

ASMA PROFESSIONALE

Prof. Pietro Sartorelli

Medicina del Lavoro – Dipartimento di Biotecnologie mediche

Università degli Studi di Siena

DEFINIZIONE DI ASMA PROFESSIONALE

L'**asma occupazionale (AO)** è una patologia caratterizzata da ostruzione bronchiale variabile nel tempo dovuta a cause e condizioni attribuibili all'ambiente di lavoro e non a noxae presenti al di fuori di esso

L'AO è probabilmente il risultato di una
**interazione tra fattori genetici di
suscettibilità individuale e fattori
ambientali**

(esposizione ad un agente sensibilizzante
nell'ambiente di lavoro)

CLASSIFICAZIONE AO

- Da allergeni proteici macromolecolari (farine, legni)
- Da sostanze chimiche semplici (isocianati, persolfati)
- Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) da irritanti professionali
- Asma extraprofessionale aggravato dall'esposizione lavorativa a irritanti

RADS

Discussa la sua inclusione nell'AO



definito originalmente come

**asma provocato da una singola esposizione ad alte
concentrazioni di fumi, gas e vapori irritanti**

(quindi presumibilmente legato ad un evento
accidentale → infortunio e non MP)

Frequenti i postumi (BPCO)

WORK-EXACERBATED (AGGRAVATED) ASTHMA

- Asma preesistente con sintomatologia che peggiora al lavoro
- Patologia di difficile classificazione e diagnosi (ad es. quando un asma dell'infanzia recidiva durante il lavoro)
- Frequente almeno quanto l'AO

EPIDEMIOLOGIA DELL'AO

- Studi relativamente poco numerosi
- Condotti con criteri diversi che risentono dei diversi aspetti assicurativi
- Criteri diagnostici non sempre comparabili (stime di incidenza dal 2 al 15-20 %)

**Importanza dei test di provocazione
bronchiale specifica (TPBS)**

Gli studi sull'AO in genere sono trasversali su popolazioni esposte ad asmogeni



la prevalenza è legata non solo al tipo e concentrazione della sostanza
ma anche all'*effetto lavoratore sano*

ASMA DA SOSTANZE A BASSO PESO MOLECOLARE

- Il modello è costituito dall'asma da isocianati
- **IGE-indipendente**
- Insorgenza nell'adulto
- **Meccanismo immunomediato e flogistico**

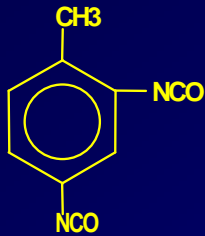
ASMA DA ISOCIANATI

- 2,4 e 2,6 toluen-diisocianato **TDI**
- Esametilen-diisocianato **HDI**
- Metilen-difenil-diisocianato **MDI**

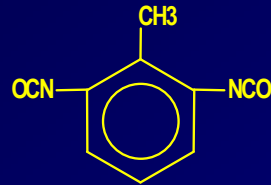
Caratterizzati dal gruppo – N = C = O
(*isocianato*) causa comune di asma
professionale in molti paesi e per questo
studiati in modo approfondito

Isocianati utilizzati nell'industria

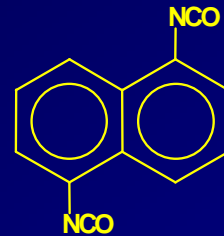
ISOCIANATI AROMATICI



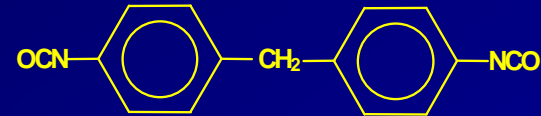
2,4 toluendiisocianato



2,6 toluendiisocianato



1,5 naftalenediisocianato



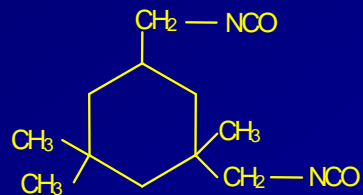
4,4' difenilmetano diisocianato

ISOCIANATI ALIFATICI

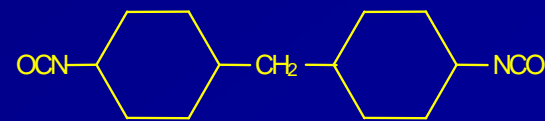


Esametilendiisocianato

ISOCIANATI CICLOALIFATICI



isoforone diisocianato



4,4' dicicloesilmetano diisocianato

Il **gruppo isocianato** reagisce con il gruppo funzionale ossidrile **OH** per formare un **legame uretanico**

Un **diisocianato** posto a reagire con un **poliolo** con due o più gruppi OH forma un polimero a catena lunga noto come **poliuretano**

USO DEGLI ISOCIANATI

Produzione delle **schiume poliuretaniche**
a base di **TDI** e **MDI** che vengono
impiegate per :

pannelli isolanti, selle per motociclette,
sedili e fodere per sedili delle auto,
complementi di arredo come divani e
materassi

- Produzione ed utilizzo di **prodotti vernicianti** a base di TDI e HDI impiegati nell'**industria metalmeccanica** (autocarrozzerie, costruzione di impianti industriali, verniciatura di imbarcazioni ed aerei) e nell'**industria del legno**
- **Produzione di adesivi** (colle e nastri adesivi) ed elastomeri
- **Industria tessile** (tintura tessuti)
- Bricolage

- **TDI** prodotti vernicianti e adesivi
- **MDI** elastomeri e schiume
- **HDI** verniciatura esterna mobili, carrozzeria, scafi



più costoso si utilizza quando è richiesta una maggiore resistenza agli UV

PRINCIPALI PATOLOGIE DA ISOCIANATI

- **Apparato respiratorio**

Asma

Alveolite Allergica Estrinseca

Polmonite chimica (alle alte concentrazioni)

Progressivo decremento dei parametri ventilatori (anche a concentrazioni inferiori al TLV*)

- **Sistema Nervoso Centrale**

Confusione mentale, euforia, disturbi dell'equilibrio e della memoria (dopo esposizioni acute ad alte concentrazioni)

* TLV = Valore limite di soglia: la concentrazione atmosferica alla quale si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente, giorno dopo giorno, senza effetti negativi per la salute

ASMA DA ISOCIANATI

Forma di AO più diffusa nel mondo (5-10% degli esposti) → ora in calo per riduzione della produzione industriale e introduzione di composti più stabili

Meccanismo patogenetico non definito!

Atopia e fumo di sigaretta non sono fattori di rischio per l'asma da isocianati

Maggiore frequenza nei non atopici



attribuita ad un allontanamento dei soggetti atopici per l'elevata capacità irritante

Ruolo delle IGE secondario

- Presenza di IGE specifiche solo nella minor parte di lavoratori asmatici
- Non correlazione con i sintomi
- Attivazione immunologica → presenza di eosinofili a livello bronchiale

RAPPRESENTA UN'ALLERGOPATIA

- Solo una **piccola parte degli esposti** sviluppa AO da isocianati
- **Periodo di latenza** tra inizio dell'esposizione e insorgenza di AO
- Anche l'**esposizione a basse concentrazioni** di isocianati induce l'attacco d'asma

RISPOSTE POLMONARI

- **IMMEDIATA** di solito entro pochi minuti
- **RITARDATA (Late)** almeno un'ora (spesso diverse ore) dopo l'esposizione
- **BIFASICA (Dual)** con caratteristica reazione sia immediata sia ritardata

TPBS

- **Gold standard** per la diagnosi dell'AO
→ dimostrazione del nesso causale
- Metodo di elezione per la diagnosi dell'AO da sost. a basso PM in particolare isocianati (inutilità dei test cutanei e di laboratorio)
- Difficoltà di standardizzazione → possibile solo per sostanze molto diffuse (come gli isocianati)

TPBS

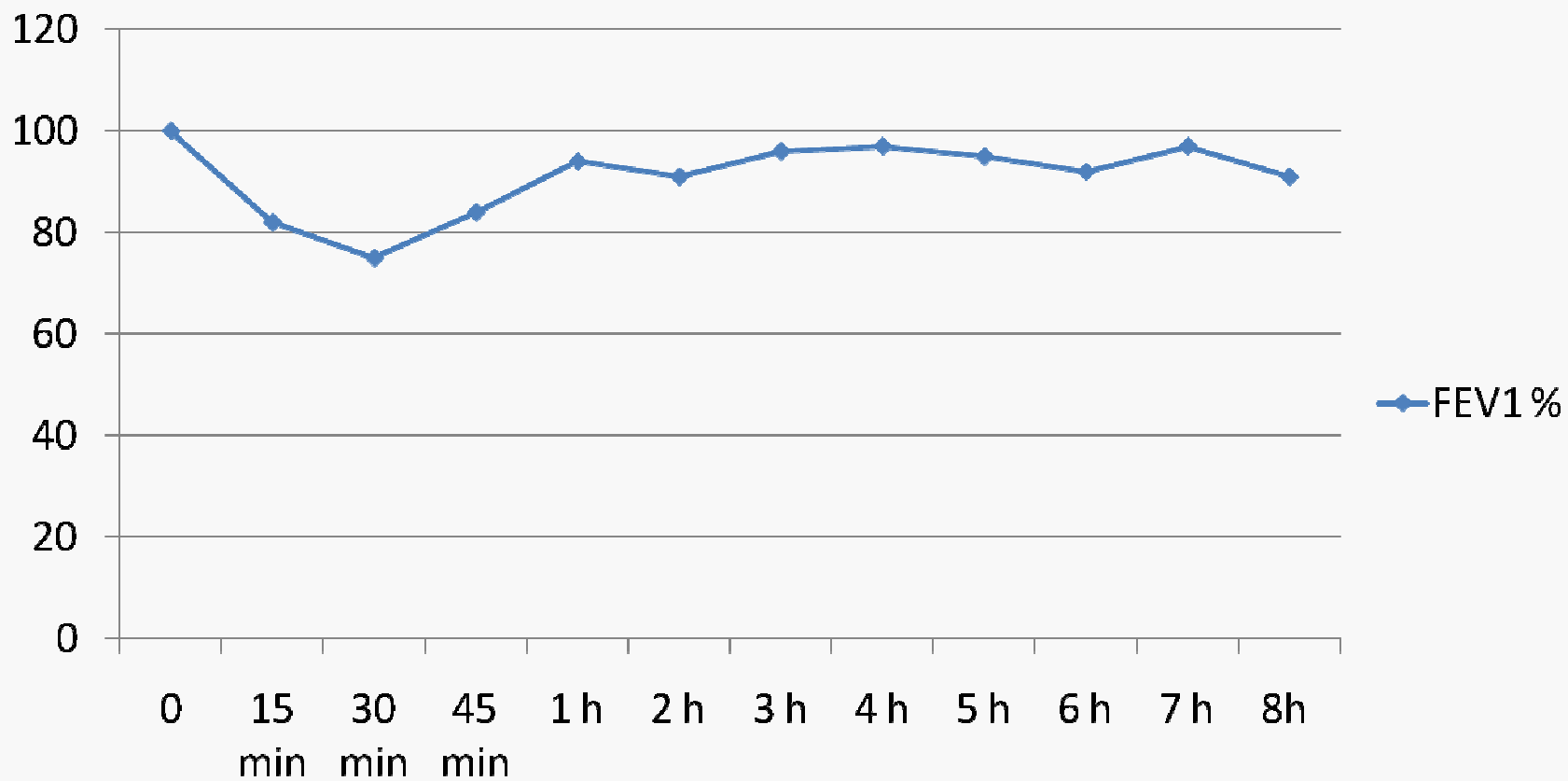
- In passato in gran parte eseguiti con **metodiche “occupazionali”** empiriche (esposizione a verniciatura, fumi, ecc)
- **Oggi esposizioni ad un solo agente**
- Sostanze chimiche sotto forma di gas e vapori o polveri in atmosfere controllate → **cabina chiusa** (12 m³) di materiale inerte con aspirazione e ventilazione



TPBS

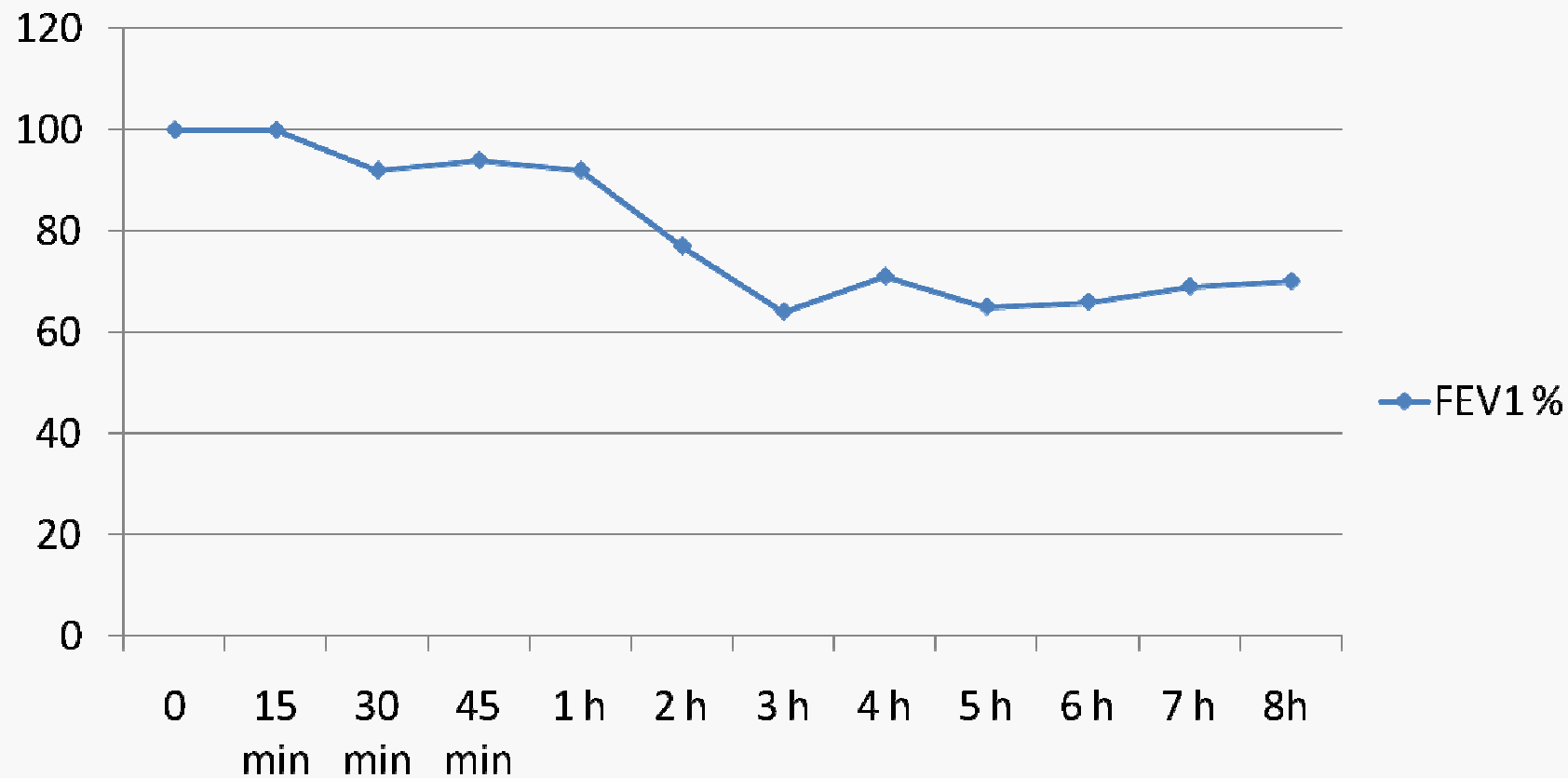
- Sospensione terapia per 3-4 settimane
- Test di controllo con solventi (20') → 8h
- 15' a 5-20 ppb TDI, MDI o HDI per evaporazione
- Misura del FEV1 prima dell'inizio e dopo la fine del test a 15' 30' e 45' e quindi ad intervalli di un'ora fino all'8^a e infine alla 24^a ora
- Test positivo per riduzione del FEV1 > 15% in 2 rilevamenti consecutivi

FEV1 % rispetto al basale



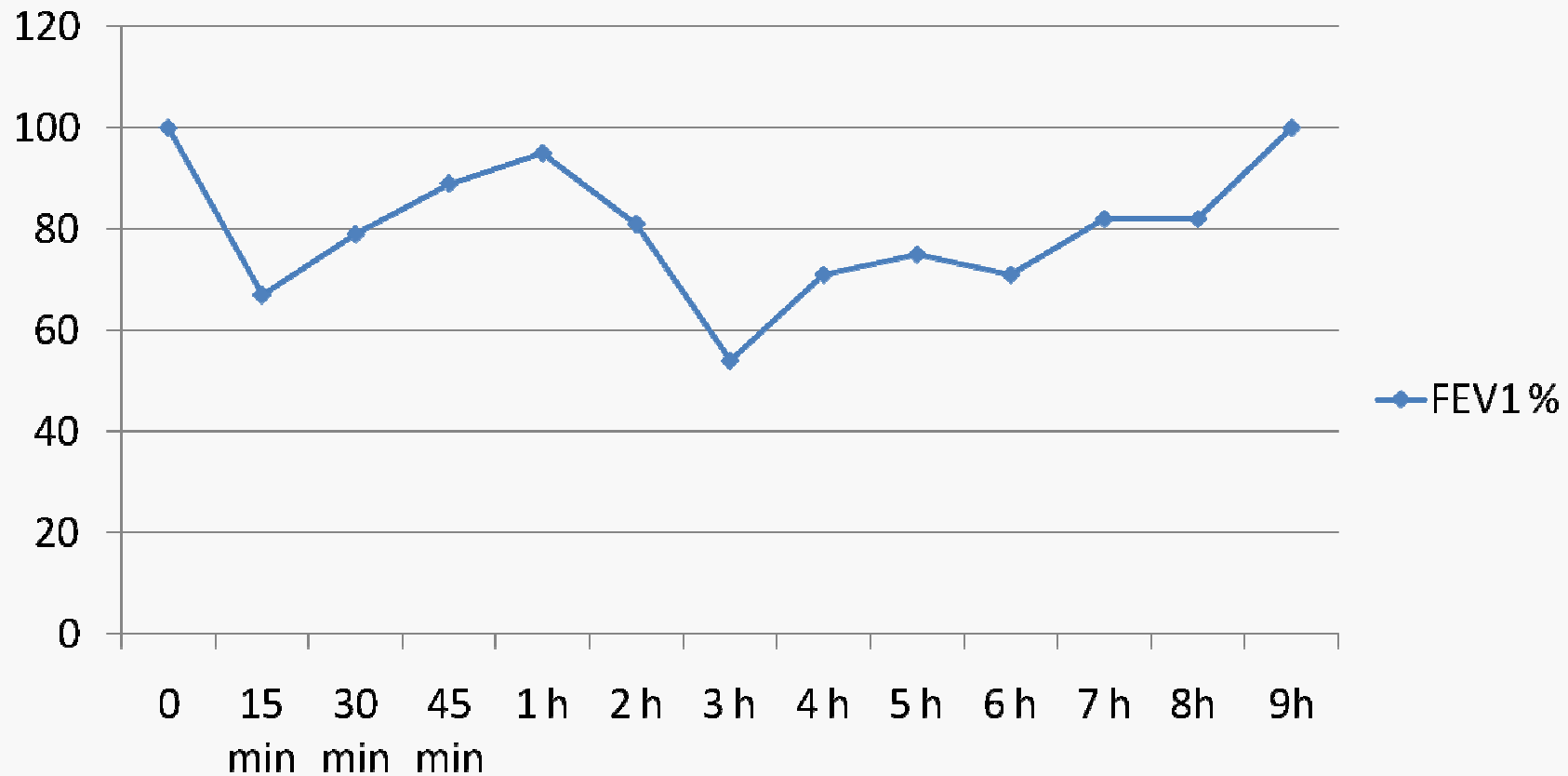
Variazioni percentuali del FEV₁ rispetto al basale durante TPBS con TDI 2,6
Risposta immediata

FEV1 % rispetto al basale



Variazioni percentuali del FEV₁ rispetto al basale durante TPBS con TDI 2,6
Risposta lenta

FEV1 % rispetto al basale



Variazioni percentuali del FEV₁ rispetto al basale durante TPBS con TDI 2,6
Risposta di tipo bifasico

REATTIVITA' CROCIATA

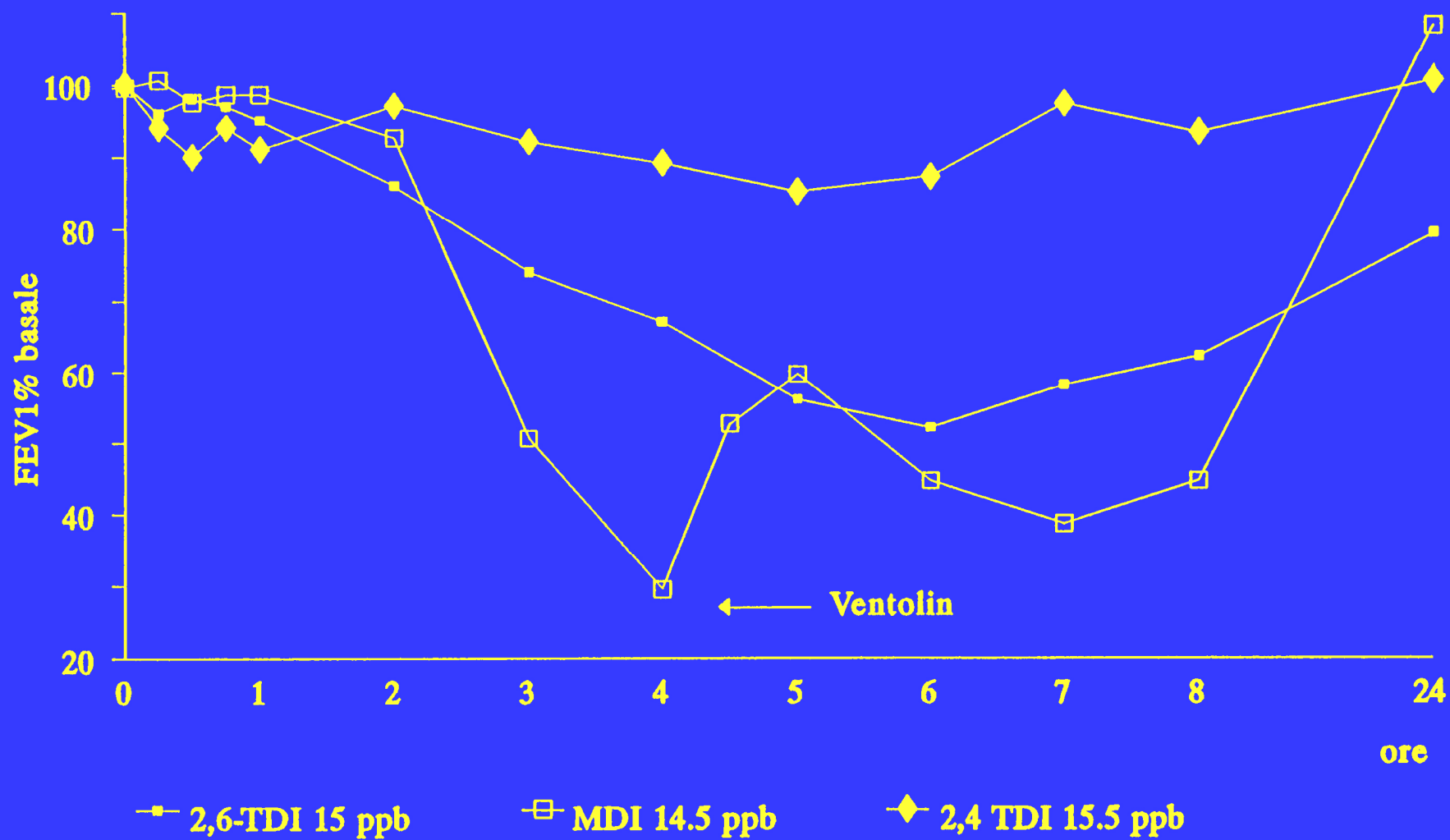
In lavoratori con asma da **TDI** si può osservare una risposta positiva al TPBS con **MDI** anche se non esposti a questo

Spesso è difficile determinare a quali isocianati siano esposti i lavoratori



lo studio della crossreattività è difficile

Test di provocazione bronchiale specifica con diversi isocianati



ISOMERI DEL TDI

L'esposizione generalmente è ad entrambi mentre la crossreattività è solo parziale (< 50%)

A causa delle scarse conoscenze sulla patogenesi dell'asma da isocianati non si può dire se ciò sia dovuto ad un meccanismo di sensibilizzazione differente o alle diverse concentrazioni dei due isomeri nell'atmosfera lavorativa

La casistica studiata

28 lavoratori con asma professionale

17 con asma da TDI

11 con asma professionale di altra natura

- PFR**
- Test con metacolina**
- Prick test allergeni comuni**
- Test con diluente**
- Test con 2,4-TDI**
- Test con 2,6-TDI**

CONCLUSIONI

- **Aspetti diagnostici :**

Conferma della necessità di effettuare il TPBs separatamente per i due isomeri (2,4 e 2,6 TDI)

Dimostrazione della elevata specificità del TPBs per i due isomeri

Assenza di effetti acuti sull'apparato respiratorio dei soggetti non portatori di asma da isocianati

Capacità del 2,6 TDI di sensibilizzare specificamente l'apparato respiratorio del lavoratori esposti

- **Aspetti igienistico ambientali**

Importanza di poter disporre di sistemi adeguati per il dosaggio separato di ambedue gli isomeri nell'ambiente di lavoro

Necessità di un monitoraggio in continuo negli ambienti di lavoro delle concentrazioni degli isocianati per rilevare i picchi di esposizione.

LA PROGNOSE DELL'ASMA DA ISOCIANATI E' SFAVOREVOLE

soprattutto se la diagnosi non è precoce
ed il paziente non viene
immediatamente allontanato
dall'ambiente di lavoro

ASMA E RINITE NEI PARRUCCHIERI

Prevalenza dell'asma in una popolazione di 443
parrucchiere:

- **5,6% nel 1980**
- **10% nel 1995**

Leino e coll, J Occup Environ Med 1997, 39:534

In una popolazione di **355** parrucchiere l'ammonio persolfato era la causa del **90% dei casi di patologia respiratoria**

Leino e coll, Scand J Work Environ Health 1998, 24:398

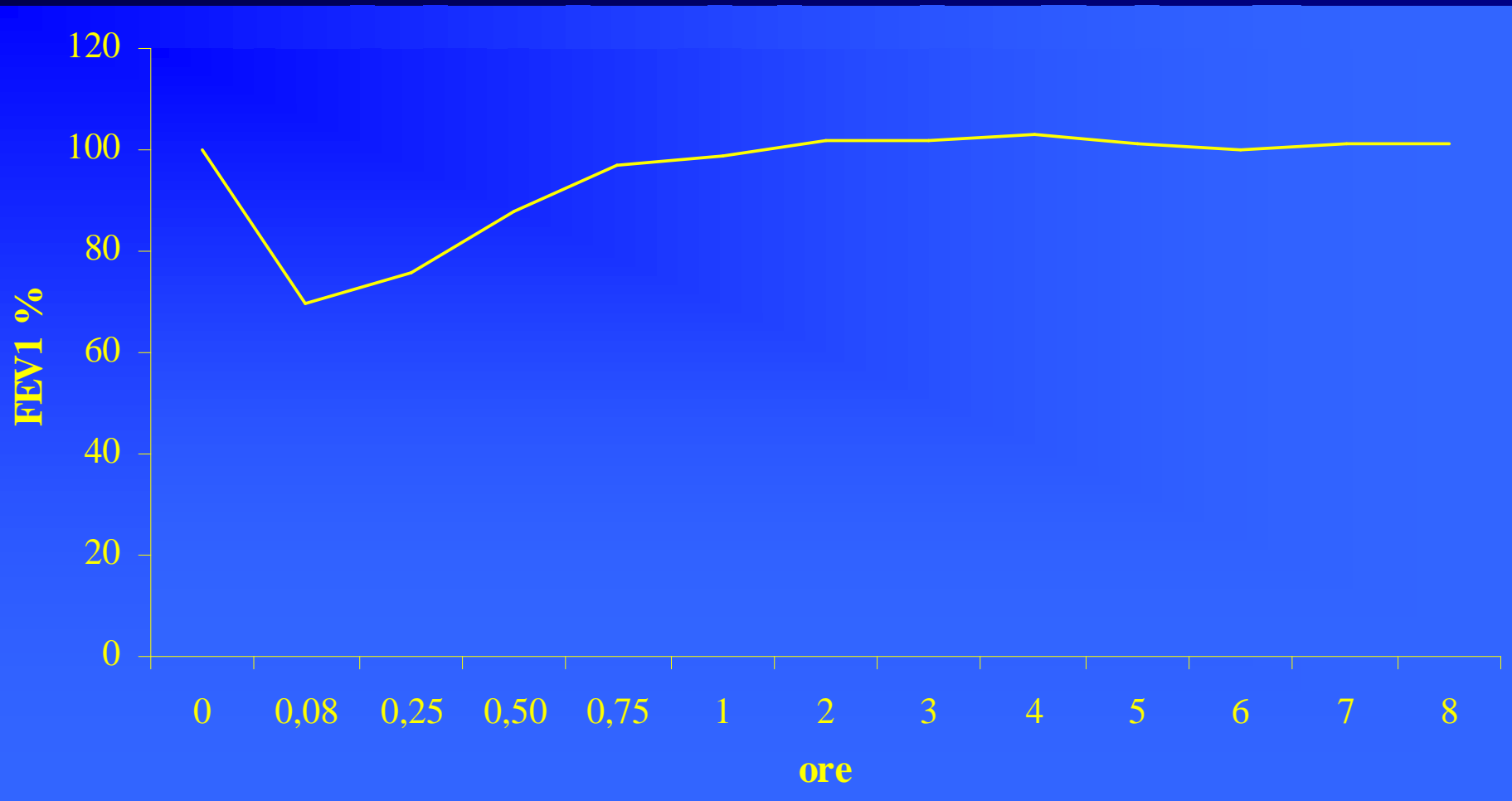
Persolfato di ammonio, sodio, potassio e sodio laurilsolfato

- Azione ossidante-decolorante
- Sono mescolati in polvere a H_2O_2 ottenendo una crema da distribuire sui capelli (usati anche in fotografia, pittura e nei cosmetici in genere)
- **Dopo oltre 40 aa dalle prime segnalazioni non sono note epidemiologia e patogenesi**
- In alcuni casi l'asma (spesso con reazioni immediate) si accompagna a **prick test positivi** → vista la mancata dimostrazione ad oggi di IGE specifiche ipotizzata azione diretta di degranulazione delle mast-cellule (?)

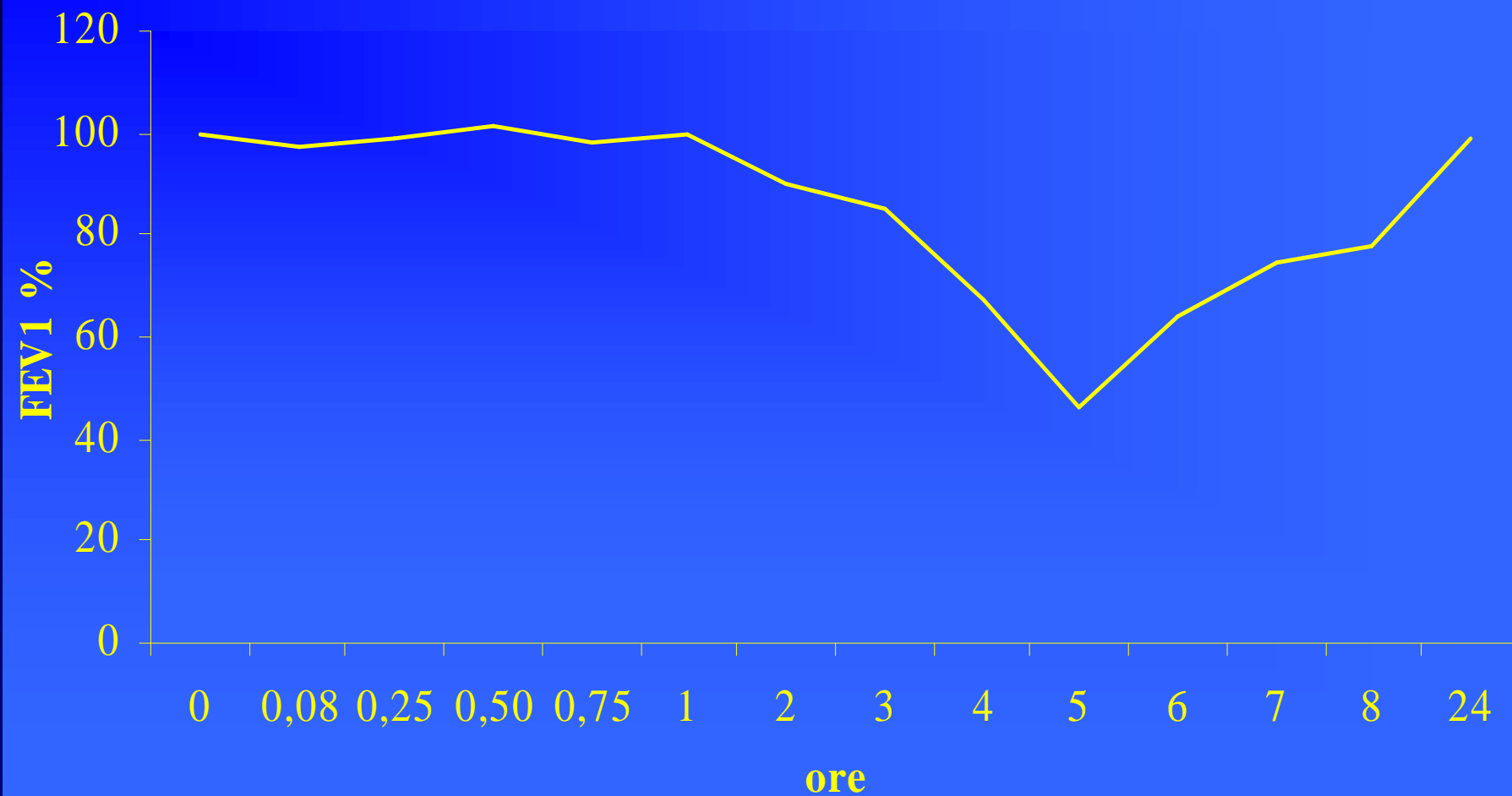
Caratteristiche dell'AO da PERSOLFATI

- solo una parte dei soggetti esposti sviluppa sintomatologia respiratoria (prevalenza 17-19%)
- c'è un periodo di latenza fra la prima esposizione e l'inizio dei sintomi
- in alcuni casi si hanno risposte positive immediate ai prick test
- non si sono dimostrate IGE specifiche contro i sali di persolfato (studi limitati)

REAZIONE DI TIPO IMMEDIATO AL TPBS CON DECOLORANTE



REAZIONE DI TIPO LATE AL TPBS CON DECOLORANTE



CASISTICA DELLA SEZIONE DI MEDICINA DEL LAVORO DI SIENA

Periodo 1995-2001: 8 casi di asma da persolfati (femmine di età 19-33 aa)

ATOPIA	PRICK PERSOLFATI	TPB METACOLINA	TPBS DECOLORANTI	TPBS PERSOLFATI
NO	NON EFFETTUATI	-	LATE	NON EFFETTUATI
NO	NEGATIVI	+	LATE	NON EFFETTUATI
SI	NEGATIVI	+	LATE	APS/LATE
NO	APS-KPS	-	IMMEDIATA	APS/IMMED
SI	APS-KPS-NAPS	-	IMMEDIATA	APS/IMMED
SI	NEGATIVI	+	LATE	APS/LATE
SI	APS-KPS-NAPS	+	IMMEDIATA	APS/IMMED
NO	NEGATIVI	+	IMMEDIATA	APS/LATE

Aziridina polifunzionale (PFA)

Impiegata per ridurre l'uso di inchiostri a base di solventi organici

La PFA viene utilizzata come **indurente/aggrappante** nella produzione di emulsioni acriliche in acqua, vernici ed inchiostri all'acqua, lacche e rivestimenti protettivi

La PFA costituisce un agente reticolante efficace che migliora l'adesione e la resistenza chimica delle vernici

In popolazioni di verniciatori, preparatori di inchiostri e addetti alla stampa di etichette adesive sono riportati casi di sensibilizzazione a PFA con:

- asma
- rinite
- DAC
- orticaria da contatto

I composti della PFA sono sospetti agenti mutageni-cancerogeni

**U.F. PREVENZIONE NEI LUOGHI DI LAVORO
ASL N°11 DI EMPOLI**

MEDICINA DEL LAVORO AOU SENESE

52 lavoratori addetti alla stampa di nastri adesivi



- 16 (30,8%) presentavano sintomatologia cutanea
- 4 (7,7%) anche con disturbi rinitici e respiratori

TEST EPICUTANEI

- 12 addetti alla stampa → 3 positivi al Prick Test con PFA e 6 positivi ai Patch Test con PFA
- 3 addetti al taglio → 1 positivo al Prick Test con PFA e 2 positivi ai Patch Test con PFA
- 1 addetto alla fase di spalmatura → positivo al Prick Test

**Assenza di casi di asma per
*effetto lavoratore sano***

**Alcune sost. chimiche a basso PM
sviluppano forme di AO allergico (atopico)**

- **Anidride ftalica, maleica, trimellitica**
(plastica, resine epossidiche, prodotti farmaceutici, coloranti, additivi lubrificanti)
- **Sali di Platino** (industria chimica)

**Funzionano come APTENI per la loro
proprietà di legarsi a proteine endogene
→ dimostrata produzione di IGE specifiche**

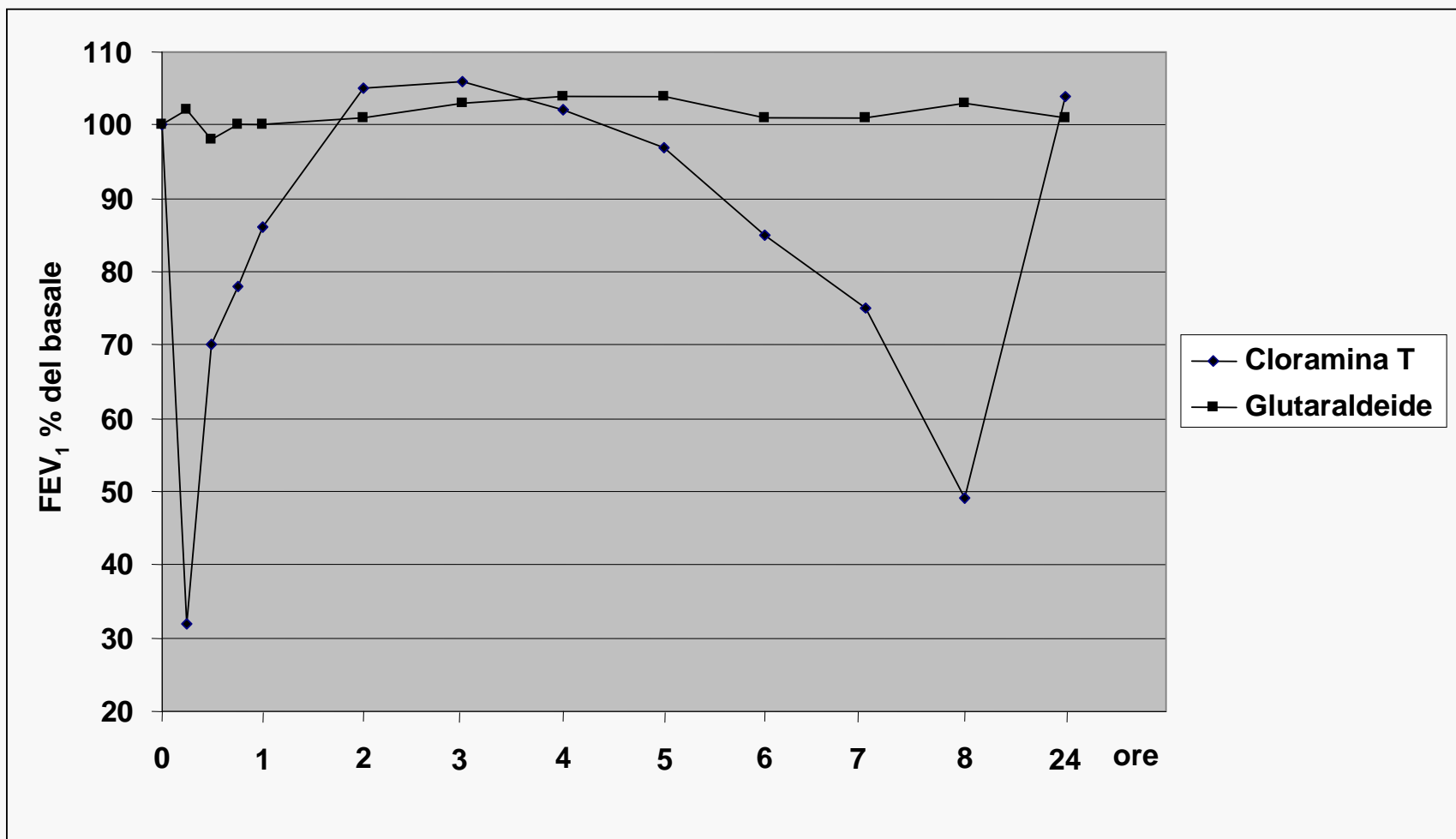
ASMA DA CLORAMINA T

- Utilizzata in ambiente sanitario e nell'industria alimentare come **disinfettante**
- Ammessa l'**importanza dell'atopia** nella patogenesi dell'AO da Cloramina T
- **Presenza di IGE specifiche** → potrebbe agire come **aptene** provocando l'asma con meccanismo di tipo immunologico

Caso clinico

- **Infermiere** 43 aa con attività di corsia e di sala operatoria
- **Esposto a Glutaraldeide** (disinfezione strumenti endoscopici), **Cloramina T** (utilizzata come disinfettante cutaneo in chirurgia) e **Formalina** (pezzi istologici)
- Insorgenza di **disturbi respiratori** con crisi dispnoiche, tosse e sibili

- PFR basali nei limiti
- Prick test con allergeni comuni positivi
- **Prick test con Cloramina T (5 mg/ml) positivo**
- TPBS con Glutaraldeide negativo
- **TPBS con Cloramina T positivo**
- Score sintomatologico soggettivo per la rinite negativo in entrambi i TPBS
- **Eliminazione della Cloramina T dall'ambiente di lavoro con remissione dei sintomi respiratori**



Variazioni percentuali del FEV₁ rispetto al basale durante TPBS con Glutaraldeide (travaso per 20 minuti) e con Cloramina T (nebulizzazione 5')

POPOLAZIONE LAVORATIVA DI 148 FORNAI ESPOSTI A FARINE

- prevalenza di sensibilizzazione ad allergeni professionali del 20,3%
- un solo caso di asma professionale (test arresto/ripresa e TPBS positivi)
- elevata prevalenza di atopia (“effetto lavoratore sano” improbabile)

Sisinni e coll, G Ital Med Lav Erg 2001, 23:372

I livelli di **polverosità ambientale** sembrano giocare un ruolo importante nell'induzione della patologia da farina dell'apparato respiratorio

Nieuwenhuijsen e Burdof, Ann Occup Hyg 2001, 45:85