergicamente, aumentando significativamente a tolerância à radiação UV⁶⁰. Os corticosteróides devem ser usados no caso de ineficácia dos anti-histamínicos²². O uso tópico de inibidores da calcineurina (pimecrolimus e tacrolimus) tem também tido sucesso. Em casos graves, outros imunossuppressores, como azatioprina, ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil, podem ser necessários. Ocasionalmente, a fototerapia ou a fotoquimioterapia mostram alguns resultados. A dessensibilização pode ser útil em alguns casos de urticária solar. Foi demonstrado que doentes com urticária solar regularmente expostos à luz solar se tornam menos reactivos do que doentes que a evitam ao máximo. No entanto, o efeito da dessensibilização dura apenas alguns dias. O efeito psoraleno e UVA (PUVA) mostrou ter um poder de dessensibilização mais duradouro, embora com maior risco de efeitos adversos⁶¹.

Apesar do número de estudos sobre plasmaferese e PUVA no tratamento de urticária solar ser limitado, o uso combinado das duas terapêuticas parece melhorar a sintomatologia destes doentes⁶², embora, de forma geral, o resultado do tratamento seja imprevisível⁶³.

Outras terapêuticas alternativas recentes, como imunoglobulina ev⁶⁴⁻⁶⁶ e terapêutica anti-IgE^{67,68}, têm demonstrado bons resultados no controlo sintomático destes doentes.

O tratamento da urticária solar pode ser frustrante, sendo frequentemente necessária uma combinação de várias modalidades de tratamento⁶⁹.

A protecção da radiação UV é também a primeira linha terapêutica no tratamento da EPL. Corticóides tópicos podem ser suficientes como terapêutica farmacológica em casos menos graves. A fototerapia e a corticoterapia sistémica são alternativas terapêuticas de segunda linha. Não existe eficácia comprovada do uso de azatioprina, ciclosporina e betacaroteno⁷⁰.

sitisation can also be tried, although it is rarely successful¹².

In SU, antihistamines are efficacious in only two-thirds of patients, with high doses generally needed. The association of anti-H1 and anti-H2 antihistamines can be useful. It has been demonstrated that antihistamines in combination with sunscreens act in synergy to significantly increase tolerance to UV radiation⁶⁰. Corticosteroids should be used in cases of antihistamine inefficacy²². Topical use of calcineurin inhibitors (pimecrolimus and tacrolimus) has also had success. In severe cases, other immunosuppressors, such as azathioprine, cyclophosphamide, or mycophenolate mofetil, might be necessary. Occasionally, phototherapy or photochemotherapy show some results. Desensitisation can be useful in some cases of SU. It has been shown that patients with SU who are regularly exposed to sunlight become less reactive than patients who avoid it to the maximum. However, the effect of desensitisation only lasts some days. The psoralen effect and UVA (PUVA) has been seen to have a longer-lasting desensitising power, although with a greater risk of adverse effects⁶¹.

Despite the number of studies into plasmapheresis and PUVA in the treatment of SU being limited, the combined use of the two treatments seems to improve these patients' symptoms⁶², while in general the result of treatment is unpredictable⁶³.

Other recent alternative treatments, such as intravenous immunoglobulin⁶⁴⁻⁶⁶ and anti-IgE treatment^{67,68}, have shown good results in the management of these patients' symptoms.

Treating SU can be frustrating, with a combination of several treatment modalities often necessary⁶⁹.

Protection from UV radiation is also first-line treatment in PLE. Topical corticosteroids can be enough as drug treatment in less severe cases. Phototherapy and systemic corticotherapy are alternative second-line treatments. There is no proven efficacy in the use of azathioprine, cyclosporin, and betacaroten⁷⁰.

PROGNÓSTICO

A duração da fotoalergia, após suspensão do fármaco ou químico responsável, é variável. Na maioria dos doentes o prognóstico é excelente quando o fármaco/químico é retirado, podendo no entanto a resolução completa das lesões cutâneas demorar alguns meses. Ocasionalmente, alguns doentes desenvolvem reactividade persistente à luz, de difícil resolução⁷¹.

A não identificação do agente implicado e a consequente não descontinuação deste pode levar a lesões cutâneas graves. A repetição de vários episódios de fotossensibilidade pode levar a envelhecimento cutâneo precoce e ao aumento do risco de neoplasias cutâneas.

Relativamente à urticária solar, dado o número limitado de doentes estudados, o prognóstico é ainda incerto. A maioria dos estudos mostrou que esta condição é persistente, embora grande parte dos doentes tenha verificado melhoria da sintomatologia ao longo do tempo mas só poucos tenham conseguido obter resolução completa⁷².

A EPL é uma condição recorrente que persiste geralmente por muitos anos. Um estudo com 138 doentes revelou que cerca de metade teve melhoria da fotossensibilidade e apenas 12 doentes tiveram resolução completa do quadro⁷³.

CONCLUSÕES

A prevalência da fotossensibilidade na população geral é desconhecida. A luz solar pode provocar essencialmente dois tipos de reacções de fotossensibilidade: fotoalergia e fototoxicidade. A fotoalergia difere de fototoxicidade clínica e histologicamente. A natureza alérgica destas respostas de fotossensibilidade pode ser determinada pelos fototestes e *photopatch test*.

Há necessidade de mais estudos randomizados e controlados avaliando estratégias de prevenção e tratamento das fotodermatoses. São necessários ainda mais dados sobre o risco de fotossensibilidade de vários fármacos, uma vez que

PROGNOSIS

The duration of photoallergy after discontinuation of the culprit drug or chemical varies. In the majority of patients the prognosis is excellent when the drug/chemical is removed, although complete resolution of skin lesions can take several months. Occasionally some patients develop persistent reactivity to light, of difficult resolution⁷¹.

Not identifying the agent in question and its consequent nonsuspension could lead to severe skin lesions. The repetition of various photosensitivity episodes can lead to early aging of the skin and increased risk of skin cancers.

In terms of SU, given the limited number of patients studied, the prognosis is still uncertain. The majority of studies show that this is a persistent condition, although the majority of patients have seen improved symptoms over time, but only a few have seen complete resolution⁷².

PLE is a recurring condition that generally lasts for several years. A study with 138 patients showed that around half had improved photosensitivity and only 12 patients had complete resolution of the clinical picture⁷³.

CONCLUSIONS

The prevalence of photosensitivity in the general population is unknown. Sunlight can essentially provoke two types of photosensitivity reactions: photoallergy and phototoxicity. Photoallergy differs from phototoxicity clinically and histologically. The allergic nature of these photosensitivity responses can be determined by phototests and photopatch test.

There is a need for more randomised and controlled studies evaluating photodermatoses prevention and treatment strategies. More data on the risk of photosensitivity of various drugs are necessary in that severe reactions can

reações graves podem limitar o uso de fármacos importantes, como diuréticos, anti-hipertensores e hipoglicemiantes.

Na fotoalergia a agentes externos, deve ser identificado o agente responsável, cuja denominação INCI deve ser dada ao doente, para que este possa evitar produtos que contenham esse fotoalergénio.

A realização de uma avaliação cuidadosa, no sentido de determinar o diagnóstico correcto de fotoalergia e os agentes possivelmente implicados na reacção, amplia o leque de opções terapêuticas. Por esta razão, qualquer “alergia ao sol” deve ser sempre exaustivamente investigada.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

limit the use of important drugs, such as diuretics, antihypertensives and hypoglycaemic agents.

In photoallergy to external agents, the agent responsible should be identified, and its INCI name given to the patient so he/she can avoid products containing this photoallergen.

Performing a careful evaluation to determine the correct diagnosis of photoallergy and agents possibly involved in the reaction widens the range of treatment options. Accordingly, any ‘sun allergy’ should be exhaustively investigated.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: None

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Dubakienė R, Kuprienė M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:619-24.
2. Scalf LA, Davis MD, Rohlinger AL, Connolly SM. Photopatch testing of 182 patients: A 6-year experience at the Mayo Clinic. *Dermatitis* 2009;20:44-52.
3. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003;16:1-7.
4. Harber LC, Bickers DR. Photosensitivity diseases: principles of diagnosis and treatment. 2nd ed. Toronto: BC Decker; 1989.
5. Stanojević M, Stanojević Z, Jovanović D, Stojiljković M. Ultraviolet radiation and melanogenesis. *Arch Oncol* 2004;12:203-5.
6. Sachdeva S, Fitzpatrick. Skin typing: Applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:93-6.
7. El Mofty M, Mostafa WZ, Hegazy R. What's New in Photobiology and Phototherapy. *J Egypt Women Dermatol Soc* 2009;6:43-50.
8. Bickers DR. Photosensitivity and Other Reactions to Light. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:1-13.
9. Nola I, Kostovic K, Kotrulja L, Lugovic L, Mestrovic-Stefekov J, Sjerobabski-Masnac I. Ultraviolet Radiation and the Skin Immune Response. *Acta Clin Croat* 2003;42:119-24.
10. Megahed M, Schaller J. Histopathology of photodermatoses. *Hautarzt* 2006;57:1083-8.
11. Mang R, Stege H, Krutmann J. Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ (Ed.). *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006:97-104.
12. Stein KR, Sheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:431-43.
13. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:551-73.
14. Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH, Chowdhury MM, Beck MH, Bourke J, et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multi-centre photopatch study group. *Br J Dermatol* 2006;155:737-47.
15. Tokura Y. Photoallergy. *Expert Rev Dermatol* 2009;4:263-70.
16. Epstein JH. Photoallergy: A review. *Arch Dermatol* 1972;106:741-8.
17. Goossens A. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:121-5.
18. Borrelli F, Capasso R, Izzo A. Garlic (*allium sativum* L): adverse effects and drug interaction in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1386-97.
19. Bhutani JK, Rao DS. Photocontact dermatitis caused by *Parthenium hysterophorus*. *Dermatologica*. 1978;157:206-9.
20. Kavli G, Volden G, Raa J. Accidental induction of photocontact allergy to *Heracleum laciniatum*. *Acta Derm Venereol* 1982;62:435-8.
21. Lee AY, Jung SY. Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:77-8.
22. Śpiewak R. Fotoalergie. *Post Dermatol Alergol* 2009;26:347-9.
23. Ani L Tajirian, Philip J Cohen. Solar Urticaria updated: Mar 29, 2007. eMedicine from WebMD homepage on the Internet. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1050485-overview>.
24. Shimauchi T, Kabashima K, Tokura Y. Solar urticaria as a manifestation of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:209-10.
25. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:32-8.

26. Rajka E. Passive transfer in light urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1942;13:327-45.
27. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. A report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998;134:71-4.
28. Gambichler T, Al-Muhammadi R, Boms S. Immunologically mediated photodermatoses – Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:169-180.
29. Van de Pas CB, Hawk JL, Young AR, Walker SL. An optimal method for experimental provocation of polymorphic light eruption. *Arch Dermatol* 2004;140:286-92.
30. Ferguson J, Ibbotson S. The idiopathic photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:257-73.
31. Harber LC, Baer RL. Pathogenic mechanisms of drug-induced photosensitivity. *Journal of Investigative Dermatology* 1972;58:327-42.
32. Lugović L, Situm M, Ozanić-Bulić S, Sjerobabski-Masneć I. Phototoxic and photoallergic skin reactions. *Coll Antropol* 2007;31:63-7.
33. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:262-9.
34. Zhang AY, Elmets CA. Drug-induced photosensitivity. updated: Jan 15, 2010. eMedicine from WebMD homepage on the Internet. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1049648-overview>.
35. Kerr AC, Muller F, Ferguson J, Dawe RS. Occupational carprofen photoallergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2008;159:1303-8.
36. Diaz RL, Gardeazabal J, Manrique P, Ratón JA, Urrutia I, Rodríguez-Sasiain JM, et al. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 2006;54:239-43.
37. Thomas P, Bonnevalle A. Photoallergies médicamenteuses: comment les explorer? *Revue Française d'Allergologie* 2008;48:487-9.
38. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 2006;17:3-11.
39. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis* 1997;37:221-32.
40. Bissonnette R. Update on Sunscreens. *Skininformation.com* homepage on the Internet. Available from: <http://www.skintherapy-letter.com/2008/13.6/2.html>
41. Stanley B, Levy. Sunscreens and photoprotection updated: Jan 13, 2009. eMedicine from WebMD homepage on the Internet. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1119992-overview>.
42. Rai R, Srinivas CR. Photoprotection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007 73:73-9.
43. Lowe NJ. An Overview of Ultraviolet Radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. *Dermatol Clin* 2006;24:9-17.
44. Bourrain JL, Amblard P, Beani JC. Contact urticaria photoinduced by benzophenones. *Contact Dermatitis* 2003;48:45-6.
45. Bennassar A, Grimalt R, Romaguera C, Vilaplana J. Two cases of photocontact allergy to the new sun filter octocrylene. *Dermatol Online J* 2009;15:14.
46. Hughes TM, Martin JA, Lewis VJ, Stone NM. Allergic contact dermatitis to drometrizole trisiloxane in a sunscreen with concomitant sensitivities to other sun screens. *Contact Dermatitis* 2005;52:226-7.
47. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998;38:61-4.
48. Beani JC. Les photoallergies graves. *Revue Française d'Allergologie* 2008;48:325-30.
49. Palmer RA, White IR. Photopatch Testing. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (Eds.). *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer 2006:433-40.
50. The European Taskforce for Photopatch Testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J EADV* 2004;18:679-82.
51. Lachapelle J-M, Maibach HI. The methodology of patch testing. In: Wahlberg, Jan E, Elsner, P, Kanerva, L, Maibach, Howard I (Eds.). *Patch testing and prick testing*. 2nd ed. Berlin: Springer 2003:27-66.
52. Cardoso JC, Canelas MM, Gonçalo M, Figueiredo A. Photopatch testing with an extended series of photoallergens: a 5-year study. *Contact Dermatitis* 2009;60:325-9.
53. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:909-20.
54. Naleway AL, Greenlee RT, Melski JW. Characteristics of diagnosed polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:205-7.
55. Tokura Y, Seo N, Ohshima A, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M. Lymphocyte stimulation test with drug-photomodified cells in patients with quinolone photosensitivity. *J Dermatol Sci* 1999;21:34-41.
56. Roelandts R. The Diagnosis of Photosensitivity. *Arch Dermatol* 2000;136:1152-7.
57. Morison WL. Photosensitivity. *N Engl J Med* 2004;350:1111-7.
58. Gasparro FP, Mitchnick M, Nash JF. A review of sunscreen safety and efficacy. *Photochem Photobiol* 1998;68:243-256.
59. Gasparro FP. Sunscreens, skin photobiology, and skin cancer: The need for UVA protection and evaluation of efficacy. *EHP Supplements* 2000;108:71-8.
60. Faurischou A, Wulf HC. Synergistic effect of broad-spectrum sunscreens and antihistamines in the control of idiopathic solar urticaria. *Arch Dermatol* 2008;144:765-9.
61. Webb LM, Mikita CP. Solar urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:563-5.
62. Hudson-Peacock, MJ, Farr, PM, Diffey, BL, Goodship, TH. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993;128:440-2.
63. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. A report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998;134:71-4.
64. Hughes R, Cusack C, Murphy GM, Kirby B. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:660-2.
65. Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins. *Dermatology* 2009;218:252-4.

66. Correia I, Silva J, Filipe P, Gomes M. Solar urticaria treated successfully with intravenous high-dose immunoglobulin: a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:330-1.
67. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:490-1.
68. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563-5.
69. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:32-8.
70. Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE. Treatment of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:217-27.
71. Durieu C, Marguery MC, Giordano-Labadie F, Journe F, Loche F, Bazex J. Photoaggravated contact allergy and contact photoallergy caused by ketoprofen: 19 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1020-4.
72. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol* 2003;139:1149-54.
73. Jansen CT, Karvonen J. Polymorphous light eruption. A seven-year follow-up evaluation of 114 patients. *Arch Dermatol* 1984;120:862-5.