

Enrico Oddone¹, Marcello Imbriani^{1,2}

Stiamo sottovalutando i rischi occupazionali per le patologie neurodegenerative?

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Sezione di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri", Università degli Studi di Pavia, Pavia

² Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, UO OML, Istituto di Pavia

RIASSUNTO. In questi ultimi anni un numero sempre maggiore di studi suggerisce che alcune patologie neurodegenerative potrebbero riconoscere alcune esposizioni occupazionali come fattori causali o concausali. Questi dati di letteratura appaiono essere maggiormente numerosi per il Morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla e la Sclerosi Laterale Amiotrofica, ma per nessuna di queste patologie esistono ad oggi evidenze definitive sul ruolo causale di specifiche esposizioni lavorative. Queste lacune appaiono in parte attribuibili alla complessa eziopatogenesi multifattoriale delle malattie stesse, ed in parte ascrivibili ad un ritardo della ricerca in questo campo, rispetto ad altre categorie nosologiche. Ciononostante, le evidenze disponibili obbligano ad approfondire lo studio nel campo delle cause professionali di malattie neurodegenerative, per poter solidamente basare eventuali interventi preventivi di patologie ad alto impatto sociale, sia in termini terapeutici che in termini di disabilità.

Parole chiave: rischi occupazionali, patologie neurodegenerative, morbo di parkinson, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica.

ABSTRACT. ARE WE UNDERESTIMATING OCCUPATIONAL RISKS FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES? In recent years a great number of studies suggests that occupational exposures could play a role in the onset of some neurodegenerative diseases. The literature data are more numerous for Parkinson's disease, Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis, although to date no specific occupational exposure was proved to be a definite causal factor.

This lack of information is attributable both to the complex pathogenesis of these diseases and to a delay regarding this field of research with respect to others pathologies. Nevertheless, available evidence oblige researchers to deepen the studies of occupational exposures as risk factors of neurodegenerative diseases, in order to provide a solid basis possible preventive measures for a class of pathologies with high social impact, both in terms of therapies and in terms of disability.

Key words: occupational risks, neurodegenerative diseases, parkinson disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis.

Introduzione

Le patologie neurodegenerative sono un gruppo nosologico di grande ampiezza che comprende al suo interno forme cliniche assai diverse, molte delle quali di grande impatto sia in termini di mortalità, sia in termini di disabilità. Nonostante questo, sembra che le patologie neurodegenerative restino in qualche modo nell'ombra, in secondo piano nella considerazione dei medici rispetto al cancro, al diabete o all'infarto (1).

Alcune di questi disturbi neurologici, come ad esempio la sclerosi multipla (SM), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), il morbo di Parkinson (MP), sembrano possedere anche delle cause o concause occupazionali, tanto da spingere alcuni autori a chiedersi se non siamo di fronte all'inizio di una nuova fase epidemiologica, riguardante appunto le patologie neurodegenerative (2). Sicuramente, siamo di fronte ad un aumento del numero degli studi scientifici dedicati all'argomento (2) che però, al momento, non hanno ancora dimostrato un nesso causale certo tra specifiche esposizioni professionali e determinate patologie neurologiche. A questo proposito, è comunque suggestivo osservare come, almeno per la SLA (3) e per il MP (4), l'incidenza sia maggiore nel sesso maschile, circostanza generalmente interpretabile come indice di soggiacenti cause occupazionali.

Metodi e limiti della ricerca epidemiologica sulle patologie neurodegenerative

Lo studio epidemiologico dei possibili determinanti occupazionali delle patologie neurodegenerative appare limitato da alcuni problemi intrinseci.

La definizione e l'identificazione dei "casi" non è sempre agevole e l'utilizzo di alcune fonti di dati come i certificati di morte possono condurre ad una sottostima del fenomeno, soprattutto nei grandi studi di coorte a livello nazionale (5). Infatti, i registri di patologia, che consentirebbero una migliore qualità del dato di incidenza, quando presenti sono limitati a porzioni territoriali contenute, con coperture di popolazione su base provinciale o regionale. Inoltre, gli studi prospettici di coorte, che pure stanno cominciando a fornire risultati (6), generalmente richiedono un certo tempo prima di poter generare stime del rischio affidabili, mentre l'approccio di coorte storica implica la

ricostruzione di esposizioni probabilmente anche lontane nel tempo, analogamente a quanto avviene per le neoplasie professionali, i cui dati non sono sempre di facile acquisizione.

A questo si aggiunge che in molti casi le esposizioni ad alcuni sospetti agenti causali (solventi, metalli, fumi di saldatura, pesticidi, campi elettromagnetici) non sono circoscrivibili a grandi impianti industriali, ma si presentano parcellizzate in numerose attività industriali di medie-piccole dimensioni, oltre ad interagire tra loro e con altri in modi spesso difficilmente districabili.

Un vantaggio in termini di tempi e di costi si potrebbe ottenere con un approccio di tipo caso-controllo di popolazione, anche con l'utilizzo di sistemi di record-linkage mutati da altri ambiti applicativi (7), mentre le problematiche relative alla qualità del dato non risulterebbero sostanzialmente mutate da un diverso disegno dello studio.

Inoltre, i meccanismi biologici soggiacenti alle manifestazioni cliniche della gran parte delle patologie neurodegenerative non sono al momento del tutto compresi e l'iter diagnostico è spesso basato sulle caratteristiche sintomatologiche, le quali talvolta possono essere comuni a diverse entità nosologiche, non consentendo quindi una agevole diagnosi differenziale (8). Ciononostante, le evidenze di letteratura disponibili sui meccanismi patologici che agiscono in questo gruppo di malattie degenerative sembrano fornire un razionale biologico che renda conto del potere neurotossico di alcune esposizioni professionali: distruzione della barriera emato-encefalica, stress ossidativo, aggregazione proteica, disfunzione mitocondriale sarebbero processi di danno comuni alle diverse patologie neurodegenerative (9).

Panoramica dei principali risultati

I limiti che possiede la ricerca in ambito epidemiologico rispetto a questo tema non ci consentono comunque di ignorarne i risultati.

Una delle patologie maggiormente studiate dal punto di vista delle esposizioni professionali è probabilmente il *Morbo di Parkinson* (9). Scarse evidenze, e non del tutto convincenti, esistono sul ruolo causale di alcuni metalli (ferro, piombo e rame) (10). Molto più solide le prove a carico delle esposizioni professionali a manganese, anche se la sindrome che ne deriva (manganismo) possiede caratteristiche clinico-patologiche che lo differenziano dalla forma tipica di MP (11). Inoltre, una recente metanalisi (12) evidenzia piuttosto chiaramente l'effetto dell'esposizione a solventi, pesticidi ed erbicidi, in particolare il paraquat a cui si potrebbe aggiungere il rotenone (10).

Analogamente al MP, anche la *Sclerosi Multipla* è stata oggetto di un cospicuo numero di studi già a partire dagli anni '80, i cui risultati sono, in molti casi, limitati da problematiche metodologiche (13). Quella a solventi organici è, a tutt'oggi, l'esposizione maggiormente indiziata per l'aumento del rischio di SM nei lavoratori, sia negli studi internazionali (14-18), sia in quelli condotti nel nostro paese (19-21), pur in presenza di studi che non evidenziano associazione (22-26). Inoltre, più recentemente, qualche evidenza emerge dalla letteratura scientifica anche per le esposizioni nel settore agricolo, sia nelle attività di coltivazione che di allevamento (21, 27, 28).

Le patologie del motoneurone, in particolare la *Sclerosi Laterale Amiotrofica*, sono state particolarmente studiate fino ad oggi nei loro aspetti ereditari e genetici, benché la grande maggioranza dei casi sia in realtà di natura "sporadica" (2). Un parte minoritaria degli studi scientifici è stata dedicata all'approfondimento delle possibili cause occupazionali della SLA, indagando di volta in volta possibili relazioni con le esposizioni a pesticidi (29), formaldeide (30), campi elettromagnetici (31), metalli (32), bromuro di metile (33), trovando risultati ad oggi non conclusivi. In senso più ampio, anche alcune categorie professionali come i militari (34, 35), gli agricoltori (36) e gli sportivi (in particolare i calciatori) (37, 38) sembrano possedere rischi aumentati di SLA.

Un minor numero di studi è stato dedicato allo studio dei possibili fattori occupazionali di rischio per le demenze in generale e per la loro forma più diffusa, la *malattia di Alzheimer* (39). Ciononostante è stata ipotizzata una azione neurotossica correlata con la genesi della patologia per alcuni metalli come alluminio, piombo, rame e zinco (9) e alcune esposizioni professionali (a pesticidi, erbicidi, gomma) (8), senza trovare al momento forti associazioni causali.

Infine, la *neuropatia periferica* appare essere correlata con le esposizioni occupazionali a piombo, mercurio, arsenico, acrilamide, pesticidi e solventi organici, mentre queste ultime sembra giocare un ruolo causale nella *encefalopatia tossica cronica indotta da solventi* (2).

Conclusioni

L'intensa attività di ricerca, e le relative pubblicazioni, che nelle scorse decadi ha caratterizzato lo studio delle cause professionali delle neoplasie e delle patologie respiratorie ha sopravanzato generalmente la stessa attività per le patologie neurodegenerative, rimaste in ombra rispetto ad altri gruppi nosologici. Dalla seconda metà degli anni 2000 si è però assistito ad una inversione di tendenza con un superamento quantitativo degli studi sulle patologie neurodegenerative rispetto ad altri argomenti di ricerca in medicina occupazionale (2), dovuto al sempre maggiore interesse per la tematica. Il mosaico di risultati che è derivato da questa attività è al momento di non agevole interpretazione per la grande variabilità di numero, qualità e risultati dei vari studi condotti, ma non per questo è privo di interesse e ignorabile.

La profusione di sforzi di analisi delle esposizioni professionali a sospetti cancerogeni, condotta soprattutto negli ultimi quarant'anni, ha portato a stimare, in alcuni contesti, un proporzione variabile dal 4 al 10% di tutti i tumori maligni come causata da esposizioni avvenute sui luoghi di lavoro (40).

Un simile lavoro per le malattie neurodegenerative è tutto da iniziare, a partire dalla serietà del problema e dell'interesse della tematica che i dati fino ad ora disponibili indicano. Una maggiore attenzione da parte della comunità scientifica, anche italiana, sicuramente determinerebbe nel tempo un superamento delle problematiche che limitano le conclusioni degli studi disponibili: l'affidabilità

delle basi di dati, gli opportuni tempi di osservazione, l'analisi dei meccanismi etiopatogenetici.

Tutto questo appare, a nostro avviso, non soltanto auspicabile, ma doveroso per poter aumentare le conoscenze e promuovere le eventuali misure preventive in un campo, quello delle patologie neurodegenerative appunto, con rilevanti problematiche non solo in termini di mortalità e morbilità, ma anche di disabilità.

Bibliografia

- 1) Neurological diseases remain neglected and ignored. *The Lancet* 2012; 379(9813): 287.
- 2) Pearce N, Kromhout H. Neurodegenerative disease: The next occupational disease epidemic? *Occupational and Environmental Medicine* 2014; 71(9): 594-595.
- 3) Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165(8-9): 627-40.
- 4) Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(8): 905-6.
- 5) Huss A, Spoerri A, Egger M, Röösl M, Swiss National Cohort Study. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol* 2009; 169(2): 167-75.
- 6) Doyle P, Brown A, Beral V, Reeves G, Green J. Incidence of and risk factors for motor neurone disease in UK women: a prospective study. *BMC Neurol* 2012; 12: 25.
- 7) Crosignani P, Massari S, Audisio R, Amendola P, Cavuto S, Scaburri A, Zambon P, Nedoclan G, Stracci F, Pannelli F, Vercelli M, Miligi L, Imbriani M, Berrino F. The Italian surveillance system for occupational cancers: Characteristics, initial results, and future prospects. *Am J Ind Med* 2006; 49(9): 791-798.
- 8) Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9): 1250-6.
- 9) Cannon JR, Greenamyre JT. The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. *Toxicol Sci* 2011; 124(2): 225-50.
- 10) Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8(5): 297-309.
- 11) Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012: 209-23.
- 12) Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(22): 2035-41.
- 13) Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3(12): 709-18.
- 14) Landtblom AM, Flodin U, Karlsson M, Pålhagen S, Axelson O, Söderfeldt B. Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19(6): 399-404.
- 15) Nelson NA, Robins TG, White RF, Garrison RP. A case-control study of chronic neuropsychiatric disease and organic solvent exposure in automobile assembly plant workers. *Occup Environ Med* 1994; 51(5): 302-7.
- 16) Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology* 1996; 7(4): 429-33.
- 17) Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13(6): 718-20.
- 18) Flodin U, Landtblom AM, Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Occup Environ Med* 2003; 60(1): 66-8.
- 19) Amaducci, L., et al., Multiple sclerosis among shoe and leather workers: an epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand* 1982;65(2): 94-103.
- 20) Casetta I, Granieri E, Malagù S, Tola MR, Paolino E, Caniatti LM, Govoni V, Monetti VC, Fainardi E. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1994;13(3): 120-8.
- 21) Oddone E, Scaburri A, Modonesi C, Montomoli C, Bergamaschi R, Crosignani P, Imbriani M. Multiple sclerosis and occupational exposures: results of an explorative study. *G Ital Med Lav Ergon* 2013; 35(3): 133-7.
- 22) Juntunen J, Kinnunen E, Antti-Poika M, Koskenvuo M. Multiple sclerosis and occupational exposure to chemicals: a co-twin control study of a nationwide series of twins. *Br J Ind Med* 1989; 46(6): 417-9.
- 23) Hopkins RS, Indian RW, Pinnow E, Conomy J. Multiple sclerosis in Galion, Ohio: prevalence and results of a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991; 10(4): 192-9.
- 24) Grønning M, Albrektsen G, Kvåle G, Moen B, Aarli JA, Nyland H. Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(4): 247-50.
- 25) Mortensen JT, Bronnum-Hansen H, Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology* 1998; 9(2): 168-171.
- 26) Zorzon M, Zivadnov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, Tommasi MA, Locatelli L, Cazzato G. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci* 2003; 24(4): 242-7.
- 27) Horwitz H, Ahlgren B, Naerum E. Effect of occupation on risk of developing MS: an insurance cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(6).
- 28) Valery PC, Lucas RM, Williams DB, Pender MP, Chapman C, Coulthard A, Dear K, Dwyer T, Kilpatrick TJ, McMichael AJ, van der Mei I, Taylor BV, Ponsoby AL. Occupational exposure and risk of central nervous system demyelination. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 954-61.
- 29) Sutedia NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JH, van den Berg LH. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(5-6): 302-9.
- 30) Pinkerton LE1, Hein MJ, Meyers A, Kamel F. Assessment of ALS mortality in a cohort of formaldehyde-exposed garment workers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(5-6): 353-5.
- 31) Zhou H1, Chen G, Chen C, Yu Y, Xu Z. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(11): e48354.
- 32) Vinceti M, Bottecchi I, Fan A, Finkelstein Y, Mandrioli J. Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Environ Health* 2012; 27(1): 19-41.
- 33) Shaw I. Motor neurone disease - a methyl bromide exposure cluster points to a causal mechanism. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(3): 241-2.
- 34) Barth SK, Kang HK, Bullman TA, Wallin MT. Neurological mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War: 13-year follow-up. *Am J Ind Med* 2009; 52(9): 663-70.
- 35) Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovic M, Ascherio A. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005; 64(1): 32-7.
- 36) Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain JG, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 2010; 257(5): 792-8.
- 37) Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128(Pt 3): 472-6.
- 38) Chiò A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R, Mora G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(4): 205-9.
- 39) Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007; 3(3): 186-91.
- 40) Mannetje A, Pearce N. Quantitative estimates of work-related death, disease and injury in New Zealand. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31(4): 266-76.

Corrispondenza: Enrico Oddone, MD - Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Sezione di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri", Università degli Studi di Pavia, Via Severino Boezio 24, 27100 Pavia, Italy; Tel. +390382592838; Fax: +390382592839; E-mail: enrico.oddone@unipv.it