

OBBLIGHI DEL MEDICO CHE FORMULA DIAGNOSI DI MALATTIA PROFESSIONALE

- ✚ Redigere certificazione INAIL di malattia professionale (I certificato di malattia professionale)
- ✚ Referto di malattia professionale per la Comunicazione all'autorità giudiziaria (SPISAL) (Art. 365 Codice Penale)
- ✚ Denuncia Malattia di sospetta origine professionale, ai fini statistici

L'allergologia professionale è un settore della medicina in continua evoluzione

- ☹ Aumento dell'immissione di sostanze chimiche con potere sensibilizzante
- ☹ Progresso delle conoscenze immunologiche
- ☹ Progresso nella diagnosi immunoallergologica
- ☹ Cambiamento della popolazione lavorativa

Definizione di allergopatia professionale

- Allergopatie legate a fattori presenti **esclusivamente** nell'ambiente di lavoro
- Allergopatie legate a fattori ubiquitari **particolarmente concentrati** negli ambienti di lavoro
- Allergopatie legate a fattori non professionali ma **aggravate** dalla permanenza nell'ambiente di lavoro

Richiami per i non medici

Il sistema immunitario aiuta l'organismo umano a difendersi dagli "attacchi" da parte di agenti infettivi o sostanze comunque "estranee".

In alcuni soggetti il sistema immunitario, oltre a reagire contro gli agenti infettivi (batteri, virus, funghi e parassiti) e tossici, può avere delle reazioni più o meno importanti, **non giustificate**, contro sostanze (dette **allergeni**) che normalmente non creano nessun problema alla maggior parte delle persone: queste reazioni vengono dette reazioni **allergiche**.

Le malattie allergiche, o allergopatie sono affezioni che si manifestano clinicamente con quadri diversi ma con un meccanismo patogenetico comune che è appunto l'anomala reattività dell'organismo verso sostanze eterologhe (allergeni e/o apteni), innocue per i soggetti normali, le quali determinano, nei soggetti divenuti ad esse sensibili, **specifiche reazioni immunitarie, umorali e/o cellulari** responsabili delle manifestazioni cliniche.

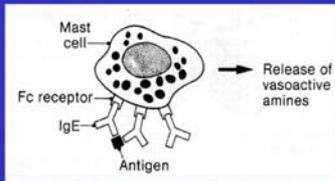
- IMMUNOREAZIONI PRIMARIE Gell e Coombs

TIPO I Reazioni anafilattiche o reaginiche	Ab reaginici, IgE, con reazione Ab-Ag, liberazione di mediatori	Anafilassi, manifestazioni locali (orticaria, oculorinite), app. digerente	Asma prof. oculorinite prof. anafilassi
TIPO II Citotossiche	Ab sierici che reagiscono con Ag/apteni cellulari portando a lisi complemento mediata IgG, IgM	R. da trasfusione Emolisi, leucopenie, piastrinopenie Allergie da farmaci Patologie da autoanticorpi Nefriti immunomediate	Nefrite interstiziale da derivati del petrolio Auto Ab nelle pneumoconiosi e fibrosi
TIPO III Da immuno-complexi	Precipitazione di Ab-Ag Attivazione del complemento	Fenomeno di Arthus Malattia da siero Alveoliti allergiche Vasculiti allergiche Glomerulonefriti Malattie autoimmuni	Alveoliti allergiche estrinseche Glomerulonefriti professionali
TIPO IV Ritardate	Linfociti	Reazione alla tubercolina Dermatiti Reazioni tissutali autoimmuni	Dermatiti da contatto

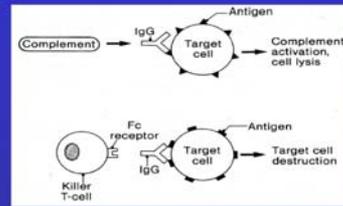
Più recentemente la classificazione originale di Gell e Coombs si è ampliata con
V tipo ipersensibilità stimolatoria
VI tipo mediate da anticorpi e da cellule killer
VII tipo mediate da anticorpi antirecettore

Classificazione di Gell per le reazioni immuno-mediate

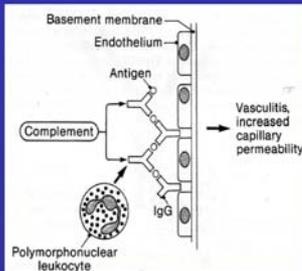
Tipo I



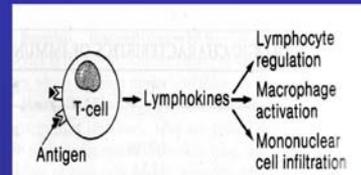
Tipo II



Tipo III



Tipo IV



Richiami per i non medici

Atopia =fuori posto Allergia =reattività inversa Anafilassi =controprotezione

Il termine **allergia** comprende tutte le forme di esagerata suscettibilità, o "ipersensibilità", verso svariate sostanze (pollini, polveri, muffe, alimenti, farmaci e prodotti vari), nella cui genesi è dimostrata o presunta una **reazione immunitaria antigene-anticorpo**.

Atopia è la predisposizione a formare IgE verso comuni allergeni ambientali: es pollini, muffe, acari, alimenti (uova, crostacei, pesci, frutta). È un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di malattie allergiche IgE mediate: rinite, asma, eczema atopico

Anafilassi è una risposta infiammatoria sistemica deputata ad inattivare una sostanza estranea che diviene situazione di emergenza quando il paziente riconosce l'antigene e risponde in maniera esagerata all'insulto. L'instaurarsi della reazione porta all'attivazione delle mastcellule e dei basofili con rilascio di mediatori vasoattivi e broncoconstrictori con conseguente vasodilatazione, contrazione del muscolo liscio e incremento della permeabilità capillare → broncospasmo, ipotensione shock

Organi bersaglio

APPARATO RESPIRATORIO

- Asma bronchiale
- Rinite
- Alveolite allergica estrinseca

CUTE

- Dermatite allergica da contatto
- Orticaria

Caratteristiche generali

- Periodo di **latenza** tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa di sintomi
- Bassa prevalenza
- Fattori individuali predisponenti
- Risposta specifica all'agente sensibilizzante
- **Relazione dose-risposta non definita**
- I soggetti predisposti manifestano i sintomi per esposizioni a basse dosi dell'agente, innocue per la maggior parte dei soggetti
- La sensibilità all'agente nocivo aumenta con il perdurare dell'esposizione

**Una stessa patologia può essere sottesa da meccanismi patogenetici diversi.
Lo stesso agente può provocare quadri morbosi differenti**

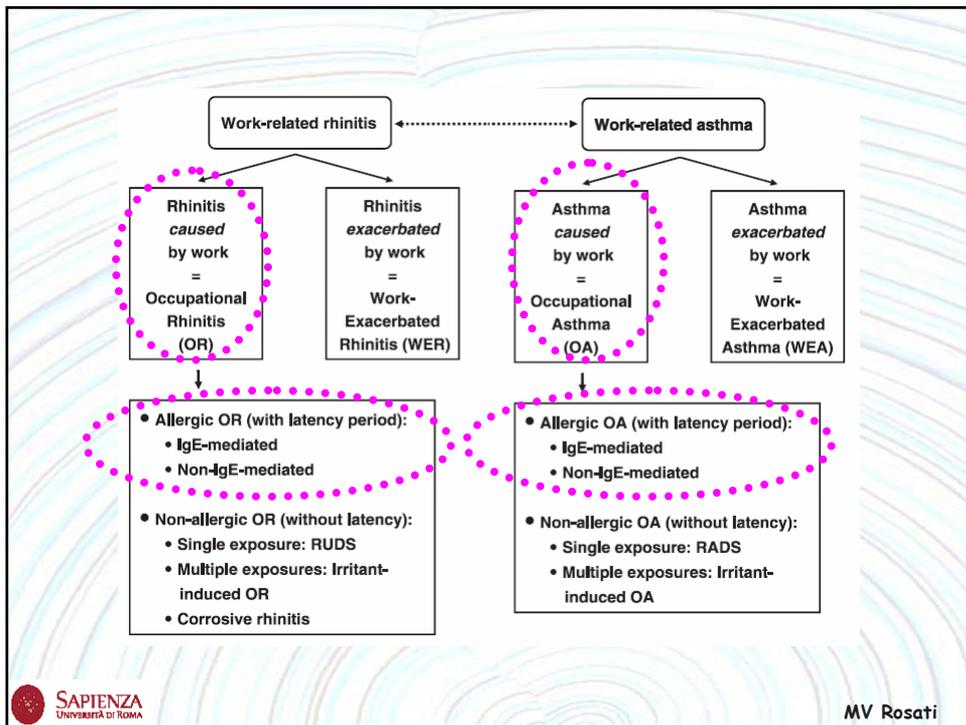
Gli **allergeni professionali** che possono indurre una sensibilizzazione sono rappresentati sia dalle differenti **sostanze che entrano nel ciclo tecnologico** di ogni settore lavorativo (materie prime, prodotti intermedi, catalizzatori, additivi, prodotti finali) sia dalle **impurità** che in tali sostanze possono essere presenti (di natura chimica o di natura biologica come batteri, miceti o parassiti).

ATTIVITA' LAVORATIVE

- Addetti agli stabulari
- Industria alimentare
- Panettieri
- Personale sanitario,
- Falegnami
- Lavorazione del caffè
- Parrucchieri
- Industria farmaceutica
- Industria plastica, verniciatori
- Industria plastica
- Saldatura elettronica
- Raffinazione del platino
- Saldatura e placcatura dei metalli
-

AGENTI

Derivati (siero, urine) di animali di laboratorio
Proteine del latte, dell'uovo, crostacei
Farina di frumento
Lattice, Disinfettanti (clorammina-T, glutaraldeide)
Polveri di legno, Isocianati
Polvere di caffè verde
Sali di persolfato, Polvere di henné
Enzimi biologici, Farmaci
Isocianati
Anidridi acide, amine,
Colofonia
Sali di platino
Sali di cromo e nickel



Rinite Professionale RP

Rinite: episodi di irritazione e congestione delle mucose nasali con la triplice sintomatologia: starnuti a salve, rinorrea acquosa e ostruzione nasale e andamento stagionale o perenne.

La rinite allergica stagionale, o pollinosi, dovuta nella maggioranza dei casi alle graminacee (raffreddore da fieno) e più di rado a parietaria e ad altre piante, si manifesta durante la pollinazione della pianta cui il paziente è allergico.

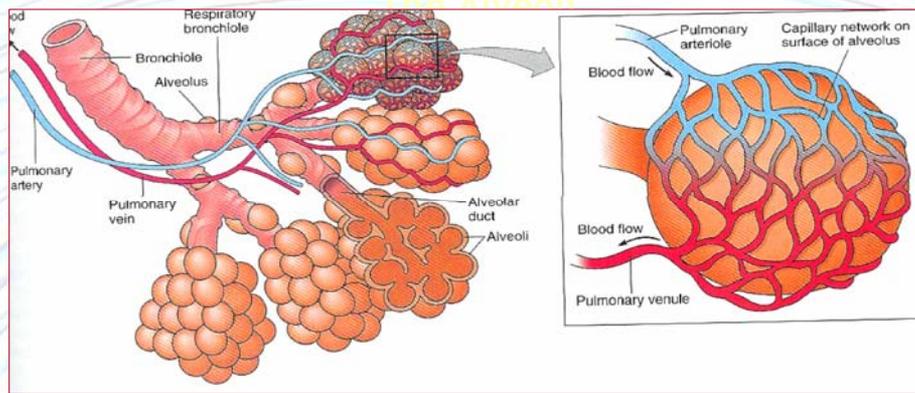
La **rinite professionale** e' una patologia infiammatoria a carico della mucosa nasale provocata da stimoli diversi connessi con l'ambiente di lavoro, con comparsa di un corteo sintomatologico dominato da starnutazione, ipersecrezione, ostruzione nasale e prurito.

Associate a condizioni lavorative sono le **rinopatie atrofiche** (lavoratori del legno), **patologie del setto nasale** (esposizione a cromo, nichel) e **tumori dei seni paranasali** (lavorazione del legno e del cuoio, Cr, Ni).

La rinite professionale allergica

- E' provocata dagli stessi agenti causali dell'ABP
- ABP e RP sono frequentemente associate (fino al 70-90%)
- I sintomi di rinite precedono spesso anche di anni quelli di asma in particolare nell'ABP indotta da agenti ad alto p.m.
- La prevalenza stimata è 2-4 volte superiore all'ABP.
- La rinite è marker precoce di ABP.

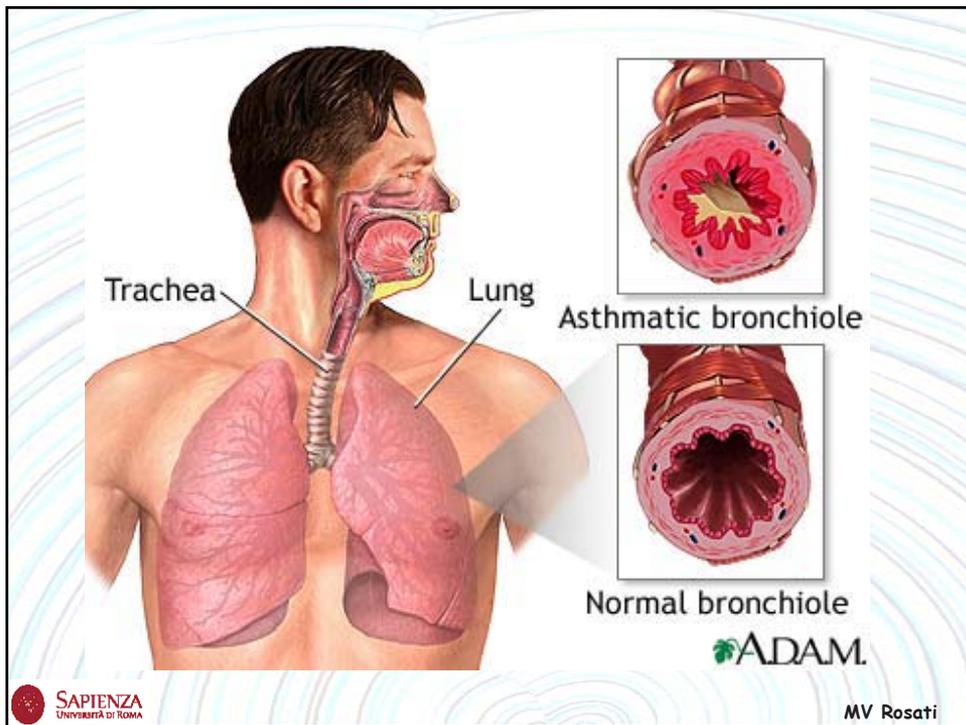
alveoli



Asma Bronchiale Professionale ABP

L'asma bronchiale professionale (ABP), secondo la definizione parzialmente modificata della American Thoracic Society, è una **malattia cronica**, caratterizzata da **iperreattività tracheo-bronchiale a stimoli diversi connessi all'ambiente di lavoro**, che si manifesta con **bronco-ostruzione diffusa e parossistica**, almeno parzialmente reversibile in maniera spontanea od in risposta a terapia.

I sintomi compaiono in **soggetti sensibilizzati** per esposizione a **concentrazioni molto basse** dell'allergene e non sono attribuibili a fenomeni irritativi.



Dati epidemiologici

scarsi e spesso riferiti a studi costituiti da un piccolo numero di esposti.

Prevalenza ABP

2-90% in relazione al tipo di lavoro, alla potenza sensibilizzante e all'area geografica.

In Italia il **15% di tutti i casi di asma** siano da ricondurre ad eziologie professionali e tra queste le principali sono sicuramente quelle da **farine** e da **isocianati**.

L'ABP può essere **scatenata** da stimoli che agiscono con meccanismi diversi spesso tra loro combinati: immunologico, irritativo o farmacologico, non diversamente che nell'asma allergico non professionale.

L'inalazione di **polveri e fumi irritanti può precipitare** un attacco di AB.

Il **fumo di tabacco** è il più frequente agente irritante, come i **solventi** presenti nei diluenti delle vernici, **l'inchiostro da stampa** ed i **gas di scarico** del traffico autoveicolare.

Il broncospasmo sarebbe provocato da stimoli aspecifici che agiscono sui recettori irritativi della tosse, localizzati a livello sottopiteliale nell'albero tracheobronchiale: gli impulsi generati da tali stimolazioni sono trasportati da fibre vagali afferenti e l'arco diastaltico si completa attraverso le fibre vagali efferenti che innervano la muscolatura bronchiale e promuovono la broncocostrizione.

Sintomatologia

Ostruzione bronchiale diffusa, reversibile ed intermittente, sostenuta dalla classica triade: **spasmo della muscolatura liscia bronchiale, edema ed ipersecrezione della mucosa bronchiale**, cui si aggiunge un'alterazione della clearance muco-ciliare.

Sintomi: sensazione di **costrizione toracica e dispnea, respiro sibilante, tosse stizzosa, ronchi e fischi, a carattere parossistico, con crisi soprattutto serotine o notturne**. L'asma è una **malattia ingravescente** che da forme **episodiche** con 1-2 attacchi/mese e durata inferiore alle quattro ore, può giungere allo **stato di male asmatico** con attacchi che si susseguono tutti i giorni con durata di 11-12 ore ed esito potenzialmente fatale.

Nelle forme lievi prevale il broncospasmo, nelle gravi l'ipersecrezione.

La **crisi di ABP** può avvenire o immediatamente dopo l'inizio dell'esposizione (ingresso al lavoro-esposizione-crisi) o durante l'arco della giornata lavorativa o ancora al ritorno a casa.

Si parla di **crisi duale** quando ad una crisi all'inizio del turno lavorativo fa seguito un periodo di benessere seguito da una seconda crisi al ritorno a casa.

Gli agenti professionali allergizzanti chiamati in causa nei casi di ABP possono essere schematicamente divisi in **allergeni macromolecolari o ad alto p.m. e allergeni a basso p.m.**

Allergeni macromolecolari

ANIMALI.

- derivati dermici, annessi cutanei e liquidi biologici di animali nei settori agricolo, industria della seta, laboratori di ricerca.
- derivati di acari ed insetti (agricoltori e avicoltori)
- proteine del pesce e derivati (colla di pesce): pesca e settore alimentare
- ascidia e crostacei (itticoltura)
- polvere di latte e uova (industria alimentaristica).
- enzimi animali (industria farmaceutica e dei detersivi).

VEGETALI

- enzimi vegetali - papaina e bromelina-(industria farmaceutica ed alimentare).
- farina di frumento (panettieri, trasformazione (molitura), silos e trasporto)
- farina di altri cereali orzo, segale, avena e mais.
- gomma arabica (acacia), l'adragante (industria alimentare e farmaceutica).
- **funghi eduli** (coltivazione in serra e alimentaristica)
- **miceti** (alternaria, aspergilli, cladosporium, penicillium) settore legno e trasporto/trasformazione di cereali.
- addetti alla coltivazione e lavorazione di tè, tabacco, girasole
- trasporto e lavorazione di semi di caffè e soia.
- coltivazione di ficus benamina (**allergia crociata al latex**).
- **polveri di legno duro** (quercia, faggio).
- **fibre di cotone, lino, juta** industria tessile
- aglio (alimentaristica),
- luppolo (fabbricazione della birra),
- piretroidi (insetticidi),
- paprika (alimentaristica),
- hennè.

COMPOSTI A BASSO P.M.

- agenti **disinfettanti** - cloruro di benzalconio, coramina, esaclorofene (industria farmaceutica, personale sanitario, disinfezione),
- **antibiotici** (penicilline, cefalosporine, tetracicline e spiramicina)
- **altri farmaci** (acido adipico, α -metil-dopa, cimetidina, fenilglicina, ossido di etilene, sulfamidi)
- **formaldeide**
- **amine** dimetiletilamina (produzione di poliuretani), etilendiamina (gomma e plastica), paraifenilendiamina (tintura e concia delle pelli, cosmesi),
- **PVC**
- **stirene**
- **anidridi** ftalica, maleica, e trimellitica (plastica e resine epossidiche),
- **colofonia** utilizzata nella saldatura a stagno, nella microsaldatura e nell'industria dei collanti,
- **coloranti azoici e reattivi** utilizzati nelle industrie tessile e chimica.
- **isocianati**
- **insetticidi organofosforici**
- **metalli** (cobalto, cromo, nichel, platino)
- **persolfati**

ABP da **formaldeide** è descritta anche nell'industria chimica, nella concia, nel tessile e nell'industria delle resine fenolformaldeidiche.

In agricoltura e nell'industria chimica è descritta allergia agli **insetticidi organofosforici**.

Forme di ABP sono descritte negli esposti a **metalli** quali **cobalto** (industria metalli pesanti), **cromo** (cromatura, saldatura, produzione cementi, produzione alluminio, concia), **nichel** (nichelatura, saldatura acciai speciali), **platino**.

Nei **parrucchieri** è descritta ABP da **persolfati** utilizzati per decolorare i capelli.

Nell'industria **chimica** è infine descritta ABP per esposizione a **PVC, stirene e persolfati**

L'asma da isocianati è descritta nell'industria chimica (produzione), negli addetti alla schiumatura dei poliuretani, negli addetti alla verniciatura, nella sintesi e utilizzo dei collanti.

I monomeri più diffusi sono il **toluen-di-isocianato (TDI)**, il **difenil-metano-di-isocianato (MDI)**, l'**esa-metil-di-isocianato (HDI)** e il **naftalen-di-isocianato (NDI)**.

Gli isocianati sono caratterizzati dalla presenza del gruppo isocianico ($-N=C=O$);



Gli isocianati polifunzionali hanno due o più gruppi isocianici, sono dotati di **elevata reattività** e sono largamente impiegati per le schiume, colle, vernici poliuretatiche. **Le resine poliuretatiche sono largamente impiegate come espansi isolanti e prodotti vernicianti.**

La prevalenza di ABP da TDI è variabile dal 5% al 38%, da MDI e di circa il 5% degli esposti.

Gli isocianati sono anche dotati di elevata azione irritante e tossica.



Diagnosi (European Academy Allergology Clinical Immunology)

- **Accurata anamnesi patologica**
- **Accurata anamnesi lavorativa,**
- Diagnosi di AB: test di funzionalità respiratoria,
- Diagnosi eziologica
- Conferma di sensibilizzazione (prick test, anticorpi specifici per sostanze ad alto p.m., test di broncostimolazione per sostanze basso p.m.).

La cessazione della sintomatologia durante le ferie con ripresa alla ripresa del lavoro è un primo test diagnostico.

Diagnosi

Diagnosi di malattia: per giungere alla diagnosi di asma anamnesi clinica e lavorativa, prove di funzionalità respiratoria, test di provocazione bronchiale aspecifico.

In presenza di una bronco-ostruzione non completamente reversibile con i broncodilatatori, il paziente può essere rivalutato dopo un ciclo di trattamento con steroidi, allo scopo di eliminare la componente flogistica eventualmente responsabile di una quota dell'ostruzione.

Diagnosi eziologica

accertamenti sull'esposizione,
test di provocazione bronchiale specifici,
ricerca delle IgE specifiche per allergeni professionali,
test cutanei per allergeni professionali.

ALVEOLITE ALLERGICA ESTRINSECA AAE

Le alveoliti allergiche estrinseche (AAE) sono **pneumopatie allergiche** provocate dalla **inalazione** di **sostanze professionali sensibilizzanti**; appartenengono al gruppo delle **alveoliti linfocitarie granulomatose con tendenza evolutiva in fibrosi**.

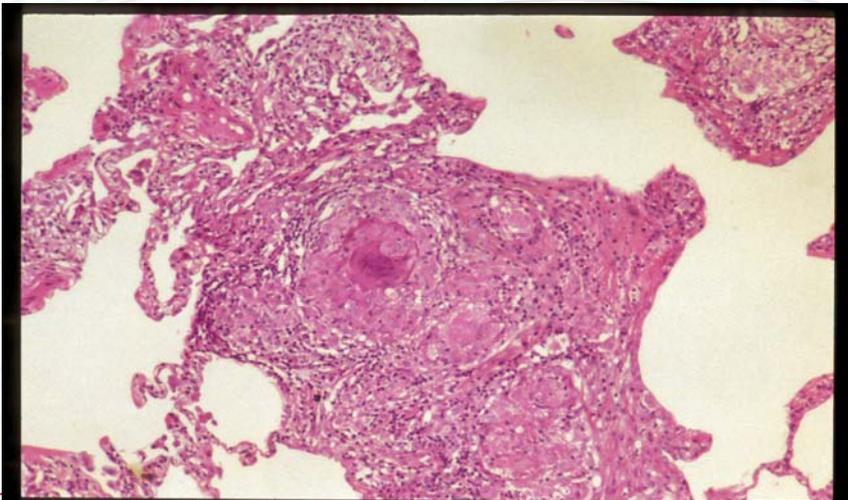
La prima descrizione completa del quadro è del **1957: Polmone dell'agricoltore (Farmer's Lung, FL)** prototipo delle AAE.

Perché si realizzi una AAE deve essere **attivato il complemento**.

La frazione C3b del complemento attiva a sua volta macrofagi e neutrofili con liberazione di fattori fibrogenici e enzimi proteolitici lisosomiali, danno alle membrane basali, frammentazione delle fibre collagene e attivazione di chinine plasmatiche

Nelle AAE l'**agente** sensibilizzante deve poter essere **inalato** e giungere negli **alveoli** (le spore di actinomiceti responsabili del FL hanno un diametro di **0.7-1.5 μ**); vengono quindi prodotte **IgG o IgM** che legandosi all'antigene **precipitano nell'interstizio polmonare** (le precipitine vengono considerate come indicatori di esposizione).

Inflammation in hypersensitivity pneumonitis



Prevalenza

circa **1.3%** nel Nord Italia,
maggiore nelle **regioni fredde con maggiori precipitazioni**,
maggiore nelle **piccole aziende**
maggiore nei **sogetti di età 40-60 anni**.

Cause: la più frequente è l'esposizione a **miceti** (*Mycropolyspora foeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus*) presenti nel **fieno, foraggio ed altri materiali ammuffiti**.

Altre forme da miceti

Pneumopatia dei **coltivatori di funghi** (*Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, presenti nella polvere di terreni di colture ammuffite);

Pneumopatia dei **lavoratori del malto** (*Aspergillus*, contaminante l'orzo umido e ammuffito);

Bagassosi (*T. saccharis*, *T. vulgaris*, contaminanti la bagassa umida e ammuffita, residuo della spremitura della canna da zucchero);

Pneumopatia da **corteccia di acero** (*Cryptostoma*, contaminanti tronchi di acero umidi e ammuffiti);

Pneumopatia dei **lavoratori della carta** (*Alternaria* contaminante legno e pasta di cellulosa ammuffita);

Suberosi (presenza di *Penicillium Frequentans* nella polvere di sughero ammuffito);

Pneumopatia dei **lavoratori del formaggio** (*Penicillium casei*, *T. casei*, in formaggio ammuffito);

Pneumopatia dei **mugnai e trebbiatori** (*S. granarius*, nel grano ammuffito);

Pneumopatia da **condizionatori** (*M. faeni*, *T. vulgaris*, miceti termotolleranti in impianti di condizionamento e umidificazione inquinati).

AAAE si riscontra anche per esposizione ad **agenti vegetali** quali polvere di **caffè**, polveri e segatura di legno, **tabacco e tè**, **fibre dell'agave (sisal)**, **fibre della palma**.

Tra le AAE di **origine animale** si ricordano le **Pneumopatie**: dell'**avicoltore** (proteine del siero e deiezioni di uccelli), dei **pellicciai** e dei **tassidermisti** (peli), da **inalazione di post-ipofisi** (proteine bovine e suine ipofisi posteriore), da **siero di ratto** (polveri derivate da urine e siero di ratto), dei **selezionatori di lana** (costituenti della lana), da inalazione di **farina di pesce** (proteine di pesce).

Altre AAE

Pn degli addetti alla **produzione di detersivi** (polveri contenenti enzimi proteolitici di *B. subtilis*),

Pn dei vignaioli (aerosol di solfato di rame),

Pn degli addetti alla **produzione di poliuretano espanso** e alla verniciatura con **resine poliuretatiche** (isocianati),

Pn da **resine epossidiche** (anidride ftalica),

Pn dei produttori di **fibre sintetiche** (poliesteri e fibre acriliche).

Si distinguono **forme acute, subacute e croniche**.

Forma acuta si manifesta entro 8-10 ore dall'esposizione, con una sindrome pseudoinfluenzale: brividi, febbre, cefalea, sudorazione, nausea e vomito. Predominano talora gli accessi di tosse con aggravamento della dispnea. Rx: fibrosi interstiziale diffusa.

Forma subacuta evoluzione fatale se il malato non è rapidamente trattato in rianimazione.

Forma cronica si instaura in modo insidioso dopo ripetuti episodi acuti/subacuti. La dispnea si aggrava rapidamente e si accompagna a notevole dimagrimento. Rx: fibrosi diffusa con fine reticolazione che occupa la totalità dei campi polmonari, con opacità a chiazze più dense, fino a vero e proprio aspetto di polmone "a favo", che deforma le cupole diaframmatiche. Evoluzione verso l'enfisema ed il cuore polmonare cronico.

Farmer's lung Sintomi

- febbre
- brividi
- rinorrea
- tosse non produttiva
- espettorato striato di sangue
- respiro affannoso o difficoltà respiratorie con sensazione di oppressione toracica
- mancanza di respiro
- rantoli
- dolore muscolare
- perdita di peso
- debolezza
- depressione

non esiste terapia

prevenzione

Prevenzione, sorveglianza ed idoneità nelle allergopatie respiratorie professionali

I criteri guida per la prevenzione delle allergopatie respiratorie non possono prescindere dalla **modificazione dei prodotti e dei processi industriali** finalizzati alla **sostituzione** delle sostanze sensibilizzanti, a controlli e manutenzione dei sistemi a tenuta degli impianti.

Non esiste però un solo settore lavorativo non a rischio dato che numerosissimi sono gli agenti potenzialmente sensibilizzanti.

L'atopia non va considerata malattia ma **esporre un soggetto atopico ad agenti sensibilizzanti, specie ad alto peso molecolare, potrebbe rappresentare una controindicazione** anche se al momento attuale non esistono dati univoci e certi.

Alcune aziende, in particolare case farmaceutiche, non assumono soggetti atopici (che **potrebbero non sviluppare mai ABP o altre patologie**).

Diverso è il caso di una **allergopatia conclamata, di una ABP**, nelle quali non solo lo stato di iperreattività bronchiale potrebbe condurre ad ulteriori sensibilizzazioni ma è anche presente una particolare sensibilità a sostanze irritanti, a dosi inferiori ai soggetti normali con rischio di scatenamento di crisi. La presenza di una sensibilizzazione specifica documentata costituirà una controindicazione alle attività che implicano l'esposizione alle sostanze suddette.

La prevenzione delle allergopatie professionali non può prescindere dal controllo dei processi lavorativi che impiegano gli agenti potenzialmente allergizzanti: molti lavoratori iniziano ad accusare sintomi in seguito ad esposizioni accidentali acute ad alte concentrazioni di un allergene.

Ove possibile, il prodotto sensibilizzante va sostituito o ne va modificata la formulazione.

Nell'industria dei detersivi la modifica tecnologica che ha isolato in granuli gli enzimi proteolitici, ha ridotto drasticamente la percentuale di lavoratori sensibilizzati

I soggetti suscettibili vanno identificati precocemente.

Una diagnosi precoce della malattia e un precoce allontanamento dall'esposizione all'agente nocivo sono in grado di migliorare la prognosi.