

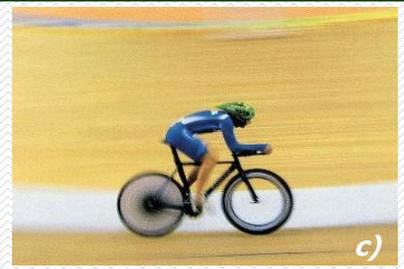
Aerobiologia e Allergie Occupazionali

Reazioni fotoallergiche: lavoratori esposti

Nell'ambito delle patologie di origine allergica si può annoverare un sottoinsieme di reazioni, che possono interessare la pelle o più raramente gli occhi, riconducibili ad un fenomeno noto come **fotoallergia**. Quest'ultima tende ad essere poco conosciuta in campo non specialistico, ma potrebbe rivestire un'importanza non trascurabile nel novero dei rischi correlati allo svolgimento di determinate attività lavorative, sia per il carattere a volte **subdolo** e **confondente** delle **manifestazioni cliniche** correlate sia per il potenziale **sinergismo** con altre condizioni patologiche che interessano soprattutto la cute, aspetto quest'ultimo che potrebbe determinare un aggravamento del quadro delle manifestazioni cliniche a livello cutaneo, con necessità di approfondimenti diagnostici e maggior difficoltà nella gestione terapeutica.



Banca dati immagini Inail



Immagini a), b), c): Banca dati immagini Inail

Le reazioni fotoallergiche sono parte di un quadro più generale ricompreso nella definizione di **reazioni di fotosensibilizzazione**. Queste ultime sono dovute all'effetto lesivo dell'azione combinata di una sostanza, detta **fotosensibilizzante**, e della radiazione ottica compresa in un certo spettro di lunghezze d'onda (di solito l'ultravioletto – UV). Le sostanze fotosensibilizzanti (dette anche **fotoattive**) sono molecole che possono essere attivate dalla radiazione UV (e in alcuni casi dalla radiazione visibile) e che, una volta attivate, sono in grado di determinare reazioni tissutali che si estrinsecano in quadri clinici a livello della cute e, a volte, dell'occhio, gli unici organi che possono essere raggiunti dalla radiazione ottica. La parte dello spettro maggiormente attiva è l'ultravioletto A (UVA, di lunghezza d'onda compresa tra 315 e 380 nm), seguito dall'ultravioletto B (UVB, di lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm). Alcune sostanze possono essere attivate, come accennato, dalla radiazione visibile, ad esempio alcuni tipi di **coloranti** ad uso industriale o laboratoristico (blu di metilene, eosina, rodamina etc.), al pari di alcune classi di sostanze (ad esempio **porfirine**) utilizzate a scopo terapeutico nella cosiddetta **terapia fotodinamica**, impiegata ad esempio nel trattamento di alcuni tipi di tumore, alcune affezioni dermatologiche etc.



Banca dati
immagini
Inail

Esistono due ordini di reazioni da sostanze fotosensibilizzanti, le **reazioni fototossiche** e le **reazioni fotoallergiche**. Nel primo caso la sostanza, che perviene al tessuto cutaneo o oculare per semplice contatto oppure attraverso il circolo (nel caso di ingestione), una volta assorbito un fotone UV o visibile altera la propria struttura e reattività, **reagendo chimicamente con macromolecole biologiche**, modificandole e spesso inattivandole, oppure **catalizzando la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)**, che possono spostare in senso ossidativo l'equilibrio *redox* della cellula, con danno alle macromolecole e alle vie metaboliche. A livello cutaneo, gli effetti citotossici e la reazione infiammatoria di risposta sono responsabili del quadro clinico, la cui forma (eritematosa, maculo-papulare, bollosa) e la cui estensione e gravità (quest'ultima può giungere fino alla necrosi e all'ulcerazione del tessuto) dipendono dal tipo e dalla quantità di sostanza presente, dal tempo di esposizione alla radiazione, dall'area interessata e da caratteristiche individuali. Le reazioni fototossiche rimangono comunque confinate all'area fotosposta e, a meno di alterazioni pigmentarie, esiti cicatriziali o di eventuali tardive degenerazioni neoplastiche, si risolvono completamente una volta rimossa l'esposizione alla/e sostanza/e. Per quanto riguarda l'occhio tali reazioni si potrebbero estrinsecare come congiuntivite e/o cheratite, ma, se la sostanza raggiunge la retina in quantità sufficiente, non sono potenzialmente escludibili anche lesioni retiniche.



Immagini a), b): Banca dati immagini Inail



Immagini a), b):
Banca dati immagini Inail

Nel caso delle reazioni fotoallergiche il meccanismo è diverso: in questa eventualità, infatti, la fotoattivazione della sostanza crea un **nuovo aptene**, nei confronti del quale si sviluppa una **risposta immunologica**. Quest'ultima è responsabile, attraverso il meccanismo proprio delle reazioni di sensibilizzazione di tipo IV, del quadro clinico, che può essere di tipo eritematoso, eczematoso o pomfoide. A differenza delle reazioni fototossiche, l'induzione di fotoallergie necessita di dosi generalmente minori di sostanza fotosensibilizzante e i quadri clinici possono estendersi oltre l'area fotoesposta della cute. Dopo episodi clinici ripetuti può a volte instaurarsi un quadro di reattività alla radiazione UV (in particolare di origine solare) anche in assenza del fotoallergene, che configura una condizione nota come **reazione persistente alla luce**. Le differenze principali tra reazioni fototossiche e reazioni fotoallergiche sono riportate nella tabella 1.

Caratteristiche	Reazioni fototossiche	Reazioni fotoallergiche
Manifestazioni cliniche	Lesioni in prevalenza eritematose (ma anche bollose, ulcerative e/o, se gravi, necrotizzanti), simili a quelle delle scottature solari, dolore	Lesioni prevalentemente di aspetto eritematoso ed eczematoso (a volte eritematoso e pomfoide), prurito
Localizzazione	Aree fotoesposte della cute	Aree fotoesposte della cute con possibilità di estensione ad aree non fotoesposte (specialmente a seguito di reazioni fotoallergiche ripetute)
Incidenza	Piuttosto elevata	Relativamente bassa
Insorgenza	Rapida (da minuti a ore, comunque entro 24 ore dall'esposizione)	Differita alla prima esposizione (anche 7 – 10 giorni a causa della fase di sensibilizzazione), 24 – 48 ore per le esposizioni successive
Esiti a medio-lungo termine	In genere assenti, salvo per le reazioni più gravi, che possono dare alterazioni della pigmentazione o addirittura esiti cicatriziali, non escludendo eventuali tardive manifestazioni neoplastiche	Per reazioni fotoallergiche ripetute possono aversi alterazioni pigmentarie, ma soprattutto può instaurarsi una condizione, detta reazione persistente alla luce, nella quale la sola esposizione della cute all'UV (e in genere alla radiazione solare) è sufficiente, in assenza del fotoallergene, per l'insorgenza del quadro clinico
Fisiopatologia	Quadro clinico quale esito della citotossicità della sostanza fotoattivata (diretta o mediata da specie reattive dell'ossigeno – ROS) e della conseguente risposta infiammatoria	Quadro clinico immuno-mediato: reazioni di ipersensibilità di tipo IV (mediate dai linfociti T)
Dose-dipendenza	Presente: all'aumentare della concentrazione della sostanza fototossica nel tessuto e del tempo di esposizione alla radiazione (UV, visibile, radiazione solare) si instaura un quadro clinico più grave	Assente: teoricamente anche piccole quantità del fotoallergene, se attivate dalla radiazione, possono indurre importanti manifestazioni cliniche a livello della cute
Necessità di sensibilizzazione	No	Si
Quadro istopatologico	Necrosi dei cheratinociti, vasodilatazione dermica (ed eventualmente edema), infiltrazione di linfociti e neutrofilii nel derma	Spongiosi epidermica, vescicolazioni, infiltrazione linfocitaria e infiltrati infiammatori perivascolari
Diagnosi	Anamnesi (generale e lavorativa), esame clinico. A volte necessaria la diagnosi differenziale con esecuzione di un fototest	Anamnesi (generale e lavorativa), esame clinico. Spesso necessaria la diagnosi differenziale mediante esecuzione di un fotopatch test

Tabella 1. Principali caratteristiche che distinguono le reazioni fototossiche dalle reazioni fotoallergiche a livello della cute (parzialmente ispirata a Montgomery e Worswick, 2022 e a Sibaud, 2022).



Immagini a), b):
Banca dati immagini Inail

Le sostanze dotate di proprietà fotossiche o fotoallergiche sono numerose. Molti **farmaci** possono ad esempio essere responsabili di queste reazioni, come evincibile anche da un'attenta lettura dei rispettivi foglietti illustrativi. Sono fotoattive anche sostanze quali ad esempio le **cumarine**, contenute in **matrici vegetali** derivate da fusto, foglie e frutti di specie anche a grande diffusione nelle aree verdi e nei terreni agricoli, oppure impiegate a scopo ornamentale. Le reazioni di fotosensibilizzazione possono a volte colpire anche gli animali al pascolo, con manifestazioni cliniche più o meno rilevanti a seconda della specie animale, del vegetale in gioco e delle quantità ingerite. Anche composti di uso industriale possono avere proprietà fotosensibilizzanti, così come alcuni **coloranti**, per i quali la fotoattivazione può avvenire anche alle lunghezze d'onda del visibile, nonché alcuni composti contenuti in **formulati antisettici** e (almeno un tempo) **cosmetici**. La tabella 2 riporta una sintesi delle principali sostanze fotosensibilizzanti (o delle matrici – sovente vegetali – che le contengono). L'elenco riportato è esemplificativo e come tale molto incompleto.

Infatti, la lista delle sostanze fotosensibilizzanti si allunga nel tempo, soprattutto per il contributo dei **farmaci**. Il potenziale fotosensibilizzante può essere molto diverso da sostanza a sostanza, ma un fotosensibilizzante poco attivo può essere all'origine di importanti manifestazioni cliniche a livello della cute o dell'occhio se presente in alta concentrazione o per prolungate esposizioni alla radiazione solare. Le reazioni fotossiche e fotoallergiche sono più frequenti di quanto documentabile, specialmente se sono di entità circoscritta e quindi più soggette a passare inosservate o ad essere trascurate. Inoltre, pongono spesso un problema di **diagnosi differenziale** con quadri clinici propri di altre patologie cutanee. Va segnalato che le reazioni fotossiche possono essere messe spesso in evidenza dall'esecuzione di **fortotest**, mentre nel caso delle reazioni fotoallergiche oltre ad un'accurata anamnesi patologica e lavorativa può essere dirimente l'applicazione del cosiddetto **fortopatch test**, l'analogo dei *patch test* per le sostanze con proprietà allergeniche. Consiste nell'applicazione di una batteria di potenziali fotoallergeni su un'area di cute e nella successiva irradiazione mediante lampada UV, in genere ad ampio spettro. Va osservato che alcune sostanze fotosensibilizzanti, soprattutto farmaci, possono indurre **sia reazioni fotossiche che reazioni fotoallergiche**. È il caso, ad esempio, di farmaci quali **clorpromazina, lomefloxacina, piroxicam, chinina, chinidina, sulfonammidi**.



Immagini a), b):
Banca dati immagini Inail

Tabella 2. Principali sostanze/classi di sostanze (o matrici vegetali che le contengono) ad azione fotosensibilizzante.

Farmaci per uso topico o sistemico	Tetracicline, fluorochinoloni, azoli, alcuni antiblastici, alcuni diuretici, alcuni FANS, retinoidi, psoraleni etc.
Vegetali	Panace gigante, fico, bergamotto, trifoglio, sandalo, cedro etc.
Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)	Alcuni IPA
Coloranti	Blu di metilene, eosina, rosa bengala, fluoresceina, rodamina, acridine etc.
Antisettici	Esaclorofene, clorexidina, triclosan
Altri	Cinnamati, benzofenoni e octocrilene (impiegati, almeno in passato, anche nella cosmesi), solfuro di cadmio

L'esposizione occupazionale ad agenti fotosensibilizzanti, in alcuni casi caratterizzati da proprietà fotoallergeniche, può riguardare diverse categorie di lavoratori, soprattutto se svolgono la loro **attività lavorativa all'aperto** e sono a contatto con **matrici vegetali: agricoltori, forestali, manutentori delle aree verdi** (parchi, aiuole, giardini). Possono però essere interessati anche lavoratori svolgenti mansioni in **aree confinate**, in particolare per quanto riguarda le **serre** e altri sistemi di **coltivazione al chiuso**. Sono inoltre potenzialmente coinvolti i **lavoratori nell'ambito della produzione e dell'utilizzo**, industriale e non, di **sostanze fotoattive**.

La **valutazione del rischio** deve tener conto delle proprietà fototossiche e/o fotoallergiche di sostanze e matrici, soprattutto vegetali, e le misure di tutela dovrebbero prevedere, specie nelle attività all'aperto, l'utilizzo di **indumenti idonei** e di **guanti da lavoro**. Comportamenti adeguati includono l'uso corretto e l'attenta pulizia/manutenzione di attrezzature di lavoro a contatto con vegetali, l'igiene frequente delle mani, evitare di toccarsi il volto e gli occhi dopo aver manipolato matrici potenzialmente fotosensibilizzanti.

Nell'ambito della sorveglianza sanitaria è cruciale da parte del medico competente **un'accurata anamnesi riguardante l'utilizzo di farmaci fotosensibilizzanti e/o la presenza di manifestazioni cutanee ad essi riconducibili**. La positività di questi riscontri potrebbe incidere sull'idoneità a mansioni che espongono non solo a sostanze fotosensibilizzanti presenti negli ambienti di lavoro, ma anche, ad esempio, alla **radiazione solare** in quanto tale. È inoltre fondamentale, in presenza di manifestazioni cliniche di altra natura che possono essere confuse con reazioni di fotosensibilizzazione o viceversa, un'accurata **diagnosi differenziale**, che può essere effettuata solo nel contesto di una visita dermatologica, eventualmente con la somministrazione di test specifici (ad esempio il **fotopach test**). Numerose sono infatti le dermatosi i cui quadri clinici si sovrappongono più o meno ampiamente a quelli delle reazioni fototossiche o delle reazioni fotoallergiche. Va infine tenuto presente, nella formulazione del giudizio di idoneità, che questo può essere legato ad una **più frequente periodicità delle visite** e/o ad un **utilizzo rafforzato di DPI**, anche perché quadri dermatologici riconducibili a reazioni fotoallergiche possono sommarsi a quelli derivati da patologie pregresse del lavoratore o dall'uso di farmaci, nonché dall'esposizione occupazionale a **sostanze irritanti** (ad esempio detergenti), ad **allergeni** (ad esempio pollini) e alla stessa **radiazione solare** (fotoeritema o, in soggetti affetti da condizioni note come fotodermatosi, esacerbazione di quadri clinici che interessano la cute).

Bibliografia

- Grandi C. Radiazioni ottiche: meccanismi di interazione, effetti biologici, rischi per la salute e la sicurezza, condizioni di particolare sensibilità al rischio. In: Dossier Ambiente n. 147; 2024, anno XXXVII, pp. 27 – 49. ISSN 1825-5396.
- Grandi C, Borra M, Militello A, Polichetti A. Impact of climate change on occupational exposure to solar radiation. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità 2016; 52: 343 - 356. doi: [10.4415/ann_16_03_06](https://doi.org/10.4415/ann_16_03_06)
- International Commission on Non Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement - Protection of workers against ultraviolet radiation. Health Physics 2010; 99: 66 - 87. doi: [10.1097/hp.0b013e3181d85908](https://doi.org/10.1097/hp.0b013e3181d85908). Disponibile al link: <https://www.icnirp.org/cms/upload/publications/ICNIRPUVWorkersHP.pdf>
- Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB, Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. Allergy 1997; 52: 504 - 513. doi: [10.1111/j.1398-9995.1997.tb02593.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02593.x)
- Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, Dika E, Dellambra E, Coniglione F, Bianchi L, Campione E. Latest evidence regarding the effects of photosensitive drugs on the skin: pathogenetic mechanisms and clinical manifestation. Pharmaceutics 2020; 12, 1104. doi: [10.3390/pharmaceutics12111104](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111104)
- Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. Clinical Dermatology 2022; 40: 57 - 63. doi: [10.1016/j.clindermatol.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.014)
- Sibaud V. Anticancer treatments and photosensitivity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2022; 36(Suppl.6):51-58. doi: [10.1111/jdv.18200](https://doi.org/10.1111/jdv.18200)



Autori:

Carlo Grandi¹, Adriano Papale¹, Renato Ariano², Maria Concetta D'Ovidio¹

¹Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA), Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), Monte Porzio Catone (Roma)

²Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO)

Ideazione FisiAeroSheets:

Maria Concetta D'Ovidio¹, Carlo Grandi¹

Curatori FisiAeroSheets:

Maria Concetta D'Ovidio¹, Carlo Grandi¹

Contatti FisiAeroSheets:

m.dovidio@inail.it, ca.grandi@inail.it