

Mario Di Gioacchino^{1,2}, Luca Di Giampaolo², Alessia Gatta¹, Annalisa Flacco², Rocco Mangifesta², Qiao Niu³,
Claudia Petrarca²

Gli allergeni nell'allergia occupazionale: management del rischio

¹ Department of Science of Ageing, G. d'Annunzio University, Chieti, Italy

² Immunotoxicology and Allergy Unit, CeSI, G. d'Annunzio University, Chieti, Italy

³ Occupational Health Department, Public Health School, Shanxi Medical University, Shanxy, China

RIASSUNTO. L'identificazione e la caratterizzazione degli allergeni è un passo fondamentale per la prevenzione dell'allergia occupazionale. Al momento le ricerche sono rivolte alla identificazione del potenziale sensibilizzante di una determinata sostanza chimica. Tra le varie metodiche, le scienze "omiche" sembrano in grado di identificare gli eventi molecolari e cellulari rilevanti per lo sviluppo di una sensibilizzazione. Inoltre, è promettente in quest'ottica la misurazione della reattività peptidica di una sostanza chimica, visto che la possibilità di formare legami stabili con proteine/peptidi è un fondamentale presupposto per l'induzione di sensibilizzazione. L'evento sensibilizzazione è un fenomeno dose-dipendente, quindi la riduzione dell'esposizione sarà importante per la prevenzione. Purtroppo, non sempre è possibile identificare i limiti di esposizione per tutte le sostanze sensibilizzanti. Pertanto sarà importante utilizzare sostanze alternative e una corretta gestione del rischio, tra cui fondamentali la sorveglianza sanitaria e la prevenzione terziaria.

Parole chiave: allergia occupazionale, capacità lavorativa, caratterizzazione dell'allergene.

ABSTRACT. *ALLERGENS IN OCCUPATIONAL ALLERGY: RISK MANAGEMENT. The first essential aspect for the prevention of occupational allergy is related to the accurate allergen identification and characterization. At present many efforts are made to characterize the potential for a chemical to be a sensitizing agent. 'Omics' show great promise to identify key cellular and molecular events relevant to development of an adverse outcome pathway for respiratory sensitizers. One approach that shows promise is based on the measurement of the peptide reactivity of chemicals; the potential to form stable associations with protein/peptide being a key requirement for the induction of sensitization. Sensitization is a dose-related phenomenon, therefore the lower the exposure the lower the risk of sensitization. In any way, establishing occupational exposure limits for chemical allergens presents numerous difficulties. Therefore it is important using alternative exposure recommendations and risk management practices, including medical surveillance and tertiary prevention, to aid in protecting workers from exposures to allergens.*

Key words: occupational allergy, work ability, allergen characterization.

Per allergia occupazionale si intendono patologie causate dall'esposizione a sostanze in grado di elicitare una reazione immunitaria di tipo I o di tipo IV. Le forme più comuni sono l'asma, la rinite e la dermatite da contatto. Come per tutte le patologie occupazionali, il successo nella gestione delle malattie allergiche è rappresentato dalla possibilità di prevenirle. Per raggiungere questo obiettivo è essenziale l'identificazione e la caratterizzazione dell'allergene, che permetterà una efficace prevenzione primaria, una efficace sorveglianza sanitaria ed il management dell'eventuale patologia quando la prevenzione fallisca.

Prevenzione primaria: Identificazione degli allergeni

Una attenta valutazione del rischio, attraverso il monitoraggio ambientale, offre informazioni insostituibili sulle sostanze presenti nell'ambiente di lavoro, la loro concentrazione e le loro sorgenti. Tali dati saranno utili per indirizzare azioni volte ad evitare le esposizioni alle sostanze dannose e per valutare l'efficacia delle misure adottate per mantenere la loro concentrazione al di sotto dei limiti nocivi. Tuttavia, frequentemente emergono difficoltà oggettive nell'identificare l'agente direttamente responsabile, o che è più strettamente associato con il rischio di una allergia occupazionale, come ad esempio nei casi descritti di asma occupazionale conseguente ad allergia alle muffe contaminanti i sistemi di refrigerazione (1).

Una delle problematiche maggiormente dibattute è l'idoneità lavorativa del lavoratore atopico. È corretto impiegare questo soggetto in un ambiente ricco di potenziali allergeni, dato che, essendo atopico, avrebbe un elevato rischio di sviluppare una malattia allergica? Dati recenti suggeriscono che l'atopia non dovrebbe essere considerata un fattore sufficiente per sconsigliare l'attività lavorativa, nonostante studi cross sectional abbiano mostrato che la probabilità di una sensibilizzazione a proteine di origine biologica, come allergeni di origine animale, enzimi di agenti microbici e proteine presenti nei guanti in lattice sia aumentata in soggetti atopici (2). D'altra parte, il fumo sembra essere un determinante di rischio maggiore e più significativo, se confrontato con l'atopia (3). In particolare, il fumo, ma non l'atopia, risulta essere un fattore di rischio per la sensibilizzazione a sostanze chimiche di

basso peso molecolare. Comunque, né l'atopia né il fumo sono fattori sufficientemente predittivi da poter essere usati per determinare l'idoneità di un lavoratore a svolgere un'attività che comporti il rischio di una sensibilizzazione (4). Alcuni studi hanno mostrato che l'esclusione degli atopici non comporterebbe una riduzione del numero dei soggetti sensibilizzati. Pertanto, l'evidenza di atopia di per sé non è una giustificazione adeguata per negare l'idoneità lavorativa dove vi sia una esposizione ad allergeni professionali. Si dovrebbe enfatizzare il fatto che la prevenzione di malattie correlate al lavoro dovrebbe basarsi primariamente sul safety del posto di lavoro, piuttosto che sull'utilizzo di criteri scarsamente validati che escludano gli individui dalla possibilità di svolgere una determinata attività lavorativa.

L'identificazione di allergeni occupazionali al momento attuale deriva principalmente dalla sorveglianza sanitaria. Tuttavia, è necessario che gli allergeni occupazionali siano identificati in una fase precoce, prima ancora della sensibilizzazione, ma ad oggi non sono disponibili dei sicuri metodi per una efficace identificazione di agenti chimici con un potenziale allergizzante. Recentemente, alcuni autori (5) hanno suggerito la possibilità di valutare i modelli di relazione struttura-attività (SAR) come metodi potenzialmente utili per poter prevedere il potenziale effetto sensibilizzante di sostanze chimiche a basso peso molecolare. Altri approcci prevedono l'utilizzo di scienze "omiche" che sono in grado di identificare gli eventi molecolari e cellulari rilevanti per lo sviluppo di una sensibilizzazione (6). Inoltre, è promettente in quest'ottica la misurazione della reattività peptidica di una sostanza chimica, visto che la possibilità di formare legami stabili con proteine/peptidi è un fondamentale presupposto per l'induzione di sensibilizzazione (7).

Generalmente gli allergeni possono essere antigeni completi o apteni. I primi sono composti organici di alto peso molecolare (HMW), gli altri sono invece sostanze chimiche di basso peso molecolare che possono stimolare la produzione di IgE come i complessi aptene-proteina. Altre sostanze, come alcuni metalli (alluminio, vanadio), additivi (colofonia, etanolamina), insetticidi (organo fosfati), di isocianati (TDI, NDI, IDI) e altri (metilmetacrilato, NO₂, particelle emessa dai motori diesel, SO₂, etc), sono in grado capaci di indurre asma, in ambiente di lavoro, attraverso un meccanismo IgE-indipendente (8). Questi meccanismi possono comprendere l'ipersensibilità cellulo-mediata o alternativamente le sostanze possono agire attraverso un effetto tossico diretto (9). Alcune di queste sostanze, quali il particolato emesso dalla combustione dei motori diesel, gli ftalati, il piombo, il cromo, il platino, il palladio ed alcune nanoparticelle ingegnerizzate ed antropiche portano ad un accumulo nei polmoni di cellule Th2/TH17 specifiche per l'allergene, potenziando così risposte secondarie all'allergene e promuovendo lo sviluppo di asma allergico. (10-14).

Alcuni studi hanno anche posto l'attenzione sui possibili effetti dei campi elettromagnetici sull'uomo. I risultati di tali studi sono contrastanti dato che alcuni riferiscono che i campi elettromagnetici favoriscano la sensibilizzazione allergica inducendo la produzione di un pattern cito-

chinico TH2 (15), mentre altri hanno osservato l'induzione di un pattern TH17 (16).

Anche la suscettibilità genetica alle esposizioni ambientali potrebbe contribuire allo sviluppo di malattie professionali negli ambienti di lavoro (17). È stato osservato che alcuni marcatori HLA sono associati alla sensibilizzazione ad allergeni quali l'epitelio bovino, gli isocianati e le anidridi. Per patologie ad eziologia complessa e multifattoriale come l'asma occupazionale, studi di suscettibilità di specifici polimorfismi genetici forniscono un approfondimento supplementare nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia. Tuttavia, il valore di uno screening genetico in medicina occupazionale rimane limitato a causa di problematiche di carattere etico e sociale.

Misure di prevenzione primaria

Misure utili a ridurre il rischio di esposizione professionale consistono nel migliorare la progettazione del posto di lavoro, implementare processi alternativi, modificare i processi produttivi (estrazione, isolamento del ciclo produttivo, installazione di mezzi di aerazione) e sostituire il sensibilizzante con una sostanza chimica alternativa, misure tuttavia non sempre facilmente applicabili. Pertanto, l'impegno è rivolto a ridurre l'esposizione ai sensibilizzanti introducendo misure di igiene del lavoro come l'isolamento del ciclo produttivo, il miglioramento dei sistemi di ventilazione e l'uso di dispositivi di protezione individuale e l'educazione dei lavoratori per migliorare l'adesione alle misure raccomandate. Esempi in cui una o più di queste misure si sono rivelate efficaci comprendono l'uso di materiali latex free per prevenire la sensibilizzazione al lattice (18), l'incapsulamento degli enzimi nella produzione di detersivi, (19) l'uso di appropriati dispositivi respiratori di protezione e la protezione meccanica della pelle per ridurre l'esposizione ad antigeni provenienti da animali da laboratorio (20) e all'educazione dei lavoratori addetti alla lavorazione della farina per ridurre l'esposizione ad agenti inalanti (21). Le misure più efficaci per la prevenzione primaria sono il risultato della combinazione di interventi sul luogo di lavoro, dell'uso di attrezzature protettive e dell'educazione dei lavoratori alla prevenzione stessa.

Limiti di esposizione ad allergeni in ambiente lavorativo

L'attuazione delle varie misure preventive sul posto di lavoro da comunque un risultato il più delle volte solo parziale, rimanendo il lavoratore comunque esposto, anche se a livelli bassi. In realtà, i limiti di esposizione non costituiscono una linea di separazione assoluta tra le concentrazioni innocue e quelle dannose, ma sono da intendersi esclusivamente come riferimento di base per la prevenzione. In ogni caso i limiti di esposizione per le sostanze tossiche non sono utilizzabili anche per gli agenti sensibilizzanti. Ad esempio, è stata osservata una sensibilizzazione alla glutaraldeide in operatori sanitari, nonostante la

concentrazione della stessa sul posto di lavoro fosse inferiore ai limiti di esposizione di tossicità (22). Comunque, anche lo sviluppo di sensibilizzazione (e l'elicitazione di una reazione allergica) ha una dose soglia. Esistono livelli di esposizione al di sotto dei quali non vi sarà sensibilizzazione, come dimostrato sia da studi sull'asma occupazionale effettuati sull'uomo che da modelli sperimentali (23). Purtroppo, è molto complesso e spesso difficile definire i limiti di esposizione al di sotto dei quali l'esposizione possa essere considerata "sicura" in senso assoluto, anche se il rischio potrebbe essere molto basso. Inoltre, è possibile che, una volta avvenuta la sensibilizzazione, le concentrazioni in aria capaci di indurre i sintomi siano inferiori alle concentrazioni responsabili della sensibilizzazione primaria (23).

Conclusione

In conclusione possono essere fatte le seguenti considerazioni sul management del rischio allergologico in ambiente lavorativo:

- La sorveglianza sanitaria offre la possibilità di individuare gli allergeni responsabili di sensibilizzazione offrendo nozioni indispensabili per la gestione del rischio allergologico
- La possibilità di identificare e caratterizzare gli allergeni in fase di prevenzione primaria è oggetto di studi con promettenti risultati, non ancora definitivi
- L'eliminazione dell'esposizione è l'approccio preventivo con l'evidenza più forte per ridurre lo sviluppo della patologia asmatica di tipo lavorativa e rappresenta l'approccio preferenziale di prevenzione primaria;
- Se l'eliminazione non è possibile, la riduzione della sostanza è la seconda scelta per la prevenzione primaria dell'asma occupazionale in base alle relazioni di esposizione e risposta;
- Esistono limitate evidenze dell'efficacia dell'utilizzo dei dispositivi respiratori di protezione nel prevenire l'asma professionale e si devono utilizzare preferenzialmente altre opzioni che sono più in alto nella gerarchia del controllo delle esposizioni professionali, in particolare attraverso l'eliminazione o la riduzione al minimo delle esposizioni alla fonte o nell'ambiente.

Bibliografia

- 1) Boscolo P, Piccolomini R, Benvenuti F, et al. Sensitisation to *Aspergillus fumigatus* and *Penicillium notatum* in laboratory workers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12: 43-8.

- 2) Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 157-67.
- 3) Adisesh A, Gruszka L, Robinson E, et al. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occup Med* 2011; 61: 62-4.
- 4) Wilken D, Baur X, Barbinova L, et al. What are the benefits of medical screening and surveillance? *Eur Respir Rev* 2012; 21: 105-11.
- 5) Dik S, Ezendam J, Cunningham AR, et al. Evaluation of in silico models for the identification of respiratory sensitizers. *Toxicol Sci* 2014; 142: 385-94.
- 6) North CM, Ezendam J, Hotchkiss JA, et al. Developing a framework for assessing chemical respiratory sensitization: A workshop report. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 80: 295-309.
- 7) Lalko JF, Kimber I, Dearman RJ, et al. Chemical reactivity measurements: potential for characterization of respiratory chemical allergens. *Toxicol In Vitro* 2011 Mar; 25(2): 433-45.
- 8) Kimber I, Agius R, Basketter DA, et al. Chemical respiratory allergy: opportunities for hazard identification and characterization: the report and recommendations of ECVAM Workshop 60. *Altern Lab Anim* 2007; 35: 243-65.
- 9) Wantke F, Focke M, Hemmer W, et al. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy* 2000; 55: 84-7.
- 10) Brandt EB, Biagini Myers JM, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 295-303.
- 11) Lefebvre DE, Pearce B, Fine JH, et al. In vitro enhancement of mouse T helper 2 cell sensitization to ovalbumin allergen by carbon black nanoparticles. *Toxicol Sci*. 2014; 138: 322-32.
- 12) Boscolo P, Di Gioacchino M, Sabbioni E, et al. Lymphocyte subpopulations, cytokine and trace elements in asymptomatic atopic women exposed to an urban environment. *Life Sci* 2000; 67: 1119-26.
- 13) Boscolo P, Di Giampaolo L, Reale M, et al. Different effects of platinum, palladium, and rhodium salts on lymphocyte proliferation and cytokine release. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34(3): 299-306.
- 14) Di Gioacchino M, Verna N, Di Giampaolo L, et al. Immunotoxicity and sensitizing capacity of metal compounds depend on speciation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(2 Suppl 2): 15-22.
- 15) Boscolo P, Di Sciascio MB, Benvenuti F, et al. Effects of low frequency electromagnetic fields on expression of lymphocyte subsets and production of cytokines of men and women employed in a museum. *Sci Tot Envir* 2001; 270: 13-20.
- 16) Salehi I, Sani KG, Zamani A. Exposure of rats to extremely low-frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) alters cytokines production. *Electromagn Biol Med*. 2013; 32: 1-8.
- 17) Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup Environ Med* 2008; 65: 430-6.
- 18) Latza U, Haamann F, Baur X. Effectiveness of a nationwide interdisciplinary preventive programme for latex allergy. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 394-402.
- 19) Sarlo K. Control of occupational asthma and allergy in the detergent industry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90-Suppl 2: 32-4.
- 20) Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy. *Occup Med*. 2003; 53: 371-7.
- 21) Fishwick D, Harris-Roberts J, Robinson E, et al. Impact of worker education on respiratory symptoms and sensitization in bakeries. *Occup Med*. 2011; 61: 321-7.
- 22) Di Stefano F, Siriruttanapruk S, McCoach J, et al. Glutaraldehyde: an occupational hazard in the hospital setting. *Allergy* 1999; 54: 1105-9.
- 23) Cochrane SA, Arts JH, Ehnes C, et al. Thresholds in chemical respiratory sensitisation. *Toxicology* 2015; 333: 179-94.

Corrispondenza: Mario Di Gioacchino, Prof Allergy and Occupational Medicine, Department of medicine and Science of Ageing, Via dei Vestini, 21, 66100 Chieti, Italy, Phone, Fax +39 0871 357451