

**FITOFOTODERMATITIS,
ALGUNOS ASPECTOS FOTOBIOLOGICOS
DE LOS PSORALENES**

La frecuencia de dermatitis por plantas, en general, depende de la flora y el clima de la localidad, de la ocupación y el estilo de vida de los habitantes.

Muchas plantas producen efectos adversos en la piel, tales como irritación, reacciones alérgicas o fototoxicidad. Generalmente se enfatiza la dermatitis alérgica de contacto. Es necesario dar atención también a la fototoxicidad producida por plantas.

Los pacientes pueden estar expuestos no solamente a la planta fototóxica misma, sino también a los derivados de éstas que se encuentran en la industria, en los cosméticos, perfumes.

REACTIVIDAD DE LOS PSORALENES

Algunas plantas tienen acción fototóxica debido a su contenido en furocumarina. La fotosensibiliza-

ción de la piel por plantas relacionada con la presencia de furocumarinas fue descrita por primera vez por Kuske ¹ en 1938. Identificó furocumarinas naturales en plantas como fotosensibilizantes y aisló el bergapten (5-MOP) del aceite de bergamota. Este estudio es quizá la primera indicación de que las furocumarinas son agentes fotoactivos.

Los psoralenes son una clase natural de productos presentes en muchas plantas incluyendo perejil, chirivía, apio, cítricos. Estos psoralenes naturales, tales como 8-metoxipsoralen (8-MOP), 5-metoxipsoralen (5-MOP) y 4,5', 8-trimetilpsoralen (TMP) han sido identificados como fitoalexinas; son parte de la respuesta defensiva de las plantas contra los hongos y los insectos ². Los psoralenes se conocen como potentes fototóxicos en el hombre y los animales. Tabla 1.

TABLA No. 1
DISTRIBUCION DE ALGUNAS FUROCUMARINAS EN EL REINO VEGETAL

FUROCUMARINAS	FUENTE	FAMILIA
Psoralen (ficusin)	<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae
	<i>Coronilla glauca</i>	Leguminosae (Fabaceae)
	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Zanthoxylum flavum</i>	Rutaceae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Angelica silvestris</i>	Umbelliferae
	<i>Angélica Keiskei</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Heracleum</i> sp.	Umbelliferae
5— Metoxipsoralen (5—MOP, Bergapten, Majudin, Heraclin)	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Fagara zanthoxyloides</i>	Rutaceae
	<i>Skiminia laureola</i>	Rutaceae
	<i>Citus bergamia</i>	Rutaceae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Citrus limonum</i>	Rutaceae
	<i>Citrus acida</i>	Rutaceae
	<i>Fagara schinifolia</i>	Rutaceae
	<i>Dictamnus albus</i>	Rutaceae
	<i>Ligusticum acutifolium</i>	Umbelliferae
	<i>Ligusticum acutilobum</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Ammi majus</i>	Umbelliferae
	<i>Ammis visnaga</i>	Umbelliferae
<i>Sesli indicum</i>	Umbelliferae	
<i>Pastinaca sativa</i>	Umbelliferae	
<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae	

TABLA No. 1 (Cont.)
DISTRIBUCION DE ALGUNAS FUROCUMARINAS EN EL REINO VEGETAL

FUROCUMARINAS	FUENTE	FAMILIA
	<i>Pimpinella magna</i>	Umbelliferae
	<i>Pimpinella saxifraga</i>	Umbelliferae
	<i>Petroselinum sativum</i>	Umbelliferae
	<i>Angelica keiskei</i>	Umbelliferae
	<i>Heracleum</i> sp.	Umbelliferae
	<i>Apium graveolens</i>	Umbelliferae
	<i>Levisticum</i> sp.	Umbelliferae
8— Metoxipsoralen (8—MOP, Xantotoxin Metoxalen, Ammoidin)	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Ruta chalepensis</i>	Rutaceae
	<i>Ruta montana</i>	
	<i>Ruta graveolens</i>	
	<i>Fagara zanthoxyloides</i>	
	<i>Aegle marmelos</i>	
	<i>Luvanga scandens</i>	
	<i>Zanthoxylum flavum</i>	
	<i>Ammi majus</i>	Umbelliferae
	<i>Ammi visnaga</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Angelica archangelica</i>	
	<i>Angelica sylvestris</i>	
	<i>Pastinaca sativa</i>	
	<i>Prongos</i> sp.	
	<i>Heracleum</i> sp.	
Angelicina (isopsoralen)	<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Angelica glabra</i>	Umbelliferae
	<i>Bupleurum falcatum</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae
	<i>Angelica keiskei</i>	
	<i>Heracleum</i> sp.	
Bergaptol	<i>Citrus aurantifolia</i>	Rutaceae
Xantotoxol	<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae (Apiaceae)

Tomado de :BENEZRA C., et al, Plant Contact Dermatitis. B.C. Decker INC. Toronto.
Philadelphia. The C.V. Mosby Company, Saint Louis. Toronto. London, 1985, pp 11.
Basado en MA Pathak Trabajo citado por Benezra.

En 1957 se estableció que los psoralenes no son agentes fotodinámicos puesto que sus acciones no requieren oxígeno molecular. En ese mismo tiempo se mostró que los psoralenes son activados por rayos ultravioleta A (UV-A).

La exposición de los humanos a los psoralenes se torna cada vez más frecuente. Hemos dicho que tal exposición se realiza tópicamente por contacto con frutas y vegetales que contienen psoralenes o por cosméticos^{3,4} y oralmente por frutas y vegetales

de nuestra dieta. Ivie ⁵ ha estimado que 100 gramos de chirivía podría exponer a un individuo a 4-5mg de psoralenes totales. No son todavía totalmente comprendidas las consecuencias de exposiciones repetidas a este nivel. El uso de formulaciones médicas conteniendo psoralenes, particularmente en fotoquimioterapia, es también una fuente importante de exposición por vía oral a los psoralenes. Sabemos que la fotoquimioterapia con 8-MOP y UV-A se está convirtiendo rápidamente en un tratamiento bien establecido para varias enfermedades de la piel, tales como vitiligo, ⁶ micosis fungoides, ⁷ Psoriasis ⁸ y otras.

Las furocumarinas son compuestos heterocíclicos aromáticos derivados de la condensación de un anillo furano con el anillo cumarínico. Aunque esta fusión puede ocurrir en varias direcciones (por ejemplo en 12 formas lineales y no lineales o angulares), solamente dos formas de fusión de furano y cumarina se observan generalmente: 1) Una estructura lineal, tricíclica que recuerda

al psoralen, y 2) una estructura no lineal, angular llamada angeücina o isopsoralen Figura 1.

DERMATITIS FOTOTOXICA

La fitofotodermatitis se observa frecuentemente en la población, especialmente campesina (recolectores de cosechas, trabajadores en lecherías), expendedores de alimentos, cocineros, empacadores de conservas, trabajadores en bares; en general en trabajadores expuestos al contacto con plantas que trituradas producen un líquido rico en psoralen que se extiende en la piel en la que puede producir fotosensibilidad.

Todas las plantas que causan fitofotodermatitis contienen furocumarinas relacionadas. No es sorprendente que plantas estrechamente vinculadas contengan sustancias químicamente relacionadas, pues las transformaciones metabólicas están determinadas genéticamente tanto en los animales como en las plantas.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE

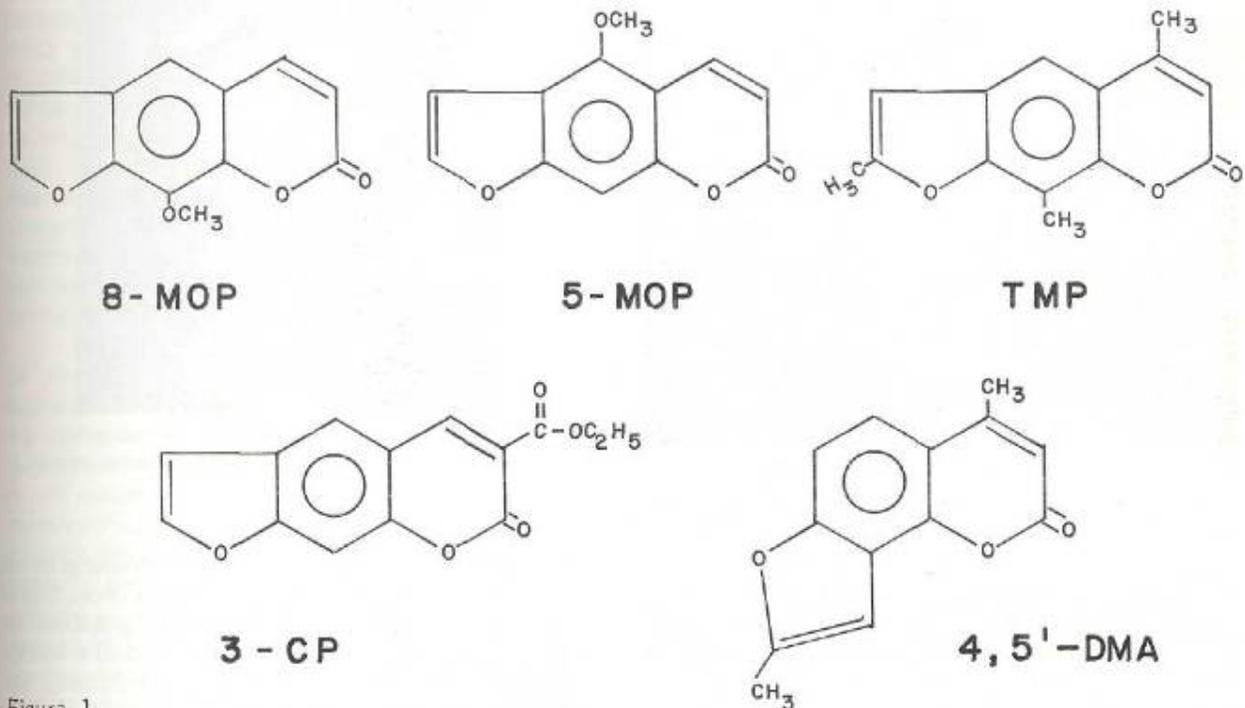


Figura 1

Plantas que comúnmente causan fitofotodermatitis en Centro América:

Familia Umbelíferas (*Anectum graveolens*, *Apium graveolens dulce*)

Familia Rutáceas (*Citnis limón*, *Citrus aurantiifolia*)

Familia Compuestas (*Anthemis cotilla*, *Achillea mülefolium*. Altamisa en Centro América)

Familia Moráceas (*Ficus carica*)

Las plantas fototóxicas incluyen:

Apiaceae (Umbeliferae) (*Pastinaca sativa* L, *Angélica archangelica* L, *Petroselinum sativum* Hoffm.), Rutaceae (*Ruta graveolens* L. o ruda común; *Dictamnus albus* L. o fraxinella, *Citrus bergamia* Risso et Poit. o bergamota). La tabla 1 muestra la distribución de algunas furocumarinas en plantas.

Hay tres presentaciones clínicas de dermatitis fototóxicas: Reacción fototóxica aguda con eritema y ampollas de diversa intensidad, dermatitis eritematoampollar (la dermatitis ampollar striata et pratensis de Oppenheim), la forma pigmentada como en la dermatitis berloque. Figuras 2,3,4.



Figura 2. Reacción fototóxica aguda en un campesino que acarreó pasto fresco, desnudo hasta la cintura, expuesto a sol. Hay un límite preciso de la dermatitis en los brazos.

La dermatitis ampollar striata et pratensis ocurre cuando la piel está mojada o húmeda y hay exposición al sol. Si estas condiciones están dadas, la erupción puede ocurrir en pocas horas, a lo sumo 48 horas después del contacto. Las lesiones vesicu-

lares o ampollares reproducen las nervaduras de las hojas en la piel dando la impresión, a veces, que el paciente ha sido marcado. La erupción aparece en el sitio del contacto, dura de 8 a 10 días e involuciona dejando una pigmentación que desaparece lentamente. Esta erupción se caracteriza porque no es



Figura 3. Dermatitis de la pradera (o de Oppenheim), Grandes ampollas y flictenas semejando una quemadura.



Figura 4. Dermatitis fototóxica vesicular, lineal por *Ficus carica*. Al evolucionar puede dejar secuela pigmentaria.



Figura 5 A. Intensa pigmentación consecutiva a reacción fototóxica en una pe/adora de cítricos.

selectiva, es decir, que todos los sujetos en contacto con la planta son afectados; no es reproducible experimentalmente, aún utilizando la planta responsable, pues no se pueden reproducir experimentalmente las condiciones apropiadas del ambiente; finalmente la frecuencia de las erupciones varía de año a año por razones desconocidas.

La dermatitis berloque pigmentada, la más discreta de todas las erupciones fototóxicas se presenta como una pigmentación característica y en reacción retardada, es decir que el paciente casi nunca recuerda las condiciones en que se produjo. La erupción es consecutiva al contacto con cosméticos (lociones, aguas de tocador, lociones para después del rasurado) fabricados con perfumes que contienen furocumarinas. La pigmentación usualmente dura mucho tiempo. Es difícil, sino imposible la reproducción experimental de estas condiciones, Figura 5.

Es excepcional encontrar lesiones fotoalérgicas eczematosas resultantes del contacto con plantas o sus derivados industriales. La fotoalergia es una reacción inmunológica que es producida solamente en un paciente previamente sensibilizado. La dermatitis fotoalérgica puede volverse crónica y liquenificada. No hace mucho tiempo la fotoalergia por contacto con el almizcle (Musk Ambrette) de las lociones para después del rasurado ha sido descrita por Kroon,⁹ Figura 6, así como Kaidbey et al¹⁰ han descrito dermatitis por contacto al 6-metilcumarin contenido en cremas protectoras para el sol. Puede



Figura 5 B. Dermatitis berloque por agua de tocador.

ocurrir también fotodermatitis por "proximidad", por ejemplo el caso de la madre que usaba psoralen tópico para tratar su vitiligo y "contaminó" a su niño al tomarlo en brazos por el contacto del niño con el psoralen que la madre usaba en su piel. El niño desarrolló una dermatitis fototóxica "por contacto indirecto", "dermatitis connubial". Figuras 7,8.

Las furocumarinas fototóxicas son liberadas lentamente en la fase lipofílica de las Rutaceas y lentamente también se liberan de los perfumes, de tal manera que la reacción inflamatoria eritematosa aguda no es notoria inmediatamente en la dermatitis berloque. En lugar de esto la pigmentación post-inflamatoria es muy aparente y persiste por meses.

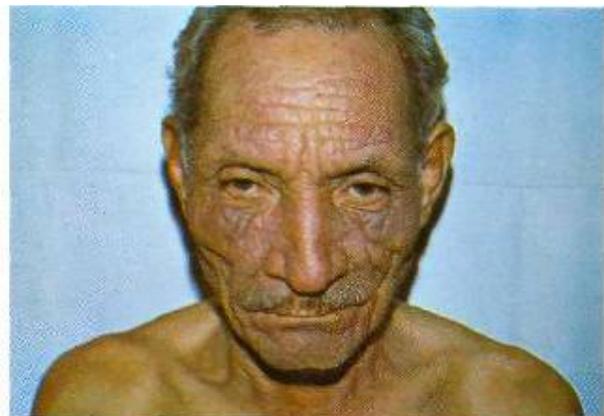


Figura 6. Dermatitis fotoalérgica eczematosa por "Musk Ambrette" en loción para después del rasurado.

FOTODERMATITIS
POR
"PROXIMIDAD"
O
"DERMATITIS CONNUBIAL"



Figura 7. Fotodermatitis por "proximidad" en una niña que se fotosensibilizó con psoralen que se aplicaba su madre. Se ven trayectos pigmentados en la cara.



Figura 8.- Fotodermatitis por proximidad o dermatitis connubial.

Hasta hoy no se ha determinado con certeza si la diferente anatomía de la planta o un grado variable de solubilidad de las furocumarinas en la planta es la responsable de la morfología dermatológica que presenta la dermatosis. Así en lo que respecta a la anatomía de la planta, las furocumarinas en los canales de resina como en las Umbelíferas o en las células oleosas como en las Rutáceas serían las responsables. En las Umbelíferas es posible que la fase hidrofílica en que se encuentran las furocumarinas, promueva una penetración rápida a través de la piel, produciendo una reacción ampollar aguda con destrucción celular, principalmente de los queratinocitos.

En Colombia Londoño y Rueda (1968) describieron una fotodermatitis en mujeres embarazadas por la aplicación en el abdomen de una infusión de hojas de higuera, con lo que pretenden acelerar el parto.

Nosotros hemos observado asimismo una fotodermatitis de contacto en el abdomen de mujeres, algunos días después del parto, de forma circular, eritematovesicular y ampollar en una placa centrada por el ombligo, de diversos diámetros y debida a la aplicación de "emplastos" hechos con maceraciones de hojas de ruda, de eneldo y de higuera con harina y a veces mezclado éste con huevo, diz que para acelerar la expulsión de la placenta. A veces se bañan con infusiones de hojas de *Ficus carica*, especialmente los miembros inferiores. Figura 9.

Como pocos días después del parto estas mujeres campesinas se exponen a la luz, lavando ropa en los ríos, se tiene los elementos de una reacción fototóxica producida por la exposición a las plantas y a la luz.

La ingestión de determinadas plantas que contienen furocumarinas puede producir también fotosensibilidad. Se conocen casos de fotodermatitis, en forma epidémica, en Polonia y en China en 1948 y en 1957 respectivamente después de la ingestión de *Atriplex*, *Chenopodium* de las Quenopodiáceas y *Amaranthus* de la familia Amarantáceas.

El *atriplex* tiene el sabor de la espinaca y se considera una especie de espinaca salvaje. El nombre científico es *Atriplex serrata* Huds. La sintomatología general que acompaña a la fotodermatitis es



Figura 9. Fotodermatitis de pies por infusión de hojas de *Ficus carica* con la que se bañó los miembros inferiores. Los sitios no afectados -en disposición lineal- corresponden a las bandas de las sandalias, cruzadas sobre el dorso de los pies de la paciente y la protegieron del sol.

severa. Plantas relacionadas del género *Atriplex* y del *Amaranthus mangostanus* L. Pueden producir este cuadro clínico que se ha llamado Atriplicismo pues las Amarantáceas son también una familia de plantas dicotiledóneas, cuyo tipo es el Amaranto (del griego Amarantos, que no se marchita). Tiene flores aterciopeladas en forma de cresta. El Amaranto era el símbolo de la inmortalidad.

El consumo de estas plantas en época de hambre ha producido el cuadro el único.

El Hypericismo es producido por la ingestión del *Hypericum crispum* o *Hypericum perforatum* L. Se observa en vacas y caballos, al comer las plantas y absorber el pigmento que contienen.

Lo causa un colorante llamado hipericina que también se deriva de la heliantrona. Es la 4,5,7,4,5 Hexaori-2,2' dimetilheliantrona. En el Oeste de los Estados Unidos de Norte América y en Australia ha habido intensa mortalidad después de la ingestión de pétalos que contienen una gran cantidad de furocumarina. Las flores frescas en aceite de oliva se han usado en medicina herbaria.

En Estados Unidos de Norte América se designa comúnmente el *Hypericum perforatum* con el nombre de "Klamath Weed" o sea hierba de Klamath, (este fue uno de los indios que vivió en la

reserva del lago Klamath, California) que produce el fotosensibilizante hipericum. La familia dicotiledóneas, a que pertenece el hipérico y la toda-buena, corresponde a las Hipericaceas, incluidas en las Gutíferas.

La dermatitis de contacto por polen de las Compuetas, vehiculizado por el aire, clínicamente recuerda la fotodermatitis liquenificada. Pero en estos casos, contrario a la fotodermatitis, el triángulo posterior a los lóbulos auriculares está comprometido indicando que un alérgeno en el aire es la causa de la dermatitis. En los niños la localización en las manos y la cara es frecuente, ya que ellos juegan con frutas. *¹ En los niños que suben por los árboles, la dermatitis preferentemente se localiza en las partes distales de los miembros superiores e inferiores. Berlín¹² ha informado casos de dermatitis vesiculoampollares, pigmentadas en niños de seis a 12 años, todos varones que escalaron un árbol de higo. A veces una localización aparentemente atípica puede ser explicada por una actitud o gesto del niño. Así en un caso informado por Scarzella *³ en un niño de cinco años de edad la dermatitis se localizó en las rodillas debido a que el niño se había desplazado de rodillas entre las plantas responsables. Figura 10.



Figura 10. Dermatitis fototóxica en mano y rodilla en un niño que escaló una higuera.

ESTADOS FOTOREACTIVOS DE LAS FUROCUMARINAS

La fotoreactividad de los psoralenes con respecto a la cicloadición al DNA está determinada por tres factores principales: Kinético, electrónico y estérico.

El diagrama del nivel de energía de Jablonski para psoralen es ilustrativo Figura 11. La fotoreactividad intrínseca de los psoralenes está determinada por la estructura electrónica de los estados excitados más bajos (S^1 y T^1). La estructura electrónica de los estados excitados "singlet" evoluciona del espectro electrónico de los psoralenes por la absorción de las ondas de luz apropiadas. Las cumarinas sirven como un modelo útil para la descripción del espectro electrónico de los psoralenes debido a la estrecha semejanza entre el espectro de absorción de los psoralenes y las cumarinas¹⁴

Las bandas UV-A de cumarina y psoralen surgen de su partícula pirona¹⁵ " El espectro de absorción de psoralen puede asimismo ser correlacionado con el de ácido o-cumárico que retiene la partícula pirona. El ácido o-cumárico absorbe entre 275 y 376 nm, similar al psoralen, pero estas dos bandas se colapsan en un máximo de absorción a 318nm.¹⁶

Hay semejanza entre el espectro de absorción del psoralen y la cumarina.

Las propiedades fotoquímicas de las cumarinas se pueden resumir por un esquema que indica las vías por las cuales una molécula de furocumarina excitada por absorción de un fotón en la región UV—A, puede disipar la energía absorbida.

- Emisión de fluorescencia y fosforescencia
- Dimerización
- Fotounión con el mononucleótido flavin
- Furocumarina Fotounión con bases pirimidínicas de DNA
- Fotounión con bases pirimidínicas de RNA
- Fotounión con proteínas
- Transferencia de energía produciendo oxígeno "singlet".

En condiciones adecuadas todos estos eventos pueden ocurrir al mismo tiempo. Desde un punto de vista teórico, todas las reacciones fotoquímicas y transferencias de energía pueden ser importantes para la inducción de efectos fotobiológicos.

TRANSICIONES DEL ESTADO DE EXCITACION

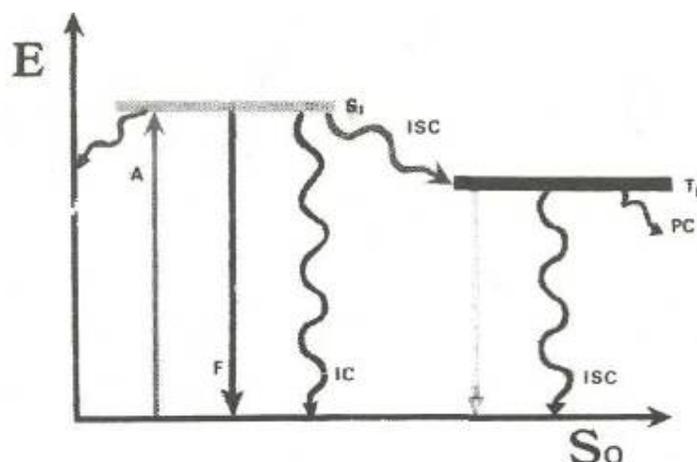


DIAGRAMA DEL NIVEL DE ENERGIA MOSTRANDO 8

So = Estado Básico
 S₁ = "SINGLETE" estado de mas baja excitación
 T₁ = Estados Triplete de una molecula y los procesos que los interconvierten.
 E = Energía
 A = Absorción

F = Fluorescencia
 IC = Conversión Interna
 P = Fosforecencia
 ISC = Intersistema de Cruce
 PC = Fotoquímica

Figura 11

En base al análisis espectroscopias y función-onda de los estados excitados de los psoralenes, se puede predecir que la fotocicloación a la unión doble 3,4-tendiendo a la formación de "mono-adduct" procede de ambos estados excitados, el "singlet" y el "triplet", siendo el "triplet", siendo el "triplet" la ruta preferente, especialmente en las reacciones entre psoralenes y nucleósidos y nucleótidos en solución. La fotocicloación a la unión doble 4', 5' parece proceder del "singlet" exclusivamente. Se puede decir también que la segunda fotocicloación del 3,4- o el 4', 5'- "mono-adduct" permite que los "diáadducts" en unión cruzada tomen la ruta "singlet" ¹⁷ Figuras 12 y 13.

Los derivados furocumarínicos 8-TMP se han utilizado en la fotoquimioterapia del vitíligo, la psoriasis y otras enfermedades hiperproliferativas de la

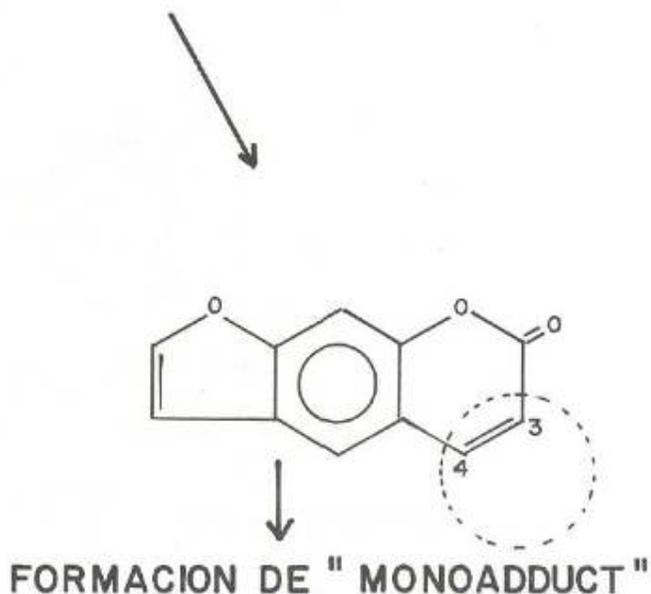
piel. Más recientemente 5-MOP usado ampliamente en preparaciones cosméticas como bronceador, ha sido investigado por su potencial terapéutico.

MECANISMO DE FOTOSENSIBILIZACION POR FUROCUMARINAS

Los mecanismos generales por los cuales los colorantes sintéticos y pigmentos naturales fotosensibilizan sistemas químicos son bien conocidos. La absorción de luz por una molécula sensibilizante promueve un estado excitado, de corta vida que se relaja al estado excitado S₁ en 10⁻¹¹ / segundos. Un estado S₁ típico libera su exceso de energía por vibraciones o por fluorescencia en 10⁻⁸ segundos. Un proceso alternativo, en prácticamente todos los fotosensibilizantes, incluyendo furocuma-

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO FUNCIÓN-ONDA

P. EXCITADOS → FOTOCICLOADICIÓN

*Figuran*

PROCEDE DE "SINGLET" Y "TRIPLET" EXCITADO

riñas, es la formación del estado metaestable T^1 por cruce intersistema desde S_1 .

Las furocumarinas fotosensibilizan biomoléculas a 320-340 nm de UV por la vía de los tipo I (sustrato-sensibilizante) y tipo II (sensibilizante-oxígeno). Las reacciones tipo I con DNA son mediadas por complejos en estado básico. "Monoadducts" covalentes de las furocumarinas con pirimidinas se forman en el primer paso fotoquímico. Una fracción de los "monoadducts" de las furocumarinas difuncionales son convertidas a uniones cruzadas entre las cadenas en el segundo paso fotoquímico, controlado esto por el tipo de "monoadducts", sitio y distribución espectral de la radiación.

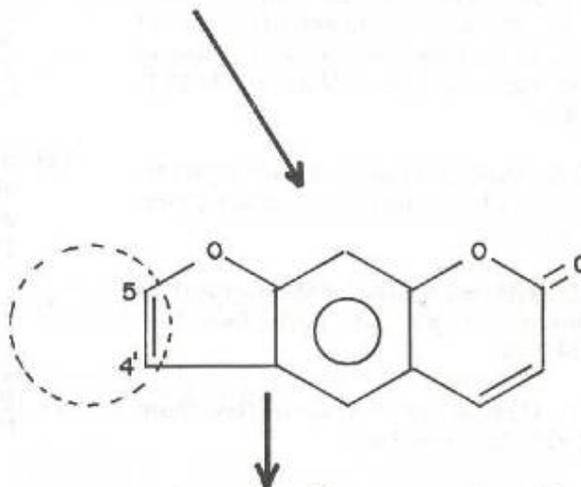
Ciertas furocumarinas generan oxígeno molecular "singlet" por transferencia de energía desde el estado "triplet" de la furocumarina. La inactivación fotosensibilizada de enzimas involucra un

mecanismo tipo II mediado por oxígeno "singlet". El oxígeno "singlet" reacciona con 8-MOP para formar productos de larga vida que han sido implicados en la formación de fotoconjugados covalentes con albúmina sérica y otras proteínas y peroxidación de lípidos no saturados.

La información disponible acerca de la inactivación de microorganismos por furocumarinas fotosensibilizadas indica que los "monoadducts" de DNA son removidos por un proceso excisión-reparación eficiente, y uniones cruzadas de DNA son removidos por un proceso sujeto a error más complejo. Ambos procesos están bajo control genético. La sensibilidad significativamente alta de microorganismos a furocumarinas difuncionales ha sido identificada con la formación de uniones cruzadas. Los "monoadducts" y las uniones cruzadas inducen mutaciones en los microorganismos, con una gran dependencia de la estructura específica de la furocumarina, de la cadena y el tipo de mutación.

PATRON DE FRAGMENTACION POR ANALISIS DE FUNCION-ONDA

P. EXCITADOS → **FOTOCICLOADICION**



**PROCEDERIA DE "SINGLET"
EXCLUSIVAMENTE**

Se sabe también que los psoraíenes estimulan la melanogénesis. Este fenómeno involucra: fotoconjugación de los psoraíenes al DNA en los melanocitos; mitosis y subsecuente proliferación de melanocitos; aumento en la formación y melanización de los melanosomas; aumento en el transporte de los melanosomas a los queratinocitos; y activación y síntesis aumentada de tirosinasa mediada por la estimulación de la actividad del AMP cíclico.

REFERENCIAS

- 1) KUSKE H. Experimentéis Untersuchungerzur Photosensiliaierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe. Lichtsensibilisierung durch Furocoumarine ais Ursache vershiedener phyto-gener Dermatosen. Arch Dermatol Syph. 1938, 178:112-123.
- 2) BERENBAUM M, FEENY P. Toxicity of an gular furanocoumarins to smallow tail butterflies: Escalation in a coevolutionary arms reace? Science. 1981,212:927-929.
- 3) MARZULLI F. MAIBACH H. Perfume phototoxicity. J. Soc Cosmet Chem. 1970, 21-695-715.
- 4) ASHWOOD-SMITH MU, POULTON GA, BARKER M, et al. 5-Methoxypsoralen, an ingredient in several suntan preparations has lethal, mutagenic and clastogenic properties. Nature. 1980; 285:407-409.
- 5) IVIE GW, HOLT DL, IVEY MC. Natural toxicant sin human foods: Psoralen in raw and cooked parsnip root, Science. 1981; 213:909-910.

- 6) FITZPATRICK TB, PATHAK MA. Histórica! aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J. Invest Dermatol.* 1959, 32:229-231.
- 7) GILCHREST BA, PARRISH JA, TAÑENBAUM L, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cáncer.* 1976; 38:683-689.
- 8) PARRISH JA, FITZPATRICK TB, TANENBAUM L, et al: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974; 291: 1207-1211.
- 9) KROON S. Musk Ambrette, a new cosmetic sensitizer and photosensitizer. *Contact Derm.* 1979;5:337-338.
- 10) KAIDBEY KH, KLIGMAN AM. Phototoxicity to a sunscreen ingredient *Arch Dermatol.* 1978:114:547.
- 11) ORRIS L Cashew nut dermatitis. *New York J Med.* 1958:58:2799-2800
- 12) BERLÍN C. Feigenbaumdermatitis. *Derm Wschr.* 1930:90:733-736.
- 13) SCARZELLA MH. A case of CD due to *Leucanthemum vulgare*. *Minerva Ped* 1948; 10:34.
- 14) MOORE TA, HARTEN ML, SONG P-S. Ultraviolet spectra of coumarins and psoralens. *J Mol Spectrosc.* 1971; 40-114-157.
- 15) OU CN, TSAI CK, SONG P-S. Excited states of skin-sensitizing psoralens and their reactions with nucleic acids. In *Research in Photobiology* (Casteilani A, ed). New York: Plenum Press. 1977; pp 257-265.
- 16) SONG P-S, SHIM SC, MANTULIN WW. The electronic spectra of psoralens in their ground and triplet excited states. *Bull Chem Soc Jpn.* 1981:54:315-316.
- 17) SONG P-S, CHIN CA, YAMAZAKI I, et al. Electronic structure and photoreactivity of the triplet states of skin-sensitizing psoralens. *Int J. Quantum Chem, Quantum Biol Symp* No. 1975:2:1-8.