

Quaderni

di Medicina Legale del Lavoro

Supplemento
al **Notiziario Inca**
N. 1/2008

Attualità in tema
di **pneumopatie**
professionali

Supplemento
al **Notiziario Inca**
N. 1/2008

DIRETTORE RESPONSABILE

Lisa Bartoli

REDAZIONE

Sonia Cappelli

Via G. Paisiello 43

00198 Roma

Tel. (06) 855631

Fax (06) 85352749

E-mail:

comunicazione-informazione@inca.it

PROPRIETÀ E AMMINISTRAZIONE

Ediesse srl

Via dei Frentani 4/a

00185 Roma

Tel. (06) 44870283/260

Fax (06) 44870335

ABBONAMENTO NOTIZIARIO INCA

annuo € 25,00 - estero € 50,00

una copia € 4,00

C/C post. n. 935015

intestato a Ediesse srl

Via dei Frentani 4/a - 00185 Roma,

indicando la causale

di versamento «Notiziario Inca»

Spedizione in abbonamento
postale 45% comma 20/b art. 2,
legge 662/1996 Filiale di Roma
iscritto al n. 363/83 del Registro
delle pubblicazioni periodiche
del Tribunale di Roma
il 22.12.1983

Progetto grafico: Antonella Lupi
Stampa: Tipografia O.GRA.RO. srl
Vicolo dei Tabacchi, 1 - Roma

CHIUSO IN TIPOGRAFIA
IL 28 APRILE 2008

*Questo Quaderno è stato curato da:
Cristiana Brambilla, Ferdinando Brandi,
Gianpiero Cassina, Lelia Della Torre,
Adalberto Ferioli, Mariaclara Guerreri
del Coordinamento medico legale
dell'INCA CGIL Lombardia*

<http://www.inca.lombardia.it/consulenza/indicemedico.htm>

*e per l'Ufficio Stampa INCA CGIL nazionale da:
Sonia Cappelli*

▶	Presentazione	5
	<i>a cura del Coordinamento Medico Legale INCA CGIL Lombardia</i>	
▼	Relazioni	
▶	Asma occupazionale: l'importanza della diagnosi precoce nell'evoluzione della malattia	9
	<i>di Giorgio Pisati</i>	
▶	Le broncopneumopatie cronico-ostruttive occupazionali: sottostima e diagnosi eziologica	21
	<i>di Stefano Porru, Beatrice Tonozzi, Gloria Plebani, Angela Carta, Donatella Placidi</i>	
▶	L'asma da farine e da latte: allergeni vecchi e nuovi	47
	<i>di Paolo Leghissa, Marisa Santini</i>	
▶	Le pneumopatie da lavoro in ambiente agricolo	63
	<i>di Angelo Mario Ciria</i>	
▶	Le pneumoconiosi nell'esperienza di un Servizio Territoriale di Medicina del Lavoro	75
	<i>di Pietro Gino Barbieri, Alessandra Corulli, Siria Garattini, Orietta Mariotti, Mauro Speziari</i>	
▶	Le pneumopatie da metalli: pneumoconiosi e sarcoidosi	89
	<i>di Silvano Cerri</i>	
▶	Le pneumopatie professionali: analisi epidemiologica, criteriologia di accertamento medico legale e aspetti valutativi in ambito INAIL	99
	<i>di Giuseppe Ali, M. Laura Caputo, Lorenzo Polo</i>	

Presentazione*

Le patologie respiratorie, in particolare la broncopneumopatia cronico ostruttiva e l'asma, che è frequentemente associata a rinite, costituiscono uno dei più rilevanti problemi sanitari per il numero di persone che ne sono colpite, per l'elevata mortalità e morbilità ad esse associate, per le conseguenze debilitanti e per l'elevata quota di costi diretti e indiretti che comportano. L'European Lung Foundation (www.it.european-lung-foundation.org) valuta che ogni anno i costi totali delle malattie respiratorie in Europa (per giornate lavorative perse, assistenza ospedaliera ed ambulatoriale, farmaci, riabilitazione e mortalità prematura) sono pari a 102 miliardi di euro, circa 118 euro pro capite. Si stima (R.J. Halbert, S. Isonaka, D. George, A. Iqbal «Interpreting COPD Prevalence Estimates What is the True Burden of disease?» *Chest*/123/5/May/2003) che la BPCO negli adulti presenti una prevalenza del 4-10% in Europa e che i principali fattori di rischio siano, oltre al fumo di sigaretta, l'inquinamento degli ambienti di lavoro e quello derivante dal traffico veicolare. Il polmone è porta di ingresso abituale di agenti nocivi, via di eliminazione ed organo di barriera e di difesa e l'apparato respiratorio risulta quindi quasi sempre interessato per esposizione a polveri, fumi, gas, aerosol presenti nella atmosfera degli ambienti di vita e di lavoro.

Oggigiorno la letteratura scientifica stima come attribuibile all'occupazione fino al 18% di tutte le forme di asma bronchiale, fino al 15% delle interstiziopatie, fino al 50% delle broncopneumopatie cronico ostruttive, fino al 40% delle neoplasie polmonari e il 30-80% dei mesoteliomi (S. Porru e coll., «La sottotitola e la pretesa di diagnosi "perfetta" di una malattia professionale e lavoro-correlata», *Quaderni di Medicina Legale del Lavoro*, Suppl. Notiziario Inca, n. 3/2007: 49-66).

Si dovrebbe parlare non solo dei «tumori perduti» ma anche delle «pneu-

* Coordinamento medico-legale INCA CGIL Lombardia

mopatie professionali perdute» dal momento che dall'ultimo rapporto INAIL risulta che le denunce di pneumopatie professionali in Italia, con esclusione dei tumori da amianto, sono state nel 2006 in complesso nell'industria e servizi solo 2541 di cui 1450 le malattie dell'apparato respiratorio «non tabellate» non meglio precisate, 506 i casi di asbestosi, 307 i casi di silicosi, 111 i casi di asma, 83 le pneumoconiosi da silicati e 55 le bronchiti croniche; nell'agricoltura poi poche decine sono i casi denunciati: 97 le malattie dell'apparato respiratorio non tabellate, 28 i casi di asma e 19 le alveolite allergiche.

Le stime presentate da Porru dovrebbero essere ampiamente pubblicizzate sia fra gli operatori sanitari che a livello dei mass media per richiamare l'attenzione sul fatto ancora oggi, nel terzo millennio, in Europa, i lavoratori lavorando si ammalano e che queste malattie non vengono riconosciute come professionali e sul fatto che sono tutte malattie prevenibili se si realizzasse la prevenzione primaria e cioè se si lavorasse a circuiti chiusi o con sistemi di aspirazione tali da non respirare gas, vapori, fumi, polveri. Quanti costi, di umana sofferenza, di giornate perse, di farmaci, di ospedalizzazioni risparmiati! Ma nella nostra società dell'immagine, del consumo, del business si dà largo spazio ai messaggi di prevenzione individuale (abitudine al fumo, alimentazione, sport) e alla necessità della diagnosi precoce (richiami continui a fare test ed esami strumentali) dando per scontato che l'aria che respiriamo al lavoro ed all'aperto sia inquinata e non vada modificata.

Anche come medici consulenti di Patronato Inca si è così lontani dalla consapevolezza che l'esposizione occupazionale determini in media un caso di pneumopatia su tre che accettiamo con una certa rassegnazione i giudizi negativi di CTU che trovano sempre fattori di rischio extraprofessionali (come l'abitudine al fumo di sigaretta o la positività ad allergeni comuni) come preponderanti rispetto a quelli presenti negli ambienti di lavoro, anche per carenza di informazioni epidemiologiche rispetto alla mansione o al settore lavorativo.

Si è così lontani dalla consapevolezza che l'esposizione occupazionale determini in media un caso di pneumopatia su tre che non ci meravigliamo che così pochi lavoratori si rivolgano ai nostri ambulatori INCA per una sospetta pneumopatia professionale, ed anche per quei pochi casi non troviamo spesso elementi probatori adeguati anche perché quasi sempre gli specialisti pneumologi non fanno diagnosi di malattia professionale e sovente anche gli specialisti di medicina del lavoro assumono criteri diagnostici troppo «rigidi» in presenza di patologie respiratorie ormai cronicizzate, in cui con il persistere dell'esposizione i sintomi perdono la relazione con il posto di lavoro e quindi il test arresto-ripresa risulta negativo. Come falsamente negativi potrebbero essere i test dia-

gnostici per esempio se l'esposizione è ad agenti sensibilizzanti a basso peso molecolare o se il test di provocazione bronchiale specifico (TPBS) è stato effettuato a distanza di tempo dalla esposizione o durante l'uso di farmaci.

Questo corso di aggiornamento vuole rappresentare, nell'ottica della medicina legale previdenziale, un momento di incontro, di riflessione e di discussione sulle patologie professionali dell'apparato respiratorio: quante e quali sono, negli anni 2000, le pneumopatie professionali, quali settori lavorativi e quali mansioni coinvolgono, quali sono i criteri diagnostici utilizzati ed i fattori che contribuiscono alle mancate diagnosi di patologia professionale a carico dell'apparato respiratorio, come si valuta il danno biologico e la riduzione della capacità lavorativa di una pneumopatia professionale.

Non è infatti facile attribuire un danno alle pneumopatie: vi è letteratura spesso discordante sulla necessità di valutare i soggetti tecnopatici a riposo o in esercizio, di valutare il danno anatomico risultante dalle immagini radiografiche o piuttosto il danno funzionale ricavabile dalle prove di funzionalità respiratorie. La valutazione funzionale deve essere completa ed esplorare non solo la fase ventilatoria, ma anche gli scambi gassosi alveolo capillari: ad alterazioni ventilatorie relativamente modeste possono conseguire deficit ipossiemicici importanti a causa dei disturbi distributivi.

Inoltre merita una particolare attenzione e valutazione critica la natura «vitale» della funzione respiratoria, che è integrata a quella cardiaca, cosicché non pare accettabile il criterio di definizione di danno spesso adottato, di una specie di valore medio dedotto dalla misurazione dei diversi parametri respiratori, piuttosto che una valutazione che si basi su un criterio di natura squisitamente funzionale riferito alla funzione cardio-respiratoria nel suo complesso.

Asma occupazionale: l'importanza della diagnosi precoce nell'evoluzione della malattia

di **Giorgio Pisati***

■ Asma occupazionale: definizione e criteri diagnostici

Quando in un individuo insorgono crisi di asma in relazione all'attività lavorativa («work-related asthma» nella terminologia anglosassone), possiamo essere in presenza di *asma causata eziologicamente* dall'attività lavorativa o invece di *asma di altra origine*, in genere preesistente, *peggiorata* nelle sue manifestazioni dall'attività lavorativa.

Noi riserviamo il termine di *asma professionale* («occupational asthma») solo al primo tipo di asma, mentre definiamo *asma aggravata dal lavoro* («work-aggravated») il secondo tipo di asma e ciò non solo per il diverso ruolo svolto dal lavoro sulla malattia, ma anche per le differenti ripercussioni medico-legali e di prevenzione (1).

L'*asma professionale* (AP) è pertanto definibile come una malattia respiratoria caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, limitazione al flusso aereo e iperreattività bronchiale, di cui l'esposizione lavorativa è primitivamente responsabile. In base al meccanismo patogenetico, è possibile distinguere l'AP in immunologica (sia IgE, che non-IgE mediata) e in non-immunologica (detta anche asma da irritanti o, in passato, RADS, Reactive Airway Disease Syndrome). La prima (asma professionale immunologica) è caratterizzata temporalmente dalla presenza di un periodo di latenza tra la prima esposizione lavorativa ad una determinata sostanza e la comparsa della malattia (necessario perché il sistema immunitario si sensibilizzi alla sostanza) e, patogeneticamente, dall'intervento del sistema immunitario. Le sostanze in uso lavorativo, sia ad alto che a basso peso

* Direttore U.O. Medicina del Lavoro Ospedale di Lecco.

molecolare (classicamente le sostanze proteiche vegetali o animali tra le prime e le sostanze chimiche tra le seconde) possono comportarsi come apteni, ossia legarsi nell'organismo ad un carrier proteico e dar luogo ad un complesso immunogeno (antigene) in grado di portare alla formazione di anticorpi specifici (sia della classe IgE che non-IgE). Il legame dell'antigene con lo specifico anticorpo sulla superficie dei mastociti presenti nelle vie aeree e probabilmente anche dei basofili, dei macrofagi e degli eosinofili dà origine ad una cascata di eventi che determina il reclutamento e l'attivazione di cellule infiammatorie e la liberazione in loco di mediatori preformati e neoformati della flogosi. A livello cellulare gli eventi iniziano quando i macrofagi presentano un antigene ai linfociti che elaborano citochine TH2 (come le interleukine 3, 4, 5, 13); alcune di esse inducono i linfociti B a produrre anticorpi (ad es. IgE), che si legano a ponte ai recettori dei mastociti con liberazione dei mediatori dell'infiammazione (istamina, prostaglandine, leucotrieni, citochine infiammatorie), che regolano la chemiotassi degli eosinofili. Questi ultimi sono i mediatori principali dell'asma e producono proteine tossiche per le cellule (ad es. la proteina basica, la perossidasi eosinofila) e sostanze proteiche capaci di attivare i fibroblasti a produrre collagene.

L'asma professionale da irritanti (o RADS) è invece un'asma non immunologica, caratterizzata temporalmente dal fatto che può manifestarsi anche senza periodo di latenza (l'asma cioè si può sviluppare anche solo alcune ore dopo dalla prima esposizione all'agente irritante); è l'asma causata in genere da elevate concentrazioni di sostanze irritanti nell'ambiente di lavoro, come può accadere tipicamente a seguito di incidenti sul lavoro, in cui sostanze ad alto potere irritante si sono sversate nell'ambiente: si è visto che all'incirca l'8-10% dei soggetti coinvolti nell'evento sviluppa la patologia asmatica, con frequenza tanto maggiore quanto più essi erano vicini al punto in cui si era verificato l'incidente e quindi maggiore era il livello d'inquinamento. Il meccanismo patogenetico è ancora in parte sconosciuto, anche se è stato documentato un danno diretto all'epitelio delle vie aeree, con la mancata produzione di sostanze rilassanti la muscolatura bronchiale e la produzione invece di sostanze infiammatorie ad azione spastica sulla muscolatura delle vie aeree.

L'asma aggravata dall'attività lavorativa è un'asma non di origine professionale che va incontro a riacutizzazioni per esposizione del paziente nell'ambiente di lavoro a stimoli aspecifici, del tutto analoghi a quelli a cui può essere esposto in ambito non lavorativo (es. sforzo fisico, aria freddo-umida). Nella tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche delle diverse forme di work-related asthma.

Pur con differenze dovute alla diversa tipologia degli studi epidemiologici condotti (studi trasversali, studi di coorte prospettici o retrospettivi, studi di popolazione), si ritiene oggi che circa il 25-30% degli asmatici abbia sintomi d'asma in qualche modo connessi con l'attività lavorativa e che la vera e propria asma professionale (immunologica e non-immunologica) costituisca circa il 10-15% di tutte le forme di asma dell'adulto (2).

Poiché la frequenza dell'asma nella popolazione generale è di circa il 5-7% e poiché l'AP è circa il 10-15% di tutte le forme di asma, in una popolazione lavorativa ci aspettiamo lo 0,7%-1% di lavoratori con questa tecnopatia. Vi sono tuttavia settori lavorativi nei quali la frequenza dell'AP è particolarmente elevata (tabella 2) e sia in Italia che in altre nazioni essa è oggi la malattia respiratoria professionale di più frequente riscontro ed indennizzo (nei paesi anglosassoni e negli USA costituisce il 26-28% del totale delle malattie respiratorie professionali).

La *diagnosi di asma professionale* si fa facendo dapprima diagnosi di asma (*fig. 1*) e poi accertando che la causa dello sviluppo della malattia è l'attività lavorativa (*fig. 2*).

Il sospetto che un individuo sia affetto da asma nasce dalla segnalazione dei sintomi tipici della malattia (sibilazione del respiro, tosse stizzosa, dispnea), ma è necessaria una conferma diagnostica funzionale respiratoria. L'individuazione della relazione causale dell'asma con l'attività lavorativa si basa sullo studio dell'ambiente di lavoro e sulla documentazione del rapporto dei sintomi e delle alterazioni funzionali respiratorie con il lavoro (c.d. test arresto-ripresa). Difficoltà possono sorgere, in particolare per quelle asme professionali da sostanze chimiche che determinano l'insorgenza dei sintomi a distanza di ore e non durante il turno lavorativo (evenienza non infrequente) o nel caso che alla sensibilizzazione professionale si associno allergie extralavorative.

Il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) può essere un modo semplice di obiettivare le variazioni del flusso aereo; ha però dei limiti: ci dice che c'è una relazione tra lavoro ed asma, ma non è in grado di individuare il preciso agente eziologico della malattia; inoltre, non venendo effettuato in presenza del medico, è un test di cui è impossibile valutare la correttezza della tecnica di esecuzione ed i cui risultati, quindi, possono essere di difficile interpretazione. I tests allergologici cutanei o sierici possono dimostrare una sensibilizzazione dell'organismo ad una sostanza, ma s'è già detto che l'asma professionale può anche essere di origine non-immunologica; non è inoltre sempre possibile eseguirli, poiché non esistono estratti per tutte le sostanze lavorative (in particolare per le sostanze chimiche) e non è sempre nota la loro sensibilità e specificità.

Lo studio della reattività bronchiale specifica attraverso l'effettuazione dei test di broncostimolazione specifica professionali (TPBs) è a tutt'oggi il «gold standard» diagnostico dell'asma occupazionale immunologica e, nel caso del sospetto di asma occupazionale da sostanze chimiche, è spesso l'unico modo per evidenziare, indagare e documentare la patologia. I TPBs consistono nel far inalare al paziente quantità controllate (a concentrazioni che devono essere inferiori a quelle capaci di dare irritazione primaria delle vie aeree) della sostanza in uso lavorativo sospettata di essere responsabile dell'asma e nella registrazione per un congruo numero di ore (in genere non meno di 6-8 ore) delle modifiche cliniche e funzionali respiratorie indotte. Per la complessità e la potenziale pericolosità per il paziente devono essere eseguiti in ambienti specialistici, in cui siano presenti competenze tipo igienistico-industriale e mediche per l'effettuazione dell'esposizione in cabina, della misurazione dello stimolo, del controllo della risposta asmatica.

▼ **L'utilità della diagnosi precoce dell'asma professionale**

Una delle acquisizioni emerse con maggior evidenza nell'ambito della Medicina del Lavoro è che la diagnosi precoce ha una fondamentale importanza sull'evoluzione dell'AP in termini di gravità e prognosi, condiziona le conseguenze sociali ed economiche della malattia e incide sulla prevenzione del singolo e del gruppo dei lavoratori.

Riguardo *all'importanza della precocità della diagnosi sull'evoluzione clinica*, numerosi studi hanno evidenziato che la persistenza dell'esposizione all'agente eziologico dopo l'insorgenza dei sintomi di malattia è responsabile di un rapido aggravamento del quadro clinico. Ciò è stato dimostrato da tempo e per numerose sostanze (3). Anche i risultati di uno studio da noi condotto ormai molti anni fa su un gruppo di sessanta asmatici da toluendiisocianato (17 dei quali avevano continuato la stessa attività lavorativa, mentre 43 si erano tolti dall'esposizione) hanno documentato che in soli cinque anni il gruppo dei pazienti rimasti esposti era significativamente peggiorato in termini di intensità dei sintomi respiratori, di necessità del ricorso alla terapia farmacologica, di gravità della ostruzione delle vie aeree e della reattività bronchiale aspecifica, cosicché mentre i 2 gruppi al momento della diagnosi non differivano significativamente fra loro per questi parametri, dopo soli cinque anni il gruppo degli esposti era in condizioni consistentemente peggiori rispetto a coloro che si erano tolti dal rischio (4).

Se ciò poteva, tutto sommato, essere atteso, quello che invece è sorprendentemente emerso dai risultati degli studi di *follow-up* degli asmatici professionali

è che la cessazione dell'esposizione all'agente causale ottiene un miglioramento della malattia solo in una parte dei soggetti ammalati, non in tutti. Si potrebbe dunque dire che l'allontanamento dal rischio dopo che la malattia è insorta è condizione necessaria, ma non in tutti sufficiente, per un'evoluzione favorevole.

Ciò è stato dimostrato dapprima per l'AP causata dagli isocianati, che in passato è stata l'AP di maggior riscontro nel mondo, per la quale si è visto che una quota variabile dal 20 all'80% dei lavoratori migliora al cessare dell'esposizione (mediamente il 52%). E quindi è stato documentato anche per altre sostanze chimiche, dalla colofonia (resina impiegata come Flussante di saldature) al cobalto, al lattice, ad alcune anidridi. Complessivamente questi studi di follow-up hanno riguardato oltre 650 soggetti ammalati ed il miglioramento è stato constatato in circa la metà di essi (3).

Vi è quindi un'altra metà dei pazienti che mantiene l'asma almeno con la stessa gravità che al momento della diagnosi, nonostante il cessare dello stimolo causa della malattia. Ovviamente si è cercato di individuare quali fattori siano in gioco in questa mancata evoluzione favorevole: l'età d'insorgenza, il fumo e l'atopia non sembrano costituire un fattore critico nell'evoluzione; secondo alcune indagini possono avere importanza la gravità della malattia al momento della diagnosi (giudicata in base all'intensità dei sintomi, al grado di ostruzione bronchiale ed al grado di iperreattività bronchiale aspecifica) e l'elevato titolo di IgE specifiche alla diagnosi in caso di asma allergica IgE mediata; un numero elevato di studi documentano però concordemente che il determinante principale è il tempo per il quale si è continuato a lavorare dopo l'insorgenza della malattia asmatica. Ciò è stato dimostrato in particolare per l'asma da isocianati, a cui anche noi abbiamo contribuito con un studio (5) nel quale abbiamo ripetuto a distanza di cinque anni dalla cessazione del rischio il test di provocazione bronchiale specifico in lavoratori asmatici per sensibilizzazione verso TDI trovando che la scomparsa della malattia è possibile solo in coloro che si erano tolti dal rischio entro pochi mesi dall'insorgenza dei sintomi (tabella 3). Si può quindi concludere che quanto più è precoce la diagnosi dell'AP e rapido l'allontanamento dal rischio tanto migliore è la prognosi della malattia.

Una diagnosi precoce ha rilevanza anche *sulla qualità di vita dei pazienti* con asma occupazionale. Analogamente all'asma non professionale, anche in quella occupazionale vi è una relazione inversa tra qualità di vita e gravità della patologia (che abbiamo già visto essere in relazione con il ritardo nella diagnosi) e, a parità di gravità, i soggetti con asma occupazionale hanno una qualità di vita peggiore di quelli con asma non professionale, per motivi sociali ed economici.

Le *conseguenze sociali ed economiche* della malattia sono rilevanti: quasi il 30% dei pazienti a distanza di tre anni dalla diagnosi risulta estromesso dal mondo del lavoro, in via definitiva o temporanea, ma comunque prolungatamente. Per coloro che restano nel mondo del lavoro le ripercussioni economiche sono pesanti, in particolare se si cambia lavoro, concretizzandosi in una decurtazione del reddito, in una rallentata progressione di carriera, in un aumento di spese per controlli e cure. Esse non sono compensate in oltre la metà dei casi da un'eventuale rendita medico-legale dell'istituto assicuratore, che per altro non tutti ottengono.

Secondo uno studio della prof.ssa Moscato di Pavia del 1999 (6), un soggetto con AP che cambia lavoro subiva una decurtazione di stipendio di circa 6 milioni di lire annue (valore del 1999), diminuendo da 21,5 a 15,5 milioni l'anno, mentre la rendita corrisposta dall'INAIL per AP variava da un minimo di 820.000 ad un massimo di 6 milioni di lire annue.

Quali sono le condizioni che portano un lavoratore con AP a decidere di continuare a svolgere lo stesso lavoro che pure lo fa star male e quali invece a decidere di cambiare settore lavorativo?

Sono soprattutto fattori socioeconomici, come risulta da uno studio di Ameille (7) su 200 soggetti: avere una famiglia a carico, essersi specializzati in una mansione ed esercitarla da tempo, avere un basso livello di scolarità ostacolano la decisione di lasciare il lavoro a rischio, mentre l'essere occupati in una ditta di piccole dimensioni, essere giovani e poter usufruire di un indennizzo medico-legale, seppur parzialmente compensativo della riduzione del reddito che la malattia comporta, facilitano la decisione di cambiare azienda. Si assiste quindi ad un conflitto tra salute e necessità di introito di denaro che riflette il contrasto tra salute e lavoro a rischio.

Una diagnosi tempestiva può essere utile anche *per una corretta terapia farmacologica*. È stato infatti rilevato che 3/4 dei pazienti con AP hanno una gravità della malattia che richiederebbe una terapia di fondo (e non solamente del broncospasmo) secondo le linee guida internazionali del trattamento della malattia asmatica, ma solo 1/4 la riceve e complessivamente il 77% dei casi è sottotrattato. Una terapia adeguata è in grado per altro, se instaurata per tempo, di far regredire la malattia verso livelli di minor severità.

E infine una diagnosi tempestiva è utile *per la prevenzione*, non soltanto a favore del singolo individuo ammalato, ma anche per i suoi compagni esposti allo stesso rischio.

Per il lavoratore già divenuto asmatico abbiamo già messo in evidenza l'importanza dell'allontanamento precoce dal rischio per prevenire l'aggravamento. Per

il gruppo dei lavoratori a rischio analogo, l'individuazione della capacità asmogena di una sostanza diviene elemento da cui partire per la riduzione del rischio ambientale e per sorvegliare le condizioni di salute del gruppo.

Per numerose sostanze infatti è stato accertato, sia con studi sperimentali su animali che con indagini condotte sull'uomo, che vi è una relazione diretta tra concentrazioni ambientali di una sostanza asmogena e frequenza dell'asma indotta (2). In animali da laboratorio ad esempio si è visto che l'inalazione di dosi crescenti di isocianati o di enzimi biologici (subtilisina) determina un aumento del numero di animali che si sensibilizzano. Studi su gruppi di panettieri (8) hanno evidenziato frequenze diverse di AP in relazione a livelli differenti di inquinamento ambientale di farina di frumento e, allo stesso modo, frequenze differenti di asma sono state riscontrate in verniciatori in relazione all'entità della dispersione atmosferica di isocianati (9).

Per queste stesse sostanze ed anche per altre (il lattice ad esempio) è stato anche verificato il beneficio della riduzione dell'inquinamento in termini di riduzione di nuovi casi di asma (10). Per alcune (poche) sostanze si è addirittura accertato che il rispetto di valori soglia di inquinamento consentirebbe a soggetti già sensibilizzati di continuare a lavorare senza più manifestazione di sintomi. La sorveglianza sanitaria periodica di gruppi di lavoratori esposti a sostanze note come asmogene o allergizzanti si attua con la rilevazione seriatata nel tempo dei sintomi, l'effettuazione ripetuta di prove respiratorie e, se disponibili, tests allergologici. È quindi un'attività che comporta dispendio di risorse in termini di tempo e danaro, ma è stato dimostrato che, riducendo il tempo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi e le successive misure di prevenzione, essa ha come risultato una minor severità della malattia ed un minor ricorso a ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni (11). Riduce anche la frequenza dell'insorgenza di nuovi casi di malattia, poiché consente di individuare in fase preclinica i soggetti che si sono sensibilizzati alla sostanza senza ancora avere sviluppato i sintomi della malattia (12).

Da quanto detto emerge chiaramente che l'AP pone problemi di diagnosi, gestione e prevenzione non semplici, alla soluzione dei quali possono portare un contributo professionisti diversi, ognuno con un ruolo specifico:

- il medico di medicina generale è spesso il primo filtro per porre il sospetto della malattia, è protagonista nell'istituzione della terapia e nel suo monitoraggio, è il riferimento naturale del paziente nelle riacutizzazioni;
- il medico del lavoro e il medico competente hanno conoscenze utili per individuare la relazione della malattia con il lavoro, per indirizzare l'indagine eziologica, per migliorare le condizioni dell'esposizione lavorativa, per preveni-

re le riacutizzazioni dell'asma nel lavoratore ammalato, per individuare la collocazione lavorativa più consona alle sue condizioni, per ottemperare agli obblighi medico-legali;

– lo specialista pneumologo o allergologo è importante per la valutazione funzionale e la stadiazione della malattia, per la soluzione di particolari aspetti diagnostici o terapeutici, per l'educazione del paziente ad una corretta attuazione della terapia;

– il medico legale è fondamentale per una giusta considerazione del danno derivante dalla malattia al fine di una corretta valorizzazione anche economica, che aiuti il lavoratore a cambiare, se necessario, settore lavorativo per sottrarsi al rischio specifico.

Non di rado è mancato finora un adeguato rapporto tra questi professionisti, con pesanti, negative ripercussioni per il paziente, sia in termini di diagnosi ritardata che di mancata terapia e di prevenzione. E quindi in questa direzione che occorre operare.

■ Bibliografia

- 1) Vandenplas O., Malo J.L., «Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach», *Eur Respir J.* 2003; 21: 706-712.
- 2) Gautrin D., Newmann-Taylor A.J., Nordman H. *et al.*, «Controversies in epidemiology of occupational asthma», *Eur Respir J.* 2003; 22: 551-559.
- 3) Vandenplas O., Toren K., Blanc P.D., «Health and socioeconomic impact of work-related asthma», *Eur Respir J.* 2003; 22: 689-697.
- 4) Pisati G, Baruffini A., Zedda S., «Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure», *Br J Ind Med* 1993; 50: 60-64.
- 5) Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F. *et al.*, «Rechallenging subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure», *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80. 298-305.
- 6) Moscato G., Dellabianca A., Perfetti L. *et al.*, «Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socio-economic outcome after diagnosis», *Chest* 1999; 115: 249-256.
- 7) Ameille J., Pairon J.C., Bayeux M.C. *et al.*, «Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study», *Eur Respir J.* 1997; 10: 55-58.
- 8) Cullinan P., Cook A., Gordon S. *et al.*, «Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of

flour-exposed workers; a case-control analysis», *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 97-103.

- 9) Meredith S, Bugler J Deal K *et al.*, «Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study», *Occup Environ Med* 2000; 57: 830-6.
- 10) Baur X., Chen Z., Liebers V., «Exposure/response relationships of occupational inhalative allergens», *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 537-544.
- 11) Tarlo S., Liss G., «Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis and effects of medical surveillance measures», *Appl. Occup Environ Hyg* 2002, 17: 902-908.
- 12) Allmers H., Schmengler J., Eubanks K. *et al.*, «Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention», *J. Allergy Clin Immunol* 2002, 110: 318-323.

Tabella 1: Caratteristiche delle principali forme di asma correlata all'attività lavorativa: asma professionale immunologica, asma professionale da irritanti e asma aggravata dal lavoro

	Asma occupazionale		Asma aggravata dal lavoro
	Immunologica	Da irritanti (RADS)	
Relazione con il lavoro	Sì (Arresto-ripresa dei sintomi)	Sì (Sintomi persistenti per almeno 3 mesi)	Sì (Asma preesistente - al lavoro che peggiora sul lavoro)
	Presenza di sensibilizzanti	Presenza di irritanti	Presenza di stimoli aspecifici asmogeni (sforzo fisico, aria fredda, fumi, vapori, nebbie)
	Periodo di latenza tra inizio esposizione ed esordio sintomi	Non periodo di latenza; esordio dopo esposizione a forti quantità di irritante	Non periodo di latenza
Caratteristiche cliniche	Sintomi d'asma Limitazione al flusso aereo reversibile	Sintomi d'asma Limitazione al flusso aereo reversibile	Sintomi d'asma Limitazione al flusso aereo reversibile
Meccanismo patogenetico	IgE mediato per sostanze ad alto P.M.; IgE e non IgE mediato per sostanze a basso P.M.	Tossico diretto sulle vie aeree	Aspecifico
Metodi di diagnosi	PEF peggiora nei giorni lavorativi	PEF non varia nei giorni lavorativi	PEF peggiora nei giorni lavorativi
	Test di provocazione bronchiale specifico positivo verso la sostanza sensibilizzante	Test di provocazione bronchiale specifico negativo	Test di provocazione bronchiale specifico negativo verso le sostanze sensibilizzanti presenti eventualmente nell'a.d.l.
	Test allergologico positivo (se fattibile)	Test allergologico negativo (se fattibile)	Test allergologico negativo (se fattibile) verso le sostanze sensibilizzanti eventualmente presenti nell'a.d.l.
		Relazione temporale tra forte esposizione ed esordio dell'asma	

Tabella 2: Prevalenza dell'asma professionale in alcuni settori lavorativi

Raffinazione del platino: 14-26%	Industria dei detersivi biologici: 18%
Panettieri: 7-16.5%	Parrucchieri (persolfati): 15%
Industria del legno: 4-13.5%	Fusione alluminio: 11%
Verniciatura mobili (TDI): 4.8-10%	Lavoraz. metalli duri (cobalto): 6%
Operatori sanitari (lattice): 4%	

Tabella 3: Caratteristiche alla diagnosi di 25 lavoratori non atopici con asma da TDI, in funzione dell'evoluzione della malattia, valutata 58 ± 7 mesi dopo la cessazione dell'esposizione a rischio, clinicamente e con ripetizione del test di provocazione specifico con TDI (media ± SD o n. dei soggetti e %) (da G. Pisati, referenza bibliografica n. 5)

	Ancora ipersensibili a TDI e sintomatici (n = 7)	Non più ipersensibili a TDI	
		Ancora sintomatici (n = 8)	Non più sintomatici (n = 10)
Età (anni)	34.3 ± 10.5	32.3 ± 12.9	34.5 ± 12.6
Fumatori	0	1 (12.5%)	4 (40%)
Durata dell'esposizione a TDI prima dell'insorgenza dei sintomi d'asma (anni)	9 ± 8.6	8.5 ± 8.3	10.5 ± 8
Durata dell'esposizione a TDI dopo l'insorgenza dei sintomi d'asma (anni)	4 ± 1.6*	2.1 ± 0.8*	0.6 ± 0.3*
Punteggio di gravità dei sintomi	2.1 ± 0.9	1.7 ± 0.5	2.1 ± 0.7
Punteggio d'intensità di terapia	1.6 ± 0.8	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.8
IgE (U/ml)a	56.5 (52.3)	63 (71.1)	61.9 (14.7)
VC (% predetto)	105 ± 9.6	100 ± 10.9	102.9 ± 16.1
FEV1 (% predetto)	100.5 ± 13	97.9 ± 18	107.8 ± 17
PD20 metacolina (mcg) (media geometrica e SEM)	349 (233)	541.6 (119.4)	790 (272)
Tipo di reazione asmatica indotta dal TDI			
Immediata isolata	0	1 (12.5%)	2 (20%)
Immediata e prolungata	1 (14.3%)	1 (12.5%)	3 (30%)
Dual	4 (57.1%)	1 (12.5%)	1 (10%)
Progressiva	0	2 (25%)	0
Ritardata	2 (28.6%)	3 (37.5%)	4 (40%)
% di Caduta del FEV1 indotta dal TDI	40.7 ± 16.4	32.2 ± 9	40 ± 14.8

*p < 0.001 (Kruskal-Wallis-test)

Figura 1: Diagnosi funzionale di asma

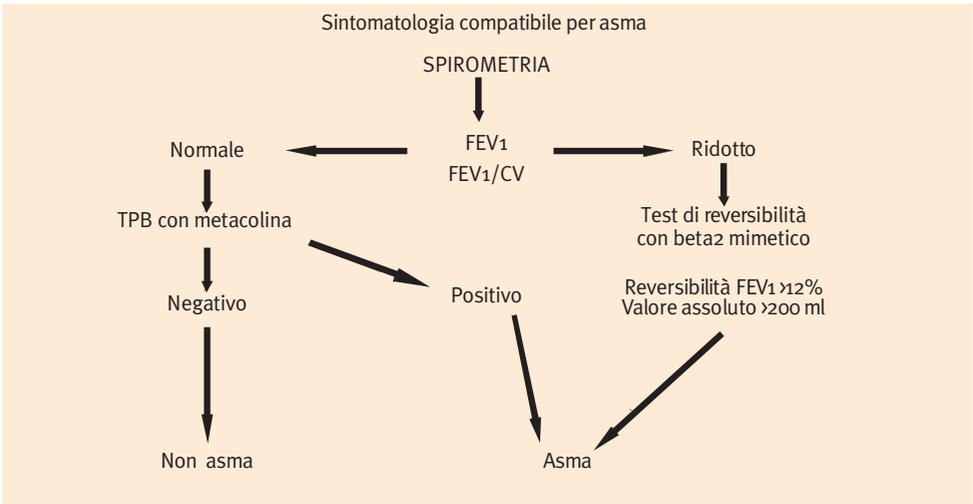
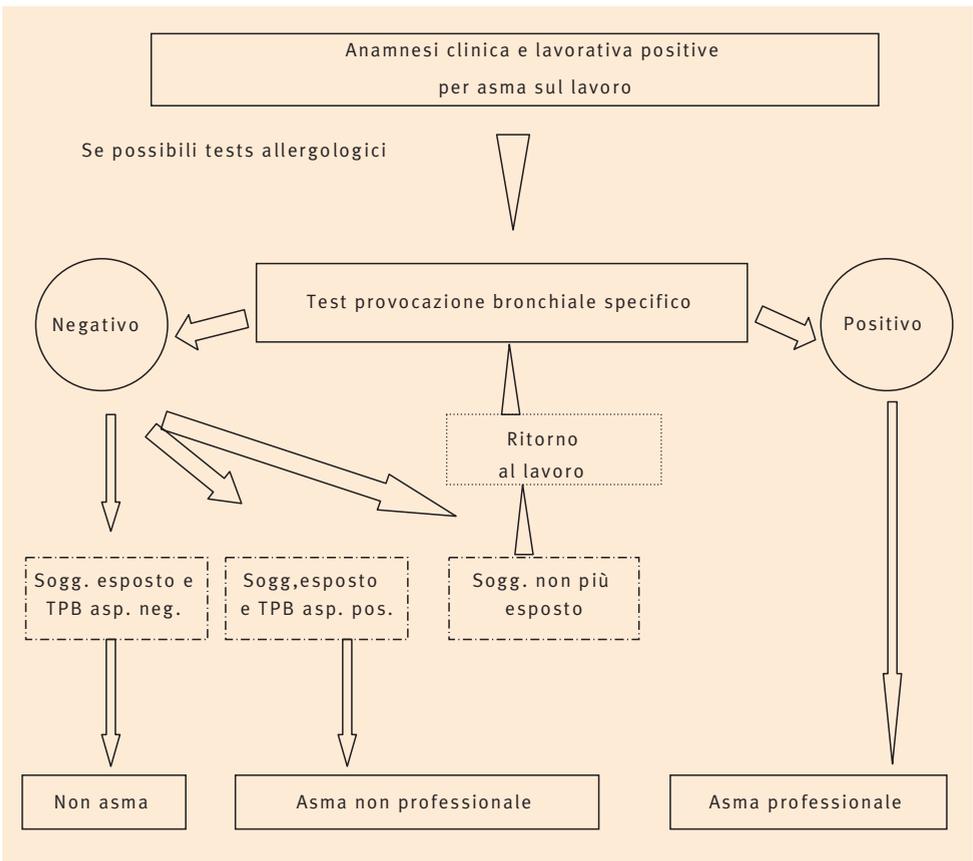


Figura 2: Diagnosi dell'asma professionale



Le broncopneumopatie cronico-ostruttive occupazionali: sottostima e diagnosi eziologica

di **Stefano Porru, Beatrice Tonozi, Gloria Plebani, Angela Carta, Donatella Placidi ***

▼ 1. Premessa

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia di *notevole e crescente interesse in ambito nazionale ed internazionale*, in particolare per gli aspetti relativi a patogenesi, fisiopatologia e clinica, diagnosi, prognosi, terapia e prevenzione, sia per gli ambienti di vita che di lavoro. La sua elevata frequenza, il declino funzionale ed irreversibile e la disabilità associati, la comorbilità (ad esempio, infezioni, cardiopatie, neoplasie), rendono ragione di un significativo impatto socio-assistenziale, individuale e collettivo, con notevoli costi diretti ed indiretti, sanitari e non, per individuo e società.

Diversamente da altre patologie croniche dell'apparato respiratorio, la BPCO non ha registrato una diminuzione negli ultimi anni bensì un incremento, più netto nella popolazione femminile rispetto alla maschile, con notevoli variazioni geografiche della prevalenza della patologia.

I dati epidemiologici mostrano come la BPCO abbia una larga diffusione, essendo, nei paesi ad alto reddito, la V causa di morte e la VII causa di disabilità; la sua prevalenza ed incidenza, ritenute sottostimate, verosimilmente aumenteranno nei prossimi anni. Secondo l'OMS, nel mondo la BPCO diventerà la III causa di morte e la V causa di disabilità nel 2020 (WHO, 2006).

Studi epidemiologici europei mostrano che il 4-6% della popolazione generale adulta è affetta da BPCO clinicamente rilevante, contro il 10-14% degli Stati Uniti, di cui il 6% non fumatori. In Italia è stato stimato che vi

* Sezione di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata, Università degli Studi di Brescia.

sia una prevalenza complessiva pari a 11% (popolazione di età superiore a 25 anni), 29% considerando soggetti di età superiore a 46 anni con BPCO in stadio GOLD \geq I, che vi siano 4 milioni di persone affette da BPCO, 130.000 ricoveri all'anno per tale patologia e che 18.000 persone all'anno ne muoiano (133 milioni nel mondo); la mortalità per BPCO è 2-3 volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine, ma è in aumento anche tra le femmine (Viegi e coll., 2001; Halbert e coll., 2003; Faustini e coll., 2007).

La prevalenza di BPCO incrementa con l'età e per persone con età superiore a 40 anni supera il 10%, secondo alcune stime, più del 50% se si considerano soggetti di sesso maschile fumatori di età superiore a sessanta anni (Braman, 2006). Alcuni autori stimano una sottodiagnosi pari al 50%, attribuibile alla tendenza a sottostimare i sintomi di bronchite; d'altro canto, è possibile anche una sovrastima dovuta alla diffusione del termine bronchite ad indicare anche condizioni non strettamente assimilabili alla broncopneumopatia cronica ostruttiva (Cristiani, 2005). Nel Third National Health and Nutrition Examination Survey, la stima della prevalenza della BPCO è stata basata su inchieste, esame obiettivo e prove di funzionalità respiratoria; usando la definizione GOLD, è stato stimato che il 13,9% della popolazione adulta è affetta da BPCO negli USA (Mannino e Buist, 2007, Mannino e Braman, 2007). In Italia è stata verificata una sottodiagnosi della BPCO, rispetto alle diagnosi formulate attraverso questionari standardizzati negli studi epidemiologici (Viegi e coll., 2001; Boggia e coll., 2008)

Le linee guida inglesi stimano che i 900.000 soggetti con BPCO già diagnosticata nel Regno Unito nel 1999 rappresentano solo la metà di coloro che in realtà sono affetti dalla patologia, con particolare prevalenza della sottodiagnosi nei soggetti di età inferiore a 50 anni (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004). Infatti la BPCO appare un problema non trascurabile fin dall'età relativamente giovane. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il 10% di soggetti tra 20 e 44 anni presenta bronchite cronica e il 3,6% BPCO (GOLD, 2007). L'OMS ha valutato mortalità e morbilità mondiale derivanti da specifici rischi professionali; sono stati stimati, nel mondo, circa 320.000 morti per BPCO (rispetto, ad esempio, a 30.000 per pneumoconiosi e 38.000 per asma bronchiale) e 3,7 milioni di DALY (disability-adjusted life years; unità di misura che indica gli anni di vita persi a causa di una morte prematura e gli anni di produttività persi a causa di una disabilità) per BPCO (rispetto a 1,3 milioni per pneumoconiosi e 1,6 per asma bronchiale) attribuibili all'attività lavorativa. Nel complesso sono 12.000.000 i DALY/anno persi per BPCO (Fingerhut, 2006).

Di interesse e rilievo specifico per la Medicina del Lavoro è non solo il fatto che l'evidenza scientifica dimostra un ruolo indipendente dell'esposizione occupa-

zionale a certe polveri, fumi, gas e vapori nella genesi della BPCO, sia nei fumatori che nei non fumatori, con un significativo rischio attribuibile e con talora effetti additivi e moltiplicativi del fumo di tabacco con l'esposizione occupazionale, ma anche la condizione che una parte significativa dei pazienti affetti da BPCO sia ancora in età lavorativa e la disabilità che ne risulta possa incidere significativamente nella capacità di lavoro (Meldrum e coll., 2005; Cristiani, 2005; Balmes, 2005).

Come per molte malattie di carattere cronico-degenerativo correlate al lavoro, anche la BPCO soffre di un limitato/mancato riconoscimento clinico-etiologicalo e di una limitata/mancata notifica ai registri/enti pubblici deputati alla raccolta delle segnalazioni di BPCO, e di un insufficiente trattamento, per numerose ed articolate ragioni già evidenziate in letteratura ed in altri nostri precedenti contributi (Tinkelman e coll., 2006; Bosquet e coll., 2007; Chan-Yeung e Becklake, 2007; Porru e coll., 2007 e 2008). Gli attuali sistemi di rilevazione e di valutazione evidenziano poi chiaramente discrepanze tra stime epidemiologiche e dati ufficiali disponibili dai vari enti e la sostanziale mancanza di stime italiane affidabili circa le BPCO di origine occupazionale (INAIL, 2006, Campo e coll., 2007).

Per le rilevanti conseguenze sul piano epidemiologico (stime accurate, *clusters*, eventi sentinella), per la sanità pubblica (allocazione risorse, interventi nei luoghi di lavoro), per i provvedimenti individuali (clinici, lavorativi), per gli aspetti medico-legali ed assicurativi (riconoscimento equo indennizzo e responsabilità), per l'approfondimento scientifico-culturale, per il ruolo didattico, nonché per il rilievo etico-deontologico in particolare per il medico del lavoro, riteniamo fondamentale fornire un contributo culturale ed operativo sul tema della diagnosi clinica ed *etiologica* della BPCO, nonché individuare e suggerire percorsi al fine di correggere la tendenza alla sottodiagnosi ed alla sottonotifica, anche per la BPCO, nel pieno rispetto delle competenze e delle metodologie della Medicina del Lavoro e tenendo conto delle nuove disposizioni legislative in tema di denuncia di malattia professionale.

▼ 2. Aspetti clinici e diagnostici della broncopneumopatia cronica ostruttiva

■ 2.1. Bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva

Il termine bronchite cronica, che definisce un'affezione infiammatoria delle vie aeree, è stato introdotto per la prima volta nella letteratura scientifica agli inizi del 1800 (Braman, 2006). Circa cinquanta anni fa il British Medical Research

Council ha proposto un definizione «comune» attraverso l'utilizzo sistematico di un famoso questionario per la rilevazione dei sintomi respiratori, secondo la quale la bronchite cronica venne definita come una patologia bronchiale caratterizzata da tosse ed espettorazione che si manifestano per almeno tre mesi all'anno e per almeno due anni consecutivi, quando sono escluse altre cause respiratorie o cardiache per tale sintomatologia. Nel 1986, l'American Thoracic Society ha riconosciuto che bronchite cronica ed enfisema costituiscono le due principali componenti della broncopneumopatia cronica ostruttiva e da allora il termine BPCO è utilizzato per indicare entrambe le diagnosi (ATS, 2003). Nel 1998 un comitato di esperti dello statunitense National Heart, Lung, Blood Institute e dell'OMS, ha avviato il Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della BPCO («Global initiative for chronic obstructive lung disease», GOLD). Gli obiettivi principali del progetto GOLD sono l'aumento della consapevolezza nei confronti della malattia di operatori sanitari, istituzioni e popolazione generale e la riduzione della morbilità e mortalità ad essa imputabili, attraverso il miglioramento della diagnosi ai fini terapeutici e preventivi e la stimolazione della ricerca scientifica sull'argomento (GOLD, 2007).

Nel 2001 è stato per la prima volta pubblicato un *Consensus Report* del GOLD. Tale documento ha fornito una definizione di BPCO che, differentemente dai precedenti documenti di Consenso, non è basata sulla presenza di sintomatologia o di enfisema, ma sulla funzionalità respiratoria.

In base alle linee guida GOLD, la BPCO è caratterizzata da ostruzione bronchiale non completamente reversibile, che viene classificata in quattro categorie per finalità diagnostiche, terapeutiche e preventive (tabella 1). La limitazione al flusso aereo caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) ed in parte dalla distruzione del parenchima polmonare (enfisema). È da sottolineare che fino al 2006 le linee guida hanno inserito in uno stadio «zero» l'occorrenza di tosse ed espettorazione, in assenza di ostruzione bronchiale evidenziabile con le prove di funzionalità respiratoria, senza utilizzare il termine «bronchite cronica». Nell'ultima revisione (GOLD, 2007), è stato eliminato lo stadio «zero», considerando che tosse ed espettorazione sono sintomi comuni ad ogni stadio. Per tale ragione, l'uso della definizione tradizionale di bronchite cronica come tosse ed escreato che si manifestano pressoché continuativamente per almeno tre mesi all'anno e per almeno due anni consecutivi rimane comunque appropriata.

In sintesi, la formulazione di una diagnosi clinica di BPCO presuppone un giu-

dizio clinico basato su dati anamnestici e derivanti dall'esame obiettivo, è confermata dal rilievo di broncoostruzione alla spirometria ed implica un'attenta diagnosi differenziale con altre condizioni dell'apparato respiratorio con sintomi e segni simili. Queste tematiche, qui di seguito discusse con maggiore dettaglio, rappresentano elementi fondamentali per limitare la sottodiagnosi della patologia. Tuttavia, nella pratica quotidiana del medico del lavoro, si osserva che questi criteri diagnostici sono molto spesso non osservati.

■ 2.2. Il ruolo della spirometria

La definizione di BPCO («limitazione cronica del flusso aereo») e le modalità di classificazione della gravità della malattia secondo GOLD, richiamano l'attenzione sulla spirometria, che rappresenta il test di funzionalità polmonare più diffuso e riproducibile, critico per la formulazione della diagnosi. È da sottolineare che la misurazione del solo picco di flusso espiratorio (PEF) può condurre ad una notevole sottostima della reale gravità della ostruzione bronchiale.

Le linee guida nazionali inglesi evidenziano come la diagnosi di BPCO debba essere sempre tenuta in considerazione in soggetti di età superiore a 35 anni, con almeno un fattore di rischio e che lamentano dispnea, tosse, espettorazione, frequenti bronchiti nella stagione invernale. Pertanto raccomandano che in questi pazienti debba essere sempre ricercata la presenza di limitazione del flusso aereo attraverso l'effettuazione di una spirometria, che tutti i pazienti con BPCO effettuino spirometrie periodiche e che tutti i medici siano in grado di interpretarne i risultati. È peraltro chiaramente indicato che la spirometria deve essere effettuata da sanitari con specifico addestramento e continuo aggiornamento ed in servizi sottoposti ad appropriati controlli di qualità (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004; GOLD, 2007).

I parametri che più influenzano la diagnosi di BPCO sono il volume espiratorio forzato nel 1° secondo (VEMS) e la capacità vitale forzata (che può essere sostituita dalla capacità vitale lenta, se il paziente non riesce ad eseguire l'esame correttamente).

Dal momento che per definizione la BPCO è caratterizzata da «broncoostruzione non completamente reversibile», la ripetizione della spirometria dopo broncodilatazione farmacologica è stata raccomandata nelle linee guida GOLD. Altre linee guida, tra le quali quelle inglesi, dell'American Thoracic Society e della Società Europea Respiratoria (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004) non considerano fondamentale tale test per la diagnosi perché subisce notevoli variazioni intra ed inter-individuali, può essere effettuato con varie metodiche non standardizzabili, non aggiunge informazioni

rispetto alla combinazione dei dati clinico-anamnestici e della spirometria di base, mentre ne ribadiscono l'utilità per stabilire l'approccio terapeutico più appropriato nel singolo paziente.

■ 2.3. Il ruolo dei questionari anamnestici

In sintesi, le principali linee guida (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004; GOLD, 2007) riportano come sintomi frequenti nei soggetti affetti da BPCO

- dispnea da sforzo;
- tosse protratta;
- regolare produzione di espettorato;
- frequenti bronchiti nella stagione invernale.

La frequenza della dispnea ha condotto gli autori inglesi a suggerire una stadiazione sistematica nei pazienti affetti da BPCO di tale sintomo secondo una scala denominata «Medical Research Council Dyspnoea Scale» in cinque livelli (1: dispnea solo in caso di attività fisica intensa; 2: «fiato corto» in occasione di cammino veloce in piano o cammino in lieve salita; 3: rispetto a coetanei, rallentamento del cammino per evitare l'insorgenza di dispnea o, se il cammino è di pari velocità, necessità di fermarsi per riprendere fiato; 4: necessità di fermarsi a riprendere fiato dopo circa cento metri o dopo pochi minuti di cammino in piano; 5: dispnea tale da impedire di uscire di casa o che insorge durante l'attività di vestirsi o svestirsi) (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004).

Molti autori hanno osservato che l'utilizzo sistematico di questionari anamnestici standardizzati può aiutare nell'identificazione di soggetti da avviare al test spirometrico, migliorando così l'accuratezza della diagnosi di BPCO. Recentemente, un gruppo di autori provenienti da varie nazioni europee e USA ha validato un questionario basato sulla raccolta anamnestica di sintomi che, somministrato in soggetti con età superiore a quaranta anni, è in grado di identificare la BPCO con sensibilità pari a 72% e specificità del 83% (Tinkelman e coll., 2006). Le nove domande sono state selezionate sulla base di una revisione di letteratura scientifica, di un panel internazionale Delphi e di uno studio specifico: età, entità di fumo di tabacco, tosse più frequente rispetto agli ultimi anni, problemi di respirazione negli ultimi 3 anni che hanno costretto all'assenza dal lavoro, a non uscire o a rimanere a letto, ricovero ospedaliero per problemi respiratori, «fiato corto» più spesso rispetto agli ultimi anni, quantità media di escreato/die, progressione da raffreddore a bronchite, assunzione di terapia per il respiro.

■ 2.4. La diagnosi differenziale ed il giudizio prognostico

Nessun sintomo di BPCO è specifico ed altre patologie possono essere considerate in diagnosi differenziale: asma bronchiale, bronchiectasie, cardiopatia congestizia, carcinoma broncogeno, bronchiolite obliterante, displasia bronco-polmonare, tubercolosi. La possibilità che tali patologie coesistano con la BPCO è reale, soprattutto nei pazienti più anziani. Pertanto, oltre alla spirometria, in casi selezionati anche altre indagini strumentali o esami di laboratorio possono essere altrettanto utili per la formulazione della diagnosi. In particolare, le linee guida inglesi suggeriscono l'effettuazione in ogni caso di RX torace (per escludere altre patologie bronco-polmonari) ed esame emocromocitometrico (per l'identificazione di anemia o policitemia) e, in casi selezionati, monitoraggio del PEF (per escludere diagnosi di asma), dosaggio di alfa1antitripsina, diffusione alveolo-capillare del CO, TC del torace, ECG, ecocardiogramma, emogasanalisi, esame colturale dell'espettorato. Inoltre, è da ricordare il test del cammino (sei minuti), che unitamente al VEMS, all'indice di massa corporea e al grado di dispnea cronica permettono di calcolare il BODE index, che rappresenta un fattore prognostico di mortalità.

La più complessa diagnosi differenziale è spesso quella tra BPCO ed asma bronchiale. Le linee guida inglesi propongono un algoritmo diagnostico per la diagnosi differenziale tra BPCO e asma che include aspetti clinici (l'asma insorge più frequentemente nei soggetti con età inferiore a 35 anni, raramente è caratterizzata da tosse cronica produttiva, ha dispnea e sintomi con notevole variabilità intra-inter-giornaliera e dispnea e fischi più frequenti nelle ore notturne) e strumentali (risultato della spirometria post-broncodilatazione farmacologica o risultato di misurazioni seriali del PEF o spirometria dopo terapia steroidea per due settimane) (The National Collaboratin Centre for Chronic Conditions, 2004).

L'accertamento della gravità della BPCO integra la valutazione del grado di broncostruzione e disabilità, la frequenza delle riacutizzazioni e i seguenti fattori prognostici: VEMS, diffusione alveolo-capillare dei gas, dispnea, stato di salute generale, capacità di esercizio fisico, indice di massa corporea, pressione parziale di ossigeno arteriosa, cuore polmonare.

La BPCO frequentemente è associata ad altre malattie croniche, definite comorbilità, che hanno un importante effetto peggiorativo sulla prognosi del paziente. Tra queste possono essere annoverate insufficienza cardiaca cronica, coronaropatia e infarto miocardio, vasculopatia periferica, embolia polmonare, aritmie, neoplasia polmonare, sindrome metabolica, diabete mellito, osteoporosi, depressione. In genere all'insufficienza respiratoria è attribuibile 1/3 dei decessi tra i pazienti affetti da BPCO (GOLD, 2007).

▼ 3. I fattori di rischio

■ 3.1. I fattori di rischio extraoccupazionali

La BPCO è caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree causata dall'interazione tra fattori esogeni e predisposizione individuale.

La prevalenza, l'incidenza ed il tasso di mortalità della patologia aumentano con l'età e sono più alti nei soggetti di sesso maschile. In alcune popolazioni, in particolare per la bronchite cronica, è stata dimostrata un'associazione significativa con il basso stato socioeconomico. È stato anche suggerito un ruolo della scarsa nutrizione e di condizioni morbose che rendono più suscettibili alle infezioni (stress ossidativo, basso peso alla nascita, problemi nello sviluppo/accrecimento del polmone) (Pistelli e coll., 2003; GOLD 2007).

3.1.1. Il fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è la principale causa di BPCO. Circa il 30% dei fumatori di più di 10 pacchetti/anno con età superiore a 40 anni presenta limitazioni del flusso aereo e che circa il 40-50% dei fumatori sviluppa BPCO (GOLD, 2007). L'OMS stima che a livello mondiale il 36% dei casi di BPCO è attribuibile al fumo attivo (WHO, 2006). Nelle nazioni sviluppate, il fumo di tabacco è responsabile dell'85-90% dei casi di BPCO e che il 73% della mortalità per BPCO e fumo-correlata, con incremento proporzionale al numero di sigarette fumate (Mannino e Buist, 2007). Infatti, studi longitudinali hanno dimostrato un'associazione dose-risposta significativa tra fumo di tabacco attivo e alterazione della funzione respiratoria. L'età di inizio dell'abitudine fumatoria, il totale dei pacchetti/anno fumati e il fumo corrente sono fattori predittivi di mortalità per BPCO. Il fumo di sigari o tabacco da pipa è stato correlato ad un incremento di incidenza di BPCO anche in soggetti che non fumano sigarette. Non è ancora stato del tutto chiarito il ruolo patogenetico dei vari componenti del fumo (GOLD, 2007).

3.1.2. Altri fattori extraoccupazionali

Alcune ricerche epidemiologiche hanno dimostrato un ruolo del fumo passivo negli ambienti di vita; tale rischio è stato dimostrato per esposizione in età fetale e pediatrica ma non confermato per l'età adulta (Mayer e Newman, 2001). Nei paesi in via di sviluppo fino a 22% dei casi di BPCO è attribuibile all'esposizione a fumi derivanti dalla cottura di cibi (WHO, 2006). Ricerche che hanno paragonato la popolazione di zone urbane con quella di zone rurali hanno riscontrato un'incrementata frequenza di sintomi respiratori e di alterazione

della funzionalità respiratoria; tali risultati devono però essere ulteriormente confermati. Alcuni autori stimano che l'inquinamento dell'aria urbana può causare l'1% di casi di BPCO in paesi con alto tenore di vita (Mannino e Buist, 2007). Molti autori affermano che l'inquinamento dell'ambiente di vita, così come il fumo passivo, possa agire indirettamente condizionando un maggior numero di affezioni respiratorie infantili (WHO, 2006).

Tra i fattori individuali genetici più rilevanti per la BPCO vi è la mutazione omozigotica del locus Z che porta alla deficienza di alfa1 antitripsina (AAT), un enzima inibitore di una proteasi plasmatica (elastasi) che è stato ipotizzato eserciti un ruolo fondamentale nella genesi dell'enfisema. È stato stimato che tale deficienza ereditaria sia all'origine di 1-3% dei casi di BPCO (Mannino e Buist, 2007). Soggetti fumatori e portatori della deficienza di AAT tendono a sviluppare un'alterazione della funzionalità respiratoria più accentuata e più precocemente rispetto ai non fumatori. D'altro canto, l'osservazione che non tutti i soggetti con deficit di AAT sviluppano BPCO e che molti fumatori conservano valori di funzionalità respiratoria nei limiti di norma, ha suggerito che altri fattori genetici possono condizionare una differente suscettibilità individuale di sviluppare BPCO. Le ricerche più recenti, condotte in gruppi familiari con elevata prevalenza della malattia, in soggetti con manifestazione precoce (età inferiore a 50 anni) e nella popolazione generale, sono indirizzate all'identificazione di tali fattori genetici e alla loro interazione con i determinanti ambientali. Tali studi incrementeranno anche le conoscenze - finora piuttosto contenute - sulla patogenesi della BPCO (Mayer e Newman, 2001; Sandford e Silverman, 2002; Silverman, 2002).

■ 3.2. I fattori di rischio occupazionali

La letteratura scientifica che riguarda i fattori di rischio occupazionali di BPCO e di bronchite cronica è molto vasta. È principalmente costituita da indagini condotte in specifici settori industriali ed include studi di coorte, caso-controllo, trasversali (Becklake, 1989; Hendrick, 1996; Garshick e coll., 1996; Viegi e coll., 2001). Nel complesso, un'esposizione prolungata a fumi, sostanze chimiche e polveri nei luoghi di lavoro è stata associata ad incremento di BPCO. Alcuni autori hanno scritto di «effetto BPCO occupazionale» in relazione all'esposizione a polveri, agenti nocivi/vapori e fumi, in quanto, anche dopo correzione per fumo di tabacco e altri fattori di confondimento, permane l'eccesso di BPCO tra gli esposti (Meldrum e coll., 2005). Alcuni studi di popolazione condotti in Europa e negli Stati Uniti hanno consentito di identificare occupazioni potenzialmente a maggior rischio e di stimare l'impatto complessivo

di tale fattore (tabella 2) (Post e coll., 1994; Tuchsén e coll., 2000; Zock e coll., 2001, Hnizdo e coll., 2002; Balmes, 2002 e 2005, Mastrangelo e coll., 2003; Sezer e coll., 2005; Boschetto e coll., 2006).

Occorre poi ricordare l'impatto della patologia sulle capacità lavorative. In un recente studio inglese è riportato che il 24% dei soggetti affetti da BPCO ha dovuto interrompere le attività lavorative e che il 9% ha limitazioni (Meldrum e coll., 2005).

3.2.1. Studi di popolazione e la frazione di BPCO attribuibile a fattori di rischio occupazionali

L'ampia analisi di popolazione effettuata negli USA (studio NHANES III) (circa 10.000 adulti di età compresa tra 30 e 75 anni, con test spirometrici) ha stimato una frazione di BPCO attribuibile all'occupazione pari a 19,2% nel complesso (22,2% tra i soggetti caucasici), raggiungendo il 31,1% tra i non fumatori (Hnizdo e coll., 2002 e 2004). Tali stime sono simili a quelle pubblicate dall'American Thoracic Society che ha concluso che tra il 10 e il 20% delle BPCO (definita da sintomi e deficit di funzionalità respiratoria) sono attribuibili all'esposizione occupazionale (ATS, 2003).

Uno studio condotto dalla European Community Respiratory Health Survey, che ha analizzato i dati di 14 paesi industrializzati (con un campione di popolazione generale pari a circa 14.000 soggetti di età compresa tra 20 e 44 anni), ha dimostrato una associazione tra esposizione a vapori, gas, polveri e fumi con incremento di prevalenza di bronchite cronica tra i fumatori (rapporti di prevalenza pari a 1,4 nei non fumatori, IC 95% 1-2; 1,7 negli ex fumatori, IC 95% 1,1-2,8; 1,6 nei fumatori, IC 95% 1,3-2,0). In particolare, è stato rilevato incremento di rischio per agricoltori, lavoratori del tessile, della carta, del legno, dell'industria chimica ed alimentare, con rischi maggiori tra i fumatori. È interessante notare che nel campione di soggetti italiani (circa 700), il 48% è risultato esposto a fattori di rischio occupazionali per BPCO (Zock e coll., 2001; Meldrum e coll., 2005).

In Nuova Zelanda, esaminando 1600 soggetti della popolazione generale, è stato evidenziato un significativo incremento di prevalenza di BPCO per i panificatori (rapporto di prevalenza, 25,5, IC 95% 3,9-168,5), verniciatori a spruzzo (14,4, IC 95% 2,85-72,7) (Fishwick e coll., 1997). In Spagna, in una popolazione di 1700 soggetti, è stata rilevata una maggior prevalenza di BPCO tra i lavoratori esposti ad elevati livelli di polveri organiche (rapporto di prevalenza, 2,9, IC 95% 0,8-10) (Sunyer e coll., 1998).

Molti studi hanno dimostrato un effetto additivo/sinergico del fumo di tabac-

co con l'esposizione a fattori di rischio occupazionale (Meldrum e coll., 2005; Christiani, 2005; Sculte, 2005; Cowie e coll., 2006; Fishwick, 2007).

Infine, è stato osservato che l'entità del rischio determinato dall'esposizione a fattori occupazionali è paragonabile a quella causata dal fumo di tabacco. Ad esempio, tra minatori di carbone in Inghilterra ed in USA è stato calcolato un decremento della funzione respiratoria attribuibile all'occupazione pari a 7-8 mL/anno (VEMS), dopo aver aggiustato la stima per fumo ed età, e attribuibile al fumo di tabacco pari a 9-11 mL/anno, dopo correzione per età ed esposizione occupazionale (Balmes, 2005).

3.2.2. I fattori di rischio: settori, lavorazioni, sostanze

Studi inglesi ed americani hanno riscontrato un effetto significativo dell'esposizione dei lavoratori a fibre di vetro e ceramiche, fumatori o ex fumatori, sull'incremento di rischio di sintomi respiratori e decremento della funzionalità respiratoria (Rushton, 2007).

Studi che hanno valutato asfaltatori e catramatori hanno rilevato un incremento di rischio di patologie respiratorie non neoplastiche, in alcuni casi correlato con l'esposizione cumulativa ad idrocarburi policiclici aromatici (IPA) (Hart e coll., 2006; Rushton, 2007; Ulvestad e coll., 2007). Gli IPA sono importanti costituenti dei fumi e gas prodotti da forni alimentati a carbon coke. Tale esposizione e il lavoro in cokeria sono stati correlati ad un significativo incremento di rischio di sviluppare neoplasia polmonare e in alcuni studi è stata rilevata anche associazione con incremento di frequenza di bronchite cronica (Hu e coll., 2006).

Nel complesso, studi epidemiologici condotti in Italia, in Europa e negli USA hanno rilevato una significativa associazione tra sintomi di bronchite cronica, ostruzione bronchiale e BPCO ed attività lavorativa in edilizia, con incrementi di rischio di circa 3 volte, e in lavoratori addetti alla produzione di cemento (Autori Vari, 2007).

L'esposizione ad isocianati, oltre ad essere una nota causa di asma bronchiale, è stata associata a riduzione della funzionalità respiratoria non reversibile, in particolar modo per esposizioni protratte a bassi livelli, sia nell'industria manifatturiera che tra i verniciatori. In studi che hanno analizzato casistiche di verniciatori a spruzzo, è stato rilevato un significativo incremento di rischio di BPCO con relazione positiva tra durata dell'esposizione ed effetto (Hammond e coll., 2005).

L'esposizione a polveri organiche è stata associata a significativo incremento di rischio sia di bronchite cronica che di BPCO. Tali polveri, sia nel settore tessi-

le che nei settori agricoltura-zootecnica e lavorazione del legno, spesso sono costituite da vari materiali di derivazione animale e vegetale, contaminati da varie sostanze chimiche ed anche agenti biologici (batteri, parassiti, funghi). È da considerare che in questi settori è anche frequente l'esposizione ad allergeni, è ben noto l'incremento di rischio di contrarre asma bronchiale, alveoliti allergiche estrinseche o bissinosi e pertanto l'interpretazione della prevalenza di BPCO e bronchite cronica talvolta può essere complessa. Per i lavoratori nell'agricoltura zootecnica in particolare, è possibile l'esposizione ad una varietà di broncoirritanti presenti nelle deiezioni degli animali e derivanti dalla manipolazione e lavorazione dei cereali ed è stata documentata in molte ricerche una elevata prevalenza di BPCO e bronchite cronica tra i coltivatori di cereali e gli allevatori. Inoltre, studi di popolazione hanno evidenziato un incremento di rischio di BPCO per gli addetti alla lavorazione dei cereali (panificatori, esposti a farine) ed i lavoratori dei cotonifici. Studi epidemiologici longitudinali che hanno seguito coorti di lavoratori impiegati in specifici settori industriali, hanno dimostrato progressivo decremento del VEMS per gli esposti a polveri di legno (in particolare cedro rosso, con declino della funzionalità respiratoria dose-dipendente), polvere di cotone nell'industria tessile, lavoratori con esposizione a polvere di cereali (con dimostrazione di associazione tra livelli di polverosità e limitazione del flusso delle vie aeree), allevatori di suini con esposizione a polveri organiche, endotossine e vapori ammoniacali. Lavoratori dell'industria cartaria con ripetuta esposizione a cloro ed alti livelli di polvere di carta hanno manifestato incrementi di rischio di sviluppare broncoostruzione (Mayer e Newman, 2001; Matheson e coll., 2005; Mc Donald e coll., 2005; Rushton, 2007). In uno studio condotto in Spagna è stato dimostrato un effetto additivo tra fumo di tabacco ed esposizione ad alti livelli di polveri organiche (Sunyer e coll., 1998). Studi condotti in cotonifici in Europa ed in Cina hanno dimostrato significativi decrementi di funzionalità respiratoria anche dopo cinque anni di attività lavorativa (Mayer e Newman, 2001).

Tra le attività lavorative individuate a rischio di contrarre BPCO vi sono le attività di saldatura. Alcuni autori hanno osservato la complessità di tale attività lavorativa. Infatti, è da considerare che alcuni lavoratori svolgono tale mansione a tempo pieno ed altri solo occasionalmente o per parte del turno di lavoro e che la tipologia di saldatura può condizionare differenti esposizioni a varie sostanze chimiche sotto forma di vapori, particolato (generalmente, metalli in forma di ossido, di diverse dimensioni) e gas (ozono, monossido di carbonio ecc.) (Mayer e coll., 2001; Trupin e coll., 2003; Rushton, 2007).

Nella fusione del ferro e dell'acciaio, i lavoratori sono esposti ad una grande va-

rietà di gas, fumi, polveri (spesso contenenti agenti pneumoconio-geni) e vapori. Studi condotti prevalentemente negli anni settanta e ottanta hanno rilevato un'elevata prevalenza di bronchite cronica e incremento di mortalità per patologie respiratorie non neoplastiche tra gli addetti a mansioni considerate esponenti a polveri in fonderia. Per quanto riguarda il rischio tra i fonditori (addetti alla colata), molte ricerche hanno concentrato l'attenzione sul rischio cancerogeno e sulla prevalenza di silicosi; nell'ambito della valutazione delle cause di mortalità di coorti di lavoratori esposti, gli studi hanno rilevato un significativo incremento di bronchite cronica o patologie respiratorie non neoplastiche, in molti casi associato ad esposizione a silice cristallina. Uno studio condotto in Francia ha seguito per dodici anni un gruppo di lavoratori in alcune industrie metallurgiche, chimiche, stamperie ed ha dimostrato un significativo declino del VEMS, con una relazione dose-risposta, anche dopo aver controllato per l'abitudine al fumo di tabacco (Rushton, 2007).

Uno studio che ha valutato lavoratori inglesi in cokeria ha dimostrato una diminuzione significativa del VEMS associata con l'entità dell'esposizione a polveri totali, dopo 10-12 anni di attività lavorativa (Mayer e Newman, 2001). Numerosi studi hanno valutato l'insorgenza di bronchite cronica e decremento significativo del VEMS in lavoratori del settore estrattivo, con o senza silicosi (Mayer e Newman, 2001).

Altri agenti tossici individuati come causa di BPCO includono carbone, nebbie di oli, cemento, silice, silicati, osmio, vanadio, gas di scarico di motori, fumo derivante da fuoco in occasione di incendi (Balmes, 2002).

3.2.3. Alcune considerazioni sulla letteratura scientifica

Nel complesso, le evidenze scientifiche suggeriscono una chiara associazione tra BPCO ed attività lavorativa in alcuni settori/occupazioni, con incrementi di rischio significativi anche considerando l'abitudine al fumo di tabacco. Tuttavia occorre considerare alcuni aspetti che in particolar modo per la BPCO possono influenzare le stime negli studi presenti in letteratura, generalmente nella direzione della sottostima dell'effetto dell'esposizione occupazionale.

Problematiche importanti riguardano la qualità degli studi, l'accertamento della patologia e dell'esposizione.

In primo luogo, la BPCO riconosce cause multifattoriali e l'analisi statistica del ruolo dei vari fattori talvolta può essere complessa. Inoltre, i metodi di diagnosi di BPCO spesso variano da ricerca a ricerca. Molti autori, soprattutto per indagini trasversali, utilizzano questionari con sintomatologia auto-riferita, altri la diagnosi medica autoripportata, altri ancora test di funzionalità respiratoria.

Gli studi epidemiologici generalmente contengono limitate informazioni sull'esposizione occupazionale, con ampio utilizzo di matrici che stimano la possibile esposizione dal settore industriale e, più raramente, dalla mansione svolta. I risultati delle indagini «trasversali» possono essere alterati nel senso della sottostima dal cosiddetto «effetto lavoratore sano», dal momento che i lavoratori ammalati tendono ad abbandonare l'attività lavorativa che espone a fattori di rischio. Nel complesso, sono stati condotti pochi studi di tipo caso-controllo; in questi la definizione di «caso» è estremamente variabile (generalmente basata su valori di VEMS); inoltre gli autori hanno condotto scelte differenti per quanto riguarda l'età dei soggetti inclusi nella ricerca. Pochi studi sono stati condotti in popolazioni di lavoratori di sesso femminile.

Infine, nella valutazione della letteratura, è necessario considerare che gli studi sono caratterizzati da specificità geografiche e temporali che possono condizionare importanti differenze nei cicli tecnologici, composizione di miscele, utilizzo di sostanze, ventilazione dei locali, dispositivi di protezione, caratteristiche sanitarie della popolazione.

▼ 4. La notifica di BPCO occupazionali

La valutazione del fenomeno delle malattie correlate al lavoro (MCL), nel nostro come in altri paesi, si basa attualmente sui dati forniti dagli istituti assicurativi, che hanno come compito prevalente quello di provvedere agli indennizzi dei lavoratori e non quello di elaborare stime utili per la sorveglianza delle MCL. In Italia, l'INAIL ha riconosciuto, nel 2006, circa 5900 MCL nell'industria e servizi; i riconoscimenti per «bronchite cronica» sono stati 73, di cui indennizzate 54, nel solo settore industria, nel periodo 2002-2006; nel solo 2006, le bronchiti croniche denunciate sono state 55, riconosciute 10, indennizzate 4. In agricoltura, a fronte di poche decine comunque denunciate nel quinquennio, non è possibile risalire alla bronchite cronica come voce specifica (inclusa verosimilmente nelle malattie non tabellate dell'apparato respiratorio, che nel quinquennio ammontano a 37 casi riconosciuti e 30 indennizzati) (INAIL, 2006). Una fonte ulteriore di informazioni è il sistema informativo MALPROF (Campo e coll., 2007), che registra dati di MCL pervenuti alle ASL, nato nel 1999 da un progetto Ministero della Salute/ISPESL, attivo attualmente solo in Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Piemonte, Veneto, Liguria- ASL 3. Il sistema conferma la sottostima delle segnalazioni di MCL in generale e delle BPCO in particolare. A titolo di esempio, in Lombardia sono state registrate nel 2001 circa 35 BPCO. Per quantificare più in dettaglio entità di sottostima e sottonotifica delle BPCO: in Italia, le stime parlano di circa

4 milioni di casi; se si attribuisce all'occupazione un rischio attribuibile cautelativo del 12%, ci si attendono almeno 480.000 segnalazioni/anno, mentre ne risultano poche decine; ancor meno sono le BPCO indennizzate. Tali dati indicano, come per altre MCL, che la sottostima sia straordinaria e dell'ordine di oltre il 99% (Porru e coll., 2008).

In tale contesto, si inserisce il fatto che di recente è stato emanato il decreto 14 gennaio 2008, del Ministero del Lavoro e della Previdenza sociale, che riporta il nuovo elenco delle malattie per cui è obbligatoria la denuncia ai sensi dell'art. 139 del DPR 1124/65 e successive modifiche. Da tale elenco si rileva che vi è lo spazio tecnico di segnalare agli organi competenti, come malattia la cui origine occupazionale è classificata di elevata probabilità, BPCO da vari tipi di polveri, varie forme di bronchite irritativa, di tracheobronchite, di bronchite cronica (ad esempio da fumi e gas di saldatura). Inoltre, l'emananda nuova tabella delle malattie professionali modifica la dizione precedente di «bronchite cronica ostruttiva» in «bronicopneumopatia cronica ostruttiva», che ha una sua voce dedicata, quanto meno nel settore industria, introducendo vari altri agenti o lavorazioni e spazio per «altre malattie» determinate da singoli agenti/lavorazioni. Il nuovo terreno legislativo, quindi, unitamente a quello precedente, lascia ampio spazio al medico per le attività di notifica.

▼ 5. BPCO di origine occupazionale: la diagnosi etiologica

La diagnosi *etiologica* di una patologia potenzialmente lavoro-correlata, quale la BPCO, presenta alcune particolarità tecnico-scientifiche: da un lato la valutazione del ruolo del fumo di tabacco e dall'altro l'accertamento del rischio occupazionale individuale, con l'effettivo esame critico dei dati epidemiologici e della letteratura scientifica sui fattori di rischio occupazionali ed ambientali e sulle loro interazioni.

Di fatto, la metodologia operativa tecnico-scientifica non si discosta da quanto già descritto per altre patologie con *etiologia* multifattoriale, come ad esempio le neoplasie, e pertanto si rimanda anche alle precedenti pubblicazioni su questa rivista ed altrove per dettagli (Porru e coll., 2006 a e b).

In sintesi, è opportuno rammentare che la valutazione del ruolo causale delle attività lavorative è un procedimento che prevede accertamenti che si riferiscono alla medicina basata sull'evidenza, generalmente standardizzati, rivolti a:

1. *formulare o aggiornare la diagnosi di BPCO secondo i criteri diagnostico-prognostici internazionali più aggiornati* (si veda anche il paragrafo 2; a tal fine, ad esempio, sono di facile consultazione il sito internet e le pubblicazioni della Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease: [35](http://www.goldcopd.it/in-</div><div data-bbox=)

dex.htm). È da rilevare che per una completa valutazione diagnostica, di diagnosi differenziale e delle comorbidità, ad integrazione della visita medica (e tenendo conto di eventuali accertamenti già eseguiti dal paziente), può essere utile predisporre una radiografia del torace eventualmente secondo protocollo ILO qualora l'anamnesi evidenzi anche esposizione ad agenti pneumoconio-genici, prove di funzionalità respiratoria complete (con volume residuo e capacità di diffusione alveolo-capillare del CO) ed eventuale broncodilatazione, elettrocardiogramma, esami ematochimici (esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, PCR, glicemia, creatininemia, transaminasemia, GGT, elettroforesi delle proteine sieriche, esame delle urine; alfa 1 antitripsina), esame dell'escreato (quando disponibile), che include esame batteriologico-micologico e ricerca microscopica di micobatteri, eventualmente integrata con l'esame colturale, in casi selezionati; può essere opportuno acquisire un'emogasanalisi su sangue arterioso, il dosaggio dell'ACE, una TC torace (ad esempio, per valutare la presenza di bronchiectasie), oppure è necessario consultare altri medici specialisti (ad esempio, radiologi, pneumologi, internisti) per la formulazione di una diagnosi clinica con qualche complessità, per valutazioni prognostiche e terapeutiche oppure per una valutazione congiunta della documentazione disponibile (ad esempio quella radiologica);

2. *valutare il rischio, documentare l'esposizione di tutta la vita lavorativa a broncoirritanti, lo svolgimento di mansioni esponenti.* In queste valutazioni deve essere esercitata tutta la professionalità del medico del lavoro competente. Appare pertanto utile ribadire sinteticamente alcuni concetti già ampiamente espressi in altri documenti (Porru e coll., 2008; Boggia e coll., 2008). Attraverso l'anamnesi lavorativa di tutta la vita è necessario acquisire dettagli riguardanti il tipo di attività svolta, la durata, il tipo di produzione dell'azienda, i reparti, le materie prime, intermedie e il prodotto finito, la mansione e le caratteristiche dell'ambiente di lavoro, la presenza di sistemi di captazione degli inquinanti aerodispersi, l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale per le vie aeree, eventuali esposizioni indirette e mansioni svolte da colleghi in contiguità; se disponibile, è utile acquisire copia del libretto di lavoro per l'annotazione delle corrette generalità del datore di lavoro, anche ai fini medico-legali. Di fondamentale importanza sono poi la documentazione dell'esposizione, attraverso l'acquisizione di informazioni dalle aziende (anche per il tramite del medico competente o del datore di lavoro), dall'INAIL, dai servizi territoriali (ASL) o attraverso sopralluoghi, e la consultazione della letteratura scientifica, in modo critico e ragionato.

3. *valutare e documentare l'esposizione non lavorativa ai fattori di rischio noti per BPCO* (si veda anche paragrafo 3), principalmente il fumo di tabacco e secon-

dariamente l'esposizione ad inquinanti, sia degli ambienti interni che degli ambienti esterni. È opportuno ricordare che l'incremento di rischio di BPCO registrato negli studi condotti per tutte le sostanze/lavorazioni sopraccitate ha tenuto in conto del fumo di tabacco con appropriate analisi statistiche e che alcune ricerche ne hanno verificato addirittura un ruolo di interazione (effetto additivo o sinergico) con l'occupazione. Pertanto, nella definizione del nesso di causa, il «peso» da attribuire al fumo di tabacco è relativamente importante, pur rimanendo la necessità di valutare tale abitudine in modo approfondito, anche al fine di una miglior definizione della prognosi (Porru e coll., 2006 a e b). È importante sottolineare il ruolo dei Servizi di Medicina del Lavoro «di II livello», quale ad esempio la UOOML, al quale il medico d'azienda può rivolgersi sia per la formulazione della diagnosi clinica, la valutazione delle comorbidità, la definizione della diagnosi eziologica, che per la valutazione di idoneità lavorative complesse.

▼ **6. La ricerca sistematica: applicazione pratica**

È ampiamente dimostrato che la ricerca sistematica di patologie con significativa frazione attribuibile all'occupazione laddove esse vengono diagnosticate e curate (ad esempio, in ospedale o presso i medici di Medicina Generale) e la promozione di accertamenti specialistici di medicina del lavoro presso strutture qualificate, rappresentano utili strumenti per la riduzione della sottotifica delle patologie occupazionali e per l'attuazione di interventi di prevenzione (Porru e coll., 2008); si rimanda, a titolo di esempio, ad alcune esperienze specifiche condotte presso il Servizio di Medicina del Lavoro degli Spedali Civili di Brescia, in particolare per le neoplasie professionali, con relativa discussione di metodi, risultati e vantaggi (Porru e coll., 2006 e 2007).

Infatti, la BPCO è una patologia frequente nella popolazione generale e lavorativa, spesso è gravata da comorbidità e da riacutizzazioni che spingono i pazienti a rivolgersi a specialisti presso strutture ospedaliere e pertanto si presta ottimamente per una ricerca sistematica, così come le neoplasie.

Prendendo come riferimento un ospedale clinicizzato di grandi dimensioni quale gli Spedali Civili di Brescia, i ricoveri per BPCO (inclusendo i casi di riacutizzazione, diagnosi sec. ICD-IX-CM n. 49120, 49121, 506) rappresentano circa lo 0,3% del totale dei ricoveri in un anno, prevalenza simile a quella stimata in altre nazioni. Nel periodo 2002-2007 nei vari reparti del principale ospedale bresciano sono stati registrati circa 2400 ricoveri per BPCO; in particolare, 1653 pazienti con età compresa tra quaranta e ottanta anni sono stati ricoverati da una fino a dieci volte. È peraltro da considerare che nell'ultimo pe-

riodo i ricoveri per BPCO sono in costante diminuzione (334 nel 2003 e 202 nel 2007) mentre le prestazioni ambulatoriali registrano un progressivo incremento. Tali tendenze sono state registrate anche in varie nazioni europee e negli USA e trovano spiegazione nel miglioramento della gestione terapeutica del paziente affetto da BPCO (GOLD, 2007). Infatti, presso gli ambulatori di Pneumologia degli Spedali Civili di Brescia nel 2007 sono state formulate 266 nuove diagnosi di BPCO e nel complesso sono in follow up circa 900 pazienti. Da una stima orientativa da noi ottenuta consultando i sintetici dati anamnestici riportati nelle cartelle cliniche, circa il 70% dei pazienti di sesso maschile (che costituiscono i tre quarti della casistica seguita dall'ambulatorio pneumologico) possono aver svolto attività lavorative esponenti a broncoirritanti. È da osservare che più del 97% dei pazienti ricoverati o seguiti in ambulatorio è residente nella provincia di Brescia. Applicando quindi a questi numeri le stime di frazione attribuibile sopraccitate, possiamo ipotizzare alcune decine di BPCO di origine occupazionale (fino a 180 casi); d'altro canto, non risulta che alcun paziente sia indennizzato per BPCO di origine occupazionale, quindi con una rilevantissima sottostima del fenomeno rispetto all'atteso.

Nell'ultimo quinquennio, presso il Servizio di Medicina del Lavoro degli Spedali Civili di Brescia sono stati valutati circa 120 pazienti affetti da BPCO, prevalentemente di sesso maschile (96%) e per la maggior parte inviati da medici di Medicina Generale (73%), sono «solamente» 12 (10%) le richieste di valutazione per visita di consulenza formulate da medici specialisti di altri reparti dell'Ospedale. È da rilevare che solo $\frac{1}{4}$ dei pazienti esaminati è stato inviato con un quesito specifico (BPCO di possibile origine occupazionale). È stata formulata diagnosi di BPCO nella cui genesi l'attività lavorativa ha svolto un ruolo causale per 40 (34%) pazienti e in 12 casi la BPCO è stata associata a silicosi; tra le mansioni e le sostanze più frequentemente citate vi sono le polveri silicee, silicatiche e calcaree, di cemento e di cotone, varie mansioni in fonderia, la saldatura, l'asfaltatura.

A fronte di questi dati, che suggeriscono una notevole sottodiagnosi delle BPCO occupazionali nella nostra provincia, nel 2008 il Servizio di Medicina del Lavoro degli Spedali Civili di Brescia, per il particolare valore clinico, individuale e sociale, ne ha predisposto una ricerca sistematica tra i pazienti ricoverati presso i reparti di degenza (prevalentemente Pneumologia) e i soggetti seguiti presso gli ambulatori pneumologici ospedalieri. A tal fine, è stato effettuato un intervento di «sensibilizzazione» dei colleghi del reparto, che attivano «sistematicamente» le consulenze del Servizio, dove si seguono le procedure codificate per la diagnosi *etiologica*. Anche sulla base delle precedenti esperienze

sopracitate, è atteso che la ricerca sistematica, oltre ad incrementare significativamente il numero di diagnosi *etiologiche* con elevata accuratezza dell'accertamento dell'esposizione, avrà conseguenze e ricadute pratiche in vari ambiti, tra i quali:

- *l'ambito clinico*, per l'alta percentuale di anamnesi raccolte direttamente (ad esempio, al letto del paziente o in ambulatorio), l'acquisizione diretta della documentazione, il *counselling* (paziente, medici);

- *l'ambito occupazionale*, per la valutazione più accurata dei rischi occupazionali nella comunità locale e l'accertamento retrospettivo dell'esposizione, per le ricadute sulla sorveglianza sanitaria degli stessi pazienti affetti da BPCO e di colleghi e la promozione di interventi preventivi mirati negli ambienti di lavoro (ad esempio, sorveglianza sanitaria di altri lavoratori, idoneità lavorativa);

- *l'ambito epidemiologico*, dal momento che la segnalazione di *clusters* di patologia o di eventi sentinella può evidenziare esposizioni misconosciute e consente più precise stime epidemiologiche;

- *l'ambito culturale, scientifico-divulgativo e didattico*, in quanto l'approccio multidisciplinare alla patologia è un'occasione di accrescimento culturale e di miglioramento della collaborazione tra specialisti (medici ospedalieri e delle ASL, medici di medicina generale, medici competenti) e con le aziende (RSPP, datori di lavoro, RLS) ed inoltre è utile all'aggiornamento tecnico-scientifico degli «occupational health professionals», con particolare riferimento a studenti e medici specializzandi;

- *l'ambito sociale*, per il dialogo con organizzazioni di lavoratori e patronati (con cui sarà necessario collaborare in maniera più sistematica);

- *l'ambito medico-legale*, per l'equo indennizzo al lavoratore e l'accertamento di responsabilità e per le collaborazioni con INAIL e magistratura.

Queste considerazioni spingono a richiamare ulteriormente il ruolo di coloro che dovrebbero contribuire alla diagnosi ed alla notifica, quali i medici competenti, i medici di medicina generale, i medici specializzandi non di Medicina del Lavoro, i medici universitari ed ospedalieri e delle ASL, operanti in strutture pubbliche di Medicina del Lavoro, i medici dei patronati (Porru e coll., 2008).

Le motivazioni della sottostima e della sottonotifica sono già state da noi analizzate in più contributi (Porru e coll., 2006 a e b, 2007, 2008). Preme qui sottolineare che lo sforzo di dedicare risorse culturali e organizzativo-gestionali per le attività di ricerca sistematica non appare più eludibile e che è opportuno orientare risorse e sforzi, ottimizzandoli, verso quelle patologie, quali le BPCO, meritevoli di attenzione per le ragioni sopra esplicitate.

▼ Conclusioni

La BPCO è una malattia multifattoriale di forte impatto individuale e sociale, molto comune nella popolazione, con ampia possibilità di interventi di prevenzione primaria, secondaria, terziaria, quali la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco, provvedimenti atti a ridurre o eliminare l'esposizione occupazionale a quelle polveri, fumi e gas e vapori che sono dimostrati essere importanti nella genesi e mantenimento della BPCO, attività di sorveglianza sanitaria volte all'identificazione precoce della BPCO nei soggetti a rischio, attività terapeutiche che limitino la comorbidità ed il declino funzionale. In tali ambiti, focalizzare anche sulla ricerca sistematica dei casi di natura occupazionale e sui relativi vantaggi appare importante per la Medicina del Lavoro, soprattutto per il numero rilevante di soggetti potenzialmente interessati, per il numero di settori ed esposizioni lavorative coinvolte, per il peso relativo rispetto anche ad altre patologie lavoro correlate e naturalmente per orientare le strategie di tutela della salute, individuali e collettive, in maniera mirata. In tal senso, la collaborazione del medico del lavoro con clinici medici, pneumologi, internisti per l'identificazione e la gestione del caso è una condizione fondamentale per utilizzare al meglio gli strumenti preventivi e clinici.

Le motivazioni scientifiche, culturali, sociali ed etiche per occuparsi di BPCO in tutti i suoi aspetti sono così numerose e significative che non possono lasciare indifferente lo specialista in Medicina del Lavoro che voglia ritrovare le BPCO perdute e voglia rendere un servizio a se stesso, ai lavoratori ed alla società.

Tabella 1: Classificazione GOLD delle BPCO, basata sul risultato della spirometria post-broncodilatazione farmacologica (GOLD, 2007)

Stadio	Caratteristiche
I: Lieve	VEMS/CFV < 0,7; VEMS ≥ 80% del teorico
II: Media gravità	VEMS/CFV < 0,7; 50% ≤ VEMS < 80%
III: Grave	VEMS/CFV < 0,7; 30% ≤ VEMS < 50%
IV: Molto grave	VEMS/CFV < 0,7; VEMS < 30% del teorico o VEMS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg)

VEMS: volume espiratorio massimo in un secondo; CVF: capacità vitale forzata

Tabella 2: Attività lavorative/sostanze correlabili allo sviluppo di BPCO

Carbone
Cemento
Cloruro di vinile
Cotone
Fibre vetrose artificiali
Fumi di saldatura
Idrocarburi policiclici aromatici
Isocianati
Legno/carta
Metalli (berillio, cadmio, vanadio)
Polvere di cereali
Silice
Solventi organici (formaldeide, stirene)
Vapori ammoniacali
Vapori e fumi di oli minerali
Agricoltura, settore alimentare, panificatori, zootecnia
Edilizia
Estrazione di minerali
Industria ceramica
Industria chimica, gomma e plastica
Industria metallurgica (ferro-leghe, alluminio)
Industria tessile
Isolamento termico/acustico
Produzione/lavorazione legno e carta
Produzione di ammoniaca
Produzione/utilizzo sostanze isolanti, plastica, vernici

■ Bibliografia

- 1) American Thoracic Society Documents, *American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease*, Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 787-97.
- 2) Autori Vari, *Linee guida per la valutazione del rischio e la sorveglianza sanitaria in edilizia*, atti del Convegno SIMLII, Bergamo, 27 settembre 2007: 40-41.
- 3) Balmes J., *Occupational airway disease from chronic low-level exposure to irritants*. Clin Chest Med 2002; 23: 727-735.
- 4) Balmes J., *Occupational contribution to burden of chronic obstructive pulmonary disease*, JOEM 2005; 47 (2): 154-160.
- 5) Becklake M., *Occupational exposures: evidence for a casual relationship with chronic obstructive pulmonary disease*, Am Rev Respir Dis 1989; 140: S85-S91.
- 6) Boggia B., Farinaro E., Grieco L., Lucariello A., Carbone U., *Burden of smoking and occupational exposure on etiology of chronic obstructive pulmonary disease in workers of Southern Italy*, J Occup Environ Med 2008; 50 (3): 366-370.
- 7) Boschetto P., Quintavalle S., Miotto D., Lo Cascio N., Zeni E., Mapp C.E., *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures*, Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2006, 1:11.
- 8) Bousquet J., Dahl R., Khaltayev N., *Global Alliance against chronic respiratory diseases*, Eur Respir J 2007; 29: 233- 239.
- 9) Braman S.S., *Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based practice guidelines*, Chest 2006; 129: 104- 115.
- 10) Campo G., Magliocchi M.G., Montanari P. et al., *Malprof2003-2004, Il terzo rapporto ISPESL-REGIONI sulle malattie professionali*, Roma, 2007.
- 11) Chan-Yeung M., Becklake M., *Occupational lung disease: under-recognised, underestimated and poorly managed, even today*, Int J Tuberc Lung Dis 2007, 11: 119.
- 12) Christiani D.C., *Occupation and COPD*, Occup Environ Med 2005; 62: 215.
- 13) Cowie H.A., Miller B.G., Rawbone R.G., Soutar C.A., *Dust related risks of clinically relevant lung functional deficits*, Occup Environ Med 2006; 63: 320-5.
- 14) Faustini A., Marino C., D'Ovidio M., Peducci C.A., *Tre indicatori di mortalità per valutare l'impatto della broncopneumopatia cronica ostruttiva in una regione italiana*, Epidemiologia e Prevenzione 2007; 31: 140-147.
- 15) Fingerhut M., Driscoll T., Punnett L. et al., *Contribution of occupational risk factors to the global burden of disease – a summery of findings.*, Scand J Work Environ Health 2005; 1: 58-61.
- 16) Fishwick D., *COPD and workplace. It is possible to detect early case?*, Occupational Medicine 2007; 57: 82-84.
- 17) Fishwick D., Bradshaw L.M., D'Souza W., Town I., Armstrong R., Pearce N.,

- Crane J., *Chronic bronchitis, shortness of breath and airway obstruction by occupation in New Zealand*, Am J Critic Care Med 1997; 156: 1440-1446.
- 18) Garshick E., Schenker M.B., Dosman J.A., *Occupationally induced airways obstruction*, Med Clin North Am. 1996 Jul; 80(4): 851-78.
 - 19) Global Strategy for the Diagnosis, *Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2007. Disponibile da:<http://www.goldcopd.org>
 - 20) Halbert R.J., Isonaka S., George D., Iqbal A., *Interpreting COPD prevalence estimates. What is the true burden of disease?*, Chest 2003; 123: 1684-1692.
 - 21) Hammond S.K., Gold E., Baker R., Quinlan P., Smith W., Pandya R., Balmes J., *Respiratory health effects related to occupational spray painting and welding*, JOEM 2005; 47 (7): 728- 739.
 - 22) Hart J.E., Laden F., Schenker M.B., Garshick E., *Chronic obstructive pulmonary disease mortality in diesel exposed railroad workers*, Environ Health Perspect 2006; 114 (7): 1013-1017.
 - 23) Hendrick D., *Occupation and chronic obstructive pulmonary disease*, Thorax 1996; 51: 947-955.
 - 24) Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G., *Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the U. S. population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, Am J Epidemiol 2002; 156: 738-746.
 - 25) Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G., *Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race / ethnic groups: a study of NHANES III data*, American Journal of Industrial Medicine 2004; 46: 126-135.
 - 26) Hu Y., Chen B., Yin Z., Jia L., Zhou Y., Jin T., *Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in coke oven workers: interaction between occupational exposure and smoking*, Thorax 2006; 61: 290-295.
 - 27) INAIL, Roma, Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro; 2002-2006. <http://www.inail.it>
 - 28) Mannino D.M., Braman S., *The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 502-506.
 - 29) Mannino D.M., Buist S., *Global burden of COPD: risk factors, prevalence and future trends*. Lancet 2007 Sep 1; 370 (9589): 765-773.
 - 30) Mastrangelo G., Tartari M., Fedeli U., Fadda E., Saia B., *Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design*, Occupational Medicine 2003; 53: 165-172.
 - 31) Matheson M.C., Benke G., Raven J., Sim M.R., Kromhout H., Vermeulen R., Johns D. P., Walters E. H., Abramson M.J., *Biological dust exposure in the work-*

- place is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2005; 60(8): 645-651.
- 32) Mayer A.S., Newman L.S., *Genetic and environmental modulation of chronic obstructive pulmonary disease*, *Respir Physiol* 128 2001: 3-11.
- 33) Mc Donald J.C., Chen Y., Zekveld C., Cherry N.M., *Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory disease in the UK, 1992- 2001*, *Occup Environ Med* 2005; 62: 836-842.
- 34) Meldrum M., Rawbone R., Curran A.D., Fishwick D., *The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, *Occup Environ Med* 2005; 62: 212-214.
- 35) Meyer J.D., Holt D.L., Chen Y., Cherry N.M., Mc Donald J.C., *SWORD '99: surveillance of work- related and occupational respiratory disease in the UK*. *Occup Med* 2001; 51(3): 204-208.
- 36) Pistelli R., Baldari F., Sammarro S., *Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease*, *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39 (4): 485-493.
- 37) Porru S., Scotto di Carlo A., Placidi D. *et al.*, *I tumori occupazionali «ritrovati». Considerazioni sul ruolo del Medico del Lavoro nella ricerca sistematica e nella diagnosi eziologica dei tumori polmonari, alla luce di una casistica*, *Med. Lav.* 2006; 97: 565-580, a.
- 38) Porru S., Scotto di Carlo A., Placidi D. *et al.*, *Ruolo di un servizio ospedaliero di Medicina del lavoro nella ricerca sistematica dei tumori occupazionali*, *Quaderni di Medicina Legale del Lavoro*, Suppl. Notiziario INCA, n. 4-5/2006: 21-32, b.
- 39) Porru S., Arici C., Campagna M., Scotto di Carlo A., *La sottonotifica e la pretesa di diagnosi «perfetta» di una malattia professionale e lavoro correlata*, *Quaderni di Medicina Legale del Lavoro*, Suppl. Notiziario INCA n. 3/2007: 49-66.
- 40) Porru S., Muzi G., Alessio L., *Le malattie da lavoro perdute*, *G Ital Med Lav Ergon*, 2008, in stampa.
- 41) Post W.K., Heederik D., Kromhout H., Kromhout D., *Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study*, *Eur Respir J* 1994; 7: 1048-55.
- 42) Rushton L., *Occupational causes of Chronic obstructive pulmonary disease*, *Reviews on Environmental Health* 2007; 22(3): 195- 212.
- 43) Sandford A.J., Silverman E.K., *Chronic obstructive pulmonary disease. 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction*, *Thorax*. 2002; 57(8): 736-41.
- 44) Schulte P.A., *Characterizing the burden of occupational injury and disease*, *J Occup Environ Med* 2005; 47: 607-662.

- 45) Sezer H., Akkurt I., Guler N., Marako lu K., Berk S., *A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD*, Ann Epidemiol 2006; 16(1): 59-62.
- 46) Silverman E.K., *Genetic Epidemiology of COPD*. Chest. 2002 Mar; 121: 1S-6S.
- 47) Sunyer J., Kogevinas M., Kromhout H., Antò J.M., Roca J., Tobias A., Vermeulen R., Payo F., Maldonado J.A., Martinez-Moratalla J., Muniozguren N., and Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey, *Pulmonary Ventilatory defects and occupational exposure in a population-based studying Spain*, Am J Respir Critic Care Med 1998; 157: 512-517.
- 48) The national collaborating centre for chronic conditions, *Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*, Full version of NICE guideline n. 12. Thorax 2004; 59 (Suppl I): 1-232.
- 49) Tinkelman D.G., Price D.B., Nordyke R., Halbert R.J., Isonaka S., Nonikov D., Juniper E.F., Freeman D., Hausen T., Levy M.L., Ostrem A., van der Molen T., van Schayck C.P., *Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma*, Respiration 2006; 73: 296-305.
- 50) Trupin L., Earnest G., San Pedro M., Balmes J.R., Eisner M. D., Yelin E., Katz P.P., Blanc P.D., *The occupational burden of Chronic obstructive pulmonary disease*, Eur Respir J 2003; 22: 462- 469.
- 51) Tüchsen F., Hannerz H., *Social and occupational differences in chronic obstructive lung disease in Denmark 1981-1993*, Am J Ind Med 2000; 37 (3): 300-6.
- 52) Ulvestad B., Randem B.G., Hetland S., Sigurdardottir G., Johannessen E., Lyberg T., *Exposure, lung function decline and systemic inflammatory response in asphalt workers*, Scand J Work Environ Health. 2007; 33: 114-21.
- 53) Viegi G., Scognamiglio A., Baldacci S., *et al.*, *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*, Respiration 2001; 68: 4-19.
- 54) World Health Organization 2006, *Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease*, ISBN 92 4 159382 2.
- 55) Zock J.P., Sunyer J., Kogevinas M., Kromhout H., Burney P., Anto J.M., *Occupation, chronic bronchitis and lung function in young adults. An international study*, Am J Respir Critic Care Med. 2001; 163: 1572-1577.

Indirizzi in internet utili per approfondimenti

<http://www.goldcopd.it/>

<http://www.thoracic.org/sections/copd/>

<http://www.ersnet.org/lrPresentations/copd/files/main/index.html>

<http://www.who.int/respiratory/copd/en/index.html>

L'asma da farina e da lattice: allergeni vecchi e nuovi

di **Paolo Leghissa, Marisa Santini***

I dati epidemiologici, ma soprattutto la valutazione che ogni medico può trarre dalla quotidiana esperienza, documentano l'importanza e la frequenza della patologia asmatica nella quale è legittimo supporre una eziologia professionale.

Le malattie respiratorie, insieme alle dermatiti, all'ipoacusia da rumore ed alle osteoartropatie costituiscono in pratica buona parte delle patologie clinicamente manifeste di origine professionale che ogni medico, ma in particolare il medico del lavoro, si trova ad affrontare durante la sua pratica quotidiana. Recenti studi, infatti, documentano che dal 9 al 15% dei nuovi casi di asma negli adulti sia da attribuire ad una causa professionale (1,2).

La frequenza delle sostanze responsabili di quadri di asma professionale varia nelle diverse casistiche anche alla luce dei diversi settori produttivi maggiormente rappresentati nei paesi sede dello studio (3).

I dati riguardanti casi di asma professionale diagnosticati in alcuni Centri specializzati italiani documentano che gli agenti asmogeni professionali di più frequente riscontro sono stati gli isocianati (41,6%), seguiti dalle farine (19,8%), dalla polvere di legno (9,7%), dal lattice ed altri derivati vegetali (7,6%) e dai persolfati (4,6%) (3).

Nel corso degli anni la proporzione di casi dovuti a sostanze ad alto peso molecolare agenti con meccanismo IgE mediato è significativamente aumentata dal 19,8% nel periodo 1992-1993 al 60% nel periodo 1996-1998, mentre l'asma causata da sostanze agenti con meccanismo non IgE mediato si è notevolmente ridotta in particolare l'asma da isocianati.

Gli incrementi più rilevanti hanno riguardato il lattice (dal 3,5% al 24%) e le farine di cereali (dal 4,7% al 12%) (3). Queste variazioni nella frequenza della patologia asmatica causata dai diversi fattori sono da mettere in relazione a modifiche nei cicli tecnologici e nelle misure di prevenzione adottate.

* USC di Medicina del Lavoro

▼ Asma da farina di cereali

È Bernardino Ramazzini a descrivere per la prima volta la patologia da farina di cereali, entità nosologica che nei secoli a venire costituirà un paradigma per lo studio dal punto di vista immunologico del fenomeno allergico.

La patologia respiratoria conseguente alla sensibilizzazione a farina di cereali è attualmente al primo posto, in molti paesi, tra le malattie respiratorie professionali (4) e, in Europa, l'attività di panificazione artigianale è tra le prime colpite da questa patologia (4,5,6).

In Italia, sebbene la presenza del fenomeno sia stimata in misura analoga a quella di altri paesi, permane un inadeguato riconoscimento da parte dell'ente assicurativo di Stato (7).

Uno studio trasversale effettuato nel 1998 da Previdi e coll. su 118 panificatori operanti in 61 panifici artigianali della città di Milano, in collaborazione con l'Associazione Panificatori, ha evidenziato che la prevalenza dell'asma era del 7,6% (8). Un analogo studio condotto dalla USC di Medicina del Lavoro degli Ospedali Riuniti di Bergamo nel 2004-2005 condotto su 438 panificatori ha evidenziato che il 13,4% della popolazione indagata presentava una patologia respiratoria (7).

Uno studio di *follow up* condotto dall'Università di Trieste, sempre negli anni novanta, ha evidenziato che a distanza di trenta mesi dall'inizio dell'attività rispettivamente il 3,4% ed il 9% dei panificatori accusava sintomi respiratori riferiti al lavoro; la sensibilizzazione allergica alla farina di frumento era del 4,6% a sei mesi e del 10,1% a trenta mesi (9).

Impasto e formatura rappresentano le mansioni a maggior rischio espositivo, con picchi particolarmente elevati, così come spesso sottostimate dalle misurazioni sull'intero turno di lavoro sono le operazioni di sfarinamento, svuotamento sacchi, pulizia e manutenzione (10).

Secondo le più recenti teorie proprio la presenza di picchi espositivi ripetuti nel tempo predisporrebbe ad una situazione di aumentato rischio di manifestazioni cliniche di allergia in soggetti predisposti (atopici), quanto l'induzione di allergia in soggetti non predisposti, ma successivamente e continuativamente stimolati nell'attività lavorativa (11).

La recente possibilità di poter misurare direttamente con metodi immunochimici le proteine allergeniche del grano e dell'alfa amilasi ha dimostrato come nei panifici l'elevata polverosità ambientale vada di pari passo con una elevata concentrazione allergenica (12).

Studi presenti in letteratura indicano in 1,7 mg/m³ il livello minimo di polvere capace di determinare la sensibilizzazione prima e la comparsa di sintomi re-

spiratori poi (in questo caso il contenuto allergenico varia da 2,4 a 6 ng/mg) (13).

La sensibilizzazione allergica per l'alfa amilasi fungina, additivo della farina, sarebbe indotta, invece, per valori pari o superiori a 0,25 ng/m³ (13).

In altri lavori l'aumentato rischio di sviluppo di asma allergico è presente a concentrazioni di polvere inalabile ≥ 3 mg/m³, mentre il rischio di rinite allergica aumenta per concentrazioni ≥ 1 mg/m³, quest'ultima patologia, peraltro, spesso ha un significato predittivo nei confronti dello sviluppo di una iperreattività bronchiale (14,15,16). Ad oggi i dati raccolti indicano che per un'esposizione media di 1 mg/metro cubo di farina di frumento solo il 10% dei lavoratori andranno incontro ad una sensibilizzazione nell'arco della vita lavorativa; ma per chi diviene sensibilizzato la probabilità di ammalare è di 4:1, in relazione alle caratteristiche della persona e dell'attività svolta.

Al contrario delle farine e dei loro additivi, non esistono a tutt'oggi lavori in letteratura che attribuiscono importanza all'esposizione ad acari della polvere e ad acari delle derrate alimentari nella genesi delle patologie respiratorie (17).

La *nocività delle farine*, ossia i relativi meccanismi patogenetici, non è di univoca interpretazione. Le polveri di cereali hanno capacità genericamente infiammatorie, con un'azione chimico-biologica di stimolo sulle membrane cellulari e sulla liberazione di mediatori dell'infiammazione. Esse hanno anche azioni indirette di tipo tossicologico se sono contaminate, in particolare da miceti. Questi due aspetti etiopatogenetici sono correlati alla quantità inalata, con una relazione dose-risposta. L'aspetto più rilevante al giorno d'oggi è però la capacità di sensibilizzare l'organismo umano, cioè di stimolare una risposta anomala del sistema immunitario di protezione dell'organismo stesso, con produzione di anticorpi specifici (IgE ed IgG) e capacità di stimolo sulle cellule immunocompetenti e loro mediatori implicati nel processo di infiammazione allergica immediato e persistente. Questo è dovuto alle proprietà di alcune delle proteine contenute nel chicco di frumento e di altri cereali (mais, orzo, segale, avena, riso) o leguminose (soia, grano saraceno). Questo tipo di rischio è parzialmente correlato alla quantità di polveri inalate, nel senso che a seconda della concentrazione aumenta non tanto l'intensità dei sintomi (che si scatenano in funzione della soglia individuale di risposta) quanto la probabilità di instaurarsi di uno stato di sensibilizzazione allergica.

Un ruolo cardine nel causare la patologia è svolto dagli allergeni delle farine di cereali e da alcuni enzimi, quali l'alfa amilasi (9,14,18,19).

Nella tabella n. 1 vengono elencati i principali allergeni responsabili della patologia respiratoria dei fornai.

La dimostrazione di anticorpi reaginici diretti verso componenti di estratti di farina di frumento (quindi verso albumine e globuline) è certa: a tutt'oggi sono stati identificati circa 700 polipeptidi solubili della farina di cui almeno 70 hanno mostrato capacità leganti IgE (20).

Tra gli specifici agenti che inducono la sensibilizzazione IgE mediata ai cereali troviamo l'alfa amilasi di *Aspergillus Orizae*, di cui Asp o 2 rappresenta l'allergene maggiore: questo additivo enzimatico sembra in causa in oltre il 20% delle sensibilizzazioni tra i lavoratori del settore. Ma gli allergeni del frumento sono in grado di indurre la sintesi anche di IgG specifiche (21). Questi anticorpi, pur presentandosi più frequentemente ed in maggiore misura in panettieri esposti, sintomatici e non sintomatici, sono rilevabili anche nel siero di alcuni soggetti non esposti professionalmente e di soggetti allergici a pollini di Graminacee (22). Non si conosce ancora se tale presenza anticorpale sia segno di esposizione, di immunizzazione protettiva o di ulteriore meccanismo patogenetico.

La *clinica dell'asma da farina* di frumento si manifesta con quadri diversi in relazione a fattori costituzionali anatomici, atopia, infezioni virali, trattamenti con farmaci.

L'insorgenza del broncospasmo specifico avviene a breve distanza dall'esposizione, può avere una ricaduta a distanza di poche ore, oppure manifestarsi solo parecchie ore dopo lo stimolo (6-8 ore). L'esperienza dei test di provocazione specifica documenta una prevalenza di risposte broncospastiche ad insorgenza immediata o difasica (23,24).

La dispnea oppressiva dopo il turno che si può riscontrare in anamnesi e si documenta con il monitoraggio del Picco Espiratorio Forzato può essere interpretata come esito della crisi asmatica, ma anche come prolungarsi e riattivarsi della flogosi allergica. In pratica si tratta di crisi asmatiche non intense o di asma in fase intercritica (25).

La clinica delle fasi avanzate configura il quadro di asma cronica o bronchite asmatica associata alle complicanze enfisematose; essa è presente in soggetti a lungo esposti senza protezione, spesso già dimessi dal lavoro, con diagnosi tardiva e terapia incongrua. La cronicità è sempre fattore di invalidità medico-legale e complicanze funzionali.

Nella storia naturale della malattia asmatica troviamo la presenza, nella fasi iniziali, di una rinite allergica che a volte si associa, anche in seguito, alla sintomatologia dispnoica. In letteratura viene segnalato che un caso di rinite su tre evolve in asma, con intervallo di latenza da due a dieci anni (7,14, 26,27).

I fattori condizionanti sfavorevolmente l'evoluzione sono molteplici: ambien-

tali (esposizione lavorative ad alte concentrazioni di polveri, durata nel tempo e continuità del rischio professionale), costituzionali (atopia, broncolabilità), clinici (infezioni respiratorie, presenza di altre allergie attive), terapeutici (mancato trattamento farmacologico della rinite ricorrente, efficacia reale di un programma di immunoterapia specifica).

La rinite da farina di frumento è una rinite cronica a carattere ipersecretivo, con riacutizzazioni ricorrenti durante le ore di lavoro e disturbi più forti, nella prima parte del turno (27).

Vi possono essere intervalli di benessere anche completo e quasi sempre la compromissione oculare congiuntivale è scarsa o addirittura assente. Poiché si tratta di una rinite allergica i cui episodi di esacerbazione rivelano solo una parte della realtà dello stimolo che si ripete di giorno in giorno, col tempo si instaura una ostruzione nasale cronica e comunque una disventilazione nasale. Ciò è dovuto principalmente agli stimoli congestivi mediati dal parasimpatico nasale, ma anche alla complicità degenerativa e produttiva a livello della mucosa dei turbinati medi e superiori.

La prognosi di questa rinite è peggiorativa se non trattata, nel senso che solo in pochi casi si assiste ad una remissione spontanea, spesso confusa con l'assuefazione (28).

Il *percorso diagnostico* che porta alla selezione del soggetto affetto da asma bronchiale professionale si articola in due tempi: la diagnostica vera e propria e la definizione dell'eziologia professionale.

Per la diagnosi di asma sono essenziali la raccolta anamnestica, l'esame spirometrico con dimostrazione di una ostruzione bronchiale variabile, la valutazione dell'iperreattività bronchiale ed altri accertamenti utili per identificare altre cause di asma.

La diagnosi eziologica si basa sulla anamnesi lavorativa, sulla valutazione approfondita del test arresto-ripresa, sull'esecuzione dei test allergologici in vivo ed in vitro, sull'eventuale misurazione del picco di flusso e sull'esecuzione del test di provocazione bronchiale specifico, quest'ultimo poco utilizzato in questi anni ultimi anni vista l'alta attendibilità degli estratti allergenici. La sensibilizzazione allergica deve comprendere agenti allergizzanti comuni (in tal caso individua i soggetti atopici) ed agenti allergizzanti professionali (in tal caso l'indicatore è la farina di frumento). Lo strumento sono le prove cutanee a micropuntura (prick tests), le prove intradermiche e la determinazione sierologica di IgE specifiche. Il dosaggio delle IgG specifiche è di minore utilità. In generale per il quadro allergico la diagnosi va anche definita sotto tre aspetti. In primo luogo lo stato di atopia, inteso come caratteristica costituzionale; va tenuta pre-

sente e valutata di volta in volta l'interferenza della crociata immunologica fra allergia a farina di frumento e allergia a pollini di graminacee, fonte di confusioni sullo stato atopico, ma anche di ripercussioni sull'intolleranza alimentare. In secondo luogo le crociate immunologiche fra diverse farine di cereali, l'eventuale sensibilizzazione verso altre farine non di cereali (soia, sesamo, sarraceno) o verso enzimi (alfa-amilasi, xilanasi). In terzo luogo la possibile sensibilizzazione verso infestanti ambientali (acari, muffe, blatte) o componenti alimentari inseriti nel ciclo produttivo. La definizione diagnostica conclusiva deve fare riferimento univoco al ruolo eziologico o meno degli agenti di rischio professionali.

La *prognosi* e la *terapia* completano l'inquadramento individuale e danno elementi per valutare il futuro del lavoratore. L'evoluzione della malattia accertata dipende dal tipo di danno anatomo-funzionale, dall'epoca nella quale è avvenuta la definizione diagnostica, dai rimedi possibili e dal reinserimento lavorativo controllato. È molto difficile la gestione terapeutica e di conseguenza la prognosi di quadri tra loro molto diversi: uno stato di sensibilizzazione asintomatico, una rinite intermittente, una rinite persistente, un'asma iniziale, un'asma persistente, una BPCO, una associazione fra patologia respiratoria e dermatite, un sovrapporsi di altre allergie. Le possibilità terapeutiche nella patologia da farine sono oggi varie. Vi sono farmaci che possono essere utilizzati per periodi brevi in modo di ridurre i disturbi e l'infiammazione a livello degli organi bersaglio, in associazione con il controllo del rischio durante il lavoro. Vi è la possibilità per gli allergici di praticare un'immunoterapia lenta con vaccini allergenici senza sospendere il lavoro, con lo scopo di diminuire la reattività immunologica abnorme dell'organismo.

Il *giudizio di idoneità lavorativa ai compiti specifici* è affidata al medico competente e, in caso di contestazione, alle strutture di Medicina del Lavoro del Servizio Sanitario Regionale, cioè al Servizio Prevenzione Sicurezza Ambienti di Lavoro (SPSAL) dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL e conseguentemente alle Unità Operative Ospedaliere di Medicina del Lavoro (UOOML) degli Ospedali Provinciali.

L'asma bronchiale dei panificatori deve essere obbligatoriamente segnalata dal medico che ha effettuato la diagnosi all'ASL, all'Ufficio Provinciale del Lavoro e all'INAIL ai sensi del DM 27/4/2004.

■ **Asma da lattice**

Il lattice è una sostanza di origine naturale da cui vengono ricavati molti manufatti di largo uso sia in ambiente sanitario che al di fuori di esso.

Nel 1933, comparve in letteratura la prima segnalazione di dermatite da contatto da guanti (29) e nel 1979, Nutter, segnalò il primo caso di orticaria da contatto da lattice (30).

L'incremento di tali patologie è da collegare all'aumentato utilizzo di guanti in gomma e profilattici per la prevenzione di patologie trasmesse per via ematica e sessuale, secondo le indicazioni che il Centro per la prevenzione e controllo delle malattie degli Stati Uniti di America prescriveva negli anni ottanta: durante quegli anni il consumo di manufatti in lattice passò da 800 milioni annui a più di 20 bilioni anno (31,32).

Dall'agosto 1997 la FDA ha ricevuto circa 2300 segnalazioni di reazioni allergiche, alcune anche mortali (33). Le segnalazioni di crisi anafilattoidi e morti improvvise durante gli interventi chirurgici attribuite a reazioni avverse al lattice sono incrementate notevolmente diventando la seconda causa di anafilassi da anestesia generale dopo i curarizzanti (34,35).

Una recente revisione sistematica degli studi presenti in letteratura sull'argomento ha evidenziato una positività dei prick test con estratto commerciale di lattice compresa tra il 6,9% ed il 7,8% nei lavoratori della sanità e tra il 2,1% ed il 3,7% nella popolazione generale, mentre la frequenza di patologia allergica da lattice è pari al 4,3% nei lavoratori della sanità rispetto a 1,2% nella popolazione generale (36).

In uno studio analogo condotto presso l'Ospedale di Trieste la frequenza di sensibilizzazione al lattice era del 6% con il 20% dei lavoratori che correlavano una sintomatologia con l'uso dei guanti, mentre patologia allergica IgE mediata da lattice è stata riscontrata nel 4,8% circa dei lavoratori: orticaria il 3,6%, rinite il 2% ed asma l'0,3% (37).

Nella tabella N. 2 vengono riportati i principali studi che hanno valutato l'associazione tra esposizione a lattice e comparsa di sintomi negli operatori sanitari.

Oggi, dopo l'introduzione di guanti privi di lattice o a basso rilascio, si è registrata una riduzione di casi incidenti di allergia (36).

L'atopia, così come la presenza di allergia alimentare e la presenza di un eczema da contatto, sono ritenuti fattori favorenti la sensibilizzazione e l'allergia al lattice di gomma. La frequenza di sensibilizzazione al lattice in soggetti atopici varia dallo 0,85% al 12%, la prevalenza in popolazioni non selezionate per atopia dallo 0,1% al 6,4% (38,39). Nei soggetti con allergia al lattice è dimostrato un maggior rischio di allergia ad alcuni alimenti vegetali, in particolare avocado, banana, castagna, pomodoro (Latex-fruit syndrome) (40).

Le *manifestazioni di patologia asmatica* da uso di guanti chirurgici nei lavorato-

ri della sanità possono insorgere come parte di una reazione generalizzata scatenata dal contatto cutaneo con i guanti, oppure derivare dall'inalazione della polvere lubrificante dei guanti veicolante antigeni del lattice. Le segnalazioni di ipersensibilità alla polvere lubrificante (amido di mais) come tale sono numericamente esigue e per lo più non ben documentate.

Dopo l'esposizione all'allergene la sintomatologia dispnoica ha un'insorgenza prevalentemente immediata, a volte preceduta da altra sintomatologia IgE mediata quale l'orticaria e la rinite. Il meccanismo patogenetico dell'asma da guanti è di tipo immunologico mediato da anticorpi IgE verso il lattice naturale. La patogenesi allergica da IgE specifiche verso antigeni del lattice è stata ampiamente dimostrata dalla positività ai test cutanei con estratti di lattice, dalla dimostrazione di IgE sieriche specifiche con metodiche RIA ed ELISA e in Immunoblotting (30,38,41,42,43,44). I test cutanei sono effettuati con diverse tecniche: con estratti di lattice naturale, con estratti acquosi ottenuti da guanti chirurgici, con tecnica prick by prick direttamente da guanto. Il ruolo della sensibilizzazione nello scatenare i sintomi specifici è stato confermato dai test di esposizione a livello cutaneo, nasale e bronchiale (45,46,47,48). Jaeger e Coll. hanno ottenuto risposte positive con un test di esposizione consistente nella manipolazione di un numero crescente di guanti di lattice. Le reazioni scatenate hanno dimostrato la possibilità di una via di penetrazione esclusivamente inalatoria degli antigeni del lattice, adsorbiti sulle particelle di amido di mais. In letteratura esiste un sostanziale accordo sulla natura proteica degli allergeni (45): nel lattice sono dimostrabili almeno sette diverse componenti proteiche di peso molecolare (PM) intorno a 14 KD, tra 30 e 45 KD e superiore a 67 KD con quest'ultima componente che appare comune tra estratto di lattice naturale ed estratto di guanto (42,48). L'allergene maggiore del lattice sembra essere stato identificato nel Rubber Elongation Factor (REF) e denominato convenzionalmente Hev b1 (48). Un altro allergene del lattice rilevante per frequenza di sensibilizzazione è stato individuato nella proheveina dal gruppo di Alenius (49).

La mancata dimostrazione di IgE specifiche o di positivi test cutanei in un discreto gruppo di pazienti è di difficile spiegazione. Per la patologia asmatica si può ipotizzare che la concentrazione di anticorpi sia molto bassa a livello sierico ed elevata nell'organo di shock, che ci sia una spiccata iperreattività bronchiale aspecifica oppure sia dovuto ad una cattiva interpretazione della storia clinica.

La *diagnosi eziologica* prevede l'esecuzione di prove allergologiche in vivo ed in vitro.

Le prove in vivo prevedono l'esecuzione di prick test con estratto commerciale; in caso di negatività si procede con il prick test con estratto estemporaneo e qualora anche questo risultasse negativo risulta utile il prick by prick; il percorso diagnostico prosegue con l'esecuzione dei test in vitro e come ultimo step si esegue il test di provocazione bronchiale specifica.

Attualmente non è disponibile un estratto approvato dal Food and Drug Administration (FDA) o su cui esista un accordo tra i diversi centri di ricerca (50). Vengono pertanto impiegati:

- 1) estratti estemporanei da guanti in lattice,
- 2) estratti commerciali
- 3) tecniche di prick by prick.

Per l'effettuazione dei prick test sono disponibili estratti commerciali ottenuti da lattice e non da guanti e che contengono pertanto un numero maggiore di epitopi rispetto agli estratti estemporanei.

La tecnica dei prick by prick ha dimostrato una sensibilità nettamente inferiore rispetto ai test cutanei eseguiti con estratti commerciali (< 50%), e, pur essendo in grado di evidenziare positività non rilevabili con gli estratti commerciali stessi, sono stati abbandonati. Nei soggetti con anamnesi positiva per gravi reazioni sistemiche è più opportuno utilizzare il test in vitro. In letteratura vengono segnalate (38, 39, 42) reazioni di tipo anafilattico di diversa intensità in seguito all'esecuzione di test cutanei, in particolare se effettuati con estratti estemporanei in particolari soggetti a rischio (portatori di malformazioni congenite delle vie urinarie e mielomeningocele). In ogni caso l'esecuzione dei test va effettuata da personale qualificato e con pronta disponibilità di presidi per terapia d'urgenza. Nella personale esperienza non si sono mai osservate reazioni avverse né con estratti commerciali né con l'estratto estemporaneo.

Per la dimostrazione delle IgE specifiche sono disponibili reattivi commerciali, tuttavia la sensibilità dei questi test è inferiore del 20-25% rispetto ai prick e va inoltre sottolineato, che la concentrazione delle IgE specifiche diminuisce nel tempo se il soggetto è allontanato dall'esposizione (39, 52). La mancata dimostrazione di IgE specifiche o di test cutanei positivi in alcuni soggetti obbliga alla prosecuzione dell'iter diagnostico con l'esecuzione dei test di provocazione bronchiale specifica.

Il ricorso a test di provocazione bronchiale specifica per formulare la diagnosi di asma bronchiale da guanti chirurgici non è priva di rischi, in quanto è in grado di indurre reazioni sistemiche anche gravi (46); può essere indispensabile ricorrervi in caso di pazienti con concomitanti disturbi cutanei da allergia al lattice per eliminare il dubbio che la positività delle prove cutanee e/o sierologi-

che verso il lattice siano in relazione solo con la patologia cutanea, oppure con pazienti con altre coesistenti condizioni in grado di indurre broncospasmo.

I metodi di diagnosi descritti in letteratura specificamente indirizzati alla diagnosi di asma da uso di guanti chirurgici per motivi di lavoro sono i seguenti:

- Misurazione del picco di flusso con dimostrazione della crisi asmatica durante il lavoro. Tale test non individua come specificamente responsabile della crisi asmatica l'uso dei guanti piuttosto che altri rischi lavorativi e non identifica quale componente dei guanti sia causa della patologia respiratoria. Un suo possibile utilizzo potrebbe essere quello per accertare la reale idoneità lavorativa della nuova destinazione dei lavoratori in cui si è posta diagnosi di patologia respiratoria da lattice (56).

- Test d'uso (guanti indossati in ambiente controllato). Le tecniche di esecuzione proposte dai vari autori, a cui si rimanda, sono molteplici e non standardizzate (tempi di contatto? estensione della superficie di contatto?) (53, 54, 55, 56). Se la patologia asmatica dipende dall'inalazione della polvere lubrificante veicolante il lattice e non dal contatto cutaneo vi è la possibilità che non venga riprodotto il broncospasmo. Durante il test esiste il rischio di importanti reazioni sistemiche.

- Test occupazionale (manipolazione di guanti in gomma naturale talcati – Handling test). L'esame riproduce il tipo di rischio inalatorio incontrato sul lavoro nell'indossare i guanti individuando la responsabilità specifica dei guanti nell'insorgenza dell'asma. Non individua, tuttavia, quale componente del polverino aerodisperso sia responsabile dell'asma e l'esposizione è standardizzata solo in minima parte (56). Anche a seguito di questo test sono state descritte reazioni sistemiche gravi (42).

- Test di provocazione bronchiale specifica mediante inalazione diretta di estratto di guanto in lattice (57). Questo tipo di esame consente di graduare la stimolazione in relazione all'intensità della risposta cutanea predeterminata, tuttavia esistono limiti di caratterizzazione e standardizzazione dell'estratto. Esiste anche con questo test il rischio d'insorgenza di reazioni sistemiche.

- Test di provocazione bronchiale specifica mediante nebulizzazione in camera di esposizione di estratto di guanto in lattice (58). Il test consente di graduare lo stimolo in relazione all'intensità della risposta cutanea predeterminata e riproduce la via di esposizione che si concretizza sul lavoro; inoltre l'esposizione ambientale indiretta lo rende meno pericoloso rispetto al precedente. Anche per questo esame esiste una difficoltà di caratterizzazione e standardizzazione dell'estratto.

La *terapia* della fase acuta non si discosta dalla gestione di una comune crisi asmatica.

Per quanto riguarda la immunoterapia specifica è una pratica ancora in fase poco più che sperimentale caratterizzata dalla necessità di standardizzazione e verifica della reale efficacia protettiva soprattutto nei confronti dei sintomi respiratori, allergie alimentari e reazioni avverse in corso di interventi chirurgici.

L'uso dell'immunoterapia specifica potrebbe trovare impiego (36):

- nel recupero del lavoratore ad una mansione particolarmente qualificata;
- in pazienti con sintomi di particolare gravità, che persistono anche dopo l'allontanamento dalla mansione a rischio.

Non deve essere considerata un intervento di routine per la gestione degli operatori sanitari allergici al lattice e non può sostituirsi alla prevenzione primaria. Per la gestione delle problematiche relative alla prevenzione della patologia da guanti chirurgici si rimanda a quanto pubblicato dal Gruppo di lavoro «Aggiornamento in tema di esposizione a lattice e impiego di guanti in ambito sanitario» della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale Sezione di Medicina Preventiva dei lavoratori della Sanità (36).

Tabella 1: Allergeni associati con asma e rinite del panificatore

➤ FARINE DI CEREALI	Frumento
	Segale
	Orzo
	Luppolo
	Riso
	Mais
➤ ALTRE FARINE (NON DI CEREALI)	Grano saraceno
	Soia
➤ ADDITIVI	
ENZIMI	Alpha Amilasi
	Cellulasi
	Xilanasi
	Papaina, altre proteasi
	Glucosio ossidasi
NOCI	Mandorla, nocciola
COLORANTI	Rosso carminio
SPEZIE	
➤ UOVO IN POLVERE	
➤ LATTE IN POLVERE	
➤ INSETTI	Scarafaggio della farina (<i>Tribolium confusum</i>)
	Tignola della farina (<i>Ephestia kuehniella</i>)
	Blatta (<i>Blattella spp.</i>)
	Calandra del grano (<i>Sitophilus granarius</i>)
➤ MUFFE	<i>Alternaria</i> , <i>aspergillus</i>
➤ SEMI DI SESAMO	

Tabella 2: Associazione fra esposizione a lattice e sintomi

Associazione fra esposizione a lattice e sintomi				
AUTORE, ANNO	N° INDAGATI	DERMATITE ALLE MANI	ASMA	OCULORINITE
Holter, 2002	3104	6,18	2,81	7,53
Mizutani, 1995	1190	5,09	-	-
Laresse, 2001	1165	5,47		
Page, 2000	503	5,90	0,47	2,27
Saary, 2002	228	0,84	1,31	∞
Tarlo, 1997	100	0,60	∞	2,02
Bosquet 2006 (metaanalisi)	8358	2,46	1,55 su 6710	2,73 su 4602

■ Bibliografia

- 1) Mapp CE et al «Occupational Asthma». Am. J. Resp.Crit.Care Med. 2005; 172: 280-305.
- 2) Bang B. et al «Exposure and airway effects of seafood industry workers in northern Norway». J.Occup.Environ.Med 2005; 47; 482-492.
- 3) Carosso A. et al. «Epidemiologia dell'asma professionale in Italia». EDI – AIPO Scientifica, Pisa 2001: 127-146
- 4) Leira HL et.al «Notified cases of occupational asthma in Norway: exposure and consequences for health and income». Am.J.Ind.Med. 2005; 62: 836-842
- 5) McDonald Jc et al. «Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory disease in the UK» 1992-2001 Occup.Environ.Med. 2005; 48: 359-364.
- 6) Ameille J. et. al. «Reported incidence of occupational asthma in France» Occup.Environ.Med. 2003; 60: 136-141.
- 7) P.Leghissa et al. «The Dimension of the problem: an hoc investigation in Bergamo»
- 8) Special Session Bread, Work and Health of 28th International Congress on Occupational Health June 11-16 2006 Milan Italy.
- 9) Previdi M et al. «Risultati dell'indagine nei panifici milanesi» Atti del Convegno Patologia allergica nel settore della panificazione Milano 23 novembre 1998; 10-15.
- 10) De Zotti R et al. «Prospective study of work related respiratory symptoms in trinee bakers.» Occup.Environ Med. 2000; 57: 58-61.

- 11) Previdi M. et al. «Allergopatie respiratorie professionali: monitoraggio ambientale ad aeroallergeni, prevenzione». *La Medicina del Lavoro* 1998; 89: 481-498.
- 12) Pavlovic M. et al. «Bronchial hyperactivity in bakers and its relation to atopy and skin reactivity». *Sci.Total.Envirn.* 2001; 270: 71-75.
- 13) Nieuwenhuijsen MJ et al. «Perck exposure concentrations of dust and flour aeroallergen in flou mills and bakeries» *Ann.Occupa.Hyg.* 1995; 39: 193-201.
- 14) Houba R. et al. «Wheat antigen exposure assessment for epidemiological studies in bakery using personal dust sampling and inhibition ELISA». *Clin Exp.Allergy.* 1996; 26: 154-163.
- 15) Brisman J. et al. «Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis: a case referent study» *Occup.Envirn. Med.* 2000; 57; 335-340
- 16) Malo JL. et al. «Compensation for occupational asthma in Quiebec» *Chest*, 1990; 98: 236s-239s.
- 17) Cirila AM. «Occupational allergic diseases as a clinical model approach specific environmental reactivity» *Acta Biomed* 2005; 76 (suppl. 2): 45-49.
- 18) Tee RD. et al. «Immune response to flour and dust mite in a United Kingdom bakery» *Br.J.Ind.Med* 1992; 49: 581-587.
- 19) Wuthrich B et al.»Baking ingredients, especially alpha-amylasi, as occupational inhalation allergens in the baking industry» *Schweiz Med. Wochenschr* 1990; 120: 446-450.
- 20) Weiss W et.al. «Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. Electrophoresis 1997; 18: 826-833.
- 21) Baur X et al. «Characterized allergens causing bakers'asthma» *Allergy* 1998; 53: 562-6
- 22) Cirila AM. «Le allergopatie professionali» *Quaderni di allergologia* 20: 2. 1991
- 23) Theobald K. et al. «Detection of proteins in wheat flour extract that bind human IgG, IgE and mouse monoclonal antibodies». *J.Allergy Clin.Immunol.* 78; 470, 1986.
- 24) De Zotti et al. «Specific inhalation challenge with wheat flour in workers with suspected baker's asthma» *Int.Arch.Occup.Envirn Health* 1999; 72: 335-337.
- 25) Pisati G. et al. «Significato delle prove di provocazione bronchiale specifica nell'asma da farina di frumento» *Atti Convegno «Cereali e sfarinati: rischi, patologia e strategie preventive nella realtà industriale e artigianale» Venezia* 1992; 35-39.

- 26) Paggiaro PL. et al. «I test funzionali nella diagnosi delle broncopneumopatie da farine». Atti Convegno «Broncopneumopatie da farina: esperienze e prospettive». Lucca 1990: 131-142.
- 27) De Zotti et al. «Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers» *Occup. Environ. Med* 1994; 51: 548-552.
- 28) Cirila AM. «Le malattia da frumento ieri e oggi» Atti Convegno «Cereali e sfarinati: rischi, patologia e strategie preventive nella realtà industriale e artigianale» Venezia 1992; 13-25.
- 29) Bohadana AB, et al. «Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust» *Eur. Resp. J.* 1994; 7: 1070-6.
- Downing J. Dermatitis from rubber gloves. *N. Engl. J. Med.* 1933; 208: 196-198.
- 30) Downing J. Dermatitis from rubber gloves. *N. Engl. J. Med.* 1933; 208: 196-198.
- 31) Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br. J. Dermatol.* 1979; 101: 597.
- 32) Center for Disease Control. Recommendation for prevention of HIV transmission in health care setting. *MMWR.* 1987; 36 (suppl 2S): 1S-18S.
- 33) Center for devices and Radiological Health. Medical Glove Powder Report. 1997: 15.
- 34) FDA mandatory reporting database. October 1997.
- 35) Oullieu S., Olivier J., Bourget P., et al. «Therapeutic strategy in anaphylactoid shock during general anesthesia. Etiologic agents and diagnostic evaluation». *Therapie*, 1995; 50: 59-66.
- 36) Porri F. et al. «Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children». *Anesthesiology* 1997; 86: 599-602.
- 37) Crippa M. «Aggiornamenti in tema di esposizione a lattice e impiego di guanti in ambito sanitario» Atti Convegno Nazionale Brescia Giugno 2007.
- 38) Larese F. et al. «Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers» *Occup. Environ. Med.* 2006; 63: 121-125.
- 39) Slater JE. Rubber anaphylaxis. *N Engl. J Med.* 1989; 320: 1126-1130.
- 40) Slater JE. Latex allergy. *Ann Allergy* 1993, 70: 1-2.
- 41) Lavaud F. et al. «Allergy to latex, avocado, pear and banana: evidence for a 30 Kd antigen in immunoblotting» *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 557-64.
- 42) Carillot et al. «I. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves». *Contact Dermatitis* 1980: 15-69.
- 43) Jaeger D et al. «Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions». *J Allergy Clin Immunol* 1992; 80: 759-68.

- 44) Beezhold HD et al. «The transfer of protein allergens from latex gloves». *Aorn J ournal* 1994; 59: 605-613.
- 45) Turjanmaa K et al. «Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract». *Allergy* 1997; 52: 41-50.
- 46) Wrangsjö K. «Discomfort from rubber gloves indicating contact urticaria». *Contact Dermatitis* 1986; 15: 79-84.
- 47) Axelssons JGK «IgE-mediated anaphylactoid reactions to rubber.» *Allergy* 1987; 42: 46.
- 48) Turjanmaa K., «Contact urticaria from rubber gloves». *Dermatology Clinics* 1988; 6: 47-51.
- 49) Czuppon AB «The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea Brasiliensis*) is the allergen in latex». *J allergy Clin Immunol* 1993; 92: 690-697.
- 50) Alenius H., et al. «Prohevein from the rubber tree (*Hevea Brasiliensis*) is a major latex allergen». *Clinical Exp Allergy* 1995; 25: 659-665.
- 51) Task Force on Allergic Reaction to Latex. Committee report. *J.Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 16-18
- 52) Turjanmaa K., et al. «Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatitis*. 1988; 19: 241-247.
- 53) Marcer G. et al. «Ipersensibilità IgE mediata a lattice naturale: reazioni cutanee, nasali, bronchiali e sistemiche». *Notiziario Allergologico* 1992; 11: 73-79.
- 54) Turjanmaa K. «Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel». *Contact Dermatitis* 1987;17: 270-275.
- 55) Wrangsjö K. et al. «IgE-mediated allergy to natural rubber in 30 patients with contact urticaria». *Contact Dermatitis* 1988; 19: 264-271.
- 56) Kelly KJ. et al. «The diagnosis of natural rubber latex allergy». *J Allergy Clin. Immunology*. 1994; 93:813-816.
- 57) G. Marcer et al. «Diagnosi e standardizzazione dei protocolli diagnostici» Attività del Gruppo di lavoro patologie allergiche ed irritative da guanti in ambiente sanitario e loro prevenzione. *Atti Convegno: Rischi lavorativi in ambiente sanitario - patologia da guanti*. Modena 4-5 Dicembre 1995.
- 58) Marcos C. et al. «Occupational asthma due to latex surgical gloves». *Ann. Allergy*, 1991; 67: 319-323.
- 59) Pisati G. et al. «Bronchial provocation testing in the diagnosis occupational asthma due to latex surgical gloves». *Eur.Respir.J*, 1994; 7: 332-336.

Le pneumopatie da lavoro in ambiente agricolo

di **Angelo Mario Ciria***

▼ Segnalazioni e tabelle

Nel sistema di previdenza sociale imperniato sull'INAIL l'individuazione delle malattie professionali è prevalentemente affidato agli elenchi tabellari e all'obbligo di denuncia, fermo restando la possibilità di segnalare qualsiasi affezione professionale a scopo di indennizzo documentandone il rischio causale.

Per quanto riguarda il lavoro in ambiente agricolo è interessante rivedere la storia delle malattie tabellate. La prima tabella (RD 15/10/1933 n.1565) riportava un'infestazione parassitaria: l'ancylostomiasi. La seconda (DPR 30/6/1965 n.1124) elencava 17 malattie, aggiungendo una serie di intossicazioni chimiche da antiparassitari e fertilizzanti. Solo nel 1975 (DPR 9/6/1975 n. 482) fra le 21 elencate comparivano separatamente le malattie respiratorie, sotto la voce «bronicopneumopatie da agenti non compresi in altre voci: derivati dermici ed escrementi di animali, polvere di cereali, polveri di fieno, miceti». Vent'anni dopo (DPR 13/4/1994 n. 336) le malattie divengono 27 e la patologia respiratoria si differenzia in due voci molto aperte: «asma bronchiale estrinseco (primario) da sostanze vegetali e derivati animali» e «alveolite allergica estrinseca (fibrosi polmonari derivate) da miceti e da altre sostanze vegetali o animali».

L'aggiornamento nel tempo della tabella previdenziale è buon esempio di come le progressive conoscenze della medicina clinica con il miglioramento della metodologia di diagnosi abbiano condotto ad un inquadramento sempre più preciso del tipo di patologia dell'apparato respiratorio ritenuto direttamente connesso con lo svolgimento di attività produttive nel set-

* Già A.O. «Istituti Ospitalieri di Cremona», Unità Operativa Ospedaliera Medicina del Lavoro (UOOML)
Centro Italiano Medicina Ambiente Lavoro (Gruppo CIMAL), Divisione Malattie Allergiche (DI-MAC)

tore dell'agricoltura, o meglio *attese in correlazione con la qualifica sociale di lavoratore agricolo*.

È invece carente l'epidemiologia, sia nella descrizione del tipo e della quantità delle malattie, sia nella dimensione delle loro associazioni causali e del loro rilievo. Questa è la inevitabile conseguenza di un sistema di raccolta dei dati che si è basato sulle denunce assicurative dei casi di malattie apparentemente definite ed in realtà poco inquadrabili (asma ed alveolite), in un contesto di possibilità di diagnosi notevolmente variegato in Italia, con medici di famiglia insufficientemente informati, medici del lavoro poco efficienti nella sorveglianza sanitaria in agricoltura e centri medici di riferimento rari e scollegati fra loro.

Le statistiche ufficiali sulla *morbosità respiratoria in agricoltura* sono sottostimate proprio a causa del sistema imperfetto di ingresso dei dati. Quelle ufficiose, pubblicate in seguito a ricerche di settore, valgono per la tipologia ed il campione di esposti considerati ed hanno quindi una utilità variabile come indicatori della tendenza ad ammalare. In tal senso vi è ampia e dispersa letteratura: clinica, pneumologica e immuno-allergologica.

Una prospettiva più precisa, che si auspica sia adottata anche nel prossimo aggiornamento delle tabelle INAIL, è quella *dell'elenco europeo delle malattie del lavoro*, per le quali il recente DM 14/1/2008 ha riconfermato l'obbligo di segnalazione a fini amministrativi e statistici.

Nella lista 1 (malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità) al gruppo 4 (agenti a prevalente meccanismo immuno-allergico causa di asma bronchiale) sono incluse le seguenti patologie: rinite, congiuntivite, asma bronchiale.

Gli agenti di rischio considerati sono: polvere e farina di cereali, semi (soia, grano saraceno, ricino, caffè verde), enzimi (papaina, pepsina, bromelina, tripsina, pancreatina – mancano caglio, lisozima, alfa-amilasi), derivati dermici (forfore, peli, piume), liquidi biologici (sangue e urine) ed escrementi, acari (delle derate, del pollame), miceti (*Alternaria*, *Aspergilli*, *Penicilli*), altri agenti.

Sempre nel gruppo 4 (agenti a prevalente meccanismo immuno-allergico causa di alveoliti allergiche estrinseche) sono indicate le patologie: polmone del contadino, alveolite allergiche estrinseche con o senza evoluzione fibrotica.

Gli agenti di rischio considerati sono: actinomiceti termofili, altri miceti, proteine aviarie (siero e deiezioni di piccioni e tacchini).

L'elenco europeo fornisce l'opportunità di classificare le segnalazioni secondo una causa specifica, facilitando così il riconoscimento del nesso etiologico per i risvolti statistici ed assicurativi; in tal senso giustamente non esclude le cono-

scenze di nuovi agenti di rischio, che raggruppa sotto il termine «altri». Il fatto importante dell'impostazione europea è soprattutto quello di prendere in considerazione, per gli agenti allergizzanti, anche congiuntivite e rinite, così come in altri gruppi della lista (agenti chimici) viene compresa anche la tracheo-bronchite.

■ Ruolo degli agenti di rischio per inalazione

Le attività agricole sono molteplici ed in una azienda agricola l'esposizione a rischio inalatorio ha un *sottofondo comune abitativo e residenziale* che unisce uomini, donne, bambini e adolescenti. Essi sono esposti agli stessi fattori ambientali climatici (macroclima e microclima), alle stesse polveri biologiche (polveri organiche), agli stessi inquinanti gassosi di provenienza animale; in pratica agli stessi agenti di rischio di natura chimica, fisica, biologica e allergenica, che interessano però diversamente i loro organismi in conseguenza del livello e delle modalità di esposizione nel contesto abitativo-produttivo.

Per le lavorazioni agricole si aggiunge una caratterizzazione del rischio ambientale più definita. Nelle attività di *coltivazione* si può essere maggiormente esposti ad antiparassitari, a polveri di granaglie, a pollini di erbe e piante, ad acari dei depositi, a muffe, ad endotossine.

Nelle attività di *allevamento animali* (13) possono più significativamente essere inalati aeriformi irritanti e flogogeni (ammoniaca, nitro composti, idrogeno solforato, anidride carbonica), polveri di mangime (cereali, composti chimici), aeroallergeni animali (bovini, suini, ovini, pollame, insetti, acari) ed ancora endotossine batteriche.

Nelle lavorazioni agroalimentari si aggiungono altri possibili allergeni, come le proteine del latte e dell'uovo, gli acari e le muffe dei formaggi, i conservanti e coloranti della lavorazione delle carni.

In particolare nella *zootecnia moderna* gli ambienti delle stalle, dei capannoni, delle aree di mungitura, di cura, di riproduzione degli animali allevati costituiscono oggi ambienti confinati lavorativi nei quali animali ed uomini convivono tecnologicamente e secondo ritmi per varie ore al giorno e nei quali ogni giorno si svolgono attività ripetitive, che comportano per gli addetti un rischio respiratorio cronico da aerosol e polveri organiche (8-10-13).

Grazie anche alla sorveglianza sanitaria veterinaria è oggi decisamente limitato il rischio di infezioni e zoonosi (12). Il problema delle endotossine da batteri Gram-negativi è invece oggetto di vivace dibattito. La loro inalazione a basse dosi avrebbe effetti di modulazione positiva sul sistema immunologico di difesa in formazione, cioè nei bambini. Negli adulti, però, le endotossine inalate

hanno azione flogogena crescente con la concentrazione nell'aria e si configurano come una delle principali fonti delle infiammazioni nasali, bronchiali e polmonari provocate dalle polveri organiche. Il livello di non effetto è stato indicato dall'ICOH nel 1993 come 4-10 ng/m³ (21).

Il rischio allergico prevalente nelle polveri sia negli allevamenti e nei depositi di coltivazioni che nelle attività di produzione di formaggi, semilavorati e insaccati è dovuto agli *acari cosiddetti minori* (acari non piroglifidi, acari dei depositi, «storage mites»): *Lepidoglyphus*, *Tirofagus*, *Glycifagus*, *Siro* (17). Essi sono in buona parte allergenicamente diversi dai piroglifidi delle abitazioni come i *Dermatophagoides*, anche se talvolta cross-reagenti o coesistenti. Il loro habitat è comunque differente e la sensibilizzazione ad acari minori costituisce un marcatore tipico delle allergie respiratorie in agricoltura (15).

Sia in ambienti confinati che in ambienti agricoli aperti che nella produzione di alimenti carni stagionati e derivati del latte è frequente una *esposizione a muffe e miceti*; le dimensioni delle spore, inferiori a 10 micron, ne permettono l'inalazione sia rino-tracheo-bronchiale che nel polmone profondo (16-18). Parecchie specie hanno capacità allergeniche dirette IgE-mediate, quali *Alternaria*, *Aspergilli*, *Penicilli*, *Candida*. Tutte hanno proprietà infiammatorie dovute ai beta-(1-3)-glucani delle membrane, alcune contengono micotossine flogogene; altre quali i miceti termofili come *Micropolispora foeni*, *Fenia rectivirgula* e *Rhizopus* sono potenti stimolanti di fenomeni immunitari IgG ed IgM mediati e liberatori di citochine cellulari (2-3-7).

Nel corso di uno studio effettuato nella provincia di Cremona in 51 aziende zootecniche avanzate (38 bovini, 13 suini) la polverosità totale misurata negli interni non ha mai superato i 5 mg/m³ ed è risultata in media di 3 mg/m³, con una frazione respirabile dell'ordine del 60% (5). Questo significa che le conseguenze di danno attese sono connesse a meccanismi combinati flogogeni e prevalentemente immunoallergici, come anche ribadito in letteratura per l'esposizione a basse dosi. Nel corso dell'indagine citata (5) la valutazione medica su 220 addetti è stata impostata secondo le linee guida internazionali predisposte per rinite (ARIA), asma (GINA) e bronco pneumopatia cronica ostruttiva (GOLD) dalla Società Europea di Medicina Respiratoria (ERS) e dalla Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI), come specificato in Tabella 1.

I risultati denotano in questo gruppo rappresentativo selezionato una prevalenza del 30% per la rinite, del 13% per l'asma e del 6% per la BPCO; nessun caso di alveolite allergica estrinseca. I particolari sono riportati nella Tabella 2.

■ Rinite e asma

Fra le recenti acquisizioni sulle malattie allergiche una delle più avanzate sul piano etiopatogenetico e clinico è il collegamento sequenziale fra patologia nasale e bronchiale. Almeno un terzo delle riniti allergiche evolve in asma nel periodo di cinque anni e la diagnosi tempestiva corretta di una rinite isolata costituisce elemento per la prevenzione secondaria dell'asma, oltre che l'inizio di una sindrome patogenetica che ormai viene definita «rinasma».

Ne deriva l'importanza di orientare gli accertamenti e la sorveglianza sanitaria in agricoltura anche sui sintomi di rinite sul lavoro.

Per quanto concerne l'asma, di fronte ad un lavoratore agricolo che riferisce al medico episodi di respiro sibilante («wheezing») e magari denota una spirometria con deficit ostruttivo vanno accertate due eventualità. La prima è *l'asma tipico*: ostruzione delle vie aeree parzialmente reversibile e comunque variabile, iperresponsività bronchiale persistente nel tempo, broncolavaggio od espettorato indotto con prevalenza di eosinofili, astenia generale senza mai febbre, andamento clinico peggiorativo nel tempo specialmente nei periodi lavorativi. La patogenesi prevalente è allergica IgE mediata e vanno individuati gli allergeni responsabili. La seconda è la *sindrome simil-asmatica*: ostruzione delle vie aeree modesta e reversibile, iperresponsività bronchiale transitoria, broncolavaggio od espettorato indotto con prevalenza di leucociti neutrofili, sintomi transitori di astenia con cefalea, arrossamento orofaringeo e febbre non elevata, andamento clinico in rapporto con il lavoro in miglioramento. La patogenesi non è allergica e l'etiologia è attribuita ad endotossine inalate durante il lavoro.

La metodologia diagnostica per la rinite e l'asma occupazionale è stata definita con documenti di consenso sia dalla Società Italiana di Medicina del Lavoro (10-22) che dalla Società Italiana di Allergologia (6) che dalla Società Italiana di Medicina Respiratoria (14).

A differenza di altri soggetti con asma allergico occupazionale il lavoratore agricolo comunemente vive nell'ambiente di lavoro, quasi sempre per sette giorni anziché cinque o sei come nell'industria. Pertanto la relazione temporale fra esposizione lavorativa e comparsa dei sintomi asmatici (prova di arresto-ripresa) può risultare difficile e fuorviante nell'accertamento anamnestico ed anche nel monitoraggio del picco di flusso espiratorio.

Una situazione di maggiore evidenza anamnestica si può avere solo per i lavoratori delle attività agro-alimentari. Ciò è particolarmente evidente per l'asma professionale da proteine dell'uovo (1), del latte (20), delle proteine carnee del maiale (9).

La diagnosi corretta di asma ad etiologia allergica lavorativa, che è la base del

sospetto e del destino della segnalazione all'INAIL all'Ispettorato del Lavoro, all'ASL, richiede strutture e criteri più specialistici rispetto sia alla diagnosi di una malattia infettiva (pure da segnalare agli enti) che alla diagnosi di asma nelle attività industriali. Di qui la necessità di centri di riferimento, quali Istituti universitari, Unità Ospedaliera e Istituzioni private. Di qui l'esigenza che tali centri si confrontino ed uniformino i protocolli diagnostici.

■ Polmonite-alveolite

Il sintomo che induce un lavoratore agricolo a rivolgersi al medico è l'accorciamento del respiro con oppressione dello stesso, in genere associato a febbre e astenia di tipo influenzale.

La patologia è dovuta all'inalazione di polveri organiche miste e viene suddivisa secondo due quadri clinici (2).

Si definisce *sindrome tossica da polveri organiche o polmonite tossica subacuta o alveolite tossica (tutti sinonimi)* il quadro clinico conseguente all'inalazione protratta di polveri vegetali contenenti endotossine e spore fungine. Con il lavaggio bronco alveolare si evidenzia un aumento significativo di macrofagi e soprattutto leucociti neutrofili.

Si definisce *polmonite da ipersensibilità o alveolite da ipersensibilità o alveolite allergica estrinseca (sono sinonimi)* la manifestazione clinica conseguente all'inalazione protratta di polveri od aerosol contenenti miceti termofili o proteine animali. Il lavaggio bronco alveolare documenta un aumento di macrofagi, un aumento iniziale di eosinofili e soprattutto un aumento di linfociti; questi, quando tipizzati, si rivelano in prevalenza linfociti CD8 citotossici e suppressor. Possono essere presenti in circolo anticorpi IgG ed IgM del tipo precipitante (precipitine). Nella fase acuta la malattia è caratterizzata dai sintomi respiratori e sistemici sopracitati, con quadri radiologici che documentano la formazione di granulomi nel parenchima polmonare. Nella fase cronica si determina, per azione di immunocomplessi e di reattività cellulo-mediata, un quadro progressivo di fibrosi polmonare diffusa.

La dizione di polmone del contadino o «farmers' lung» raggruppa tutti i quadri di alveolite in evoluzione fibrotica ed è una terminologia alquanto globalizzante di uso pratico, forse un poco superata.

La metodologia diagnostica è stata indicata negli stessi documenti di consenso menzionati (6-10-22).

Sia le riniti sia le asme sia le polmoniti occupazionali connesse al lavoro agricolo subiscono il fenomeno della diagnosi tardiva a causa della *resilienza dei lavoratori*. Essi, infatti, per cultura od abitudini indotte o rapporti con i medici

assorbono le conseguenze della *noxa* respiratoria, adattandosi più o meno passivamente fino a quando la sintomatologia non diviene pressante e la malattia è definitivamente instaurata.

■ **Sindrome di disfunzione reattiva delle vie aeree**

Si tratta di una entità clinica riconosciuta da una ventina d'anni. È caratterizzata da una iperreattività bronchiale persistente con dispnea simil-asmatica, sopravveniente dopo un'unica e massiva inalazione di gas, fumi o vapori irritanti. La sindrome si sviluppa in soggetti precedentemente indenni da patologie respiratorie e non allergici.

In agricoltura essa è la conseguenza di inalazione accidentale di acidi (acido solforico, fosforico, cloridrico) o di disinfettanti forti (aldeidi, cresoli) durante travasi od operazioni di pulitura (4).

Va rilevato inoltre, a proposito di rischi chimici, che anche l'esposizione incauta ripetuta a basse dosi di disinfettanti costituisce un fattore di rischio favorente la insorgenza di asma allergico e di sensibilizzazione allergica verso agenti ambientali animali o vegetali (19), in quanto genera una flogosi cronica sinergica.

■ **Broncopneumopatia cronica ostruttiva**

Una tipica patologia polifattoriale come la BPCO è inquadrabile a fatica nello schema basato sulla etiologia monofattoriale che caratterizza il rischio respiratorio classificato per l'agricoltura (23).

Il peso da attribuire agli agenti di rischio multipli propri del lavoro agricolo è quantificabile con difficoltà per una serie di ragioni, connesse alla confusione delle conoscenze disponibili sotto l'aspetto epidemiologico e alla carenza di precisione sotto l'aspetto della misura del rischio. Fra queste:

- il ruolo dei fattori macroclimatici del lavoro all'aperto;
- il ruolo dei fattori microclimatici nelle stalle e nei depositi coperti;
- lo sviluppo attuale delle teorie patogenetiche, che tendono ad unificare asma e BPCO sulla base di un unico meccanismo flogistico bronchiale anche non infettivo, proponendo per entrambe le forme una stessa terapia con broncodilatatori e cortisonici inalabili;
- le indagini epidemiologiche per matrice lavorativa generica, che segnalano come significativa per la BPCO l'esposizione agricola («farming») negli allevamenti e nel trattamento delle granaglie senza precisarne le dimensioni produttive;
- l'assunzione come paragone primario del comportamento riguardo al fumo di sigarette;

- l'importanza, peraltro mai quantificata con precisione, dell'esposizione aggiuntiva a insetticidi e fertilizzanti;
- la discussa rilevanza a lungo termine dell'esposizione nel settore zootecnico particolare dell'allevamento di suini (8-9).

In definitiva la situazione attuale vede la BPCO come una malattia ben diagnosticabile secondo criteri condivisi, da considerare sicuramente connessa al lavoro agricolo e come tale da segnalare quando si ritiene che i fattori lavorativi abbiano avuto importanza significativa in rapporto al deterioramento funzionale respiratorio cosiddetto «naturale». La definizione dei singoli casi rimane però legata alla dimostrazione della rilevanza di singoli agenti di rischio e la materia viene considerata più oggetto della medicina preventiva che della medicina previdenziale professionale.

■ L'ambiente rurale come esposizione protettiva o peggiorativa

A fronte del progressivo aumento della patologia respiratoria allergica ambientale e dei soggetti atopici che la manifestano anche nell'età dello sviluppo, è venuta sviluppandosi in ambito allergologico nel mondo occidentale una serie di studi sul ruolo giocato dalla vita in ambiente rurale.

Tra le principali deduzioni sembra assodato che i bimbi nati e vissuti in cascina sviluppano durante la crescita meno allergie e meno asma, che l'esposizione molto precoce a polveri ed aerosol organici sembra esercitare un effetto protettivo sull'instaurarsi di rinite ed asma allergici a pollini o ad acari abitativi, che fra i vari inquinanti le endotossine da batteri Gram-negativi sarebbero responsabili di una azione immunomodulante favorevole, inducendo il fenotipo linfocitario TH-1, non produttore di IgE. L'ipotesi che l'esposizione precoce a fattori direttamente od indirettamente collegati alle attività e alle abitazioni agricole diminuiscano nei bimbi le malattie allergiche tradizionali ha forti basi epidemiologiche, ma anche basi sperimentali e scientifiche.

Se si sposta l'attenzione sugli adulti lavoratori le evidenze note in medicina del lavoro vanno invece in senso contrario. Gli adulti che vivono e lavorano in cascina sviluppano asma e allergie con frequenza non dissimile da altri; l'etiologia ambientale è in parte differente, poiché sono meno frequenti le pollinosi e più frequenti gli allergeni animali e vegetali connessi alla attività lavorativa. Le modalità ed i tempi di esposizione modulano i quadri clinici specifici, dalla rinite all'asma e alla polmonite con patogenesi allergica. L'inalazione di endotossine è responsabile sia di scatenamento che di aggravamento di sindromi asmatiche, in dipendenza delle dosi. Tali deduzioni hanno pure fondamenti clinici e scientifici, mentre i dati epidemiologici sono scarsi o poco attendibili.

A tale proposito, richiamando i dati del campione di allevatori dello studio effettuato in provincia di Cremona nel 2003-2004 promosso dall'ISPESL (rinite 30%, asma 13%, BPCO 6%), può essere utile riportare l'incidenza delle tre patologie considerate quali risultano da una elaborazione da noi effettuata mediante l'Atlante Lombardo Epidemiologico ed Economico delle Attività Ospedaliere in Lombardia (ALEE-AO), che si basa sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Nel periodo 1998-2006 fra tutti i residenti in provincia di Cremona ricoverati negli ospedali italiani si sono avute 6.851 diagnosi di rinite e rinosite, 1.797 casi di asma e 13.334 casi di BPCO. Le due rilevazioni non sono confrontabili, ma autorizzano un interrogativo. Quanti di questi ricoveri ospedalieri riguardavano un'etiologia direttamente connessa con fattori lavorativi di rischio agricoli, considerato che l'agricoltura e l'allevamento sono le attività prevalenti nel Cremonese? Invece i ricoveri registrati per alveolite allergica estrinseca sono stati in totale solo 15. Questi figurano tutti nelle statistiche INAIL, a conferma del fatto che la specificità diagnostica e la singolarità della malattia induce i medici specialisti alla denuncia previdenziale di una patologia accettata come tipica ed esclusiva degli agricoltori.

■ Bibliografia

- 1) Bernstein D., Smith A. *et al.*, *Clinical and immunologic studies among egg-processing workers with occupational asthma*, J Allergy Clin Immunol 1987, 80: 791-797.
- 2) Caminati A., Majori M., Bosoni A., Pesci A., *Patogenesi delle polmoniti da ipersensibilità*, Rass Patol App Resp 2000, 15: 138-145.
- 3) Carosso A., Romano C., *Alveolite allergica estrinseca o polmonite da ipersensibilità*, Not Allergol 2002, 21: 15-27.
- 4) Chouabe S., Lavaud F. *et al.*, *Syndrome de dysfonction réactionnelle des bronches acquises en milieu agricole: une entité sous-estimée*, Rev Fran Allergol Immunol Clin 1999, 39: 135-138.
- 5) Cirila P.E., Fazioli R., Firmi A.M., Dolara F., Nolli F., Cirila A.M., *Valutazione del rapporto rischio-danno da agenti biologici ed allergizzanti in allevamenti zootecnici*, G Ital Med Lav Erg 2006, 28, 3: 372-373.
- 6) Corsico R., Cirila A.M., *et al.*, *Diagnosi delle malattie professionali da ipersensibilità: patologia respiratoria*, Giorn Ital Allergol Immunol Clin 1991, 1: 625-653.
- 7) Dauphin J., Roussel S., Reboux G., *Hypersensitivity pneumonitis in the rural environment*, Rev Franc Allergol Immunol Clin 2005, 45: 183-88.

- 8) Donham K., Popendorf W. *et al.*, *Characteristics of dust collected from swine confinement buildings*, Am J Ind Med 1986, 10: 294-97.
- 9) Donnay C., Kopferschmidt M. *et al.*, *Occupational rhinitis and asthma due to pig albumin and gammaglobulins*, Rev Franc Allerg Immunol Clin 2006, 46: 31-35.
- 10) Gruppo di Studio SIMLII (coord Saia B.), *Diagnostica delle bronco pneumopatie croniche in agricoltura*, G Ital Med Lav 1988, 10: 3-18.
- 11) Kulman G., Thorne P. *et al.*, *Organic dusts exposure in agriculture*, Am Ind Hyg Ass J 1998, 59: 403-413.
- 12) Kelsey T.W., *The agrarian myth and policy responses to farm safety*, Am J Health 1994, 84: 1171-1177.
- 13) ISPESL, *Definizione dei rischi di esposizione e misure di sicurezza e di tutela della salute nei settori di allevamento, macellazione, trattamento e distribuzione delle carni*, monografia settembre 2000, Ed Ispesl, Roma.
- 14) Liccardi G., Bilancia R., Canonica G.W., *et al.*, *Prevenzione ambientale delle allergopatie respiratorie*, Rass Patol App Resp 2001, 16: 28-42.
- 15) Lutsky I., Teichtal H., Bar-Sela S., *Occupational asthma due to poultry mites*, J Allergy Clin Immunol 1984, 73: 56-60.
- 16) Marcer G., Franchini M., Gemignani C., *Cheese workers' lung*, Allergy 1996, 51: 959-960.
- 17) Melej R., Bagnato A., Brianti G., Ottoboni F., *Occupational exposure to storage mites in Italian raw-hamworkers*, Rev Espagn All Immunol Clin 1987, 2, 2: 115-116.
- 18) Palmas F., Meloni V., Frau P., Broj M., *Aerospore fungine come fattore di rischio occupazionale in ambienti di lavoro destinati alla produzione di alimenti carnei stagionati*, Gior Ital Allergol Immunol Clin 1995, 5: 148-157.
- 19) Preller L., Dockes G., Heederik D., *et al.*, *Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiologic study*, Eur Respir J 1996, 9: 1407-1413.
- 20) Rossi G.L., Corsico A., Moscato G., *Occupational asthma caused by milk proteins: report on a case*, J Allergy Clin Immunol 1994, 93: 799-801.
- 21) Rylander R., *Organic dusts and lung reactions. Exposure characteristics and mechanism for disease*, Scand J Work Environ Health 1985, 11: 198-206 (vedi anche 1993, ICOH Committee Organic Dust Report).
- 22) Saia B., Cirila A.M. *et al.*, *La diagnosi delle allergopatie professionali oggi*, Atti LII Congr. Naz. SIMLII, Palermo 1989.
- 23) Viegi G., Pistelli F., Sherrill D., Malo S., Baldacci S., Carrozzi L., *Definition, epidemiology and natural history of COPD*, Eur Respir J 2007, 30: 993-1013.

Tabella 1: Quadri clinici compatibili con il lavoro agricolo: criteri di classificazione clinica

PATOLOGIA	LINEE GUIDA	CATEGORIE	POSSIBILI COMPONENTI ORGANICHE
Rinite	ARIA	Intermittente	Sintomi < 4 gg/sett e < 1 mese/anno
		Persistente	Sintomi > 4 gg/sett e > 1 mese/anno
		Persistente severa	Precedente + impedimenti lavoro e sonno
Asma	GINA	Intermittente	<= 2 accessi/mese, PFR normale negli intervalli, VEMS >=80%
		Persistente lieve	> 2 accessi/mese, VEMS >=80%, impedimenti lavorativi
		Persistente moderato	> 2 accessi/mese, VEMS 60-79%, impedimenti lavorativi e sonno
BPCO	GOLD	Lieve	Tosse e catarro cronici discontinui, VEMS/CVF <70%, VEMS >=80%
		Moderato	Tosse e catarro cronici discontinui, VEMS/CVF <70%, VEMS 70-79%

Tabella 2: Patologia respiratoria in 220 addetti ad attività zootecniche

PATOLOGIA E QUADRO CLINICO	ALLEVATORI BOVINI (n.120)	ALLEVATORI SUINI (n.100)	TOTALE	PREVALENZA TOTALE
RINITE PERSISTENTE				
Lieve	23 (19%)	24 (24%)	66	30%
Severa	9 (8%)	10 (10%)		
ASMA				
Intermittente	8 (7%)	9 (9%)	29	13%
Persistente lieve	4 (3%)	4 (4%)		
Persistente moderato	2 (1%)	2 (2%)		
BPCO				
Lieve	4 (3%)	6 (6%)	13	6%
Moderata	1 (1%)	2 (2%)		

Le pneumoconiosi nell'esperienza di un Servizio Territoriale di Medicina del Lavoro

di **Pietro Gino Barbieri***, **Alessandra Corulli***, **Siria Garattini***, **Orietta Mariotti****, **Mauro Speziari****

▼ Introduzione

Le pneumoconiosi rappresentano le malattie professionali per antonomasia e sono presenti anche nell'immaginario collettivo come prototipi delle più gravi, e talvolta mortali, malattie direttamente causate dalla esposizione a polveri nocive, incurabili ma prevenibili. Tra queste, la silicosi è stata oggetto di accurata descrizione da B. Ramazzini, sono ben note da oltre un secolo le esposizioni a rischio ad essa correlate e tuttavia essa si manifesta ancora in Italia con preoccupante frequenza (6) ed è fonte di significativa mortalità per malattie respiratorie non tumorali tra coorti di esposti, come evidenziato da una copiosa letteratura scientifica (14). È un dato acquisito, da parte dei Servizi di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPSAL) delle ASL così come dell'INAIL, che il progressivo miglioramento generalizzato delle condizioni di lavoro in Italia ha comportato un costante declino nel tempo della loro incidenza. Considerando la silicosi come patologia che ben rappresenta l'intero gruppo di pneumoconiosi, una conferma in tal senso ci giunge dai dati generali INAIL (11) che indicano la consistente riduzione dei casi riconosciuti dagli anni sessanta al 1999, passando da 45.194 casi nel decennio 1965-1974 a 712 casi nel quinquennio 1995-1999. Le pneumoconiosi sono state inoltre indicate tra le patologie «sentinella» in medicina del lavoro (18) e la loro insorgenza può, a ragione, essere ritenuta un indicatore di sostanziale fallimento delle misure di prevenzione e protezione, tanto che alcuni programmi di sorveglianza epidemiologica attivati in passato han-

* Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro, ASL Brescia

** Servizi Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro, ASL Vallecamerica-Sebino (BS)

no incluso la silicosi tra le patologie da rilevare attivamente al fine di rendere più rigorosi e diffusi gli interventi di prevenzione (1). In Italia, mentre per l'asbestosi l'introduzione del divieto di utilizzo di amianto disposto con la Legge 257 del 1992 dovrebbe aver finalmente comportato la scomparsa della patologia, per la silicosi normative di divieto o di restrizione dell'impiego della silice cristallina non sono state assunte e l'esposizione a rischio permane in svariati settori lavorativi, benché i limiti di riferimento suggeriti dalle principali agenzie internazionali si siano progressivamente ridotti negli ultimi 10 anni. Non è eliminato il dubbio che malgrado i livelli di esposizione si siano ridotti nel tempo possano ancora presentarsi attività lavorative a rischio rilevante, come già accaduto in circostanze che hanno comportato l'insorgenza di forme acute di silicosi e che si pensavano definitivamente scomparse (3,20). Scopo di questo contributo è di descrivere i casi di pneumoconiosi notificati ai Servizi PSAL delle due ASL della provincia di Brescia nel decennio 1998-2007, valutando trend temporali ed attività lavorative coinvolte in un tessuto produttivo altamente industrializzato e caratterizzato da numerosi settori lavorativi dove le polveri e le fibre minerali sono state largamente presenti in passato e lo sono, in parte, ancora oggi. Obiettivo del lavoro è inoltre quello di verificare se le nuove diagnosi di pneumoconiosi pervenute nell'ultima decade si riferiscono a lavoratori esposti anche in epoca recente e se esiste una sostanziale concordanza tra i casi notificati ai Servizi PSAL e i casi segnalati all'INAIL.

■ Soggetti e metodi

Dall'archivio delle malattie da lavoro delle ASL di Brescia e di Vallecamonica-Sebino sono stati estratti i casi di pneumoconiosi pervenuti dal 1998 al 2007 ai Servizi PSAL sotto forma di referti e/o denunce di malattia professionale; per l'ASL di Brescia questi casi rappresentano circa l'85% delle pneumoconiosi totali. Si segnala che per disposizione della Procura della Repubblica dell'ottobre 1990, tutti i referti redatti ai sensi dell'art. 365 c.p. devono essere inoltrati agli UPG di questi Servizi. Sono state considerate le pneumoconiosi così come definite nel Report EUR 14768 EN «Information notices on diagnosis of occupational diseases» Health & Safety at Work - European Commission 1994, e in particolare: 1) asbestosi, 2) silicosi, 3) pneumoconiosi da silicati. Sull'insieme delle pneumoconiosi raccolte sono definite le distribuzioni di frequenza per tipo di patologia, per sesso, anno di segnalazione e periodo temporale di diagnosi, nessi di causa tra l'insieme delle attività esponenti a rischio ed insorgenza della patologia. Su un campione pari a circa il 50% dei casi descritti si sono valutate inoltre le seguenti altre variabili: 1) fonte della segnalazione dei casi, 2)

livello di certezza diagnostica, 3) settore economico (ATECO 2002) cui sono riferiti i singoli periodi lavorativi esponenti a rischio. Relativamente alle asbestosi sono inoltre riportati i settori lavorativi di interesse per tutti i casi raccolti. I criteri per la definizione della certezza diagnostica e del nesso di causa con l'attività lavorativa sono descritti in dettaglio nell'Appendice. All'INAIL di Brescia è stato infine richiesto l'elenco dei casi di pneumoconiosi denunciati all'Istituto dal 1998 al 2007, allo scopo di verificare il livello di concordanza dei casi notificati al Servizio PSAL di Brescia rispetto a quelli segnalati per la pratica assicurativa.

■ Risultati

Nel decennio 1998-2007 sono pervenuti ai due Servizi PSAL 227 casi totali di pneumoconiosi, la cui distribuzione per anno e tipo di patologia, nonché per periodo di stima della diagnosi, è descritta rispettivamente in tabella 1 e 2. Tra questi casi si sono osservate sei silicosi e due asbestosi in donne, pari al 3,5% sul totale. Le silicosi rappresentano quasi il 90% del totale delle pneumoconiosi.

Tabella 1: Distribuzione delle pneumoconiosi per anno di segnalazione

patologia	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	totale (%)
asbestosi	-	5	-	2	1	-	-	2	1	3	14 (6,1%)
silicosi	36	41	36	20	11	19	11	11	11	7	203 (89%)
altre pn.	2	2	2	1	-	2	-	-	-	1	10 (4,4%)
totale	39	48	38	24	12	21	11	13	12	11	227 (100%)

Tabella 2: Distribuzione delle pneumoconiosi per periodo di stima della diagnosi

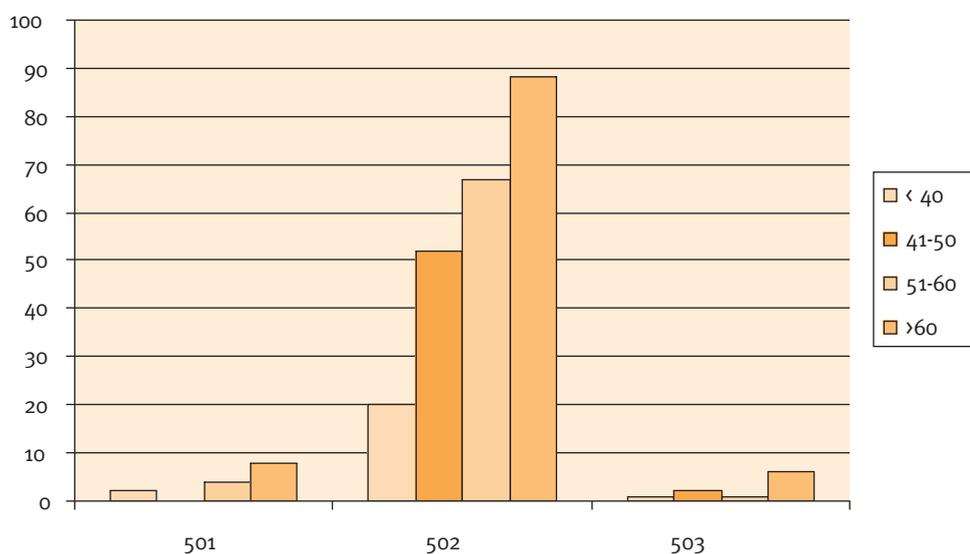
patologia	1948-'57	1958-'67	1968-'77	1978-'87	1988-'97	1998-2007
asbestosi	-	-	1	2	3	8
silicosi	4	20	19	40	22	98
altre pn.	-	-	-	1	1	8
totale	4	20	20	43	26	116

Per le silicosi, contrariamente alle asbestosi, è evidente una netta diminuzione dei casi notificati nell'ultimo quinquennio rispetto al precedente. Riguardo all'anno cui è riferita la diagnosi, accorpato per decenni, è osservabile che la gran parte delle diagnosi totali è stata formulata nell'ultimo ventennio e che il 50% circa dei casi è stato diagnosticato dal 1998 al 2007, stesso perio-

do cui si riferisce la notifica della patologia. Rimane comunque molto frequente, circa il 50%, e poco spiegabile lo scarto tra anno di diagnosi e anno della segnalazione.

Riguardo alla distribuzione dei casi per tipo di patologia e classi di età alla diagnosi, la figura 1 illustra la frequenza osservata, indicando che benché la larga maggioranza di casi appartenga a classi d'età superiori a 50 anni, 23 casi sono stati diagnosticati in lavoratori giovani, di età inferiore a 40 anni, di cui 20 affetti da silicosi. In questi ultimi casi si è controllato il livello di certezza diagnostica della patologia, che è risultato «certo» per il 75%.

Figura 1: Distribuzione delle pneumoconiosi per classi di età alla diagnosi



Si è inoltre valutata la plausibilità del nesso di causa tra esposizione globale a rischio lavorativo e insorgenza delle pneumoconiosi con i risultati espressi in tabella 3. La colonna «nd» indica i casi non definibili, prevalentemente relativi a segnalazioni di decesso di silicotici da parte dell'INAIL e per i quali non si sono assunte informazioni dettagliate e utili a definire il nesso di causa.

Tabella 3: Distribuzione delle pneumoconiosi per nesso di causa tra insorgenza della patologia ed esposizione a rischio lavorativo globale

patologia	certo	probabile	possibile	nd
asbestosi	11	2	1	-
silicosi	108	44	5	44
altre pn.	6	4	-	-
totali	125	50	6	44

In un campione di 94 soggetti, pari al 41% dei casi, si sono effettuate valutazioni più approfondite, sia relative alla certezza diagnostica sia all'esposizione a rischio. Riguardo alla prima, la tabella 4 illustra la distribuzione dei due livelli di diagnosi come definiti in Appendice. Tanto per le asbestosi quanto per le silicosi sono presenti diagnosi di probabilità, rispettivamente pari a 16,6 e 12%.

Tabella 4: Distribuzione delle notifiche in base alla certezza diagnostica

patologia	certo	probabile	totale
asbestosi	5	1	6
silicosi	66	9	7
altre pn.	7	2	9
totale	78	12	9

Riguardo alla fonte delle segnalazioni, tra i 94 casi totali 24 sono stati segnalati dai medici del Servizio ospedaliero di Medicina del Lavoro, 12 da medici competenti, 11 da medici ospedalieri, 12 da MMG, 11 da medici specialisti ambulatoriali. Sono infine giunte 21 segnalazioni da INAIL e Autorità Giudiziaria relative essenzialmente a casi deceduti.

La distribuzione dei periodi lavorativi per settore economico (ATECO 2002) dei casi è descritta separatamente per le asbestosi e per le silicosi (con altre pneumoconiosi) rispettivamente nelle tabelle 5 e 6; per le asbestosi si sono considerati tutti i casi notificati e per le silicosi un campione.

Tabella 5: Distribuzione dei periodi lavorativi per settore economico in 14 casi di asbestosi

(I casi che hanno lavorato in più settori vengono conteggiati più volte)

Settori lavorativi	periodi l.
17.2 - TESSITURA LANA (manutenzione impianti)	1
17.5 - ALTRE INDUSTRIE TESSILI (RICICLAGGIO SACCHI JUTA)	3
19.1 - PREPARAZIONE E CONCIA CUOIO	1
26.6 - FABBRICAZIONE DI PRODOTTI IN CEMENTO-AMIANTO	5
26 - FABBRICAZIONE DI MATERIALI DI ATTRITO IN AMIANTO	1
27.1 -27 .4 - ACCIAIERIE E TUBIFICI	1
45 - COSTRUZIONI	4

Tra i 14 casi di asbestosi parenchimale 2 hanno riguardato donne addette al riciclaggio sacchi di juta. Tra i lavoratori non addetti alla produzione di manufatti in amianto si segnala un manutentore di impianti tessili (con mesotelioma) e un saldatore di tubi in acciaio con importante uso di coperte di amianto.

Tabella 6: Distribuzione dei periodi lavorativi per settore economico in 88 casi di silicosi e altre pneumoconiosi (non asbestosiche)

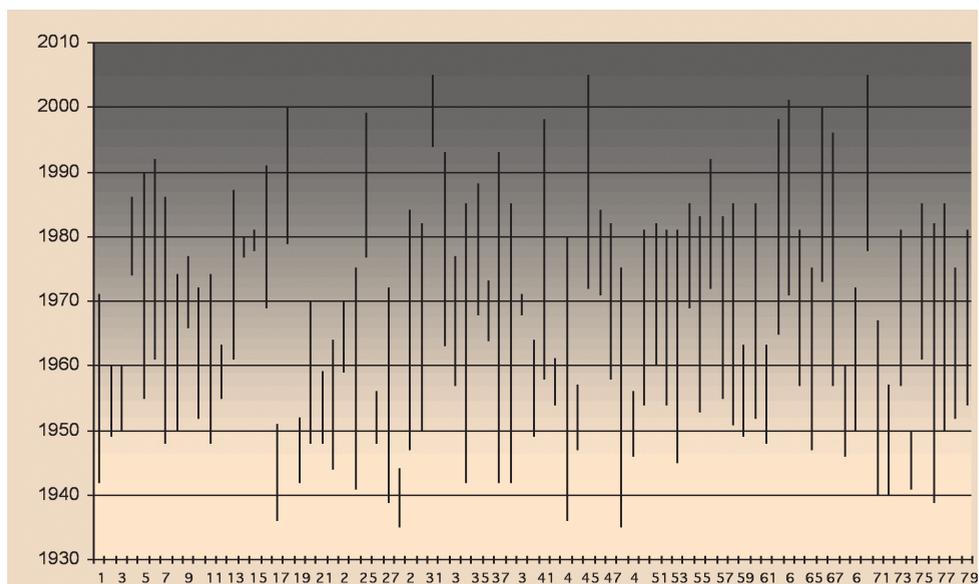
(I casi che hanno lavorato in più settori vengono conteggiati più volte)

Settori lavorativi	periodi l.
10 - ESTRAZIONE DI CARBON FOSSILE, LIGNITE, TORBA	12
14 - ALTRE INDUSTRIE ESTRATTIVE	9
14.11- ESTRAZIONE DI PIETRE ORNAMENTALI E DA COSTRUZIONE	16
26 - FABBRICAZ. DI PRODOTTI DELLA LAVORAZIONE DI MINERALI NON METALLIFERI	3
26.22 - FABBRICAZIONE ARTICOLI SANITARI IN CERAMICA	17
26.3 - FABBRICAZIONE DI PIASTRELLE IN CERAMICA PER PAVIMENTI E RIVESTIMENTI	6
26.4 - FABBRICAZIONE DI MATTONI	1
26.5 - PRODUZIONE CEMENTO	4
27 - METALLURGIA	13
27.1 -27 .4 - ACCIAIERIE E TUBIFICI	5
27.5 FONDERIE	7
28 - FABBRICAZIONE E LAVORAZIONE PRODOTTI IN METALLO ESCLUSI MACCHINE	5
28.22 - FABBRICAZIONE DI RADIATORI E CALDAIE PER IL RISCALDAMENTO CENTRALE	1
33.1 - FABBRICAZ. DI APPARECCHI MEDICALI E CHIRURGICI E ORTOPEDICI	1
45 - COSTRUZIONI	6
45.12 - TRIVELLAZIONI E PERFORAZIONI	2
45.24.0 - COSTRUZIONE DI OPERE IDRAULICHE	2
45.25 - ALTRI LAVORI SPECIALI DI COSTRUZIONE	3
51 - COMMERCIO ALL' INGROSSO	1
60 - TRASPORTI TERRESTRI	1

Accanto ai settori produttivi che si potevano prevedere sulla base di esposizioni a silice note ed attuali, tra cui l'estrattivo, le fonderie, la ceramica, ne emergono altri di minor frequenza ma di eguale interesse conoscitivo e preventivo e talvolta caratterizzati da specificità locali, come nel caso degli addetti alla manutenzione dei refrattari in siderurgia.

Infine, su un campione di 79 casi di silicosi si è analizzata la distribuzione temporale dei periodi di lavoro, assunti come surrogati del periodo di esposizione, con i risultati illustrati in figura 2.

Figura 2: Distribuzione temporale dei periodi lavorativi esponenti a rischio in 79 casi di silicosi notificate ai Servizi PSAL dal 1998 al 2007



La maggior parte dei periodi lavorativi si colloca tra gli anni cinquanta e ottanta; l'11% dei 79 casi di silicosi ha avuto una durata di esposizione inferiore a dieci anni.

Per quanto riguarda la concordanza dei casi pervenuti ai naturali destinatari delle certificazioni mediche, ASL e INAIL, quest'ultimo ha fornito, per l'intera Provincia di Brescia, un elenco di 599 soggetti denunciati dal 1998 al 2007. Trattasi di malattie professionali codificate dall'Istituto come asbestosi, silicosi ed alte pneumoconiosi; patologie della stessa natura, come descritto, sono state notificate ai Servizi PSAL, per lo stesso decennio, nel numero di 227 casi totali. Un controllo dei soggetti denunciati all'INAIL rispetto ai casi noti ai Servizi PSAL ha permesso di verificare che solo 64 casi (10,6%) noti all'INAIL sono contemporaneamente noti ai Servizi di Prevenzione.

■ **Discussione e conclusioni**

I risultati ottenuti dalla analisi della rilevante casistica raccolta dal 1998 al 2007 dai Servizi PSAL delle ASL di Brescia si prestano ad alcune considerazioni che è opportuno presentare in forma differenziata per tipologia di rischio, amianto e silice. Preliminare a questa rassegna è necessario segnalare che malgrado la diagnostica per immagini sia ritenuta fondamentale nell'accertamento delle pneumoconiosi, è riscontro comune che, anche in tempi recenti, gli screening effettuati in lavoratori esposti non garantiscono uno standard qualitativo adeguato e questo può rappresentare una fonte di sottostima dei casi incidenti. Ancora, non sempre le diagnosi di pneumoconiosi poggiano su TAC del torace e non sempre, anche in questi casi, l'interpretazione delle immagini è opera di personale addestrato e che ricorre a valutazioni conclusive standardizzate. Questo comporta che la diagnosi non sia sempre agevole e spiega che in un significativo numero di casi qui presentati sia stata attribuita la categoria di «probabile» pneumoconiosi. Inoltre, è anche noto che silicosi ed asbestosi con fibrosi interstiziale documentabile in autopsie, o con biopsie in broncoscopia, non sono radiologicamente evidenti nelle forme iniziali con frequenza variabile dal 10 al 20% (16). Per quanto precede, è verosimile che un numero non irrilevante di pneumoconiosi di gravità moderata sfugga ad accertamenti diagnostici e che i casi che vengono notificati per legge, come quelli qui descritti, non rappresentino i casi effettivamente incidenti nelle popolazioni a rischio, anche di modeste dimensioni. Con riferimento a queste ultime, stime affidabili del numero di lavoratori potenzialmente esposti per settore produttivo non sono ancora state prodotte a livello locale. Relativamente alla silice, al contrario dell'amianto ancora largamente presente in molti ambiti lavorativi, una possibile stima per la provincia di Brescia può essere tratta dai dati di fonte INAIL sugli assicurati nel 2004 come segue: 1) estrazione minerali = 848; 2) industria metalli = 15.573; 3) metalmeccanica = 69.124; 4) costruzioni = 39.735. È ragionevole supporre che anche se solo una quota inferiore al 5% degli addetti in questi settori possa essere esposta a silice, il numero totale di potenziali esposti risulta essere consistente.

■ **Asbestosi**

Le asbestosi parenchimali sono risultate nel complesso assai contenute e prevalentemente limitate a lavoratori che hanno prodotto manufatti in amianto, fibrocemento e materiali di attrito. Non del tutto inatteso il riscontro di casi tra addetti al riciclaggio di sacchi di juta, già oggetto di precedente approfondimento (4). L'impiego di amianto è cessato per legge nel 1994 e questo ha impedito il protrarsi di esposizioni professionali di entità compatibili con l'insorgenza di fibrosi inter-

stiziale da amianto; con ogni probabilità, ciò comporterà entro pochi anni la definitiva scomparsa della patologia. Nondimeno, è possibile l'occasionale riscontro futuro di nuovi casi, esposti in decenni lontani e non diagnosticati in occasione di screening inadeguati eseguiti a cura delle imprese; la possibile esecuzione, a cura del SSN, di accurati controlli sanitari in ex esposti, prevista dal Piano Amianto varato da alcune Regioni, tra cui la Lombardia, potrebbe consentire di porre nuove diagnosi di asbestosi polmonari in lavoratori con pregressa ed importante esposizione. A questa situazione può essere, in parte, attribuito l'aumentato riconoscimento di casi dall'INAIL che dal 2% sul totale delle malattie professionali relative al periodo 1965-1974 passa al 7% nel periodo 1995-1999 (IANIL 11).

■ Silicosi

In generale, sorprende l'elevato numero assoluto di casi diagnosticati dal 1998 al 2007 ed è necessario capire se si tratta solo di diagnosi tardive su lavoratori esposti nel lontano passato. La distribuzione dei casi notificati ai Servizi PSAL nell'ultimo decennio mostra una positiva tendenza alla diminuzione ma interessa segnalare che per circa il 50% dei casi la diagnosi è stata posta nell'ultimo decennio; è plausibile pensare che questo non dipenda solo da una maggiore accuratezza diagnostica ma rifletta un'incidenza annua purtroppo ancora significativa. Preoccupante il riscontro che in venti casi di silicosi la diagnosi è stata posta prima di 40 anni. Circa il 50% di questi è nato negli anni venti ed è stato esposto in età inferiore a 18 anni. In circa un quarto dei casi di silicosi è stata formulata una valutazione del nesso di causa *probabile*; ciò indica un rilevante numero di casi in cui l'esposizione a rischio è apparsa sfumata o mal documentabile, come nel caso dell'edilizia. Era prevedibile che la maggior parte dei casi di silicosi avesse avuto un'esposizione a rischio dagli anni cinquanta agli anni ottanta, periodo in cui misure di prevenzione tecnica e protezione personale sono state ampiamente adottate in numerosi settori lavorativi. Nondimeno, una frazione significativa dei 79 casi descritti è risultata esposta a silice dopo gli anni ottanta e a concentrazioni tali da comportare l'insorgenza della patologia; ciò conferma il parziale insuccesso degli interventi di prevenzione realizzati in anni recenti. Non sono state descritte nel decennio forme acute di silicosi; questo sembra suggerire un'affermata consapevolezza circa la pericolosità dell'utilizzo di prodotti contenenti elevate concentrazioni di silice o cristobalite, come accaduto in alcune circostanze di esposizione anche di breve durata (3, 20). Non si ritiene tuttavia esclusa la possibilità che questo si realizzi ancora, soprattutto laddove la valutazione del rischio sia inadeguata e/o basata solo sulle informazioni desumibili dalle Schede di Sicurezza dei prodotti, che hanno mostrato carenze e disomogenei-

tà di compilazione (8). La silicosi è stata, tra le malattie da lavoro, la più frequente patologia occupazionale in senso stretto, benché siano state segnalate circostanze di esposizione a rischio non occupazionale (19) che risultano verosimilmente ininfluenti in Italia. La silice libera cristallina non è stata bandita, come l'amianto, dai luoghi di lavoro e si è stimato che il numero di potenziali esposti in Italia alla fine degli anni novanta sia pari a circa 260.000 (13). Nel nostro paese, tra le circa 25.000 malattie da lavoro che annualmente giungono all'INAIL in anni recenti, oltre il 5% è ancora rappresentato dalla silicosi, malgrado la sua prevalenza sul totale delle malattie sia passata dal 60% circa nella decade 1965-1974 al 4% circa nel quinquennio 1995-1999 (11). L'OSHA ha posto tra le sue priorità (OSHA Priorità Planning Process) gli interventi volti alla eliminazione del rischio silice (15), in coerenza con quanto suggerito dallo ILO/WHO nel 1995 (ILO/WHO International Program) circa la realizzazione di programmi nazionali di contenimento dell'incidenza della silicosi e della sua definitiva eliminazione a breve termine. L'attualità del rischio silice può essere indirettamente percepita osservando ancora che, a livello europeo, nel 2005-2006 è stato istituito e ha operato un gruppo di lavoro con lo scopo di elaborare «buone pratiche» per la prevenzione del rischio in numerosi settori produttivi, tra cui l'estrattivo, la ceramica, le fonderie, il vetro, i minerali metalliferi e non (www.nepsi.it). In questa direzione si sta muovendo da alcuni anni anche il Network Italiano Silice (NIS) che a partire dal III Simposio Internazionale su Silice, Silicosi, Cancro ed altre patologie tenutosi a S. Margherita Ligure nel 2002 ha elaborato Linee Guida su diversi aspetti della problematica relativa alla valutazione e al controllo del rischio da silice, nonché agli effetti derivanti dalla sua esposizione (5). Infine, l'autorevole Global Occupational Health Network (WHO) nel 2007 ha divulgato il documento ILO/WHO *Global Programme for the Elimination of Silicosis (GPES, www.who.int/occupational_health)* che rilancia una rinnovata attenzione internazionale alla definizione di programmi di intervento per la realizzazione di misure di eliminazione del rischio da silice. Si è accennato nell'introduzione che programmi di sorveglianza epidemiologica sono stati attivati per alcune patologie da lavoro «sentinella», tra cui la silicosi. È stato anche osservato che un'accurata stima dell'occorrenza della silicosi e della sua distribuzione spazio-temporale è essenziale per valutare l'efficacia delle misure preventive adottate (17) e che l'integrazione di fonti informative provenienti da enti diversi rappresenta una valida opportunità in questo senso (9). Il riscontro di un ampio divario numerico tra le pneumoconiosi pervenute all'INAIL e ai Servizi PSAL nello stesso periodo e nello stesso ambito provinciale richiede una attenta riflessione sulle sue ragioni, non essendo accettabile sul piano degli obblighi di notifica in capo a ogni medico che

pone diagnosi di certa o sospetta pneumoconiosi. Approfondimenti in questo senso saranno effettuati con l'INAIL locale, pur immaginando che la spinta alla denuncia assicurativa sia diversa da quella posta per la refertazione di caso alla A.G., come osservato dai primi confronti tra le fonti informative INAIL e ASL realizzati nelle Regioni Lombardia e Toscana (2). Una parziale risposta al problema della persistente sottonotifica delle silicosi è in corso di sperimentazione presso il Servizio PSAL dell'ASL di Brescia attraverso l'utilizzo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), come già ipotizzato in altri contesti (10). Malgrado anche le SDO riguardanti le pneumoconiosi siano affette da un certo grado di misclassificazione, il loro utilizzo può consentire di recuperare casi con diagnosi certa o anche probabile e consentire quindi il raggiungimento di una adeguata descrizione della loro incidenza anche a fini preventivi. Una preliminare analisi di un gruppo di SDO con codifica ICD IX: 502, riferite al 2003-2006, e la successiva acquisizione delle cartelle cliniche dei casi ha confermato la presenza di diagnosi di silicosi ignote ai Servizi PSAL e indica che questa fonte informativa può risultare utile. In conclusione, sulla base dei dati presentati in questo contributo, è possibile osservare che si sono poste le basi per la scomparsa della asbestosi; non altrettanto pare per la silicosi, che, malgrado con incidenza in costante diminuzione, viene diagnosticata ancora in anni recenti a causa di esposizioni a rischio significative ed attuali, da non sottovalutare anche per la diffusione dei settori lavorativi dove essa è ancora impiegata (7).

■ Bibliografia

- 1) Baker E.L., *Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR): The concept*. Am J Public Health 1989; 76, Supp: 18-20.
- 2) Baldasseroni A., Campo G., Marconi M., Cantoni S. (a cura di), *Primo rapporto ISPESL-Regioni sulle malattie professionali. Dati delle segnalazioni giunte ai Servizi di Prevenzione*, Roma, 2002.
- 3) Barbieri P.G., Calisti R., *About one case of acute silicosis: a current risk in the rubber industry*, Med Lav 2002; 93 (suppl): S67-S68.
- 4) Barbieri P.G., Somigliana A., Lombardi S., et al., *Riciclaggio di sacchi di juta, patologie asbesto-correlate ed esposizione ad amianto in agricoltura*, G Ital Med Lav Erg (sottoposto).
- 5) Capacci F., Carnevale F., Giovanazzi A., Masi M. (a cura di), atti del convegno *Silice cristallina nei luoghi di lavoro*, Firenze, 8 settembre 2005, Ed. Regione Toscana, TCE Sicurezza sociale, n. 27.
- 6) Carnevale F., Baldasseroni A., *La silicosi: un'epidemia di lunga durata*, in *Mal da lavoro. Storia della salute dei lavoratori*, Ed. Laterza, Bari, 1999.

- 7) Cavariani F., *Dati di esposizione a silice: le attività a rischio, le informazioni e la qualità dei dati. Proposta per un confronto interlaboratoriale a livello nazionale*, atti del convegno *Silice cristallina nei luoghi di lavoro*, Firenze, 8 settembre 2005, Ed. Regione Toscana, TCE Sicurezza sociale, n. 27.
- 8) Di Prospero P., Carnevale F., Gaiani W., Castellet y Ballarà G., *Considerazioni in tema di normativa*. atti del convegno *Silice cristallina nei luoghi di lavoro*, Firenze, 8 settembre 2005, Ed. Regione Toscana, TCE Sicurezza sociale, n. 27.
- 9) Lalich N.R., Sestito J.P., *Occupational Health Surveillance: Contribution From the National Health Interview Survey*, Am J Ind med 1997; 31: 1-3.
- 10) Liss G.M., Kusiak R.A., Gailitis M.M., *Hospital records: an underutilized source of information regarding occupational disease and exposure*, Am J Ind Med 1977; 31: 100-106.
- 11) INAIL, *Primo Rapporto Annuale 1999*, Roma, 13 luglio 2000.
- 12) INAIL, *Rapporto Annuale 2000*, Roma, 2001.
- 13) Mirabelli D., *Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo CAREX*, Epidemiol Prev 1999; 23: 346-59.
- 14) NIOSH Hazard Review, *Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica*, NIOSH publication, n. 2002-129, aprile 2002.
- 15) OSHA, *Silica (Cristallina)*, <http://www.osha.gov/oshinfo/priorities/silica.utlm>
- 16) Redlich C.A., *Pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases*, in *Occupational and Environmental Respiratory Diseases*, Harber P., Shenker M.B., Balmes J.R. (a cura di), Mosby-Year B. 1996.
- 17) Rosenman K.D., Reilly M.J., Henneberger P.K., *Estimating the total number of newly-recognized silicosis cases in the united States*, Am J Ind Med 2003; 44: 141-147.
- 18) Rutstein D.D., Mullan R.J., Frazier T.D., et al., *Sentinel health events (occupational): a basis for physician recognition and public health surveillance*, Am J Public Health 1983; 73: 1054-1062.
- 19) Saiyed H.N., Sharma Y.K, Sadhu H.G. et al., *Non-occupational pneumoconiosis at high altitude villages in central Ladakh*, Br J Ind Med 1991; 48: 825-829.
- 20) Zanin F., Lievore F., Zanon P., Piz C., *Silicosi acuta nella microfusione artistica*, G Ital Med Lav Erg 199; 21: 4, 266-270.

▼ Appendice

■ Pneumoconiosi (Silicosi, Asbestosi, Pneumoconiosi Miste)

La diagnosi di pneumoconiosi è posta correntemente sulla base dei seguenti elementi:

- ▶ *questionario anamnestico standardizzato (Ceca) o dettagliata relazione clinica*

(con particolare attenzione alla raccolta dei sintomi respiratori): un'accurata *anamnesi* (lavorativa, residenziale, ecc.) che servirà a chiarire il tipo di polvere o fibra alla quale il soggetto è stato esposto, la durata dell'esposizione e la latenza fra l'inizio dell'esposizione e la comparsa dei primi sintomi o segni di patologia;

- ▶ *esame obiettivo del torace*: nella maggioranza dei casi specifico, raramente il reperto ha un significato patognomonico, come nel caso dei rantoli crepitanti basali che supportano la diagnosi di asbestosi;
- ▶ *radiografia del torace secondo protocollo ILO/BIT 2000, HRCT TC spirale* (immagini con specificità elevata): sono molte le patologie che interessano l'interstizio polmonare e che si presentano con quadri radiografici simili alle pneumoconiosi (per esempio, silicosi e sarcoidosi, silicosi e esiti di TBC);
- ▶ *prove di funzionalità respiratoria (PFR)*: spirometria eseguita rispettando i criteri indicati dall'American Thoracic Society (ATS 1987; ATS 1987 update; ATS 1995) e valutazione della diffusione del CO. Non sono quasi mai diagnostiche ma permettono di stabilire la gravità della lesione.
- ▶ Utile, nel sospetto di asbestosi, la *ricerca di siderociti e corpuscoli dell'asbesto* nell'escreato e nel liquido di broncolavaggio.
- ▶ *Diagnosi istologica*: fornisce una diagnosi di certezza.

*Sulla base di quanto precede sono posti i seguenti criteri per l'attribuzione della **certezza diagnostica**:*

DIAGNOSI CERTA. Attribuita ai casi in cui risultano presenti indagini radiologiche eseguite con tecnica appropriata, lettura secondo standard ILO-BIT, indicative della presenza di lesioni riferibili a pneumoconiosi e/o disponibili riscontri istologici da prelievo chirurgico o autoptico, in presenza di un'esposizione a rischio professionale.

DIAGNOSI PROBABILE. Attribuita ai casi in cui risultano presenti indagini radiologiche non eseguite con tecnica appropriata o eseguite con tecnica appropriata ma di dubbia interpretazione, in presenza di un'esposizione a rischio indicativa. Non si prevede una terza categoria di certezza diagnostica, di grado inferiore, poiché si ritiene che la diagnosi di pneumoconiosi non possa essere formulata in assenza di diagnostica per immagini.

■ **Nesso di causa nelle pneumoconiosi**

Per il nesso di causa tra esposizione a rischio ed insorgenza delle pneumoconiosi sono adottate le categorie:

1. **CERTO.** Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa che ha sicuramente

comportato un'esposizione a rischio compatibile con la patologia diagnosticata, sulla base di una approfondita conoscenza del settore lavorativo, della mansione svolta e del periodo di lavoro.

2. **PROBABILE.** Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa che può aver comportato un'esposizione a rischio compatibile con la patologia diagnosticata sulla base della conoscenza del settore lavorativo e/o della mansione svolta.

3. **POSSIBILE.** Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa che può aver comportato un'esposizione a rischio compatibile con la patologia diagnosticata, in assenza di precise informazioni sul settore lavorativo e sulla mansione svolta.

4. **IMPROBABILE.** Soggetti per i quali sono disponibili adeguate informazioni e che hanno svolto un'attività lavorativa che, sulla base delle conoscenze attuali, ragionevolmente non può aver comportato un'esposizione a rischio compatibile con la patologia diagnosticata. L'assegnazione del caso a questa categoria comporta la non condivisione della diagnosi eziologica.

■ **Bibliografia**

- 1) Nessi F., Portugalli V., *Tomografia assiale computerizzata e pneumoconiosi*, G Ital Med Lav Erg 2003; 25: 4.
- 2) Decreto Ministeriale 12 luglio 2000. Approvazione di «Tabella delle menomazioni»; «Tabella indennizzo danno biologico»; «Tabella dei coefficienti», relative al danno biologico ai fini della tutela dell'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali – Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale*, n. 172 del 25 luglio 2000 – Serie Generale.
- 3) Scansetti G., Piolatto P.G., Perrelli G., *Medicina del Lavoro*, Ed. Minerva Medica, 2000.
- 4) Monsignore G., Bellia V., *Malattie dell'apparato respiratorio*, McGRAW-Hill, 1999.
- 5) Harber P., Schenker M., Balmes J., *Occupational and environmental respiratory disease*, Mosby, 1996.
- 6) *Linee guida per l'utilizzo e per la classificazione internazionale ILO delle radiografie di pneumoconiosi*, edizione riveduta 2000, International Labour Organization.

Le pneumopatie da metalli: pneumoconiosi e sarcoidosi

di **Silvano Cerri***

▼ Introduzione

Nei paesi industrializzati si osserva una progressiva riduzione dell'incidenza dei casi di pneumoconiosi come la silicosi e l'asbestosi più tradizionalmente relazionate a importanti esposizioni a rischio inalatorio. D'altro canto il progresso delle conoscenze, specie nel campo della immunologia, ha posto in rilievo significative associazioni, ad esempio fra la silicosi polmonare e alcune malattie del tessuto connettivo (artrite reumatoide, sclerodermia) e fra l'asbestosi e la fibrosi polmonare idiopatica.

Anche per quanto riguarda le pneumopatie da metalli, mentre sono di sempre più rara osservazione le forme di tipo acuto (polmoniti chimiche, ARDS) e le forme croniche (BPCO, pneumopatie interstiziali da accumulo) dose-dipendente relazionabili a elevate esposizioni a rischio, vivo interesse suscitano tuttora lo studio dei meccanismi di tossicità polmonare dei metalli, la capacità, nota per alcuni di essi, di indurre reazioni di tipo immunologico e l'identificazione di *markers* genetici di predisposizione alla patologia polmonare.

* S.C. Medicina del Lavoro Ospedale A. Manzoni Lecco

In tabella sono presentate le pneumoconiosi più note secondarie ad esposizione lavorativa a metalli

	Pneumoconiosi	Esposizione	Lesione istologica	Quadro radiologico
Di tipo benigno (da accumulo)	Siderosi Stannosi Baritosi	Industria meccanica, saldatura, smerigliatura Industria estrattiva Industria tessile, della carta, verniciatura, diagnostica medicale	Macula pigmentata a livello centrolobulare, ai setti interlobulari e ai linfatici da accumulo del metallo	Opacità nodulari predominanti ai lobi superiori
A verosimile patogenesi immune	Hard metal lung disease (HMLD)	Produzione leghe, uso e affilatura utensili diamantati, laboratori odontotecnici	Polmonite interstiziale a cellule giganti (GIP), desquamativa (DIP)	Opacità reticolo-nodulari ai campi medio-basali, fibrosi diffusa con aspetto a nido d'ape (stadi terminali)
Con formazione di granuloma	Berilliosi	Industria aeronautica, automobilistica, della ceramica, elettronica, laboratori odontotecnici	Granuloma simil sarcoidico a livello polmonare e linfonodale	Infiltrati nodulari ai campi superiori e medi, adenopatia ilare, lesioni fibrotiche, honeycombing terminale
Di più rara osservazione	Pneumoconiosi da alluminio Pneumoconiosi da cerio Granulomatosi polmonare da zirconio e da titanio	Industria meccanica, , fabbricazione esplosivi, materiali edili, manifattura di vetro, ceramica, saldatura Fotoincisione, industria elettronica Industria elettronica, della ceramica, produzione abrasivi e leghe	Lesioni sarcoido-simili fibrosi interstiziale	Opacità reticolo o nodulari prevalenti ai lobi superiori

■ Pneumoconiosi da accumulo

La siderosi polmonare, prototipo delle forme di pneumoconiosi benigne, descritta fin dal 1866 da Zenker, è caratterizzata radiologicamente dalla presenza di piccole opacità (dovute alla elevata radioopacità del ferro), a distribuzione predominante ai lobi superiori, non tendenti alla confluenza. La lesione istologica corrispondente è la macula, zona pigmentata a livello centrolobulare, a volte estesa ai setti interlobulari e ai linfatici della pleura, determinata dall'accumulo di macrofagi infarciti di ferro. La benignità della affezione è confermata dalla frequente assenza di disturbi e di significative alterazioni della funzionalità respiratoria. Va comunque rimarcato che in alcuni casi si possono avere evoluzioni in senso fibrotico delle alterazioni radiografiche, associate anche a alte-

razioni funzionali di tipo restrittivo. La contemporanea esposizione ad altri agenti pneumotossici (altri metalli, fumi e gas di saldatura) contribuisce a determinare quadri complessi nei quali possono appalesarsi sia disturbi soggettivi che alterazioni funzionali di tipo ostruttivo inquadabili come forme di broncopneumopatia cronica ostruttiva professionale. L'azione lesiva del ferro è messa in relazione, anche sulla scorta di studi sperimentali sull'animale, con la produzione di speci reattive dell'ossigeno.

Nel passato sono stati descritte anche forme di sidero-silicosi nelle quali la fibrosi polmonare osservata negli affetti era stata attribuita, più che alla polvere di ferro, alla associata esposizione a polveri di silice libera cristallina. Recenti osservazioni (1) hanno documentato che la fibrosi polmonare si può manifestare anche in polmoni nei quali la concentrazione di silice non differisce dai controlli. Le lesioni radiologiche osservate alla HRCT sono talora simili a quelle della fibrosi polmonare idiopatica/ pattern UIP, anche associate a enfisema (2). Ancora più recentemente è stato ipotizzato che elevate deposizioni di metallo a livello polmonare possano esitare in abnormi carichi corporei in ferro documentabili dall'incremento della ferritina nel siero, analgamente a quanto osservabile nell'emocromatosi (3).

Forme di pneumoconiosi da accumulo a decorso benigno sono oggettivabili anche in corso di esposizione a altri metalli come stagno, bario, antimonio e rame; va menzionato peraltro per il rame che, nel passato, sono stati descritti casi sporadici di fibrosi polmonare granulomatosa in lavoratori portoghesi che utilizzavano il solfato di rame come anticrittogamico (4).

■ **Pneumoconiosi da cobalto**

Nel gruppo delle pneumoconiosi a impronta immunologica la malattia da metalli duri (HMLD), affezione polmonare secondaria all'esposizione a leghe metalliche i cui costituenti principali sono il cobalto e il carburo di tungsteno, associati in proporzioni minori con altri metalli come cromo, molibdeno e titanio, può manifestarsi con aspetti clinici di tipo acuto/subacuto simili a quelli della polmonite da ipersensibilità e caratterizzati da sintomi sistemici come febbre, astenia e perdita di peso e sintomi respiratori in forma di dispnea e tosse non produttiva. La relazione temporale dei disturbi con l'esposizione lavorativa orienta il sospetto diagnostico, anche se più raramente possono essere osservati pazienti nei quali il decorso è più subdolo, con disturbi più sfumati e reperto radiologico di fibrosi diffusa, cui si associa importante deficit ventilatorio di tipo restrittivo con riduzione del transfert del monossido di carbonio già alla diagnosi. La cessazione dell'esposizione, nelle fasi precoci, associata a terapia

steroidica, può comportare un miglioramento clinico-radiologico (5), con riasorbimento in caso di riosposizione; una volta instaurata, la fibrosi tuttavia progredisce indipendentemente dalla prosecuzione dell'esposizione (6).

Sebbene il pattern clinico sia quello della polmonite da ipersensibilità, il quadro anatomico patologico di più frequente riscontro è quello di una polmonite interstiziale a cellule giganti (GIP) o desquamativa (DIP) associate a vari gradi di fibrosi interstiziale. Di rara osservazione sono invece granulomi similscrofulacei (7). Il riscontro nel liquido di lavaggio bronco alveolare (BAL) o nel preparato istologico di cellule giganti multinucleate di forma bizzarra è considerato di per sé sufficiente per la diagnosi; il BAL è normalmente ipercellulare con aumento sia della quota dei macrofagi che dei linfociti, dei neutrofilici e degli eosinofili. L'immunofenotipizzazione linfocitaria sul BAL mostra di solito un rapporto fra linfociti helper e suppressor invertito, analogamente alla alveolite allergica; una elevata eosinofilia si accompagna a prognosi peggiore (8). I reperti radiografici più frequenti sono opacità reticolo-nodulari prevalenti ai campi medio-basali; va sottolineato che nelle fasi iniziali anche in soggetti sintomatici la radiografia può essere negativa.

Discussa è tuttora la patogenesi della hard-metal lung disease, innanzitutto il rilievo che la patologia può presentarsi non solo negli esposti alle polveri di metallo duro, ma anche con la sola esposizione a polveri di cobalto, ha fatto ipotizzare che questo ultimo giochi un ruolo determinante (9).

Un importante aspetto della pneumopatia è che si può manifestare anche dopo brevi periodi di esposizione; ciò depone per un'ipersuscettibilità individuale, ipotizzata anche da studi genetici che hanno rilevato nei malati la presenza di glutammato in posizione 69 sul gene HLA-DPB1 (10). Una patogenesi di tipo immunologico cellulo-mediata è inoltre presumibile dalla citologia del BAL, dalla osservazione che il cobalto può indurre altre affezioni di tipo immuno, dalla positività in vitro del test di proliferazione linfocitaria e dalla efficacia in molti casi della terapia steroidica (11).

In alternativa, la suscettibilità individuale, geneticamente determinata, potrebbe anche essere responsabile di ridotta capacità di difesa dalla azione pro-ossidante del cobalto, fra l'altro esaltata dal carburo di tungsteno (12).

■ Berilliosi cronica

Gli effetti sul polmone del berillio sono noti da oltre sessanta anni quando vennero descritti casi di polmonite chimica in lavoratori esposti ad alte concentrazioni del metallo (13). Successivamente fu notata una relazione fra la forma cronica di pneumopatia (CBD) e livelli di esposizione più contenuti. L'interes-

se per la CBD deriva, oltreché per le sempre più estese utilizzazioni del metallo (industria automobilistica, aerospaziale, della ceramica, dell'elettronica, laboratori odontotecnici, ecc.), per le strette analogie con la sarcoidosi polmonare. Le manifestazioni cliniche, spesso a precoce esordio dall'inizio dell'esposizione a rischio, sono simili a quelle della sarcoidosi: accanto a un corteo sintomatologico generale (febbre, artralgia, astenia e dimagrimento) si evidenziano disturbi respiratori in forma di dispnea ingravescente e tosse di tipo secco. Negli stadi iniziali funzionalmente il reperto più tipico è una riduzione del transfert del CO che precede la comparsa di alterazioni dei volumi polmonari sia in senso ostruttivo che restrittivo; negli stadi progrediti si osserva una franca insufficienza respiratoria e cuore polmonare cronico. Radiologicamente la malattia mostra una fibrosi di tipo reticolo-nodulare associata ad adenopatia ilare; nei casi avanzati gli aspetti prevalenti sono quelli del polmone a nido d'ape.

Le lesioni dal punto di vista anatomo-patologico interessano l'interstizio alveolare, l'avventizia vascolare e bronchiale con formazione di granulomi non caseosi composti da aggregati di linfociti, plasmacellule, cellule giganti e istiociti. I granulomi sono indistinguibili da quelli della sarcoidosi e, più raramente, possono localizzarsi anche a livello dei linfonodi mediastinici, del fegato, della milza e della cute. Nei casi di malattia avanzata sono prevalenti aspetti di fibrosi interstiziale; all'analisi del BAL predominano quadri ipercellulari con significativo aumento del rapporto fra linfociti helper e suppressor, analogamente alla sarcoidosi.

Dal punto di vista patogenetico il berillio si comporta come antigene o aptene e viene processato dalle cellule APC (antigen presenting cell); una parte dell'antigene viene esposta sulla superficie della cellula nel contesto delle molecole del complesso di istocompatibilità maggiore (MHC) di classe II e presentato ai linfociti CD4 helper. Tale presentazione induce i linfociti alla proliferazione oligoclonale e alla secrezione di citochine che amplificano la risposta infiammatoria. Più recenti ricerche indicano inoltre che anche la suscettibilità genetica riveste un ruolo importante nello sviluppo della malattia cronica da berillio in quanto essa si manifesta quasi esclusivamente in soggetti con aplotipo HLA-DPB1 caratterizzata dalla presenza di glutammato sulla catena beta in posizione 69 (14). L'importanza della predisposizione genetica è documentata dalla insorgenza di casi di fibrosi anche in corso di esposizioni a livelli contenuti e in corso di generica esposizione ambientale in soggetti non professionalmente esposti (15). Nella diagnostica dell'affezione, anche per la differenziazione dalla sarcoidosi, è stato recentemente introdotto il test in vitro di trasformazione linfocitaria (Be-LPT). I linfociti del sangue periferico o del BAL cimentati con un sale del me-

tallo, se il soggetto in esame è sensibilizzato o malato, proliferano; il rapporto con la proliferazione osservabile in assenza del metallo orienta il giudizio diagnostico. Meno standardizzato e, secondo alcuni autori, non scevro da pericoli è l'utilizzo nella diagnostica del patch-test verso il metallo.

■ Sarcoidosi e granulomatosi da metalli sarcoido-simili

La sarcoidosi è una malattia sistemica a eziologia tuttora sconosciuta, caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi negli organi colpiti. Il polmone e i linfonodi mediastinici sono gli organi più frequentemente interessati; l'eziopatogenesi della malattia, non ancora chiarita, è ipotizzata in una esagerata risposta immunitaria cellulo-mediata a un antigene ignoto in soggetti con predisposizione genetica. La straordinaria affinità con la berilliosi, unitamente alla capacità di indurre reazioni immunitarie a tipo ipersensibilità ritardata conosciute per altri metalli rende ragione dell'ipotesi che una quota delle sarcoidosi diagnosticate siano in realtà delle granulomatosi polmonari da metalli.

A questo proposito una recente revisione delle diagnosi di sarcoidosi effettuate in due centri ospedalieri, uno tedesco e l'altro israeliano, ricostruendo in dettaglio l'anamnesi lavorativa dei pazienti, ha documentato una possibile esposizione a berillio in 84 casi sui 534 esaminati. Lo studio immunologico attraverso l'esecuzione del test di stimolazione linfocitaria con berillio (BeLPT) è risultato positivo in 34 casi comportando quindi una revisione della primitiva diagnosi (16). La misclassificazione della sarcoidosi ha significative implicazioni sulla prognosi in quanto è noto che la berilliosi risente positivamente della cessazione dall'esposizione a rischio (17); inoltre una quota delle sarcoidosi resistenti alla terapia steroidea potrebbero in realtà essere delle berilliosi in soggetti che proseguono l'esposizione al rischio inalatorio.

Altri metalli sono segnalati in letteratura come potenzialmente idonei a causare reazioni granulomatose simil-sarcoidosiche. In corso di esposizione a polveri di alluminio sono state descritte granulomatosi polmonari associate a alveolite linfocitaria CD4 così come avviene nella sarcoidosi (18 e 19); ancora dibattuta è invece l'ipotesi se il quadro di fibrosi interstiziale sia una entità autonoma o rappresenti l'evoluzione terminale della malattia granulomatosa (20). Casi di granulomatosi polmonare sono stati descritti anche per titanio (21), zirconio (22), cerio (23); in corso di esposizione a fumi di nichel e cromo sono stati osservati casi di pneumopatia interstiziale, associata a riscontro di neutrofilia nel BAL e a positività del test di stimolazione linfocitaria in vitro, con decorso favorevole a seguito della cessazione dell'esposizione e della terapia steroidea instaurata (24).

In definitiva l'esposizione professionale a metalli può indurre affezioni del parenchima polmonare che mimano dal punto di vista clinico, strumentale, radiologico e anatomo-patologico la sarcoidosi polmonare; è quindi ipotizzabile che una parte dei casi di sarcoidosi possano essere riclassificati e attribuiti eziologicamente a una causa definita con una attenta anamnesi lavorativa e con l'esecuzione di indagini mirate quali la ricerca dei metalli nel BAL o nei preparati istologici e dei test immunologici in vivo (patch-test) o in vitro (test di stimolazione linfocitaria).

■ Fibrosi polmonare idiopatica

Da ultimo una menzione particolare merita la recente evidenza epidemiologica del ruolo causale attribuito all'esposizione a metalli nel settore metalmeccanico nella genesi della fibrosi idiopatica (25 e 26), anche con evidenza di relazione fra intensità dell'esposizione e rischio relativo di sviluppo della patologia (27) e nella granulomatosi di Wegener (28).

■ Bibliografia

1. Funahashi A., Schlueter D.P., Pintar K. *et al.*, *Welder's pneumoconiosis: tissue elemental microanalysis by energy dispersive x ray analysis*, Br. J. Ind. Med. 45, 14-18; 1988.
2. Akira M., *Uncommon pneumoconiosis: CT and pathological findings*, Radiology 197, 403-409; 1995.
3. Doherty M.J., Healy M., Richardson S.G., Fisher N.C., *Total body iron overload in welder's siderosis*, Occup. Environ. Med. 61, 82-85 ; 2004.
4. Pimental J.C., Marques F., *Vineyard sprayer's lung: a new occupational disease*, Thorax 24, 678-688; 1964.
5. Dunlop P., Muller N.L., Wilson J., Flint J., Churg A., *Hard metal lung disease*, J. Thorac. Imaging 20, 4, 301-304; 2005.
6. Ruokonen E.L., Linnainmaa M., Seuri M *et al.*, *A fatal case of hard-metal disease*, Scand. J. Work Environ. Health 22, 62-65; 1996.
7. Newman L.S., *Metals that cause sarcoidosis*, Semin. Respir. Infect. 13, 212-220; 1998.
8. Forni A., *Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease*, Sci. Total Environ. 150, 69-76; 1994.
9. Demedets M., Gheysens B., Nagels J., Verbeken E *et al.*, *Cobalt lung in diamond polishers*, Am. Rev. Respir. Dis. 130, 130-135; 1984.
10. Potolicchio I., Mosconi G., Forni A *et al.*, *Susceptibility to hard metal lung dis-*

- ease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain, *Eur. J. Immunol.* 27, 10, 2741-2743; 1997.
11. Veien N.K., Svejgaard E., *Lymphocyte transformation in patients with cobalt dermatitis*, *Br. J. Derm.* 99, 191-196; 1976.
 12. Lison D., Carbonelle P., Mollo L., Lauwerys R., Fubini B., *Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species.*, *Chem. Res. Toxicol.* 8, 600-606; 1995.
 13. Marradi-Fabroni S., *Pulmonary disease due to beryllium*, *Med. Lav.* 26, 297-304; 1935.
 14. Richeldi L., Sorrentino R., Saltini C., *HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease*, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 156, 6, 1884-1991; 1997.
 15. Newman L.S., Kreiss K., *Non occupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium*, *Am. Rev. Resp. Dis.* 145, 1212-1214; 1992.
 16. Muller-Quernheim J., Gaede K.I., Fireman E., Zissel G., *Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients*, *Eur. Respir. J.* 27, 1190-1195, 2006.
 17. Sood A, Beckett HW. S., Cullen HM. R., *Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease.* *Chest* 126, 2000-2007; 2004.
 18. De Vuyst P, Dumortier P, Schandenè L. *et al.*, *Sarcoid-like lung granulomatous induced by aluminum dusts*, *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 493-497; 1987.
 19. Fireman E., Goshen M., Ganor E. *et al.*, *Induced sputum as an additional tool in the identification of metal induced sarcoid-like reaction*, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 21, 2, 151-156; 2004.
 20. Mindy J.H., Abraham J.L., *Aluminum welding fume induced pneumoconiosis*, *Hum. Path.* 33, 8, 818-825; 2002.
 21. Redhine S., Barna B.P., Tornashefski J.F., *Granulomatous disease associated with deposition of titanium*, *Br. J. Ind. Med.* 43, 652-656; 1986.
 22. Werfer U., Scheider J., Rodespelger K., *Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement*, *Eur. Respir. J.* 12, 750; 1998.
 23. Sulotto F., Romano C., Berra A. *et al.*, *Rare earth pneumoconiosis: a new case*, *Am. J. Industr. Med.* 9, 567-575; 1986.
 24. Hisatomi K., Ishii H., Hashiguchi K. *et al.*, *Interstitial pneumonia caused by inhalation of fumes of nickel and chrome*, *Respirology* 11, 814-817; 2006.
 25. Myiake Y, Sasaki S., Yokoyama T, *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan*, *Ann. Occup. Hyg.* 49, 3, 259-265; 2005.

26. Baumgartner K.B., Samet J.M., Coultas D.B. *et al.*, *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study*, Am. J. Epidemiol. 152, 4, 307-315; 2000.
27. Hubbard R., Cooper M., Antoniak M., *Risk of criptogenetic fibrosing alveolitis in metal workers*, Lancet 335, 466-467; 2000.
28. Albert D., Clarkin C., Komoroski J. *et al.*, *Wegener granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis*, Arthritis&Rheum, 514, 656-664; 2004.

Le pneumopatie professionali: analisi epidemiologica, criteriologia di accertamento medico legale e aspetti valutativi in ambito INAIL

di **Giuseppe Ali***, **M. Laura Caputo****, **Lorenzo Polo*****

Nell'ambito delle patologie di origine professionale, le affezioni a carico dell'apparato respiratorio rivestono certamente un notevole interesse, sia per la loro ampia diffusione, sia per l'impopolarità della sintomatologia che spesso conduce ad una importante compromissione della funzionalità d'organo.

Non a caso, infatti, il gruppo delle broncopneumopatie si colloca, nella Tabella delle Malattie Professionali, secondo solo alle otopatie da rumore, che sono certamente le più frequenti patologie di origine lavorativa.

La notevole diffusione delle patologie professionali concernenti l'apparato respiratorio trova fondamento, da una parte, nella presenza di numerosi agenti nocivi (polveri, fumi, gas) che inquinano l'atmosfera di alcuni ambienti di lavoro carenti di idonei mezzi di protezione e, dall'altra, nel fatto che la via inalatoria rappresenta una delle principali fonti di ingresso delle sostanze xenobiotiche nell'organismo.

Nel campo delle malattie dell'apparato respiratorio *tabellate*, anche la recentissima classificazione approvata in ambito ministeriale (aprile 2008) prevede, sia nell'Industria che nell'Agricoltura, l'elencazione di forme morbose a carattere specifico che connotano quadri nosologici ben definiti: ciò con l'intento di limitare le incertezze di inquadramento di tali patologie a fini medico legali.

* Dirigente Medico di I Livello

** Dirigente Medico di II Livello

*** Dirigente Medico di I Livello Sovrintendenza Medica Regionale INAIL Lombardia

Una collocazione separata è riservata, sempre in ambito tabellare, alla *Silicosi* ed all'*Asbestosi* che, come noto, godono di una tutela speciale.

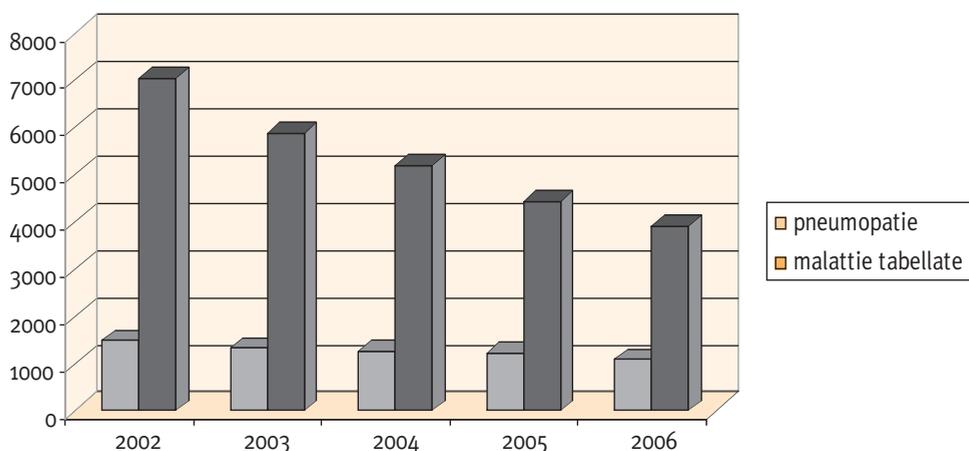
Si riscontra un progressivo aumento, negli ultimi anni, del numero di patologie a carico dell'apparato respiratorio non comprese nelle Tabelle di Legge e per il riconoscimento delle quali non è dunque applicabile il criterio di presunzione legale di origine (*malattie non tabellate*).

Per queste patologie, l'onere della prova circa la sussistenza di rischio lavorativo idoneo (e, quindi, di esposizione professionale alla *noxa* patogena), è a carico del lavoratore (sentenza 179/88).

▼ Analisi epidemiologica

Da una accurata analisi dei dati statistici dell'INAIL relativi agli ultimi decenni del secolo scorso e dalle evidenze della Banca Dati INAIL relative al quinquennio 2002 – 2006, risulta confermata la preminenza delle patologie respiratorie nel campo delle malattie professionali. L'incidenza delle stesse, infatti, risulta compresa fra il 21 ed il 27% di tutte le malattie tabellate (tab. 1).

Tabella 1: Pneumopatie tabellate, dati Italia



In particolare, nonostante l'incidenza percentuale della broncopneumopatie sia cresciuta fra il 2002 ed il 2006 dal 21% al 27%, a causa del progressivo decremento del numero assoluto delle malattie *tabellate*, i dati evidenziano un trend progressivamente in calo negli ultimi sei anni con valori variabili dai 1482 casi del 2002 ai 1083 casi del 2006.

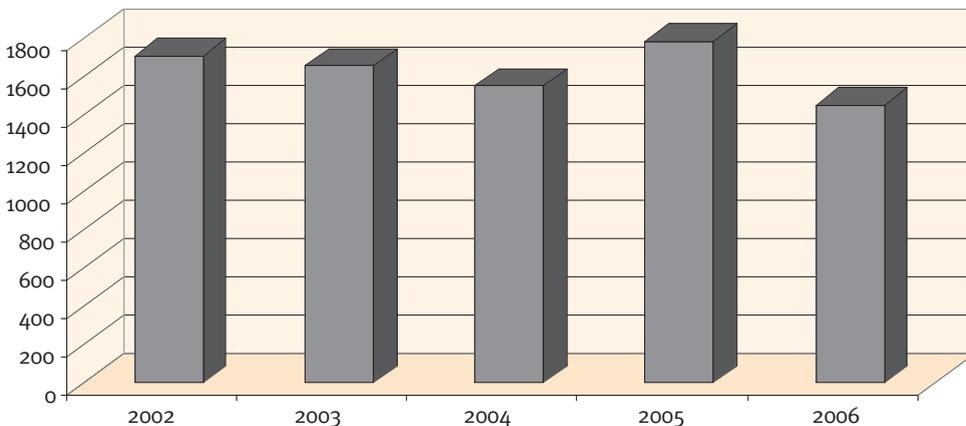
Nell'ambito delle malattie *non tabellate*, le pneumopatie rappresentano, invece, il terzo gruppo più rappresentativo (9%) dopo le ipoacusie da rumore (26%) e le patologie osteo - tendinee (21%) (tab. 2)

Tabella 2: Malattie professionali denunciate nell'industria e servizi per tipo di malattia e ripartizione geografica - Anno e evento 2004

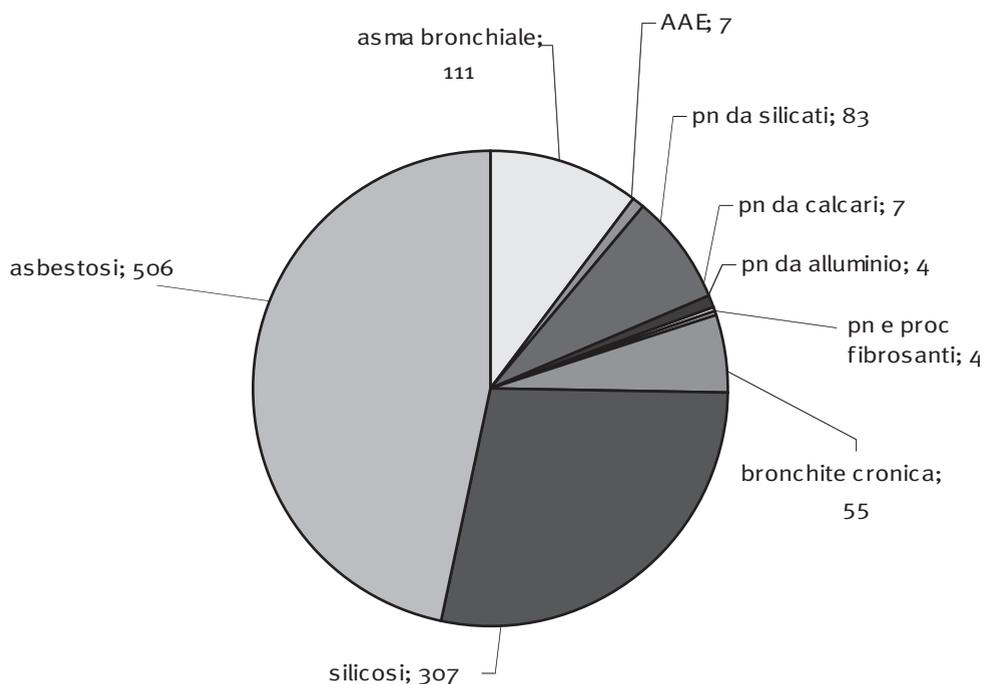
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole	ITALIA
MALATTIE NON TABELLATE	3.426	5.168	3.976	2.643	881	16.094
di cui:						
Ipoacusia	833	1.280	694	567	207	3.581
Tendiniti	213	658	320	103	23	1.317
Sindrome del tunnel carpale	126	361	253	105	19	864
Malattie dell'apparato respiratorio	77	100	138	180	112	607
Tumori	131	89	75	91	36	422
Indeterminate	888	551	639	969	161	3.208
IN COMPLESSO	5.987	6.948	5.499	4.330	1.570	24.334

Analogamente però a quanto accade nelle ambito delle malattie *tabellate* anche nell'ambito delle malattie *non tabellate*, le patologie dell'apparato respiratorio presentato un trend in discesa con valori variabili dai 1710 casi del 2002 ai 1450 casi del 2006 (tab. 3)

Tabella 3: Pneumopatie non tabellate, dati Italia



Venendo ora all'esame delle singole forme nosografiche previste nell'attuale tabella della malattie professionali (DPR n. 336/1994) si osserva che quelle che hanno la maggiore incidenza sono le *pneumoconiosi sclerogene* (silicosi ed asbestosi) che da sole rappresentano ben il 72% di tutte le broncopneumopatie denunciate nel periodo 2002 - 2006 (tab. 4)

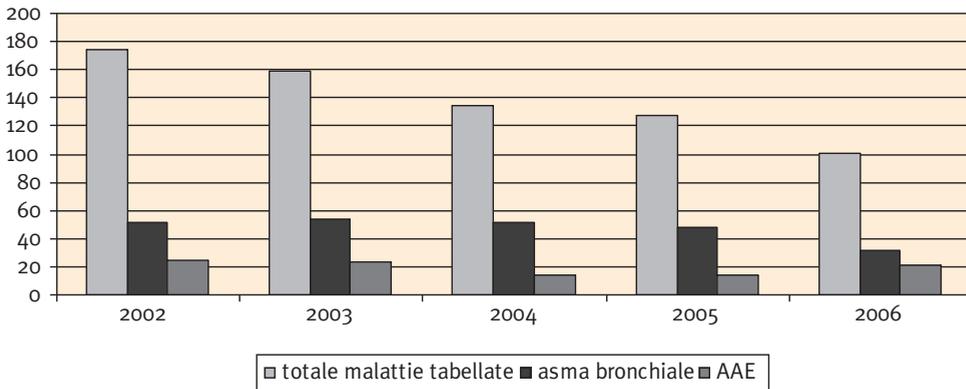
Tabella 4: Broncopneumopatie tabellate - dati Italia 2006

L'andamento del fenomeno a livello regionale (Lombardia) riflette sostanzialmente quello nazionale sia riguardo al progressivo decremento dei casi denunciati nell'ultimo quinquennio che relativamente alla particolare incidenza delle forme sclerogene (silicosi ed asbestosi) rispetto alle altre forme nosografiche.

La diffusione delle pneumopatie nel settore agricolo riguarda essenzialmente solo due forme: l'asma bronchiale e le alveoliti allergiche; ambedue le patologie hanno una incidenza relativamente elevata nel contesto delle patologie *tabellate* rappresentando rispettivamente il 30% ed il 15% di tutte le malattie tabellate nel settore.

Analogamente a quanto accade nel settore industriale, anche nel settore agricolo si assiste ad un consolidato decremento dei valori relativi alla diffusione di questo tipo di patologie (tab. 5)

Tabella 5: Broncopolmonopatie tabellate nel settore agricolo - dati Italia



▼ Criteriologia di accertamento medico legale e aspetti valutativi in ambito INAIL

Come per le altre patologie (sia tabellate che non tabellate) che vengono denunciate all'Istituto ai fini dell'ammissibilità alla tutela assicurativa, anche per le patologie respiratorie l'iter che conduce al riconoscimento della loro origine professionale comporta, in ambito INAIL, l'esecuzione di un insieme di adempimenti che si possono così riassumere:

- ▶ *accertamento del rischio;*
- ▶ *accertamento clinico strumentale della patologia;*
- ▶ *verifica del nesso di causa tra esposizione lavorativa e patologia denunciata.*

Per quanto concerne l'*accertamento del rischio*, l'estrema variabilità delle modalità espositive del lavoratore alla *noxa* patogena, sotto l'aspetto quali-quantitativo, oltre alle variabili di carattere oggettivo rendono a volte difficoltosa (specialmente nelle lavorazioni non tabellate) l'identificazione di una fonte di esposizione sufficientemente idonea a produrre la patologia denunciata.

Non sono peraltro trascurabili gli aspetti di natura soggettiva, quali la suscettibilità individuale alla *noxa* patogena come pure le differenti modalità di reazione, a fronte di una identica esposizione.

Spesso, inoltre, in ambito lavorativo, più *noxae* concorrono frequentemente nel determinismo di una patologia respiratoria e non sempre tutte queste *noxae* possono essere attribuite al lavoro (ad es. fumo di sigaretta, che va ad interagire con fumi o polveri presenti nell'ambiente di lavoro, ecc.).

La valutazione (a fini eziologici) del «peso» di ciascuno dei vari agenti lesivi, di cui si è dianzi sottolineata l'azione (che a volte può essere sinergica), impone – in ambito assicurativo, un attento esame delle lavorazioni svolte dall'assicurato, mediante acquisizione di rilievi tecnici relativi a tutta la storia lavorativa (ad es. analisi di campioni di aria, indagini sulla presenza di sostanze tossiche per l'apparato respiratorio, esame della catena di produzione e individuazione di eventuali falle, ecc.). *L'accertamento del rischio lavorativo* resta un momento chiave nella valutazione dell'eziologia professionale di una malattia.

Considerate le numerose difficoltà operative, l'Istituto ha indicato, *soprattutto per accertamento del rischio nelle malattie respiratorie non tabellate* (per le quali, come già detto in precedenza, l'onere della prova circa la effettiva sussistenza del rischio lavorativo è a carico del lavoratore), alcune linee guida che delineano il percorso che gli operatori sanitari e amministrativi dell'Istituto devono seguire per una corretta istruttoria della pratica.

Tale percorso comprende, oltre ad un'accurata anamnesi lavorativa, anche l'acquisizione del maggior numero possibile di notizie sui rischi lavorativi (ad es. relazioni di sopralluoghi effettuati dalle ASL), anche mediante riscontri diretti, tramite l'apporto della Contarp (Consulenza Accertamento Rischi Professionali) o mediante il servizio ispettivo dell'INAIL.

Altro elemento di aspetto di peculiare rilevanza è la *verifica della sussistenza della patologia certificata*.

È necessario, infatti, che vengano acquisiti tutti gli elementi diagnostici (attraverso l'acquisizione di indagini cliniche e strumentali) dai quali emerga la diagnosi *certa* della patologia denunciata e la sua eventuale «stadiazione»: possono essere acquisite integrazioni di indagini diagnostiche, ove necessario, mediante l'esecuzione di indagini suppletive che vengono svolte, di consueto, con oneri a carico dell'Istituto.

Può accadere a volte, che, a fronte di una dettagliata analisi clinica del caso, nella quale l'inchiesta anamnestica spicca nell'orientare ulteriori approfondimenti indaginistici e/o ispettivi, che la patologia originariamente denunciata ai fini del riconoscimento assicurativo venga inquadrata, nell'accertamento definitivo, in modo differente rispetto al riferimento nosografico inizialmente proposto in denuncia, tenendo conto delle *noxae* sia lavorative che extralavorative.

Una volta accertata la sussistenza della patologia e l'esposizione del lavoratore ad un rischio lavorativo idoneo a produrre tale patologia, si procede a stabilire (in base alla classica criteriologia medico legale) *il nesso causale e/o concausale qualificato* tra rischio e patologia, al fine del riconoscimento della accoglibilità alla tutela assicurativa della patologia respiratoria denunciata.

In linea con i più recenti orientamenti giurisprudenziali e con le linee di indirizzo dell'Istituto, è possibile modulare un atteggiamento flessibile (ma coerente rispetto alla normativa) dell'attività di riconoscimento del nesso casuale tra patologia ed esposizione lavorativa.

Nelle patologie respiratorie ad esposizione relativamente recente, il giudizio sulla sussistenza di nesso causale e/o concausale «qualificato» si gioverà dell'acquisizione di ulteriori elementi tecnici, certamente esigibili in epoca successiva all'emanazione della 626/94 (ove correttamente applicata), per cui ai fini della valutazione del nesso di causa verranno si terrà conto anche dei DVR (ancorché soggetti ad analisi critica), dei risultati delle visite periodiche e preventive, dello studio delle eventuali modifiche apportate ai vari processi tecnologici, come pure del mansionario (ove presente), nonché degli indici di rischio per categoria. Gli aspetti valutativi delle conseguenze permanenti delle patologie attinenti l'apparato respiratorio riconosciute come professionali, vengono riportati - in allegato - nelle tabelle del D.B. (all. 1).

■ **Obbligo di denuncia/segnalazione**

Come per tutte le patologie di origine professionale (siano esse tabellate o non tabellate), anche per le patologie dell'apparato respiratorio è fatto obbligo al medico che venga a conoscenza di tali patologie, di effettuare la denuncia all'Autorità Sanitaria, ai sensi dell'art. 139 del T.U. 1124/65, così come modificato dalle disposizioni contenute nell'art. 10, comma 4, del D.Lgs. n. 38/2000.

La denuncia/segnalazione va inoltrata alla ASL di competenza, alla Direzione Provinciale del Lavoro e alla Sede INAIL competente per territorio.

Tale denuncia/segnalazione inoltrata ai sensi dell'art. 139 del T.U. ha esclusivamente *fini statistici e preventivi* e va ad implementare il registro Nazionale delle Malattie causate dal lavoro ovvero ad esso correlate, la cui istituzione è stata prevista dal D.L. n. 38/2000 e che è stato recentemente attivato presso l'INAIL.

L'elenco delle patologie respiratorie (tabellate e non) che sono soggette ad obbligo di denuncia/segnalazione *ex art.* 139 del T.U. è stato aggiornato con D.M. del 14 gennaio 2008.

Dette patologie sono contenute in tre liste:

- 1) Malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità;
- 2) Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità;
- 3) Malattie la cui origine lavorativa è possibile.

La denuncia è un atto medico strettamente personale.

▼ Allegato 1

Tabella delle valutazioni delle patologie respiratorie in D.B.

329	Esiti di exeresi lobare, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale	Fino a 12
330	Esiti di exeresi polmonare totale monolaterale	Fino a 25
331	Danno anatomico (a tipo: placche pleuriche; ovvero esiti di processo specifico; esito di scissuriti) in assenza o con sfumata ripercussione funzionale	Fino a 5
332	Danno anatomico riferibile a nodulazioni parenchimali, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale, a seconda dell'estensione	Fino a 6
333	Insufficienza respiratoria lieve, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino a 15
334	Insufficienza respiratoria media, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino a 40
335	Insufficienza respiratoria grave, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino a 60
336	Insufficienza respiratoria severa, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	> 60
337	Stato di sensibilizzazione ad allergeni con risposta dell'apparato respiratorio, eccezionali episodi anafilattici	Fino a 5
338	Crisi asmatiche documentate con assenza di deficit ventilatorio nel periodo intercritico, a seconda della frequenza delle riacutizzazioni e dell'entità delle crisi	Fino a 8
339	Asma, prima classe secondo i parametri di cui all'all. 2 parte B	Fino a 20
340	Asma, seconda classe secondo i parametri di cui all'all. 2 parte B	Fino a 35
341	Asma, terza classe secondo i parametri di cui all'all. 2 parte B	Fino a 60
342	Asma, quarta classe secondo i parametri di cui all'all. 2 parte B	> 60
343	Stato di male asmatico, a seconda dell'insufficienza ventilatoria, della natura e della gravità delle complicanze extrapolmonari	> 70
131	Neoplasie maligne che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale ¹	Fino a 10
132	Recidive di neoplasia maligna che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale ²	Fino a 16
133	Neoplasie maligne che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi quoad vitam superiore a 5 anni, a seconda della persistenza e dell'entità di segni e sintomi minori di malattia, comprensivi degli effetti collaterali della terapia	Fino a 30
134	Neoplasie maligne che non si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi quoad vitam superiore a 5 anni; i pazienti richiedono speciali cure ed assistenza, sono sostanzialmente abili allo svolgimento delle necessità primarie ed agli atti del vivere comune	Fino a 60
135	Neoplasie maligne che non si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi quoad vitam superiore a 5 anni, il supporto terapeutico ed assistenziale è necessario e continuo, il soggetto è severamente disabile, è indicata l'ospedalizzazione	Fino a 80
136	Neoplasie maligne con metastasi plurime diffuse e severa compromissione dello stato generale con necessità di ospedalizzazione ovvero di presidi domiciliari equivalenti, sebbene la morte non sia imminente	> 80
137	Cachessia neoplastica	100

¹ deve intendersi per trattamento radicale l'exeresi, radicale e/o distrettuale della massa tumorale con interruzione presuntiva del processo neoplastico.

² nel caso di recidive multiple il punteggio complessivamente assegnato, a seguito di accertamenti policonici, deve far riferimento alla voce che costituisce il limite massimo di danno indennizzabile.

Parte A

Tabella relativa alle PNEUMOPATIE OSTRUTTIVE con riferimento all'indice FEV1

Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico
-----------------------------------	--------------------------------

Insufficienza respiratoria LIEVE

-25%	6%
-35%	11%
-40%	15%

Insufficienza respiratoria MEDIA

-45%	20%
-55%	33%
-60%	40%

Insufficienza respiratoria GRAVE

FEV ₁ ridotto a meno di 1/3 e contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio IV Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con riduzione della PaO ₂ intorno al 55% del valore normale	Fino a 60%
---	------------

Insufficienza respiratoria SEVERA

FEV ₁ ridotto a meno del 70% con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO ₂ ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale Ipercapnia (> 50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	> 60%
---	-------

Tabella relativa alle PNEUMOPATIE RESTRITTIVE con riferimento all'indice FVC

Riduzione percentuale dell'indice	Percentuali di danno biologico
-----------------------------------	--------------------------------

Insufficienza respiratoria LIEVE

-25%	6%
-35%	11%
-40%	15%

Insufficienza respiratoria MEDIA

-45%	25%
-50%	40%

Insufficienza respiratoria GRAVE

FVC ridotto a meno del 50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici. Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con PaO ₂ intorno al 55% del valore normale di riferimento	fino a 60%
---	------------

Insufficienza respiratoria SEVERA

FVC ridotto a meno di 1/3, con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO ₂ ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento Ipercapnia (> 50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	> 60%
---	-------

**Tabella relativa alle INTERSTIZIOPATIE PURE
con riferimento all'indice DLCO**

Riduzione percentuale dell'indice	Percentuali di danno biologico
-----------------------------------	--------------------------------

Insufficienza respiratoria LIEVE

-25%	6%
-35%	11%
-40%	15%

Insufficienza respiratoria MEDIA

-45%	25%
-50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici	40%

Insufficienza respiratoria GRAVE

DLCO ridotta a meno del 50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici. Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con PaO ₂ intorno al 55% del valore normale di riferimento	Fino a 60%
--	------------

Insufficienza respiratoria SEVERA

DLCO ridotto a meno di 1/3, con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO ₂ ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento Ipercapnia (> 50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	> 60%
--	-------

In caso di pneumopatie con deficit a tipo misto, la valutazione sarà guidata dall'indice di ostruzione o di restrizione, indicato nelle rispettive tabelle di cui sopra, maggiormente compromesso

Parte B

Tabella relativa all'ASMA con riferimento all'indice FEV1

Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico
-----------------------------------	--------------------------------

Asma PRIMA CLASSE

-25%	Fino a 12%
-35%	Fino a 16%
-40%	Fino a 20%

Asma SECONDA CLASSE

-45%	Fino a 35%
------	------------

Asma TERZA CLASSE

-50%	Fino a 42%
FEV ₁ ridotto oltre il 50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici Ipossiemia con PaO ₂ ridotta intorno al 55% del valore normale di riferimento	Fino a 60%

Asma QUARTA CLASSE

FEV ₁ ridotto a meno di 1/3, con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO ₂ ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento Ipercapnia (> 50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	> 60%
--	-------

La dizione «fino a», relativamente al danno per l'asma, è utilizzata perché il danno complessivo in questo caso è funzione anche del numero e della frequenza della crisi.