



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI DI TRIESTE

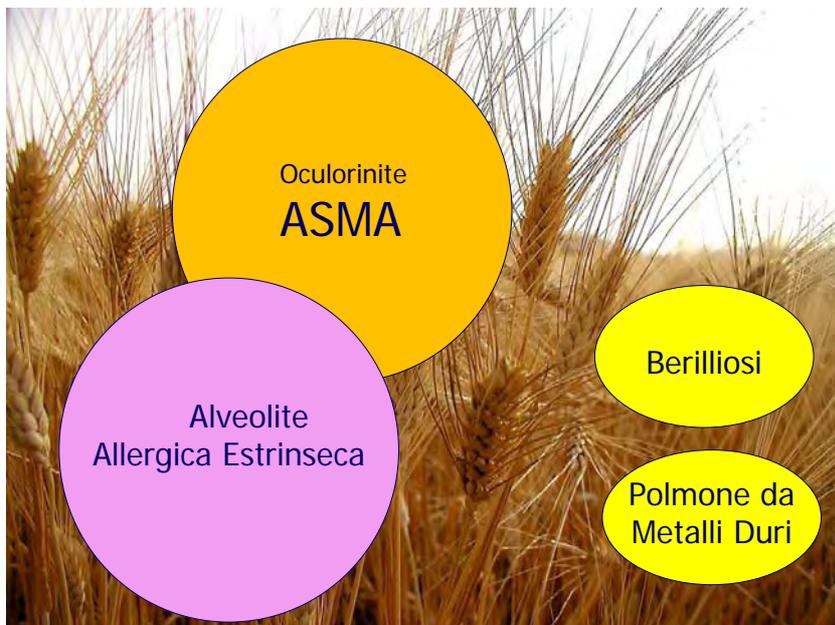


**CORSO POLMONE E LAVORO**

# Allergopatie professionali

Francesca Larese Filon  
Unità Clinico Operativa di Medicina del Lavoro  
Università degli Studi di Trieste

Larese . Parma 28 maggio 2010



Larese . Parma 28 maggio 2010

Oclorinite  
↓  
**ASMA**

Patologia caratterizzata da:  
**Ostruzione delle vie aeree e/o ipereattività bronchiale, di gravità variabile, dovute a cause e condizioni attribuibili ad un particolare ambiente lavorativo**  
(Infiammazione)  
(Edema della mucosa)

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Classificazione dell'asma professionale

- 1. Tipo immunologico
- 2. Tipo non immunologico
- 3. **Asma aggravata dal lavoro** (asma preesistente o concomitante aggravata da stimoli fisici o chimici presenti nell'ambiente di lavoro)

Peden and Bush 2009

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Asma di tipo immunologico

- Compare dopo un periodo di latenza
- E' causata da agenti ad alto peso molecolare o a basso PM con meccanismo IgE
- Può essere causata da agenti a basso PM con meccanismo immunologico ancora non chiarito

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Asma Prof. Immunologica - storia

- Benedetto Ramazzini: nel 1700 descrive l'asma dei fornai
- Karasek & Karasek nel 1911 descrive l'asma da Sali di platino
- Pepys nel 1960 propone i test di provocazione bronchiale specifici



Larese . Parma 28 maggio 2010

## Caratteristiche dell'asma immunologica

- Si sviluppa in una piccola % di soggetti esposti alla sostanza specifica
- E' presente un periodo di latenza di giorni, mesi o anni
- La reazione asmatica viene scatenata dall'esposizione all'agente specifico in concentrazioni in precedenza ben tollerate e che comunque non scatenano reazioni negli altri soggetti

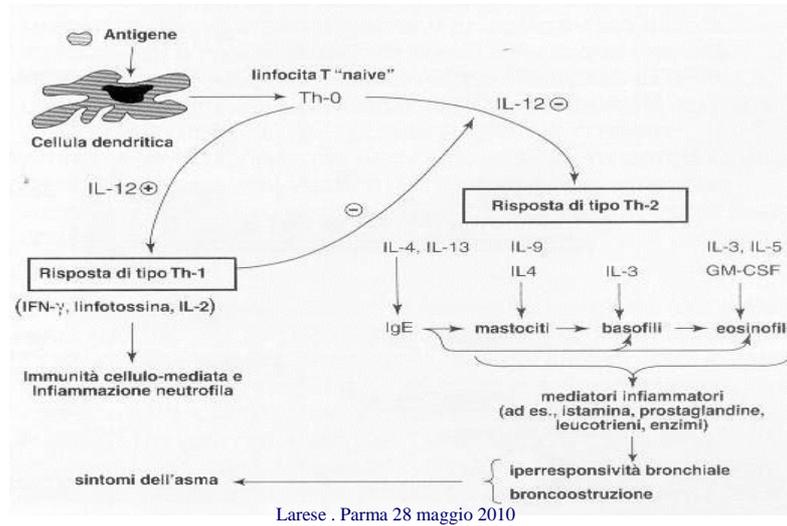
Larese . Parma 28 maggio 2010

## Asma di tipo non-immunologico

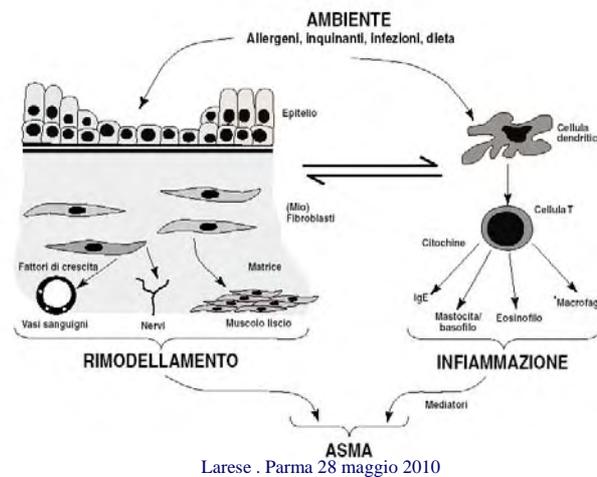
- Asma da irritanti o da disfunzione reattiva delle vie aeree (RADS) senza periodo di latenza
- Asma causata da esposizione singola o multipla ad agenti irritanti non specifici ad altra concentrazione

Larese . Parma 28 maggio 2010

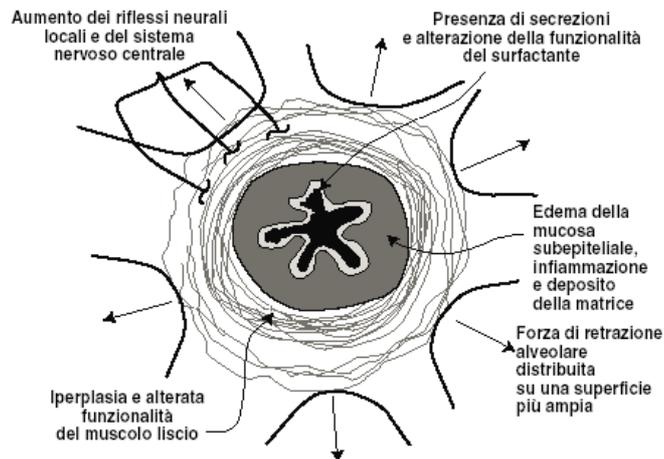
## Reazione allergica



## Reazione allergica e remodelling



## Meccanismi dell'ipereattività bronchiale



Larese . Parma 28 maggio 2010

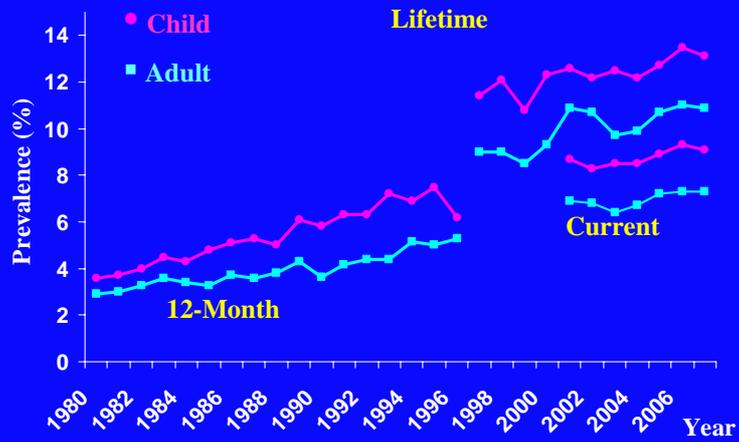
## Prevalenza

- Difficile la stima: su 5-8% di asmatici nella popolazione generale il 10-15% potrebbe essere professionale

Blane 1999, Nicholson 2005

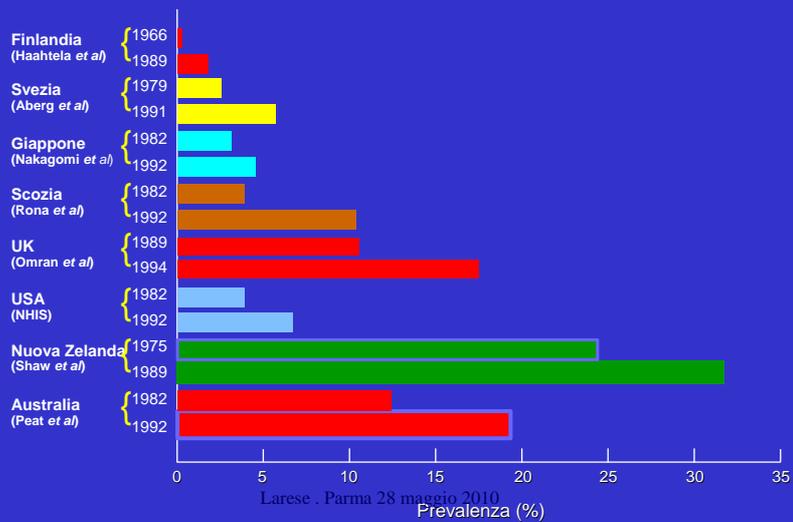
Larese . Parma 28 maggio 2010

## Child and Adult Asthma Prevalence United States, 1980-2007



Source: National Health Interview Survey; CDC National Center for Health Statistics

## Aumento della prevalenza dell'asma in bambini e adolescenti (da Gina Italia)



## Risk Factors for Developing Asthma



Lo sviluppo di OA è in risultato di un'interazione complessa fra fattori ambientali e suscettibilità individuale (Sastre and Vanderplas, 2003)

## Tassi di prevalenza dell'asma P.

- Mobiliari 11.2% Amram 1986
- **Fornai 7-28 %** Nordmam 1984, Pardi 1986, De Zotti, Larese 1998
- Colofonia 9-22% Burge 1979
- Formaldeide 5.2% Nordman 1985
- Isocianati 5-13% Niosh 1998
- **Caffè 9%** De Zotti 1986
- **Lattice 3-7%** Larese 2003, 2006
- **Animali di laboratorio 5-20%** Larese 2004
- Cedro rosso 9% Mue 1972

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Problemi relativi ai dati epidemiologici

- OA sta aumentando sia per l'introduzione di nuovi agenti asmogeni che per l'aumento dell'asma nella popolazione generale (in USA l'asma è passata dal 4% nel 1982 al 6% nel 1994. Circa il 10% può essere di tipo occupazionale)
- I dati epidemiologici sono molto variabili per svariati motivi:
  - Effetto del lavoratore sano
  - La definizione dell'asma (anamnesi, anamnesi + test immunologici, anamnesi+test+spirometria+metacolina, test specifici)
  - I questionari sono molto sensibili ma sovrastimano la realtà

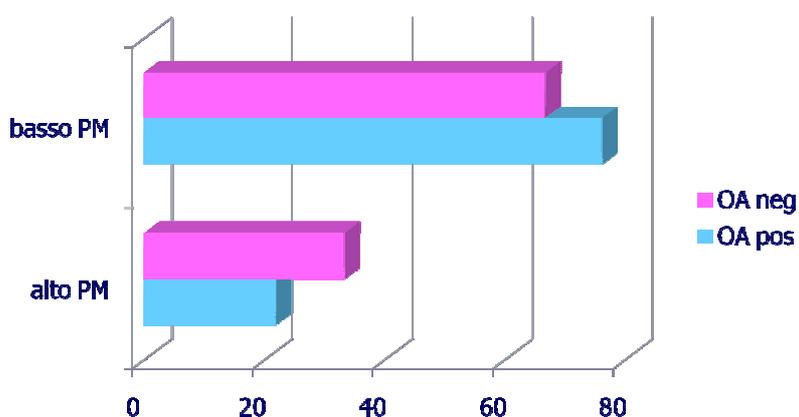
## Dati medico legali

Stato	anni	N.CASI	casi/100.000 occupati/a
Canada	86-88	214	2.5
Canada	1991	124	9.2
Finlandia	90-95	2281	17.5
Svezia	90-92	1010	8.0
UK	92-93	954	3.7
UK	89-91	284	4.3
USA	88-92	381	1.8
USA			2.9

## Dati medico legali-problemi

- La realtà in genere viene sotto o sovrastimata
- In alcuni casi si compensano casi poco documentati (solo anamnesi, solo sensibilizzazione)
- In alcune realtà come la Finlandia esiste un registro basato su denunce obbligatorie fatte dai medici di base che copre bene l'intera popolazione
- Secondo Malo 1/3, ¼ dei soggetti con storia di asma professionale sono positivi ad un test di provocazione specifico

## Percentuale di asma occupazionale (valutazione con PEF)

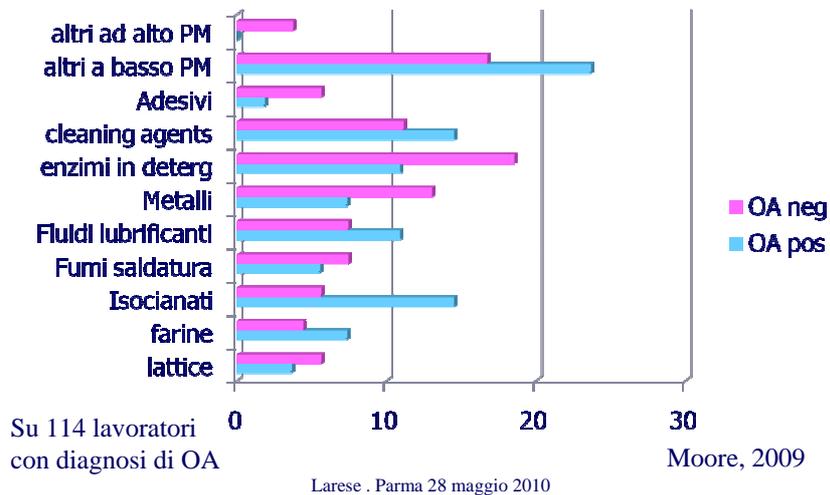


Su 114 lavoratori  
con diagnosi di OA

Larese . Parma 28 maggio 2010

Moore, 2009

## Percentuale di asma occupazionale (valutazione con PEF)



## Natura dell'agente causale-alto PM

- Vi è evidenza crescente che **l'attività enzimatica** può potenziare l'allergenicità facilitando il rilascio transpelleale dell'allergene attraverso le tight junction e stimolando le IgE.
- Infatti gli enzimi sono causa frequente di OA : enzimi nei detersivi o l'alfa amylase fungina e attività fungina per gli allergeni del lattice (Heb b1=polyisoprene elongation factor, beta 1-3 glucanase (Heb b2) e del frumento (acyl-coenzima A ossidasi e la fruttosio-bifosfato aldolasi )

Sastre, 2003

## Natura dell'agente causale-alto PM

- Anche gli inibitori enzimatici possono tuttavia comportarsi da allergeni (inibitori della beta amylasi o enzimi inattivi)
- Inoltre potrebbe essere possibile una specie di tolleranza indotta da alcune proteine endogene omologhe ad alcune lipocaline (ma ancora molto deve essere studiato).

Sastre, 2003

## Agenti ad alto peso molecolare

- Farine-cereali (panettieri, mugnai)
- Derivati epidermici di animali
- Enzimi (detergenti, panettieri, ecc)
- Lattice
- Mangimi per pesci
- Caffè / ricino
- Henné, gomma arabica

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Caratteristiche

- La sensibilizzazione è rilevabile con il prick test e con la ricerca delle IgE specifiche
- L'asma è frequentemente immediata, più raramente dual o ritardata
- Sono maggiormente colpiti i soggetti atopici anche per i comuni allergeni

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Agenti a basso PM

- Isocianati (verniciatura poliuretana, isolamenti, produzione di plastica, schiume poliuretaniche)
- Polveri di legno (cedro rosso, ecc)
- Anidridi (produzione e uso di resine epossidiche, prod. Plastica)
- Persolfati (parrucchiere)
- Acrilati (uso di colle acriliche)
- Formaldeide e glutaraldeide (sanitari)
- Amine (saldatori, addetti alla coloritura)
- Metalli (raffinazione, saldatura)

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Agenti a basso PM

- Si tratta di apteni che hanno bisogno di un legame proteico
- Sono tutte sostanze molto reattive ed elettrofiliche capaci di combinarsi con gruppi idrossilici, aminici e tiologici con proteine delle vie aeree
- Hanno maggior potere sensibilizzante quelle sostanze che formano almeno due legami con le proteine (isocianati  $N=C=O$ ), amine primarie e secondarie, anidridi dicarbossilate, dialdeidi.

Sastre, 2003

## Caratteristiche a agenti basso PM

- Non esistono test in vivo o in vitro per verificare la sensibilizzazione
- Spesso non è associata un'atopia per allergeni ad alto peso molecolare
- La diagnosi eziologica viene posta solo con test di broncoprovocazione aspecifica
- La reazione è più frequentemente late o dual
- La prevalenza negli esposti è > del 5%

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Gli isocianati (1)

- Meccanismo ancora non chiaro
  - Risposta immunologica complessa: l'esposizione a isocianati induce l'aumento di linfociti IL-5+, CD25+, CD4+ (Zuck, 2006) con azione flogogena
  - Meccanismo irritativo
  - Meccanismo farmacologico: gli isocianati ad es. potrebbero agire come **beta bloccanti** inducendo così il broncospasmo o interferendo con la via delle **prostaglandine** o coinvolgendo **l'anticolinesterasi**

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Gli isocianati (2)

- In esperimenti in vitro si è visto che gli isocianati si legano con le tubuline ciliari nelle linee di cellule epiteliali polmonari umane
- Reagiscono con keratina 18, actina e altre proteine coinvolte nel controllo delle proteine danneggiate
- Si combinano con il glutadione intracellulare
- In vivo si coniugano principalmente alla cheratina 18 nella biopsie bronchiali e all'albumina nel liquido di lavaggio bronco alveolare
- Il coniugato isocianato-proteine epiteliali è in grado di stimolare le proliferazione di cell mononucleate nel sangue periferico solo nei soggetti con asma occupazionale e non nei normali

Sastre, 2003

## Meccanismi non immunologici

- Gli agenti a basso PM hanno in vitro effetto pro-infiammatorio
- I diisocianati inducono un deficit intracellulare di glutadione e un aumento di perossidi che può contribuire al danno tissutale. Vi è anche un alterazione dell'espressione delle molecole di adesione 1 nelle cell monocitiche e questo può comportare un aumento di cell infimmatorie
- I diisocianati agiscono anche direttamente contraendo il muscolo liscio e possono scanerare un infiammazione per via neurogena attraverso l'attivazione di nervi sensori capsaicina sensibili e l'inibizione della endopeptidasi neurale (visto solo in vitro)

## Anidride trimellitica

- In vitro l'incubazione di Ac monoclonali contro AT con una linea cellulare di epitelio bronchiale rivela che AT lega più di 10 proteine con PM di 20-35kD
- Questo Ac potrà essere utile nella diagnosi futura di questa asma professionale

## Studi di incidenza-gli apprendisti

- Sono studi ottimali perché:
  - Non vi è precedente esposizione all'agente causale
  - Effetto minimo del fumo di sigaretta
  - Campione in genere equivalente fra atopici e non atopici con una certa frazione di soggetti con BRA fisiologica
  - Studio prospettico con la possibilità di caratterizzare bene la sensibilizzazione e la malattia
  - La possibilità di valutare i fattori concomitanti (l'atopia, la BRA, i sintomi allergici comuni)
  - La possibilità di visitarli consecutivamente
  - L'identificazione dei livelli di esposizione
  - La possibilità di fare un accurato follow-up

## De Zotti-Bovenzi Occup Env Med 2000

125 apprendisti pasticceri seguiti a 6-18 e 30  
mesi

- incidenza di sensibilizzazione **a frumento e alfa-amilasi 10.1%**
- incidenza di sintomi respiratori del 9%
- sintomi respiratori sul lavoro associati alla sensibilizzazione cutanea ad allergeni professionali e ad patologia allergica comune



## Malo J All Clin Immunol 2001

Studio su 769 apprendisti esposti ad animali, farina di frumento e lattice

- la sensibilizzazione ad animali di laboratorio è associata ad atopia (RR 2.0, 95% LC 1.4-3.91) a sintomi stagionali (RR5.19, 95% LC 1.68-16.05) e a lavoro >52 ore con roditori (RR2.51, 95%LC 1.32-4.76).
- Sensibilizzazione più elevata nei primi 2 anni
- Sintomi respiratori che compaiono il 2 e 3 anno
- I Broncoreattivi alla metacolina hanno RR 2.5 95%LC 1.0-5.8 di sviluppare un'asma occupazionale

## Asma attribuibile all'esposizione lavorativa

- Blanc e Toren (Am J Indust Med 1999) stimano che l'asma attribuita all'esposizione professionale sia del 9% (5-25%)
- Xu & Christiani (Chest 1993) frazione attribuibile di asma professionale nel 15% studiando le asma diagnosticate dal medico.
- Milton (Am J Indus Med 1998): 21% di asma attribuibili al lavoro su un campione di 79.204 lavoratori
- Rejula (Chest 1996) valuta l'incidenza dell'asma in tutti gli occupati della Finlandia di 25-59 anni seguiti per 10 anni. La frazione attribuibile all'occupazione era del 29% per i maschi e del 17% per le donne. RR per agricoltori 1.76 (1.64-1.89), per pittori 1.77 (1.56-2.01), panettieri 2.13 (1.74-2.83).

## Relazione dose risposta emersa dagli studi di coorte

- Più' aumenta l'esposizione più aumenta l'incidenza di asma
- Il rischio di sviluppare disturbi respiratori professionali è di 4 vv più elevato nei lavoratori esposti a concentrazioni più elevate di derivati epidermici di animali di laboratorio
- Il rischio dell'esposizione risulta più elevato di quello indotto dall'atopia
- In uno studio di coorte di 7 anni in esposti a farina di frumento e alfa amilasi l'incidenza di asma è 7.7 volte più elevata nei lavoratori a più elevata esposizione rispetto a quelli a bassa esposizione e gli atopici non hanno maggior rischio dei non atopici

## Relazione dose risposta emersa dagli studi di coorte

- Negli esposti ad anidride trimellitica l'esposizione conta molto di più dell'atopia e del fumo nell'indurre sensibilizzazione e sintomi respiratori
- Nell'esposizione a poliuretano vi è una chiara relazione dose risposta
- In vari studi di coorte in esposti ad animali di laboratorio, frumento ed anidride trimellitica l'esposizione professionale conta molto di più degli altri fattori (Atopia, fumo di sigaretta, fenotipo linfocitario) nell'induzione dell'asma professionale

Gautrin, 2003

## Relazione dose risposta emersa dagli studi di coorte

- Abbassare l'esposizione significa ridurre il rischio
- Esempio caratteristico quella della sensibilizzazione cutanea all'enzima alcalasi nell'industria dei detersivi con diminuzione della + dei prick test man mano che diminuivano le concentrazioni ambientali dell'enzima:
  - 68-69 41%
  - 69-71 29%
  - 71-73 11%
- Scomparsa del problema con l'incapsulamento degli enzimi

## Relazione dose risposta emersa dagli studi di coorte

- Abbassare l'esposizione significa ridurre il rischio
- Esempio dell'allergia ad animali di laboratorio
- Sintomi respiratori
  - 37% nel 1980
  - 20% 1982
  - 10% 1983

## Asma occupazionale come modello per lo studio dell'asma nell'adulto

- Lo studio degli **apprendisti** può essere utile a studiare l'asma professionale e comune
  - Il ruolo dei fattori predisponenti prima dell'inizio del lavoro (Atopia, fattori genetici, livello di reattività alla metacolina)
  - L'insorgenza di oculorinite come preludio dell'asma
  - I fattori che influenzano la persistenza della sensibilizzazione

## Livello di esposizione

- vi è una completa evidenza di una relazione dose risposta fra entità dell'esposizione e comparsa di sensibilizzazione IgE mediata (frumento, alfa amilasi, animali di laboratorio, proteine animali, Sali di platino, anidride acide)
- Relazione dose risposta è provata con l'esposizione ad isocianati anche se sembra sia più importante l'esposizione di picco piuttosto che quella cumulativa (Leroyer 1998)
- Non si conosce tuttavia il rischio di sensibilizzazione a bassissime concentrazioni e il "no effect level" (Heederik 2001)

## Livello di esposizione-2

- - la sensibilizzazione risulta poco probabile per concentrazioni inferiori a:
  - 0.5 mg/mc (frumento Heerik 1998) e per alfa amilasi,
  - 0.7 ug/m3 per allergeni delle urine di ratto
  - 0.6 ng/m3 per lattice (Baour 1998)
- effetto protettivo per alte esposizioni ? (Cullinan 1999)

## Suscettibilità individuale

- Predisposizione genetica dipendente dall'intensità dell'esposizione
- L'effetto dell'atopia risulta indipendente dal livello di esposizione
- L'incidenza della sensibilizzazione risulta più alta nei primi anni di esposizione (Juniper 1977, Gautrin 2001)
- La relazione dose risposta è più chiara in quei lavoratori che diventano sintomatici all'inizio dell'esposizione
- Questi risultati suggeriscono che il livello di esposizione nei primi tempi risulta più importante rispetto alla dose cumulativa

## Modalità di esposizione

- L'esposizione ad inquinanti ambientali, ozono, fumo di tabacco, diesel exhaust possono potenziare la risposta immune ai comuni allergeni anemogeni
- Le sostanze irritanti possono promuovere la sensibilizzazione IgE mediata (Rumold 2001) anche se deve ancora essere indagato il meccanismo
- I meccanismi non sono ancora chiari e forse può essere coinvolta la fase di presentazione dell'antigene con produzione di citochine che stimolano la via Th2

Sastre, 2003

## Vie di esposizione diverse da quella respiratoria

- L'esposizione cutanea può avere un ruolo nell'allergia IgE mediata e i dati su animali supportano questa teoria (Beck 2000, Saloga 2000)
- L'applicazione cutanea di un antigene proteico (ad es. ovoalbumina) determina una risposta Th2 con produzione di IgE specifiche e l'accumulo di eosinofili nel liquido di lavaggio bronco alveolare e l'aumento di reattività alla metacolina dopo challenge con ovoalbumina (Spergel 1998)
- In modelli animali l'esposizione per via cutanea insieme a quella per via inalatoria è rilevante (Vanooirbeek, 2006)

## Vie di esposizione diverse da quella respiratoria-2

- Modelli animali di sensibilizzazione hanno dimostrato che l'esposizione cutanea ad allergeni a basso PM (come isocianati e anidridi) possono determinare risposte IgE mediate e risposte a livello bronchiale e in certe specie alla produzione di citochine Th2 dipendenti ( Sarlo 1999, Dearman 2001, Herrick 2001, Redlich 2002)
- Nell'uomo il coinvolgimento cutaneo (dermatite o orticaria) può precedere la comparsa di asma (Vandenplas 1999, Kanerva 1995, De Raeve 1998)
- L'interazione fra cute e sistema respiratorio va indagato di più (Sastre 2003)

## Meccanismi fisiopatologici che portano all'asma

- E' chiaro che l'asma da allergeni ad alto PM è mediato da IgE ma molto dobbiamo ancora sapere dell'asma da apteni
- Alcuni apteni (anidride acide, Sali di platino, coloranti) determinano la comparsa di IgE ma per gli altri apteni non sono documentate IgE se non in piccole percentuali di lavoratori
- L'assenza di Ac IgE ha portato a speculare su altri meccanismi immunologici

## Anticorpi IgE

- La presenza di Ac IgE contro l'aptene coniugato con sieralbumina è stato dimostrato in una certa % di soggetti esposti ad allergeni a basso PM
  - diisocianati 0-39%
  - ac. Plicatico (cedro rosso) 44%
  - glutaraldeide 31%
  - cobalto (50%)
- La specificità di questi Ac risulta alta per asma occupazionale anche se possono essere trovati anche in lavoratori asintomatici (Grammer 1998)

## Anticorpi IgE

- Un follow up dimostra che negli esposti ad anidride trimellitica la comparsa di IgE precede la comparsa di asma occupazionale (Grammer 1998)
- Certo possiamo ipotizzare che gli apteni a basso PM essendo altamente reattivi determinino la comparsa di nuovi allergeni completi legandosi a proteine del nostro organismo
- I livelli di IgE specifiche verso apteni a basso PM diminuiscono dopo l'allontanamento dall'esposizione con emivita fra 6 mesi e 4 anni per gli isocianati (Tee 1998)

## Come ridurre l'incidenza di OA

- Il primo esempio è stato quello di eliminare l'asma da enzimi presenti nell'industria dei detergenti: negli anni '60 l'enzima alcalasi è stato introdotto in polvere nei detergenti per migliorare l'azione pulente. Pochi anni dopo Flindt riporta i casi di asma professionale con prick test positivi a questo enzima
- Intervenendo sul processo, incapsulando gli enzimi ed escludendo dal lavoro i soggetti atopici i casi di soggetti sintomatici incidenti passarono da 50/anno nel 69-71 ad 1 caso/anno nel 72-74
- Dall'introduzione degli enzimi capsulati non vi furono segnalazioni di casi di asma fra gli utilizzatori

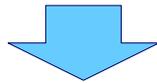
## L'esempio dell'AO da animali di laboratorio

- Botham riporta la progressiva diminuzione di incidenza di sintomi allergici oculorinitali nei soggetti esposti ad animali di laboratorio: 37% nel 1980, 37% nel 1981, 20% nel 1982, 10% nel 1983, 12% nel 1984
- La riduzione di questa patologia va di pari passo con i miglioramenti dell'ambiente di lavoro



## L'esempio dell'AO da isocianati

- Tarlo e Liss riportano l'effetto positivo di un programma di controllo delle esposizione ad isocianati in Canada:



- controlli sanitari frequenti e valutazione dell'esposizione ambientale portarono inizialmente all'identificazione di un maggior numero di casi ma successivamente ad una riduzione dei casi incidenti, con malattia in fase iniziale

## Lattice

- Guanti
- Palloncini
- Lacci emostatici
- Cateteri
- Giocattoli in gomma
- Profilattici
- Diaframma vaginale
- Tettarelle
- .....



## Asthma and contact urticaria from latex gloves in a hospital nurse

Renata De Zotti, Francesca Larese, Antonio Fiorito

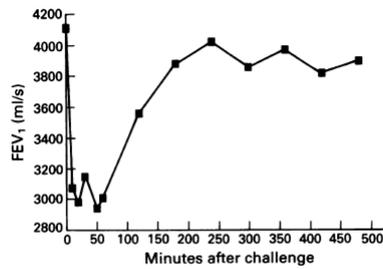


Figure 1 Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) after challenge test with a latex glove.

## Sintomi legati all'uso di guanti in lattice

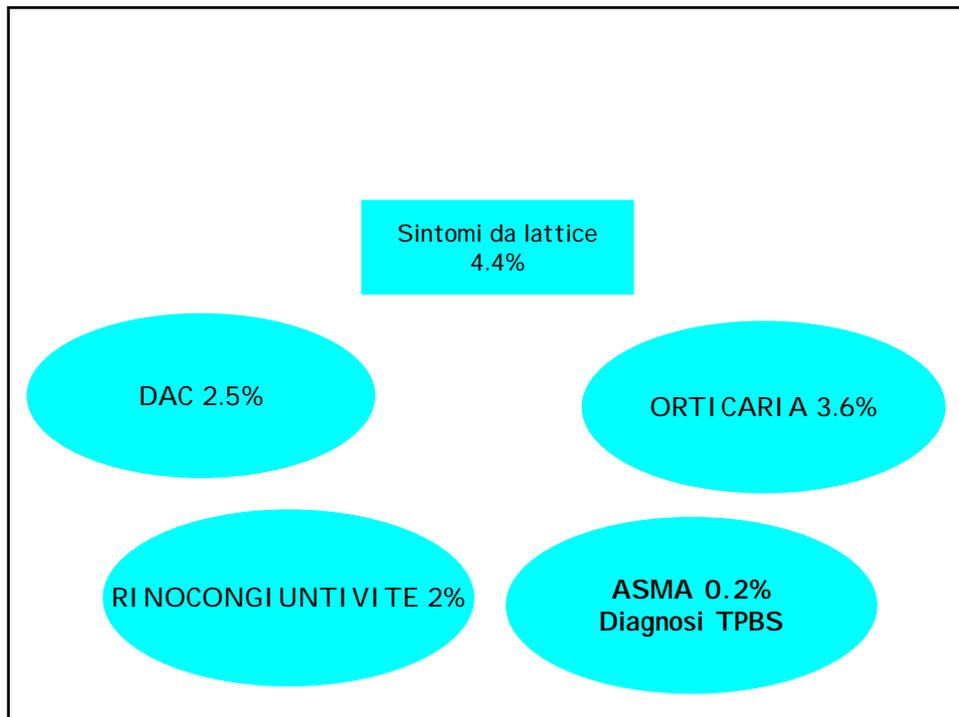
*n. 1040 soggetti*

Larese F, Radman G. Occupational and Environmental Medicine 2006

	n (%)
Asintomatici	812 (78.2)
Sintomi con guanti:	227 (21.8)

Sintomi da lattice  
4.4%

Sintomi irritativi  
17.4%



**Table 2** Odds ratios (*OR*) [95% confidence limit (*CL*)] of possible risk factors and glove-related symptoms (*SPT* skin prick test, *NS* not significant)

Factor	<i>n</i> (%)	OR (95% CL)	<i>P</i>
<b>Demographic variables</b>			
Female	823 (70.6)	1.94 (1.29–2.93)	<0.001
<b>History of atopic diseases</b>			
Familiar atopy	252 (21.6)	2.12 (1.48–3.03)	<0.001
Personal atopy	213 (18.3)	2.15 (1.47–3.12)	<0.001
Atopy by prick	469 (40.3)	1.00 (0.71–1.39)	NS
SPT +ive to fruits	84 (7.2)	2.01 (1.16–3.46)	<0.001
SPT +ive to latex	54 (4.6)	11.89 (6.40–22.2)	<0.001

Larese 2001

**FOLLOW-UP latex (n. 960 casi)**  
**Larese F, Radman G. Occupational and Environmental  
 Medicine 2006**

	I ° controllo n (%)	II ° controllo n (%)	P*
Tutti i sintomi	211 (22.0)	105 (10.9)	<0.0001
Irritativi	169 (17.6)	101 (10.5)	< 0.0001
DAC	24 (2.5)	17 (1.8)	0.015
Orticaria	34 (3.5)	19 (1.9)	<0.0001
Rinite	20 (2.1)	16 (1.6)	ns
Asma	3 (0.3)	3 (0.3)	ns

\* Test di Mc Nemar

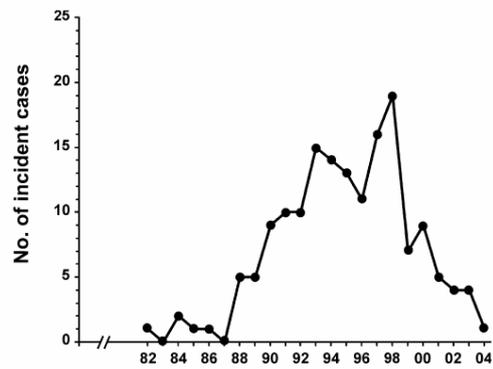
**Incidenza di asma da lattice in  
 12.515 anni-persona**

<b>Years</b>	<b>Case</b>	<b>Incidence (<math>10^{-3} \text{ yr}^{-1}</math>) (range)</b>
<b>2000 – 2009</b>	<b>1</b> 	<b>0.08</b> <b>(0 – 1.0)</b>

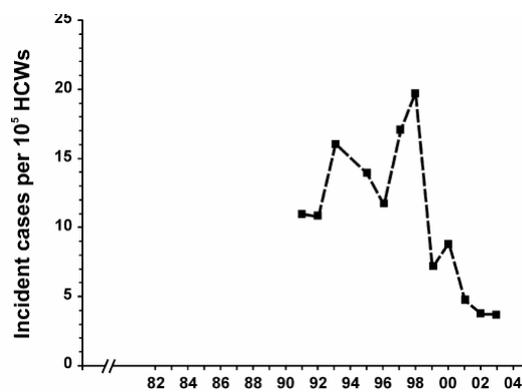
Atopico, sintomatico per  
 Allergeni comuni

## Numero di casi di asma da lattice denunciati

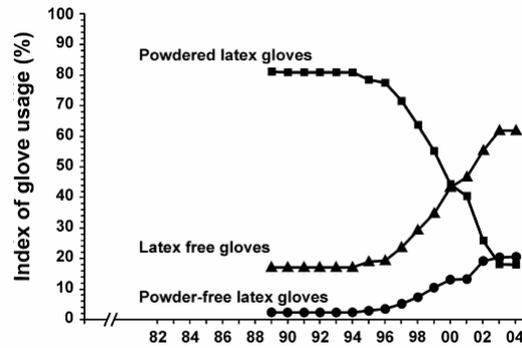
Vandenplas et al.



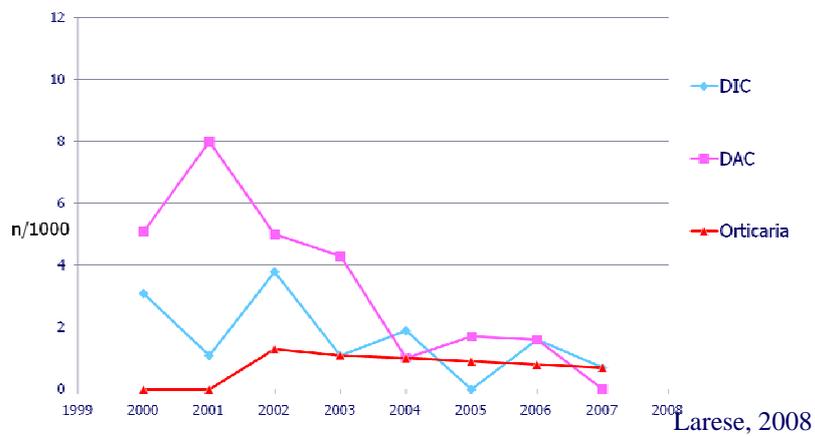
## Casi incidenti di asma da lattice



## Uso di guanti



## Incidenza di patologie allergiche e non-allergiche cutanee (casi/10<sup>3</sup>/anno) nel periodo 2000 – 2007



## Soggetti con asma da lattice: follow-up dopo 14 anni

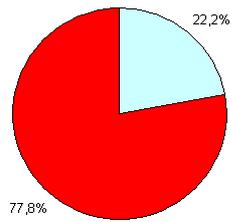
- 18 soggetti con asma da lattice
- Diagnosi con test di provocazione bronchiale specifica in cabina
- 2 follow-up

## CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI ALLA DIAGNOSI

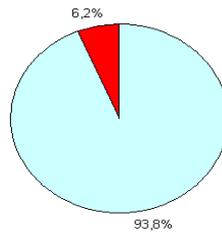
	n°/tot soggetti	%
Sesso femminile	18/18	100
Prick test lattice positivo	15/17	88,2
RAST lattice positivo	16/18	88,9
Patch test positivo	7/16	43,7
Test con metacolina positivo PD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> (<1mg)	10/17	58,8
TPBS con lattice positivo	16/17	94,1
Atopia by prick	17/18	94,4
Sintomi allergici pre-esistenti	12/18	66,7
Fumatori	2/18	11,1
Età media in anni (deviazione standard): 32,9 (±5,7)		

## RISULTATI: SINTOMI CUTANEI

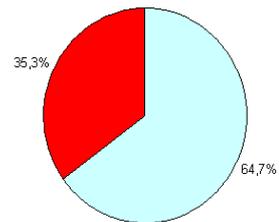
■ Soggetti con sintomi    □ Soggetti senza sintomi



Diagnosi

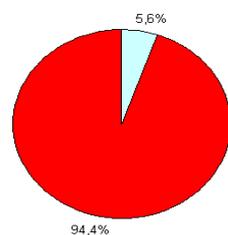


1° Follow-up  
3.6 anni

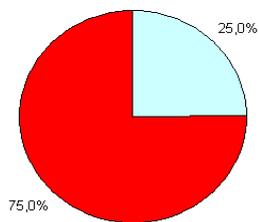


2° Follow-up  
12.3 anni

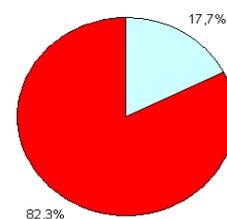
## RISULTATI: RINITE



Diagnosi



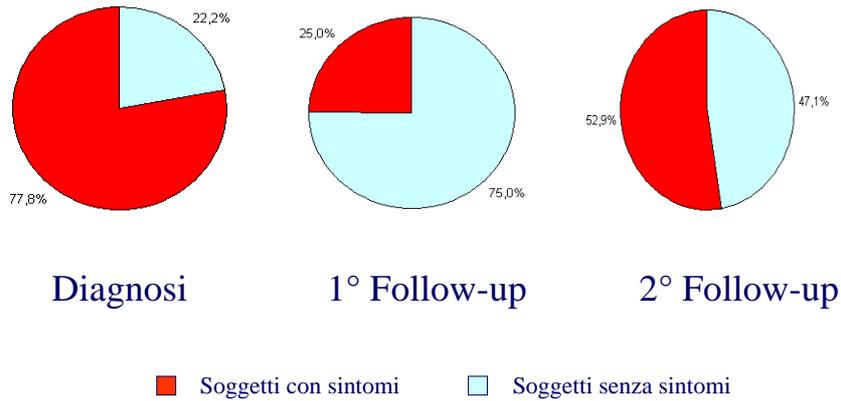
1° Follow-up



2° Follow-up

■ Soggetti con sintomi    □ Soggetti senza sintomi

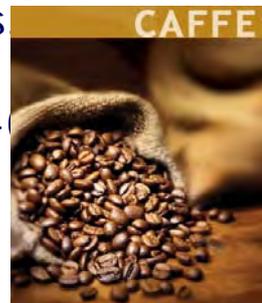
## RISULTATI: ASMA



## Asma fa caffè verde e ricino

- [De Zotti, Larese F, Fiorito A, Casasola F, Molinari S, Peresson M, Barbina P, Negro C.](#) Sensitization to green coffee beans and work-related allergic symptoms in coffee workers

Am J Ind Med. 1998 Dec;34



Sensitization to GCB was found in **25.8% of** green coffee workers (31 cases), in **2.7%** of roasted coffee workers (37 cases) and in **4.5% of the clerks** (44 cases),  $p < 0.01$ .

The evaluation of IgE specific for CB gave positive results only in 3 of 10 subjects sensitized to GCB. A total of 20% of GCB workers (6 cases) complained of work-related respiratory symptoms (asthma and/or rhinitis) compared with only one subject in the roasted coffee group and one in the control group ( $p < 0.01$ ).

Asthma was reported by **2/31** of the green coffee workers and by **1/44** of roasted coffee workers.

There was a significant correlation between sensitization to GCB and work related symptoms ( $p < 0.01$ ), common allergic symptoms ( $p < 0.05$ ) and atopy by prick test ( $< 0.01$ ).

These results point to the need to evaluate atopic status in workers and identify the most susceptible subjects, with the aim of informing them of their at-risk status and monitoring their progress. This makes it possible to diagnose sooner those symptoms possibly indicative of a work-related disease, because even in presence of good environmental conditions and even when symptoms are mild, it is almost always the atopic subjects who are affected.

## Asma da Sali metallici

- J Allergy Clin Immunol. 2000 Feb;105(2 Pt 1):364-70.

**Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study.**

**Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G.**

## Asma da Sali metallici

- There is a high incidence of occupational asthma and rhinitis caused by platinum (Pt) salts in precious-metal refineries.
- We sought to assess exposure to Pt salts and the incidence of Pt salt allergy in a catalyst production plant.
- **METHODS:** A 5-year prospective cohort study was performed in 159 catalyst production workers

## Asma da Sali metallici

- Skin prick test conversion from a negative response to a 4 mm or larger wheal response with a  $10^{-2}$  mol/L hexachloroplatinic acid solution was chosen as the outcome variable.

## Asma da Sali metallici

- Among the high-exposure category, the incidence rate of skin prick test conversion was 5.9 per 100 person-years for newly employed subjects (n = 79) and 2.1 per 100 person-years for those who had already been employed at the time of the initial survey (n = 36).
- A predicting factor for skin test conversion in highly exposed subjects was smoking status (relative risk, 3.9; 95% confidence interval, 1.6-9.7) but not atopy or bronchial hyperresponsiveness

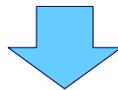
## Metal working fluid

- Dal 1950 segnalati casi di polmonite lipoidea negli esposti
- Handy (1985) descrive la prima da asma da MWF
- Da allora vari casi di asma da MWF sono stati descritti (Robertson, 1988) ...
- Nel 1990 Bernstein in USA descrive 6 casi di Alveolite AE

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Metal working fluid

- Nel 1990 Bernstein in USA descrive 6 casi di Alveolite AE



Ac precipitanti nel siero verso vari batteri  
> *Pseudomonas fluorescens*

Altri studi successivamente riportano casi di AAE associati a contaminazione  
Degli oli con batteri o miceti, senza identificare un unico germe responsabile

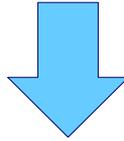
Larese . Parma 28 maggio 2010

## OCCUPATIONAL LUNG DISEASE

### Clinical investigation of an outbreak of alveolitis and asthma in a car engine manufacturing plant

W Robertson, A S Robertson, C B S G Burge, V C Moore, M S Jaakkola, P A Dawkins, M Burd, R Rawbone, I Gardner, M Kinoulty, B Crook, G S Evans, J Harris-Roberts, S Rice, P S Burge

*Thorax* 2007;62:981-990. doi: 10.1136/thx.2006.072199



Indagine su 800 lavoratori nel 2004-5

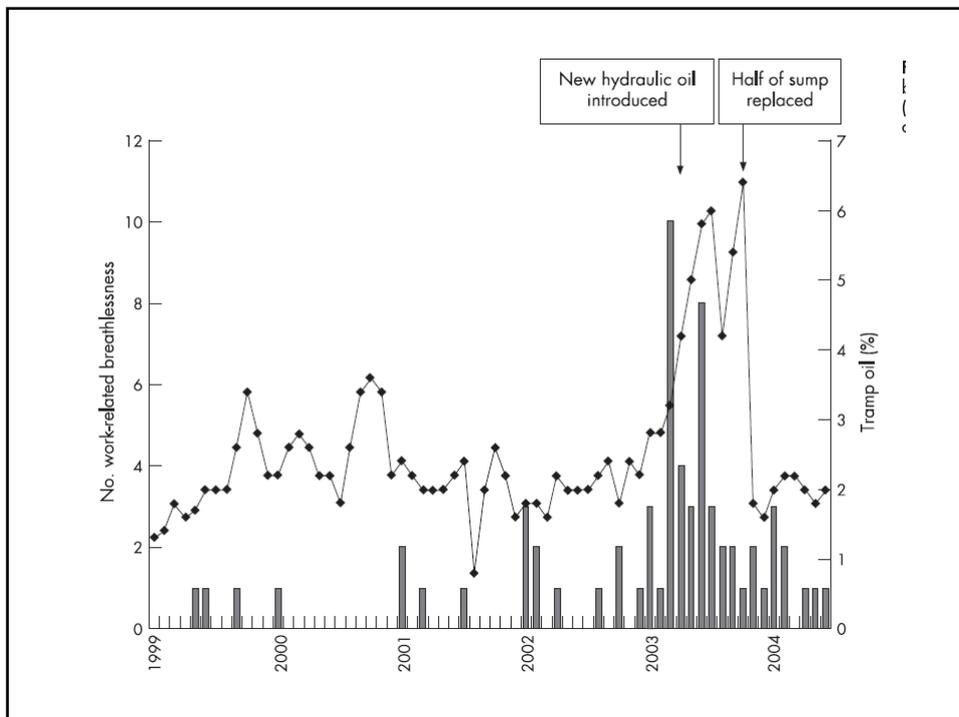
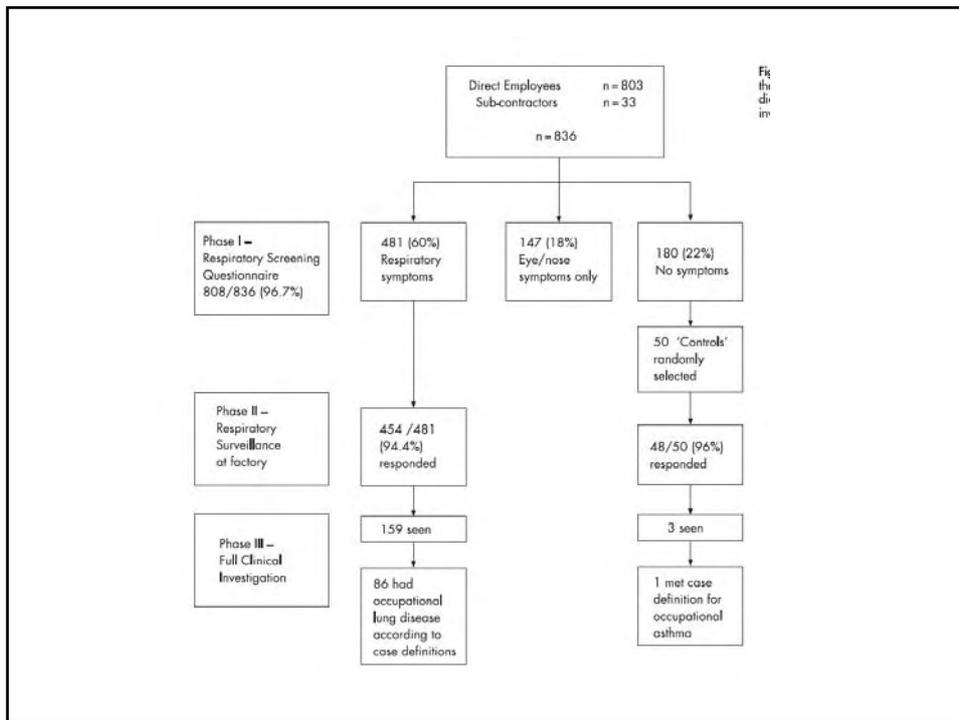
Larese . Parma 28 maggio 2010

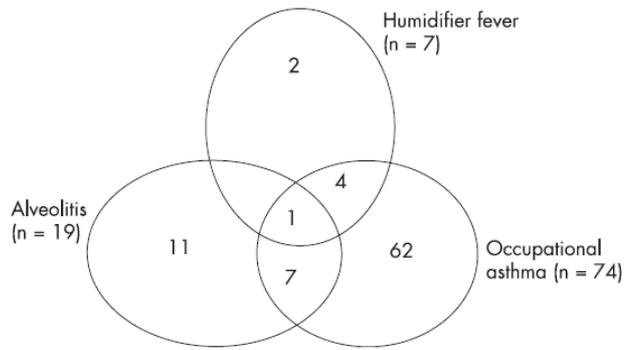
**Table 1** Case definitions for work-related respiratory disease

Disease	Criteria for case definitions
Extrinsic allergic alveolitis (at least 4 of the 7 criteria must be met) <sup>16</sup>	Onset of disease after December 2002 and: (1) physician diagnosis of EAA (probable or definite); (2) onset of at least two pulmonary symptoms (cough, wheeze, chest tightness, shortness of breath) and one systemic symptom (fever, weight loss); (3) a history of symptoms improving regularly on days away from work and deteriorating on return to work; (4) Restrictive pattern on spirometry: FVC <80% predicted and FEV <sub>1</sub> /FVC >70%; (5) pulmonary carbon monoxide transfer factor <80% predicted; (6) chest radiograph or CT scan showing interstitial, reticulonodular or mosaic pattern; (7) biopsy evidence of non-caseating granulomas and/or lymphocytosis on bronchoalveolar lavage
Occupational asthma	Diagnostic peak expiratory flow record in 2003-5 (ie, OASYS score $\geq 2.67$ and/or a mean day interpreted difference between work and rest days of $\geq 16$ l/min) <sup>21 22</sup>
Humidifier fever	Onset of disease after December 2002 and a physician diagnosis based on: Recurrent symptoms of a flu-like illness worst on first day of exposure after a break No weight loss or radiological infiltrates No long-term restrictive lung disease

EAA, extrinsic allergic alveolitis; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity.

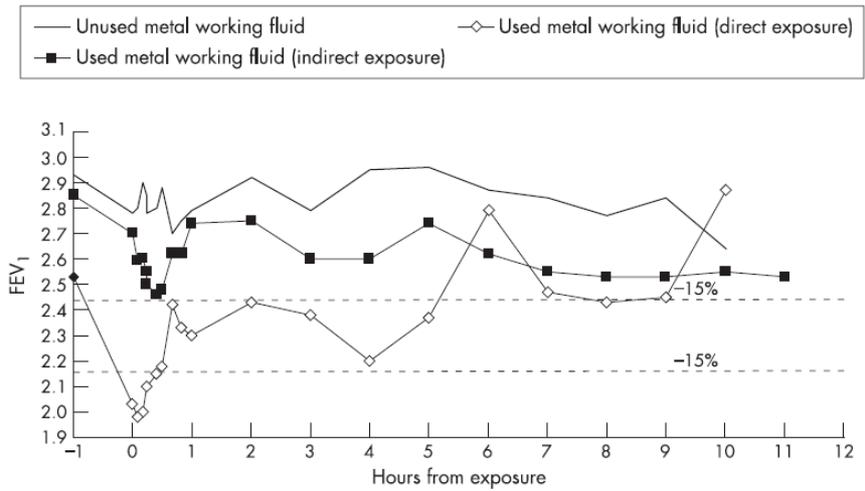
Larese . Parma 28 maggio 2010





**Figure 3** Case-defined work-related respiratory disease (n = 87) showing overlap of disease at phase III.

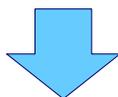
Larese . Parma 28 maggio 2010



Larese . Parma 28 maggio 2010

## Effects of bioaerosol exposure on work-related symptoms among Swiss sawmill workers

S. Rusca · N. Charrière · P. O. Droz · A. Oppliger



Legno come asmogeno  
Endotossine batteriche  
**Contaminazione da funghi**  
Sindrome tossica organica

?

Larese . Parma 28 maggio 2010

**Table 1** Demographic characteristics, self-reported respiratory symptoms and lung functions in regard to seniority

	Seniority $\leq$ 5 years (n = 20)	Seniority 5–20 years (n = 49)	Seniority > 20 years (n = 42)
Age (years; mean $\pm$ SD)	26.5 $\pm$ 9.5 (range 17–51)	36.7 $\pm$ 8.5 (range 23–63)	47.7 $\pm$ 8.2 (range 32–67)
Seniority <sup>a</sup> (years; mean $\pm$ SD)	3.3 $\pm$ 0.9	13.3 $\pm$ 3.9	27.9 $\pm$ 6.7
Height (cm; mean $\pm$ SD)	174.4 $\pm$ 5.7	173.5 $\pm$ 6.5	171.2 $\pm$ 6.3
Weight (Kg; mean $\pm$ SD)	71.6 $\pm$ 12.5	81.5 $\pm$ 12.7	80.3 $\pm$ 10.6
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ; mean $\pm$ SD)	23.4 $\pm$ 3.6	27.0 $\pm$ 3.8	27.2 $\pm$ 3.1
Smokers (n/%)	7 (35.0%)	15 (30.6%)	12 (28.5%)
Non-smokers (n/%)	12 (60%)	32 (65.3%)	28 (66.6%)
Ex-smokers (n/%)	1 (5.0%)	2 (4.0%)	2 (4.7%)
Cigarette pack-years <sup>c</sup> (mean $\pm$ SD)	3.6 $\pm$ 3.5	19.7 $\pm$ 10.9	23.5 $\pm$ 12.2
Atopy <sup>b</sup> (n/%)	6 (30%)	8 (16.3.0%)	3 (7.1%)
Irritation syndrome	17 (85%)	38 (77%)	19 (45%)
Asthmatic syndrome (n/%)	8 (40%)	36 (73%)	14 (33%)
Bronchial syndrome (n/%)	2 (10%)	31 (63%)	29 (69%)
Flu-like-syndrome (n/%)	3 (15%)	4 (8.1%)	1 (2.3%)
Predicted FEV1% (mean $\pm$ SD) <sup>d</sup>	96.6 $\pm$ 8.5	103.4 $\pm$ 18.0	104.4 $\pm$ 12.4
Predicted FVC % (mean $\pm$ SD) <sup>d</sup>	97.7 $\pm$ 13.2	104.7 $\pm$ 18.2	105.6 $\pm$ 13.2
Predicted FEV1/FVC (mean $\pm$ SD) <sup>d</sup>	84.6 $\pm$ 9.8	82.3 $\pm$ 6.8	81.3 $\pm$ 7.7

<sup>a</sup> Seniority = duration of occupational exposure to wood dust

<sup>b</sup> Atopy = medical diagnosis of allergic eczema; hay fever; hypersensitivity to animal hair or acaridae; food allergy, drug allergy

<sup>c</sup> Cigarette pack year unit for current smokers and former smokers

<sup>d</sup> Results are corrected for height and cigarette pack-years

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Le cose da sapere

- L'asma attribuibile all'occupazione è alta e in aumento 10-15%
- Negli anni '90 abbiamo avuto un aumento di asma da lattice e un calo di asma da isocianati
- E' stato dimostrato che il rischio di sviluppare AO è legato molto di più ai livelli di esposizione che ai fattori di suscettibilità individuale (atopia, fumo di sigaretta, fenotipo antigenico dei leucociti)
- Diminuendo l'esposizione diminuisce il rischio
- Ma è necessario studiare meglio quali sono i fattori correlati allo sviluppo dell'OA: per esempio nell'allergia agli animali di laboratorio il fattore associato significativamente è l'allergia agli animali domestici

Gautrin, 2003

### **Exhaled Nitric Oxide and Breath Condensate pH in Asthmatic Reactions Induced by Isocyanates**

*Silvia Ferrazzoni, PhD; Maria Cristina Scarpa, BS; Gabriella Guarnieri, MD; Massimo Corradi, MD; Antonio Mutti, MD; and Piero Maestrelli, MD*

Our results suggest that FeNO is a useful measurement in the evaluation of patients with occupational asthma, particularly when the causitive agent is a low-molecular-weight compound, and the assessment of airway response on specific exposure is necessary for a diagnosis because conventional immunologic tests are not applicable to demonstrate sensitization. The analysis of the time course of FeNO changes after SIC in the laboratory provides the necessary information for an appropriate use of this tool in a natural setting, such as the workplace.

Larese . Parma 28 maggio 2010

Chest 2007

## ALVEOLITE ALLERGICA ESTRINSECA

Processo infiammatorio a carico del parenchima polmonare conseguente a ripetute inalazioni di agenti eziologici di varia natura rappresentati da polveri organiche o da sostanze chimiche semplici



### Criteri diagnostici

- Esposizione a particelle di polveri organiche del diametro di 5µm
- Episodi di dispnea, tosse secca, febbre, malessere generale, leucocitosi neutrofila che insorgono qualche ora (4-6 ore) dopo l'esposizione all'antigene imputato
- EO rantoli bilaterali bibasali
- Possibile coesistenza di episodi asmatici anche con risposta dual a distanza di 4-6 ore
- Rx torace con diffuse opacità a vetro smerigliato o di piccoli noduli mal definiti ai campi medi-inferiori. Linfadenomeglia. Evoluzione verso la fibrosi
- Insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo, diminuita diffusione alveolo capillare

## Criteri diagnostici - 2

- Presenza nel siero di precipitine (IgM) con l'antigene: nel farmer's lung MICROPOLISPORA FOENIS e TERMOACTINOMICES VULGARIS
- BAL: alveolite mista neutrofila e linfocitica all'inizio e in seguito linfocitica (cell T suppressor CD8+ e cellule NK) associata ad aumentato livello di IgG e IgM
- Biopsia: formazione granulomatose (istiociti epiteliodi, cellule giganti mononucleati, infiltrati linfocitari) associate a bronchiolite e polmonite interstiziale

### **EPIDEMIOLOGIA**

Molte le forme segnalate anche se le informazioni più definite si hanno per il polmone dell'agricoltore e dell'avicultore.

### **FARMER'S LUNG**

40-60 anni

tassi di prevalenza molto variabili a seconda dei criteri diagnostici (1-10 %)

crisi in autunno-inverno

### **POLMONE DELL'AVICULTORE**

Più segnalato nei paesi anglosassoni tra allevatori di piccioni, pappagalli, ecc.

Tassi di prevalenza 0.5-7.5% fra gli allevatori

## Diagnosi etiologica

- dimostrazione di anticorpi serici verso gli antigeni in causa: con immunodiffusione si dimostrano Ac precipitanti nel 70-100% dei pz nella fase acuta
- l'estratto antigenico usato deve essere adeguato e contenere la frazione antigenicamente attiva. E' possibile allestire materiale antigenico specifico prelevandolo sul posto di lavoro

## Occupational Hypersensitivity Pneumonitis Reported to the Czech National Registry of Occupational Diseases in the Period 1992–2005

Table 1. Number of cases and incidence of all occupational diseases and of occupational hypersensitivity pneumonitis in the Czech Republic in the period 1992–2005

	Year														Total N (%)
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
OD	3,393	2,983	2,675	2,806	2,519	2,350	2,054	1,845	1,691	1,627	1,531	1,486	1,329	1,340	29,629 (100.00)
OHP	6	8	8	6	4	10	4	4	5	2	3	7	5	0	72 (0.24)
Incidence of OD per 100,000 employees	72	63	56	59	54	48	42	40	37	36	34	33	30	30	
Incidence of OHP per 100,000 employees	0.13	0.17	0.17	0.13	0.09	0.20	0.08	0.09	0.11	0.04	0.07	0.16	0.11	0.00	

OD – all occupational diseases; OHP – occupational hypersensitivity pneumonitis; N – number of patients.

Fenclova, 2009

Larese . Parma 28 maggio 2010

**Table 4. Occupation in subjects with occupational hypersensitivity pneumonitis in the Czech Republic in the period 1992–2005**

Occupation	N (%)	Men	Women
		N	N
Cattleman or dairyman	26 (36.1)	10	16
Tractor driver	8 (11.1)	8	0
Maltster	7 (9.7)	3	4
Zootechnician	4 (5.6)	2	2
Electrician	2 (2.8)	2	0
Technician	3 (4.2)	3	0
Plant breeder	3 (4.2)	2	1
Textile worker	2 (2.8)	0	2
Press operator	2 (2.8)	2	0
Painter	2 (2.8)	2	0
Wood worker	2 (2.8)	2	0
Chemical worker	1 (1.4)	1	0
Machinist	1 (1.4)	1	0
Poultry farmer	1 (1.4)	0	1
Aviculturist	1 (1.4)	1	0
Other workers	7 (9.7)	3	4
<b>Total</b>	<b>72 (100.0)</b>	<b>42</b>	<b>30</b>

N – number of patients.

## Diagnosi etiologica

- - la presenza di anticorpi precipitanti è un segno certo di esposizione e non di malattia. Può essere considerato come indicatore di maggior rischio per il pz esposto asintomatico. Le precipitine possono essere presenti in esposti affetti da asma bronchiale o bronchite cronica
- - la presenza di Ac precipitanti tende a scomparire dopo 1-3 anni dalla fine dell'esposizione. Nelle forme croniche le precipitine possono essere assenti
- **TEST CUTANEI** : non significativi

## Prevenzione primaria

- Sostituzione dei prodotti con altri a minor rischio
- Automatizzare i processi
- Cicli chiusi
- Aspirazione localizzata e abbattimento degli inquinanti
- Formazione-informazione degli esposti

Larese . Parma 28 maggio 2010

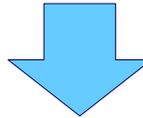
## Prevenzione secondaria

- Uso di adeguati mezzi di protezione personale (mascherina, guanti ecc.)
- Visite mediche all'assunzione e periodicamente
- Controllo ambientale degli inquinanti
- Allontanamento dall'esposizione nella fase subclinica

Larese . Parma 28 maggio 2010

## Prevenzione terziaria

- Terapia anche iposensibilizzante (?)
- Riabilitazione



Lattice  
Farina di frumento

Larese . Parma 28 maggio 2010

*Grazie per l'attenzione!*

