



Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri
IRCCS



FONDAZIONE
SALVATORE
MAUGERI

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

VOLUME XXXIX - N. 3

LUGLIO-SETTEMBRE 2017

80° Congresso Nazionale SIMLII
**Società Italiana di Medicina del Lavoro
ed Igiene Industriale**

**La Medicina del Lavoro
dalla ricerca alla professione**

Padova, 20-22 settembre 2017

Editors:

Giovanni Battista Bartolucci,

Piero Maestrelli,

Francesco Saverio Violante

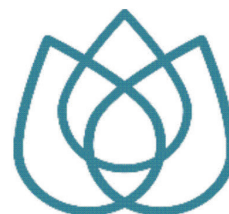
RELAZIONI SESSIONI PLENARIE

EDITOR
MARCELLO IMBRIANI

TIPOGRAFIA **pime** EDITRICE Srl
PAVIA - 2017

radiello consente il campionamento indoor, outdoor e personale di:
SOV, aldeidi, composti odorigeni, fenoli, gas anestetici,
 O_3 , NH_3 , NO_2 , SO_2 , H_2S , HCl , HF

- ⇒ non comporta l'uso di pompe pesanti e ingombranti
- ⇒ non ha limiti energetici di autonomia
- ⇒ non richiede sorveglianza
- ⇒ non fa rumore
- ⇒ non teme ambienti infiammabili o esplosivi
- ⇒ può essere usato da chiunque e ovunque
- ⇒ ha costi di investimento irrisori



Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri

CENTRO DI RICERCHE AMBIENTALI



www.radiello.com

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

<http://www.aracneeditrice.it/aracneweb/index.php/rivista.html?col=GIMLE>

Rivista di **Medicina del Lavoro** (Medicina Occupazionale e Ambientale, Igiene del Lavoro, Tossicologia Occupazionale) ed **Ergonomia** (Rapporto Uomo/Lavoro, Riabilitazione Occupazionale, Terapia Occupazionale, Psicologia del Lavoro, Ergonomia)

Rivista indicizzata da: Index Medicus, Excerpta Medica, Scopus

Direttore

MARCELLO IMBRIANI

Università degli Studi di Pavia
Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa SB

MEDICINA DEL LAVORO E IGIENE INDUSTRIALE

COMITATO SCIENTIFICO

Giuseppe ABBRITTI, Pietro APOSTOLI, Massimo BOVENZI, Stefano M. CANDURA, Pierluigi COCCO, Giovanni COSTA, Sergio IAVICOLI, Piero MAESTRELLI, Cristina MONTOMOLI, Antonio MUTTI, Giacomo MUZZI, Gabriele PELISSERO, Enrico PIRA, Nicola SANNOLO, Pietro SARTORELLI, Leonardo SOLEO, Francesco S. VIOLANTE

COMITATO DI REDAZIONE

Giulio ARCANGELI, Alberto BATTAGLIA, Domenico CAVALLO, Nicoletta CORNAGGIA, Massimo CORRADI, Paolo CROSIGNANI, Danilo COTTICA, Marco DELL'OMO, Francesco FRIGERIO, Francesco GARDINALI, Fabrizio M. GOBBA, Elena GRIGNANI, Ivo IAVICOLI, Giuseppe LA TORRE, Andrea MAGRINI, Sara NEGRI, Canzio ROMANO, Benedetta PERSECHINO, Giuseppe TAINO

ERGONOMIA

(Riabilitazione Occupazionale, Terapia Occupazionale, Psicologia del Lavoro, Ergonomia, Economia Sanitaria)

COMITATO SCIENTIFICO

Giacomo BAZZINI, Michelangelo BUONOCORE, Luca CHIOVATO, Gianni GIORGI, Ines GIORGI, Paolo MIGLIAVACCA, Antonio NARDONE, Roberto PEDRETTI, Pierluigi POLITI, Alfredo RAGLIO, Livia VISAI

COMITATO DI REDAZIONE

Edda CAPODAGLIO, Gianni D'ADDIO, Stefano GARIANO, Marina MANERA, Fabrizio PAVONE, Giandomenico PINNA, Elena PRESTIFILIPPO

Segreteria scientifica: Enrico Oddone - E-mail enrico.oddone@unipv.it - Fax 0382-593796

Redazione: Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia - Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa SB
IRCCS Maugeri Pavia - Sezione di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri" - Via Severino Boezio, 24 - 27100 PAVIA

Editore: PI-ME Editrice - Via Vigentina 136^A - Tel. 0382-572169 - Fax 0382-572102 - 27100 PAVIA
E-mail tipografia@pime-editrice.it



ABBONAMENTI 2017

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO

Gli abbonamenti sono annuali e decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre di ogni anno. Il pagamento dell'abbonamento è anticipato. Gli abbonamenti non disdetti un mese prima della scadenza si intendono rinnovati. I fascicoli che per disguido non pervengano agli abbonati, vengono spediti gratuitamente in duplicato solo se richiesti entro un mese dalla data di pubblicazione.

PREZZO ABBONAMENTO ANNUO (4 fascicoli)

Italia (2017)	€ 60
Esteri (2017)	US \$ 120
1 fascicolo separato	€ 20 (US \$ 40)

Vogliate registrare il mio abbonamento per l'anno 2017

Tipografia PI-ME Editrice Srl

- ☐ Pagamento dell'importo di € _____
per bonifico su conto postale n. 57783284
- o
- ☐ Pagamento dell'importo di € _____
per mezzo di bonifico bancario **BANCA POPOLARE DI SONDRIO**
IBAN IT95 J056 9611 3000 0000 1420 X93

Si prega di trascrivere con cura l'indirizzo a cui si desidera ricevere la rivista ed eventuale corrispondenza.

Cognome _____ Nome _____

Titolo professionale e qualifica _____

Indirizzo _____

Codice Postale _____ Città _____

Inviare il seguente modulo di richiesta all'indirizzo:

Tipografia PI-ME Editrice Srl - Via Vigentina 136^A - 27100 PAVIA
Tel. 0382/572169 - E-mail: tipografia@pime-editrice.it

INDICE

80° Congresso Nazionale SIMLII
Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale

La Medicina del Lavoro dalla ricerca alla professione

Padova, 20-22 settembre 2017

Editors: Giovanni Battista Bartolucci, Piero Maestrelli, Francesco Saverio Violante

RELAZIONI SESSIONI PLENARIE

SESSIONE PLENARIA I - I valori guida nella valutazione del rischio

- | | | |
|---|-----|---|
| A. Moretto, F. Metruccio | 152 | Classificazione delle sostanze e valutazione del rischio chimico: approcci complementari o incompatibili? |
| M. Manno, I. Iavicoli, M.L. Scapellato, V. Leso | 155 | Significato e ruolo dei valori guida nella valutazione del rischio chimico |
| P. Apostoli, G. De Palma, M. Paganelli | 159 | Valori di riferimento: dai valori guida all'esposoma |
| M. Bovenzi, M. Mauro | 162 | I valori guida nella valutazione del rischio da vibrazioni meccaniche |

SESSIONE PLENARIA II - Allergie e lavoro

- | | | |
|--|-----|--|
| E. Maggi | 168 | Meccanismi immunologici delle malattie allergiche |
| M. Di Gioacchino, L. Di Giampaolo, A. Gatta, A. Flacco, R. Mangifesta, Q. Niu, C. Petrarca | 172 | Gli allergeni nell'allergia occupazionale: management del rischio |
| E. Savi, M. Montagni, S. Peveri | 175 | Nuova diagnostica allergologica in vitro e sua applicazione nelle allergopatie professionali |
| G. Guarnieri | 178 | Approccio diagnostico alle patologie respiratorie allergiche professionali |
| F. Larese Filon, F. Riu | 182 | Dermatite allergica professionale: il ruolo del medico competente nella prevenzione |

(segue)

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

SESSIONE PLENARIA III - Attualità SIMLII: le Linee Guida dopo l'approvazione della legge sulla responsabilità professionale

S.D. Ferrara, G. Viel	186	Medicina personalizzata e Mala Praxis sanitaria
P. Apostoli, J. Fostinelli	190	Nascita e sviluppo del programma Linee Guida SIMLII

SESSIONE PLENARIA IV - La dimensione di genere in Medicina del Lavoro

G. Baggio	196	La Medicina di Genere: un approccio interdisciplinare alla medicina
R. Biancheri	199	Il concetto multidimensionale di salute e la categoria di genere: prospettive teoriche e applicative
M.L. Scapellato, A. Basso, R. Bonfiglioli, R. Foddis, F. Larese Filon, S. Simonini, G. Spatari, P. Tomao, M.G. Verso	203	Salute e lavoro in un'ottica di genere
M. Clemente	211	Il contributo dell'INAIL alla medicina di genere attraverso l'analisi dei dati relativi all'andamento infortunistico e tecnopatico
R. Foddis, G. Ficini, A. Cristaudo, A. Pistelli, A. Carducci, E. Caponi, R. Biancheri, A. Ninci, C. Breschi, A. Cristaudo, A. Basso, R. Bonfiglioli, F. Larese Filon, S. Simonini, G. Spatari, P. Tomao, M.G. Verso, M.L. Scapellato	214	Valutazione dei rischi e sorveglianza sanitaria in ottica di genere: proposta di strumenti operativi
A. Ruggieri, E. Straface, E. Sorrentino	218	L'attenzione dell'Istituto Superiore di Sanità alle differenze di sesso/genere nella prevenzione e promozione della salute dei lavoratori

80° Congresso Nazionale SIMLII
Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale

**La Medicina del Lavoro
dalla ricerca alla professione**

Padova, 20-22 settembre 2017

Editors:

***Giovanni Battista Bartolucci, Piero Maestrelli,
Francesco Saverio Violante***

RELAZIONI SESSIONI PLENARIE

SESSIONE PLENARIA I
I valori guida nella valutazione del rischio

Angelo Moretto^{1,2}, Francesca Metruccio¹

Classificazione delle sostanze e valutazione del rischio chimico: approcci complementari o incompatibili?

¹ ICPS-International Centre for Pesticides and Health Risk Prevention, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, "L. Sacco", Milano

RIASSUNTO. L'identificazione del pericolo è alla base dei principali schemi di classificazione delle sostanze, in particolare per quanto riguarda gli effetti cancerogeni e sulla riproduzione. Tali schemi di classificazione non sono adeguati per prendere decisioni di gestione del rischio che siano appropriate e sono chiaramente diventati obsoleti. Inoltre, creano problemi di comunicazione e percezione da parte della popolazione, causando paure e ansia difficili da controllare e rimuovere. La valutazione del rischio richiede la stima dell'esposizione umana che è confrontata con la dose sicura stimata per l'uomo (limite di esposizione o di assunzione) sulla base della caratterizzazione del pericolo in termini di relazione dose-risposta. Gli approcci basati sulla valutazione del rischio forniscono informazioni quantitative sulla potenza della sostanza che può essere confrontate con la durata, frequenza e intensità dell'esposizione e quindi informare le decisioni di gestione del rischio in modo graduato, in rapporto alla o alle modalità di esposizione attese.

Parole chiave: caratterizzazione del pericolo, valutazione del rischio, classificazione e marcatura.

ABSTRACT. CLASSIFICATION AND RISK ASSESSMENT: COMPLEMENTARY OR MUTUALLY EXCLUSIVE APPROACHES?

Most classification schemes are based on hazard identification: this is particularly true for carcinogenic and reproductive effects. These schemes are no longer adequate to take adequate decisions on risk management, and they appear outmoded. In addition, they induce communication and perception problems in the population, causing health scares and anxiety that are difficult to control and recover. Risk assessment requires an estimation of human exposure to be compared with the safe dose for humans (exposure or intake limits) estimated after hazard characterization based on dose-response relationship. The risk based approaches provide quantitative information on the potency of the substance that can be compared with duration, frequency and intensity of exposure and, therefore, properly inform graded risk management decisions, in relation to the expected characteristics of exposure.

Key words: hazard characterization, risk assessment, classification and labelling.

Classificazione e valutazione del rischio

È importante distinguere fra pericolo (hazard), che è la capacità intrinseca di causare un danno, e il rischio (risk), che è la probabilità che ci sia un danno in seguito ad una esposizione definita. Varie indagini hanno dimostrato che questa distinzione di termini e significato non è chiara al grande pubblico, ma non solo.

I risultati degli studi sperimentali su animali sono utilizzati per identificare effetti avversi sulla salute che, in assenza di altre informazioni, sono considerati rappresentativi di un pericolo potenziale per la salute dell'uomo. Nel caso di composti in uso da tempo, si possono avere anche informazioni epidemiologiche. Le informazioni sperimentali e quelle epidemiologiche sono quindi utilizzate per valutare il potenziale impatto sulla salute umana derivante dall'uso o dalla presenza della sostanza. Questo può essere fatto, semplificando, in due modi: con la valutazione del rischio o con la classificazione.

La valutazione del rischio richiede la stima dell'esposizione umana in termini di durata, frequenza e intensità, al fine di derivare una dose massima (o una distribuzione di dosi) plausibile alla quale l'uomo può essere esposto. Questa dose è confrontata con la dose sicura stimata per l'uomo (limite di esposizione o di assunzione) stabilita sulla base della caratterizzazione del pericolo in termini di relazione dose-risposta, estrapolazione dall'animale all'uomo, comprensione del meccanismo/modo d'azione e della sua rilevanza per l'uomo.

La classificazione delle sostanze chimiche utilizza un approccio del tutto diverso e, benché basata su principi simili, è focalizzata sull'identificazione del pericolo, ovvero dell'effetto che la sostanza in esame può causare. Successivamente, vi è una graduazione basata sulla gravità dell'effetto e, in alcuni casi, sulla relazione dose-risposta. La classificazione era originariamente intesa come indicazione degli effetti da esposizione acuta per l'etichettatura per il trasporto delle merci. Successivamente, l'uso si è allargato in modo tale che molte regolamentazioni sono basate solo sulla classificazione (per effetti dopo esposizione singola o ripetuta) che porta direttamente a decisioni di gestione del rischio senza considerazioni di tipo quantitativo, come quelle descritte per la valutazione del rischio.

Vantaggi e svantaggi della classificazione e della valutazione del rischio

A fronte di alcuni vantaggi e usi appropriati, l'approccio della classificazione presenta molti svantaggi e usi non appropriati (Barlow et al., 2015). Per esempio, la classificazione è appropriata per sostanze che presentano elevata tossicità acuta, permette rapide decisioni in attesa di ottenere migliori dati o informazioni, la regolamentazione è più semplice e più facilmente comprensibile da parte del pubblico. D'altra parte, la semplice identificazione del pericolo e la seguente classificazione porta a incomprensioni e a conclusioni errate sul rischio, vista l'assenza del dato quantitativo (potenza ed esposizione). Soprattutto per alcuni tipi di effetti, quali la cancerogenesi, la tossicità riproduttiva, o, più recentemente, gli effetti endocrini (interferenti endocrini), la classificazione prescinde da ogni considerazione di tipo quantitativo e questo crea confusione, inutile preoccupazione nella popolazione, generale o lavorativa, esclusione dall'uso di sostanze a favore altre meno studiate e potenzialmente meno sicure. Infatti, mentre in origine il processo di classificazione era quello di segnalare un possibile problema che richiedeva un approfondimento e una valutazione quantitativa del rischio, il sistema di classificazione dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) o il sistema armonizzato proposto dall'ONU (United Nations Global Harmonised System for Classification) adottato e adattato anche in Unione Europea dal Regolamento CLP (Classification, Labelling and Packaging (CLP) Regulation (EC) No 1272/2008) applica la classificazione anche a sostanze che sono state studiate a fondo e per le quali una valutazione del rischio è disponibile.

Il sistema di classificazione inserisce nella stessa categoria sostanze con potenze molto diverse e con meccanismi d'azione diversi. Per esempio, IARC ha inserito nel Gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo) il consumo di carne rossa lavorata e il cloruro di vinile monomero (CVM).

Gli approcci basati sulla valutazione del rischio, presentano invece numerosi vantaggi perché possono fornire informazioni quantitative sulla potenza della sostanza che possono essere confrontate con la durata, frequenza e intensità dell'esposizione, e, quindi, permettere scelte graduate di gestione del rischio, in rapporto alla o alle modalità di esposizione attese. Inoltre, la valutazione del rischio rende anche possibile l'analisi rischio/costi/benefici, la scelta delle misure di gestione del rischio in rapporto, ad esempio, alle diverse modalità e fonti di esposizione. Certamente, la valutazione del rischio è più complessa, richiede maggiori risorse e tempo per essere condotta, richiede competenze più elevate sia per la valutazione dell'esposizione che per la comprensione della rilevanza per l'esposizione umana delle informazioni tossicologiche disponibili. Inoltre, la comunicazione e l'accettazione della valutazione del rischio è più complessa e richiede un maggiore grado di comprensione da parte di tutti i portatori di interessi, in particolare la popolazione.

I maggiori problemi compaiono quando si utilizzano entrambi gli approcci per una stessa sostanza o agente, da

parte di enti diversi o addirittura da parte dello stesso ente. Infatti, questa disconnessione fra classificazione basata sul pericolo e valutazione del rischio, può risultare in restrizioni, divieti o interventi di mitigazione basati sul pericolo che non sono giustificati da una valutazione del rischio che dimostra, con ragionevole certezza, che dalle esposizioni esistenti o previste non deriva alcun danno.

L'esempio del cancro

Circa il 50% delle sostanze, naturali o sintetiche, causano un aumento dell'incidenza di neoplasie quanto testate nello studio standard di cancerogenesi nei roditori (topo e ratto) (Gold et al., 1989). I test di cancerogenesi si sono sviluppati verso la metà del secolo scorso in seguito all'ipotesi che le sostanze potessero essere separate in due categorie: cancerogeni e non-cancerogeni. Inoltre, allora, si riteneva che l'eliminazione delle sostanze "cancerogene" avrebbe portato a una significativa riduzione dell'incidenza del cancro in quanto si ipotizzava che la maggior parte delle neoplasie fossero causate da sostanze chimiche di uso industriale (Boobis et al., 2016). Per questo motivo, ci si è orientati verso la classificazione basata solo sull'identificazione del pericolo, che è sostanzialmente rimasta inalterata fino ai nostri giorni. In particolare, poiché i cancerogeni umani, definiti tali sulla base dei dati epidemiologici, causavano il cancro nell'animale da esperimento, si era concluso che anche l'inverso doveva essere vero, cioè che una sostanza che causava il cancro nel modello animale deve causare il cancro nell'uomo: questo sta anche alla base dell'uso di dosi elevate (la Maximum Tolerated Dose) negli studi di cancerogenesi, che si riteneva avrebbe "ottimizzato" le probabilità di identificare i "cancerogeni". Questi concetti erano plausibili sulla base delle conoscenze del tempo. C'è ora una maggiore comprensione della complessa biologia e etiologia del cancro, e in particolare come l'esposizione a una sostanza chimica può condurre al cancro, dimostrando che l'idea di una separazione binaria fra "cancerogeni" e "non-cancerogeni" è troppo semplicistica. In effetti, molte sostanze diverse possono causare il cancro nelle circostanze sperimentali "adeguate", molte delle quali, ad una attenta valutazione non hanno alcuna rilevanza per le esposizioni umane. Già nel 1990 (Ames and Gold, 1990) la validità dei test e dell'intero processo era stata messa in dubbio per questi motivi e la logica della separazione binaria era stata contestata (Pastor and Stevens, 2005).

La sempre maggiore conoscenza e comprensione dei meccanismi e dei processi di cancerogenesi hanno portato alla conclusione che i risultati degli studi sperimentali devono essere valutati attentamente in relazione alla loro rilevanza per l'uomo. Ci sono, infatti, problemi di tipo quantitativo e qualitativo. Nel primo caso, si tratta di valutare quanto rilevanti siano le dosi utilizzate negli studi sperimentali in rapporto all'esposizione umana misurata, stimata o ipotizzata con modellistica. È noto, infatti, che ad alte dosi ci possono essere modificazioni del profilo metabolico della sostanza, comparsa di lesioni o di effetti di tossicità generale che possono innescare secondaria-

mente il processo di cancerogenesi (Ames e Gold, 1990; Cohen, 2010): in questo caso l'effetto cancerogeno osservato negli animali è irrilevante per le reali esposizioni umane dal momento che queste ultime sono molti ordini di grandezza inferiori a quelle utilizzate negli studi sperimentali. Nel secondo caso, differenze metaboliche, fisiologiche e genetiche fra specie causano risposte qualitativamente diverse in seguito all'esposizione a sostanze chimiche, anche in relazione all'effetto cancerogeno. Per questo, ad esempio, l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto uno schema per la valutazione del modo d'azione, e della sua rilevanza per l'uomo, delle sostanze che hanno causato neoplasia negli animali (Boobis et al., 2006; Meek et al., 2014). Combinando le analisi quantitative e qualitative si possono avere essenzialmente tre conclusioni: i) l'effetto cancerogeno osservato negli animali è rilevante per l'uomo e il modo d'azione (meccanismo genotossico diretto) è ritenuto essere senza soglia; ii) l'effetto cancerogeno osservato negli animali è rilevante per l'uomo e il modo d'azione (meccanismo genotossico indiretto, o altro meccanismo non genotossico quale la citotossicità con iperplasia compensatoria) indica chiaramente l'esistenza di una soglia; iii) l'effetto cancerogeno osservato negli animali non è rilevante per l'uomo perché il modo d'azione coinvolge processi o bersagli non attivi nell'uomo.

Il concetto che diversi modi d'azione hanno diverse applicazioni per la salute umana è stato incorporato da vari enti o comitati nella valutazione della cancerogenicità delle sostanze quali la Environmental Protection Agency (EPA 2005) e l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2016) negli USA, il Committee on Carcinogenicity (CoC, 2012) nel Regno Unito, lo Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Bolt and Huici-Montagud, 2008) in UE.

Conclusioni

Gli schemi di classificazione basati semplicemente sull'identificazione del pericolo non sono adeguati per prendere decisioni di gestione del rischio che siano appropriate e sono chiaramente diventati obsoleti. Sono basati su concetti ormai superati dalle conoscenze scientifiche

sviluppate nelle scorse due-tre decadi. Inoltre, queste classificazioni, soprattutto per la cancerogenesi e la riproduzione, finiscono per porre nella stessa categoria sostanze con potenze che differiscono fino a 7 ordini di grandezza, come può essere per la carne rossa lavorata e il gas mostarda. È noto, inoltre, che queste classificazioni creano problemi di comunicazione e percezione da parte della popolazione, causando paure e ansia difficili da controllare e rimuovere anche con un'adeguata valutazione del rischio e conseguente gestione (Boobis et al, 2016; Berry, 2016).

Bibliografia

- 1) ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. (seventh ed. Supplement) 2016.
- 2) Boobis AR, Cohen SM, Dellarco VL, Doe JE, Fenner-Crisp PA, Moretto A, Pastoor TP, Schoeney RS, Seed JG, Wolf DG. Classification schemes for carcinogenicity based on hazard-identification have become outmoded and serve neither science nor society. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2016; 81: 341-352.
- 3) Barlow SM, Boobis AR, Bridges J, Cockburn A, Dekant W, Hepburn P, Houben GF, König J, Nauta MJ, Scheurmans J, Banati D. The role of hazard- and risk-based approaches in ensuring food safety. *Trends in Food Science and Technology* 2015; 46: 176-188.
- 4) Berry C. The danger of hazards. *Toxicology Research* 2016; 5: 373.
- 5) Bolt HM, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Archives of Toxicology* 2008; 82 (1): 61-64.
- 6) Boobis A, Cohen S, Dellarco V, McGregor D, Meek M, Vickers C, Willcocks D, Farland, WIPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Critical Reviews in Toxicology* 2006; 36: 781-792.
- 7) Cohen SM. An enhanced 13-week bioassay: An alternative to the 2-year bioassay to screen for human carcinogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2010; 62: 497-502
- 8) Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COC). A Strategy for the Risk Assessment of Chemical Carcinogens COC/G1 version 4 (2012).
- 9) EPA, 2005. Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001F.
- 10) Gold L, Slone T, Bernstein L. Summary of carcinogenic potency and positivity for 492 rodent carcinogens in the carcinogenic potency database. *Environmental Health Perspectives* 1989; 79: 259-272.
- 11) Meek ME, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S, Seed J, Vickers C. New developments in the evolution and application for the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 1-18.
- 12) Pastoor, T, Stevens, J. Historical perspective of the cancer bioassay. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31 (1): 129-140.

Corrispondenza: Angelo Moretto, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Via G.B. Grassi 71, 20157 Milano, Italy, Tel: +39023568661, E-mail: angelo.moretto@unimi.it

Maurizio Manno¹, Ivo Iavicoli¹, Maria Luisa Scapellato², Veruscka Leso¹

Significato e ruolo dei valori guida nella valutazione del rischio chimico

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

² UOC di Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

RIASSUNTO. I valori guida sono stati definiti dal Gruppo di lavoro *ad hoc* della S.I.M.L.I.I. come “il valore di un fattore di rischio, precedentemente calcolato o definito a livello ambientale o biologico, con cui confrontare i valori misurati in un singolo o in un gruppo di soggetti esposti al fine di valutarne l'esposizione”. I valori guida possono essere di tre tipi: *valori limite*, *livelli d'azione* e *valori di riferimento*. Essi inoltre possono riferirsi a matrici ambientali o biologiche. La presente relazione ha l'obiettivo, dopo un breve excursus storico, di discutere le metodologie attualmente usate per la definizione dei principali valori guida a livello nazionale ed internazionale, inclusi quelli dell'Unione Europea (OEL). Se ne conclude che un'applicazione corretta dei valori guida costituisce uno strumento irrinunciabile, sia nella valutazione che nella gestione del rischio chimico per i lavoratori esposti ad agenti tossici e/o cancerogeni.

Parole chiave: valori guida, valori limite, valutazione del rischio.

ABSTRACT. RELEVANCE AND ROLE OF GUIDELINE VALUES FOR CHEMICAL RISK ASSESSMENT. *Guideline values have been defined by the ad hoc S.I.M.L.I.I. Working Group as “the level of a risk factor, previously established for an environmental or biological context, to which the levels actually measured for/in the workers should be compared, in order to assess their degree of exposure”. Guideline values include limit values, action levels and reference values, and may refer to an environmental or biological matrix. The present paper aims to discuss the methodologies currently used for the definition of the most relevant guideline and limit values at the national and international level, with a particular attention to those used in the European Union (OEL). It is concluded that a correct use of guideline values represents a fundamental tool for both the assessment and the management of chemical risk in workers exposed to toxic and/or carcinogenic substances.*

Key words: guideline values, limit values, risk assessment.

Introduzione

La valutazione del rischio (VdR) rientra fra i compiti assegnati dal legislatore al Medico Competente. I suoi concetti base sono stati elaborati principalmente in riferimento all'esposizione ad agenti chimici, con la pubblicazione, circa 35 anni fa negli USA da parte del *National Research Council*, del documento “*Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*”, noto anche come “Red book”. Tale modello si articola in quattro fasi: identificazione del pericolo, definizione della relazione dose-risposta, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio. Quest'ultima riguarda anche il confronto dei livelli di esposizione con opportuni “valori guida” predefiniti. Dopo un breve percorso storico, discuteremo ora il contributo che tali valori danno alla VdR chimico occupazionale.

Cenni storici

Sebbene il termine “valore limite di esposizione occupazionale” (*Occupational Exposure Limit - OEL*) sia stato adottato dall'International Labour Organization (ILO) nel 1977, la necessità di avere a disposizione dei parametri quantitativi di valutazione era emersa già in precedenza (Deveau et al. 2015).

Il primo elenco di valori limite ambientali espressi come Concentrazioni Massime Consentite (*Maximum Allowable Concentrations - MAC*) venne emanato negli Stati Uniti a partire dagli anni '40 del Novecento dall'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH, 2017). I Valori Limite di Soglia “*Threshold Limit Values*” (TLVs) furono prodotti dall'ACGIH nel 1969 e, periodicamente aggiornati, sono tuttora diffusamente impiegati per il controllo delle esposizioni professionali a livello mondiale. Negli anni '70 e '80 altri Enti iniziarono ad introdurre i propri valori limite di esposizione occupazionale. Tra questi si annoverano i *Permissible Exposure Limits* (PELs) dell'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) statunitense e i *Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen* (MAK) del *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG, 2016) tedesco. Altre istituzioni seguirono tra cui, negli Stati Uniti, il *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH, 2017) e l'*American Industrial Hygiene Association*, nei Paesi

Bassi il *Dutch Expert Committee on Occupational Standards*, in Giappone la *Japan Society for Occupational Health* e nel Regno Unito l'*Health and Safety Executive*.

A livello europeo, a partire dal 1995, il *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL, 2013) supporta a livello tecnico le proposte regolatorie della Commissione Europea, attraverso la predisposizione di raccomandazioni scientifiche basate sulla valutazione tossicologica delle sostanze chimiche nell'animale e degli effetti sulla salute dei lavoratori.

Il contesto italiano

In Italia i primi valori limite fissati per legge in recepimento di Direttive comunitarie furono quelli di amianto, piombo e rumore (D.Lgs 277/91). Il D.Lgs 81/08, nell'allegato XXXVIII, riportava una lista di 96 agenti chimici per i quali sono indicati valori limite di esposizione professionale, in recepimento delle prime due liste di valori proposti con Direttive Comunitarie. Più recentemente la lista è stata aggiornata con ulteriori 19 sostanze chimiche in recepimento della terza lista proposta a livello comunitario. L'art. 232 del D.Lgs 81/08 ha inoltre stabilito la creazione di un Comitato Consultivo nazionale per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici per gli agenti chimici. È da notare che gli stati membri della UE possono adottare valori anche più restrittivi di quelli proposti a livello comunitario.

Definizione e tipologie di valori guida

In assenza di una definizione concordata a livello internazionale o nazionale, il Gruppo di lavoro permanente *ad hoc* della S.I.M.L.I.I. ha definito "valore guida" come "il valore di un fattore di rischio, precedentemente calcolato o definito a livello ambientale o biologico, con cui confrontare i valori misurati in un singolo soggetto o in un gruppo di soggetti esposti al fine di valutarne l'esposizione". I valori guida possono essere di tre tipi, *valori limite*, *livelli d'azione* e *valori di riferimento*, e riferirsi a matrici ambientali o biologiche. Per i valori di riferimento ambientali rinviamo altrove nella sessione.

Valori limite ambientali

Vi sono essenzialmente due tipologie: *a)* valori limite "indicativi" ottenuti sulla base di valutazioni tossicologiche e sanitarie (*health-based*), come gli IOELV europei, e *b)* valori limite che tengono conto anche di aspetti extrascientifici, quali accettabilità del rischio, fattibilità tecnica, produttività, fattori socioeconomici, ecc. (*risk-based*), come i BOELV europei proposti per i cancerogeni genotossici. I valori limite ambientali indicati a livello internazionale per una stessa sostanza possono differire tra loro anche in misura significativa a causa delle differenze della documentazione e metodologia adottate e della composizione dei comitati tecnico-scientifici coinvolti (*expert judgment*).

È prassi pertanto per i vari comitati definire a priori i criteri di accettabilità ed applicabilità dei propri valori limite mediante adozione di precisi assunti concettuali (*default options*) e opportuni fattori di correzione (*uncer-*

tainty factors) che permettano di superare la mancanza di adeguate informazioni scientifiche nell'estrapolazione dei dati (ad es. tra specie o tra modalità di esposizione diverse, ecc.). L'ECHA, ad esempio, applica nel REACH una metodologia standardizzata e conservativa, con fattori di correzione predefiniti, mentre lo SCOEL effettua una valutazione caso per caso più mirata alle effettive condizioni di esposizione dei lavoratori e utilizza un fattore di incertezza complessivo. Ne consegue che i valori raccomandati da SCOEL sono a volte più elevati ma non per questo meno protettivi di quelli del REACH.

Livello d'azione

Secondo il Gruppo S.I.M.L.I.I. è il livello ambientale o biologico che se superato comporta l'attivazione di interventi correttivi sull'ambiente e/o preventivi sull'individuo. Esso rappresenta in genere una frazione del corrispondente valore limite predefinita in base a criteri quantitativi, ad es. il 10 o il 50 % del valore limite ambientale o biologico corrispondente.

Valori guida biologici

Com'è noto, gli indicatori biologici di esposizione possono integrare, migliorare o sostituire le informazioni fornite dal monitoraggio ambientale, in quanto tengono conto di tutte le possibili vie di assorbimento, dei fattori metabolici individuali e di importanti variabili esterne, come carico di lavoro, coesposizione, uso di DPI, ecc. In molti casi l'uso di valori limite biologici è preferibile a quello dei corrispondenti valori ambientali, purché siano disponibili metodiche validate. I valori limite biologici proposti dagli organismi internazionali (BEIs® dell'ACGIH, BAT del DFG, BLV e BGV dello SCOEL, etc.) sono tuttavia in numero assai inferiore rispetto a quelli ambientali. I valori guida biologici sono di tre tipi, come di seguito indicati.

I **Valori Limite Biologici (VLB)**, o *health-based*, indicano la concentrazione di una sostanza o di suo metabolita che non deve essere superata onde prevenirne gli effetti sulla salute. Sono di due tipi: quelli da utilizzare/interpretare su base individuale e quelli da utilizzare/interpretare come valore medio di un gruppo di lavoratori. I primi derivano da studi che mettono direttamente in relazione gli effetti avversi sui lavoratori con le concentrazioni biologiche della sostanza o dei suoi metaboliti. I secondi, come i BEI (*Biological Exposure Indices*) dell'ACGIH, corrispondono alla concentrazione attesa della sostanza, o di un suo metabolita, in una matrice biologica di lavoratori esposti al valore limite ambientale.

Qualora i dati disponibili non permettano di individuare un VLB, può essere individuato un **Valore Guida Biologico (VGB)** in senso stretto. Questo, detto anche **Benchmark level**, rappresenta la concentrazione biologica della sostanza o di un suo metabolita corrispondente ad un determinato percentile di distribuzione (di solito 95° o 90° percentile) dei dati di una popolazione rappresentativa di soggetti professionalmente esposti in ambienti igienisticamente corretti. Pur non costituendo il VGB un limite vero e proprio, il suo superamento da parte di un gruppo omogeneo di lavoratori esposti può indicare un'esposizione eccessiva e

quindi suggerire ulteriori accertamenti ambientali e/o provvedimenti igienistici e/o un uso di DPI più appropriato.

Infine i **Valori di Riferimento Biologici (VRB)** rappresentano la concentrazione biologica di uno xenobiotico, o di un suo metabolita, in gruppi di popolazione di riferimento, generalmente non professionalmente esposti e selezionati secondo criteri predefiniti. I VRB risentono di tutte le possibili vie di esposizione: ambiente di lavoro, residenza, alimentazione, fumo ed altre abitudini di vita. La Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR) aggiorna periodicamente la sua lista di VRB (www.valoridiriferimento.it).

Valori limite per miscele

Nell'ambito della VdR l'esposizione multipla a sostanze che agiscono con modalità analoghe o diverse possono portare ad additività, sinergismo o antagonismo dell'effetto biologico, rendendo difficile o impossibile la definizione di un valore limite. Quando tuttavia due o più sostanze che agiscono sullo stesso organo/sistema sono presenti contemporaneamente, in mancanza di evidenza contraria gli effetti combinati vengono considerati additivi (ACGIH, 2017).

Un diverso approccio è quello suggerito dall'*International Programme on Chemical Safety* dell'OMS per l'individuazione delle priorità nella gestione del rischio chimico nel caso di co-esposizioni. Il modello propone una valutazione mediante livelli di raffinamento progressivo in rapporto alla complessità della situazione, utilizzando una metodologia predittiva e probabilistica. Si tratta di un approccio gerarchico che coinvolge considerazioni integrate ed iterative di esposizione e di pericolo con livelli di valutazione progressivamente più complessi (Meek et al. 2011).

Valori limite per i cancerogeni

La definizione di valori limite per gli agenti cancerogeni/mutageni è oggetto di vivace discussione, soprattutto sull'extrapolazione del rischio: dalle alte alle basse dosi, dagli studi sull'animale all'uomo, da una via di esposizione a un'altra, ecc. Il punto fondamentale è se sia dimostrabile una soglia per gli effetti cancerogeni e di conseguenza quale calcolo usare per l'extrapolazione. Lo SCOEL da quasi dieci anni adotta una strategia integrata, basata soprattutto sul meccanismo di cancerogenesi oltre che sull'evidenza epidemiologica e sperimentale (Bolt e Huici-Montagud, 2008). In sintesi, per i cancerogeni genotossici senza soglia (gruppi A e B) lo SCOEL effettua una stima quantitativa dell'esposizione corrispondente ai vari livelli di rischio, senza tuttavia raccomandare un valore limite definito. Viceversa per i cancerogeni che hanno un meccanismo d'azione indicativo/suggestivo di una soglia, SCOEL raccomanda un valore limite sulla base del NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*).

Valori guida e sorveglianza sanitaria

L'uso di valori guida ambientali permette di identificare possibili criticità nei cicli produttivi e suggerire l'adozione di misure di prevenzione primaria e secondaria finalizzate a mantenere i livelli di esposizione entro i limiti

stabiliti e gestire eventuali superamenti, sia protratti che temporanei. Il confronto tra i dati ambientali, misurati periodicamente, in occasione di variazioni nel ciclo produttivo o di eventi accidentali, e i valori guida permette di verificare l'appropriatezza delle misure di prevenzione collettiva ed individuale adottate.

In maniera complementare, il monitoraggio biologico consente una valutazione della dose realmente assorbita dal singolo lavoratore o dal gruppo omogeneo di lavoratori. Inoltre permette una caratterizzazione più mirata del rischio che tiene conto delle caratteristiche degli individui esposti, delle condizioni in cui si svolgono specifiche mansioni e dei possibili fattori di ipersuscettibilità individuale o di gruppo (Manno et al. 2010).

Il superamento di un VLB o di un VGB richiede verifiche immediate dei livelli di esposizione ambientale, accertamenti sull'efficacia delle misure di prevenzione e protezione adottate e sulla bontà delle pratiche di lavoro seguite, nonché l'identificazione di possibili effetti precoci. Su base individuale, l'analisi complessiva di tali risultati potrà indirizzare il Medico Competente verso la formulazione, caso per caso, di un giudizio di idoneità alla mansione con limitazioni o prescrizioni o portare ad un temporaneo allontanamento del lavoratore dalla mansione o alla variazione della periodicità della sorveglianza sanitaria. Sul piano collettivo, infine, superamenti confermati dei valori limite ambientali e/o biologici dovranno prevedere un aggiornamento della VdR e del relativo documento, oltre ad eventuali variazioni dell'organizzazione delle attività lavorative con particolare riguardo al numero di lavoratori coinvolti e ai tempi e modalità di esposizione.

Conclusioni

I valori guida, se correttamente utilizzati e interpretati, rappresentano un fondamentale strumento di valutazione del rischio chimico per il Medico Competente. La loro applicazione, non sempre facile, richiede la conoscenza e l'aggiornamento dei principi base di igiene industriale e tossicologia occupazionale. È auspicabile che la S.I.M.L.I.I. e le altre società scientifiche competenti possano, attraverso occasioni come questa, favorire una sempre maggiore diffusione della "cultura" dei valori guida sia ambientali che biologici tra gli operatori, oltre che stimolare una migliore attenzione e continuità da parte del legislatore nel recepimento e applicazione delle direttive europee.

Bibliografia

- ACGIH. 2017 TLV® and BEI®: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2017.
- Bolt H, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. Arch Toxicol 2008; 82: 61-64.
- Deveau M, Chen CP, Johanson G, Krewski D, Maier A, Niven KJ, Ripple S, Schulte PA, Silk J, Urbanus JH, Zalk DM, Niemeier RW. The Global Landscape of Occupational Exposure Limits-Implementation

- of Harmonization Principles to Guide Limit Selection. *Occup Environ Hyg* 2015; 12 Suppl 1: S1 27-44.
- DFG. List of MAK and BAT Values 2016: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report No. 47. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2016.
- Manno M, Viau C, Cocker J, Colosio C, Lowry L, Mutti A, Nordberg M, Wang S. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). *Toxicol Lett.* 2010; 192(1): 3-16.
- Meek ME, Boobies AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011; 60(issue2, suppl. 1): S1-S14.
- NIOSH: Recommended Exposure Limits (RELs). Pocket Guide to Chemical Hazards: Introduction. Available online at: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/pgintrod.html> (Updated 2017).
- SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (Version 7). European Commission - D.G. Employment, Social Affairs and Inclusion. 2013; 1-38.

Corrispondenza: *Maurizio Manno, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy*

Pietro Apostoli, Giuseppe De Palma, Matteo Paganelli

Valori di riferimento: dai valori guida all'esposoma

Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Brescia

RIASSUNTO. La corrispondenza tra diversi biomarcatori e le progressive fasi dell'interazione tra tossici e organismo umano è stata da tempo compiutamente descritta da una mappa concettuale elaborata dal National Research Council americano che disegna un sistema di biomarcatori utili ad orientare decisioni cliniche e preventive in Medicina occupazionale e ambientale. I valori di riferimento, introdotti in chimica clinica e poi passati alla tossicologia occupazionale sono collocabili al primo posto tra i parametri per l'interpretazione di dati tossicologici annoverandosi tra i mezzi di definizione della dose interna in un sistema articolato con livelli d'azione e valori limite. L'esposomica, campo di ricerca recentemente aperto nel contesto delle "omics", a sua volta potrebbe consentire la costruzione di una mappa della totalità delle esposizioni dell'individuo, disegnata da indicatori di dose interna. L'evoluzione omica della ricerca sulle esposizioni segna così un passaggio metodologico. In questo contesto la mappa del National Research Council continua ad essere attuale: l'esposomica può intendersi infatti quale derivazione ed evoluzione del concetto di valori di riferimento-valori guida nello studio di indicatori di dose interna, l'adduttomica quale progresso nello studio di marcatori di dose al bersaglio e di suscettibilità individuale così come l'epigenetica per gli indicatori di effetto precoce.

Parole chiave: biomarcatori, esposizione, medicina occupazionale.

ABSTRACT. REFERENCE VALUES: FROM GUIDANCE VALUES TO THE EXPOSOME. The correspondence between biomarkers and the complex interaction of toxics with the human organism has been fully described years ago by the American National Research Council which developed a precious diagram. This model is still valid in describing the new methodologic agnostic or "omic" approaches to the science of exposure. Reference values and exposome share indeed the search for internal dose biomarkers; adductomics may be seen as an evolution of the target dose markers while epigenetics itself is a new way of exploring the world of early effect biomarkers.

Key words: biomarkers, exposure, occupational medicine.

Introduzione

Il National Research Council ha sviluppato fin dal 1987 una classificazione dei marcatori biologici che disegna un sistema dei valori guida, essenziali per orientare decisioni cliniche e preventive in Medicina del Lavoro (1) (Fig. 1). I marcatori sono schematicamente suddivisi in tre categorie: biomarcatori di esposizione (xenobiotico, suo metabolita o prodotto dell'interazione con molecole target a livello dell'organo bersaglio), di effetto (alterazione biochimica o fisiologica, misurabile e reversibile, a carico dell'organo bersaglio), di suscettibilità (che esprimono un'individuale limitata capacità dell'organismo, acquisita o congenita, nella risposta biologica all'esposizione ad uno specifico xenobiotico).

Tale spettro di indicatori ripercorre il continuum di alterazioni (per la maggior parte degli xenobiotici ancora euristico) che segnano il percorso dall'esposizione ad agenti patogeni esogeni allo sviluppo di alterazioni patologiche. I valori di riferimento, messi a punto negli anni '70 in ambito chimico clinico e fatti propri dalla tossicologia occupazionale solo in anni recenti, si collocano al primo posto. La nuova declinazione omica della scienza delle esposizioni, l'esposomica, può a nostro avviso intendersi quale derivazione ed evoluzione del concetto di valori di riferimento avendo per intendimento quello di costruire una mappa della totalità delle esposizioni dell'individuo, disegnata proprio da indicatori di dose interna.

Esposizione e dose interna: i valori di riferimento

Lo studio delle esposizioni attraverso indicatori di dose interna (xenobiotici o loro metaboliti contenuti nelle matrici biologiche) ha trovato momento fondamentale nell'elaborazione dei valori di riferimento, strumento indispensabile per l'interpretazione delle misure di parametri biologici. I valori di riferimento (VR) hanno rappresentato fin dall'inizio un'inevitabile alternativa ai valori normali: il VR di uno xenobiotico o di un suo metabolita è definito come il valore ricavato dalla elaborazione dei risultati del suo dosaggio in campioni biologici prelevati da una popolazione di riferimento con caratteristiche note; a tale valore ci si "riferisce" per interpretare i risultati delle deter-

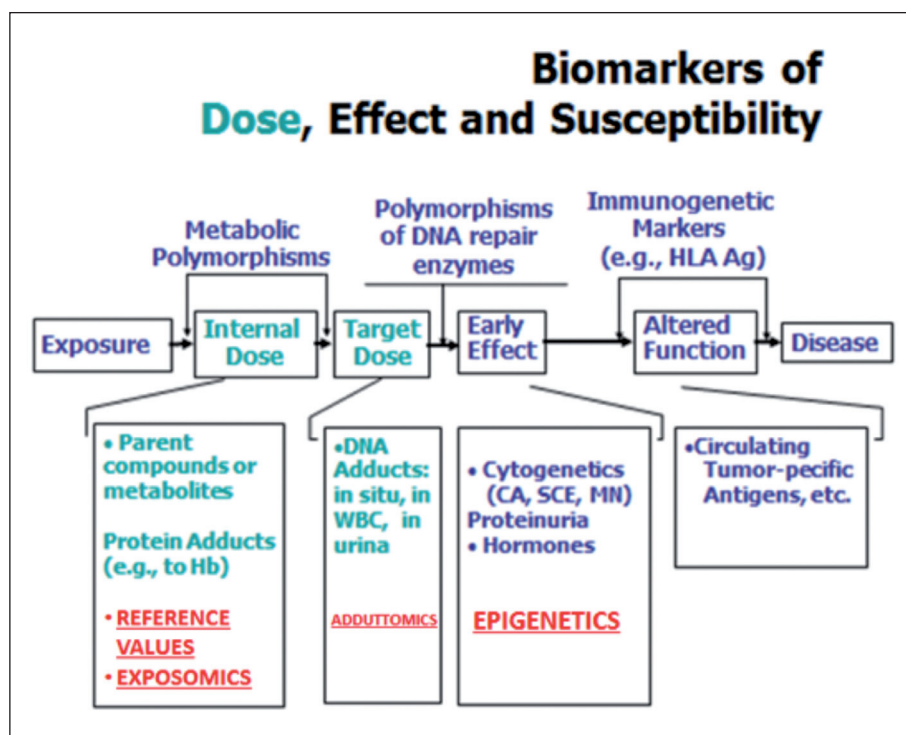


Figura 1. Nello schema (modificato) pubblicato dal National Research Council nel 1987 si illustra la corrispondenza tra biomarcatori e interazione con organismi viventi

minazioni dello stesso analita in individui o gruppi di individui esposti o potenzialmente esposti (2). I VR si sviluppano e vengono formalizzati compiutamente negli anni '70-'80 del secolo scorso in chimica clinica; nelle discipline preventive trovano prime applicazioni in alcune aree tossicologiche, in particolare in tossicologia dei metalli (3). La ricerca nell'ambito della definizione di VR tossicologici ha avuto luogo in modo più sistematico nel nostro Paese ove agli inizi degli anni '90 venne fondata la SIVR, Società Italiana valori di riferimento che ad oggi ha prodotto e aggiornato tre liste di VR per elementi metallici e composti organici-loro metaboliti (4-9).

Solo a fine anni 90 avviene un loro pieno riconoscimento internazionale, in USA (con l'evoluzione dello studio NHANES) (10) e in altri paesi europei, tra cui la Germania (11).

Infine è proprio nel nostro Paese ed in Europa che si arriva alla loro integrazione nel sistema di coordinate definito dei "valori guida" con livelli d'azione e valori limite (5) per poter rispondere al requisito principe del monitoraggio biologico del confronto dei dati incogniti con "opportuni riferimenti" (12). Il fine è quello di avere con immediatezza una duplice informazione sull'esistenza di esposizione a xenobiotici e informazione su indicatori a scavalco tra esposizione, effetto precoce e ipersuscettibilità.

Esposizione e indicatori di dose al bersaglio e di effetto precoce

Gli indicatori di dose al bersaglio sono biomarcatori di dose biologicamente efficace e dovrebbero riflettere un'informazione diversa dagli indicatori di dose interna

indicando la dose vera, cioè la frazione di xenobiotico biologicamente attiva, in grado di interagire con il loro target cellulare o subcellulare. Tra questi un ruolo di rilievo hanno sempre avuto gli addotti agli acidi nucleici ed alle proteine. Dallo studio di questi analiti è possibile ricavare allo stesso tempo informazioni sulla dose interna e sulla suscettibilità dell'individuo ad esempio ad effetti genotossici. L'interpretazione di questi dati è però notevolmente più complessa in quanto presuppone la conoscenza di relazioni dose-risposta/dose-effetto spesso ancora carenti. Anche la misura di tali analiti in laboratorio costituisce una vera e propria sfida: per gli addotti al DNA ad esempio la dimostrazione di uno xenobiotico nella matrice cellulare non necessariamente dimostra il suo legame con l'acido nucleico, ma spesso

la sola associazione. Tra i principali problemi inoltre vi sono la scarsa specificità della maggior parte degli addotti e la variabilità inter-individuale tra i soggetti dovuta sia ai polimorfismi che influenzano il metabolismo di numerose sostanze, sia ad abitudini voluttuarie o a co-esposizioni che possono costituire fattori di confondimento molto difficili da controllare (13).

L'epigenetica (14, 15), studio della modulazione dell'espressione genica (prevalentemente mediante metilazione) in risposta a diverse condizioni ambientali è compiutamente compresa nel modello proposto dal National Research Council (1): essa si può infatti correttamente inquadrare tra i marcatori di effetto precoce.

Esposoma: i valori di riferimento al tempo delle omics?

L'approccio "omico" sposta l'angolo di visuale del metodo scientifico focalizzando la raccolta di dati che successivamente vengono messi statisticamente in relazione tra loro: è l'approccio agnostico o "top-down" (14). Questo metodo applicato alla scienza delle esposizioni ha dato origine alla formulazione dell'esposoma, che consiste nella decodifica delle molteplici esposizioni cui un individuo va incontro dal concepimento in avanti entrando così in rapporto con altri "omics" (trascrittomica, proteomica, epigenomica).

Il termine "esposoma" è stato coniato nel 2005 da Christopher Wild, attuale direttore dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) (15). Lo sviluppo dell'idea di esposoma è nato dall'intento di richiamare l'attenzione della comunità scientifica internazionale sull'importanza dello studio delle esposizioni ambientali ed oc-

cupazionali all'indomani della decodifica del genoma umano enfatizzando il ruolo dello studio dell'esposizione all'interno delle "omics" (16).

Dalla formulazione dell'idea di esposoma, nei primi anni 2000, si avanza oggi verso la sua sempre più ampia formalizzazione mediante studi promossi e condotti da prestigiosi centri di ricerca europei (17-22).

Discussione

Il rapporto tra ricerca dei valori di riferimento degli xenobiotici ed esposoma pare a noi articolato e complesso. È corretto affermare che c'è un'area di sovrapposizione tra i due approcci: la definizione dei valori di riferimento infatti, così come la decodifica dell'esposoma, muove dalla misura della dose interna di tossici cui la popolazione è esposta. Lo studio dei valori di riferimento, inoltre, si può configurare come elemento da cui partire per lo sviluppo dell'esposomica condividendo tra l'altro con essa un approccio di tipo trasversale.

Una volta decodificato l'esposoma infatti sarà teoricamente possibile mettere in relazione diversi livelli di esposizione ad agenti esogeni con l'espressione genica e quindi con la trascrittoma ed il proteoma, passando per l'adduttoma.

Una volta completato in questo modo il corpus esposomico quindi, sarà possibile non solo formulare a partire dall'esposoma valori di riferimento i per tossici e xenobiotici, ma anche conoscere per ciascun livello di dose interna/dose biologicamente efficace i corrispondenti cambiamenti molecolari e cellulari, fino ad eventuali effetti patologici precoci o manifesti, ottenendo una mappa completa dei marcatori che, per una esposizione, portano dagli stadi preclinici alla comparsa di patologia.

Bibliografia

- 1) Biological markers in environmental health research. Committee on Biological Markers of the National Research Council. *Environmental Health Perspectives* 1987; 74: 3-9.
- 2) Sunderman F William. Current concepts of "normal values", "reference values" and "discrimination values" in clinical chemistry. 1975; 1873-1877.
- 3) Vesterberg O, Alessio L, Brune D, Gerhardsson L, Herber R, Kazantzis G, Nordberg GF, Sabbioni E. International project for producing reference values for concentrations of trace elements in human blood and urine—TRACY. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19 Suppl 1: 19-26.
- 4) Apostoli P. Criteria for the definition of reference values for toxic metals. *Science of the total environment* 1992; 120, 1-2: 23-37.
- 5) Apostoli P, Minoia C. I valori di riferimento in medicina occupazionale ed ambientale. *G Ital Med Lav Ergon* 1999; 21(1): 25-39.
- 6) Minoia C, Apostoli P. I valori di riferimento di riferimento: definizioni, criteri metodologici e strategie analitiche. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25(1): 15-21.
- 7) Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(7): 692-7.
- 8) Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petittler C, Queralto JM, Hyltoft Petersen P. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med* 2013 Jan; 51(1): 47-64.
- 9) Aprea, Maria Cristina, et al. La metodologia per la definizione dei Valori di Riferimento Biologici in campo ambientale e occupazionale: il contributo della Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR). *La Medicina del Lavoro* 2017; 108.2: 138-148.
- 10) <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>
- 11) <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-Risks/german-environmental-survey-geres>.
- 12) Berlin A, Yodaiken RE, Logan DC. International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace roles of ambient and biological monitoring, Luxembourg, 8-12 December, 1980. Summary report. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50(2): 197-207.
- 13) Miraglia N, Assennato G, Clonfero E, Fustinoni S, Sannolo N. [Biologically effective dose biomarkers]. *G Ital Med Lav Ergon* 2004 Oct-Dec; 26(4): 298-301.
- 14) Motta V, Bonzini M, Grevendonk L, Iodice S, Bollati V. Epigenetics applied to epidemiology: investigating environmental factors and lifestyle influence on human health. *Med Lav* 2017 Feb 15; 108(1): 10-23.
- 15) Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)*. 2010 Jul; 105(1): 105-12.
- 16) Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2011; 21.1: 5-9.
- 17) Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005; 14.8: 1847-1850.
- 18) Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International journal of epidemiology* 2012; 41.1: 24-32.
- 19) Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. 2005: 1847-1850.
- 20) Paganelli M, De Palma G, Apostoli P. Esposoma: da intuizione a linea di ricerca obbligatoria nelle scienze mediche occupazionali e ambientali. *G Ital Med Lav Ergon* 2017; 34(2): 68-71.
- 21) Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, et al. The exposome in practice: design of the EXPOSOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2016.
- 22) Vrijheid M, Slama R, Robinson O, et al. The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environmental health perspectives* 2014; 122.6: 535-544.

Corrispondenza: Matteo Paganelli, U.O. Medicina del Lavoro, Spedali civili di Brescia, P.zza Spedali Civili 1, 25123 Brescia, Italy, Tel. 0303998517, E-mail: m.paganelli002@unibs.it

Massimo Bovenzi, Marcella Mauro

I valori guida nella valutazione del rischio da vibrazioni meccaniche

Unità Clinica Operativa di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste

RIASSUNTO. In questo studio vengono discussi i valori giornalieri di azione (VA) e i valori limite di esposizione giornaliera (VL) per le vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio e le vibrazioni trasmesse al corpo intero, stabiliti dalla Direttiva EU 2002/44/CE e recepiti dal D.Lgs. 81/2008, ed espressi in termini di valore efficace (r.m.s.) dell'accelerazione ponderata in frequenza normalizzata a 8 ore di lavoro ($A(8)$). I dati della letteratura epidemiologica tendono a supportare il VA $A(8)$ di 2.5 ms^{-2} r.m.s. e il VL $A(8)$ di 5 ms^{-2} r.m.s. per le vibrazioni mano-braccio almeno per la componente vascolare (fenomeno di Raynaud secondario) della sindrome da vibrazioni mano-braccio. Vi è qualche evidenza sperimentale per il VA $A(8)$ di 0.5 ms^{-2} r.m.s. per le vibrazioni al corpo intero, mentre non vi sono elementi di validazione biodinamica o epidemiologica per il VL $A(8)$ di 1.15 ms^{-2} r.m.s., opportunamente abbassato a 1 ms^{-2} r.m.s. nella legislazione italiana.

Parole chiave: valori guida, vibrazioni meccaniche, epidemiologia, biodinamica.

ABSTRACT. GUIDELINES FOR OCCUPATIONAL EXPOSURES TO MECHANICAL VIBRATION. In this study, the daily exposure action values (EAV) and the daily exposure limit values (ELV) for hand-transmitted vibration (HTV) and whole-body vibration (WBV), established by the EU Directive 2002/44/EC and the Italian Decree 81/2008, and expressed in terms of 8-hr frequency weighted r.m.s. acceleration magnitude, are discussed upon consideration of the findings of experimental and epidemiological studies. There is some epidemiological support for the EAV $A(8)$ of 2.5 ms^{-2} r.m.s. and the ELV $A(8)$ of 5 ms^{-2} r.m.s. for HTV, at least for the vascular component (secondary Raynaud's phenomenon) of the hand-arm vibration syndrome. There is some experimental evidence for the EAV $A(8)$ of 0.5 ms^{-2} r.m.s. for WBV, while there is neither biodynamic nor epidemiological validation for the ELV $A(8)$ of 1.15 ms^{-2} r.m.s. for WBV, this latter lowered to 1 ms^{-2} r.m.s. in the Italian legislation.

Key words: exposure values, mechanical vibration, epidemiology, biodynamics.

Introduzione

I valori guida e le disposizioni per la protezione dei lavoratori contro il rischio da vibrazioni meccaniche sono stabiliti dalla Direttiva 2002/44/CE (1), recepita nel nostro Paese dapprima nel D.Lgs. 187/2005 e infine nel D.Lgs. 81/2008 (Titolo VIII, Capo I e III, Allegato XXXV), (2).

La Direttiva EU 2002/44/CE offre due differenti metriche per la valutazione del rischio da vibrazioni meccaniche, entrambe basate sulla misura della magnitudo dell'accelerazione ponderata in frequenza delle vibrazioni (a_w) in funzione della risposta frequenza-dipendente del corpo umano, ovvero nell'intervallo tra 6.3 e 1250 Hz per le vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio (*hand-transmitted vibration*, HTV), e tra 0.5 e 80 Hz per le vibrazioni trasmesse al corpo intero (*whole-body vibration*, WBV). Gli standard ISO 5349-1 (3) e ISO 2631-1 (4) forniscono le caratteristiche dei filtri di ponderazione in frequenza per la misura della quantità a_w per HTV e WBV, rispettivamente.

La prima metrica di valutazione del rischio da vibrazioni meccaniche è rappresentata dal valore efficace (o root-mean-square, r.m.s.) dell'accelerazione ponderata in frequenza normalizzata a un periodo di riferimento di 8 ore di lavoro [$A(8)$], calcolato con il metodo della seconda potenza (*second power time dependency*). La metrica $A(8)$ può essere utilizzata per la valutazione del rischio sia da HTV sia da WBV.

Per HTV, la metrica $A(8)$ è calcolata mediante l'equazione:

$$A(8) = \left(\sum_i a_{hwi}^2 \times \frac{t_{di}}{T_{(8)}} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{ms}^{-2} \text{ r.m.s.}) \quad (\text{Eq. 1})$$

ove t_{di} è il tempo d'uso giornaliero dell'utensile i , $T_{(8)}$ è la durata di riferimento di 8 ore, e a_{hwi} è il valore totale delle accelerazioni r.m.s. ponderate in frequenza dell'utensile i ovvero la radice quadrata della somma dei quadrati delle accelerazioni r.m.s. ponderate in frequenza lungo i tre assi ortogonali di misura x , y , z [$a_{hwi} = (a_{hw x}^2 + a_{hw y}^2 + a_{hw z}^2)^{1/2}$].

Per WBV, la metrica $A(8)$ è calcolata mediante l'equazione:

$$A(8)_{\max} = \left(\sum_i a_{wi(\max)}^2 \times \frac{t_{di}}{T_{(8)}} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (ms^{-2} \text{ r.m.s.}) \quad (Eq. 2)$$

ove t_{di} è il tempo di esposizione giornaliero alle vibrazioni della macchina/veicolo i , $T_{(8)}$ è la durata di riferimento di 8 ore, e $a_{wi(\max)}$ è il valore più elevato delle accelerazioni r.m.s. ponderate in frequenza della macchina/veicolo i rilevate sui tre assi ortogonali x , y , z ($1.4a_{wx}$, $1.4a_{wy}$, a_{wz} , per un lavoratore seduto o in piedi).

Nel caso di esposizione a vibrazioni impulsive o a transienti vibratori al corpo intero (WBV), la Direttiva EU consente l'uso di un metodo di valutazione addizionale, definito metodo della quarta potenza (*fourth power time dependency*) in quanto la sperimentazione biodinamica di laboratorio sembra indicare che il metodo della seconda potenza tende a sottostimare gli effetti sulla salute causati dall'esposizione a vibrazioni con componenti impulsive. Qualora le WBV contengano transienti o shock, la Direttiva EU suggerisce l'uso di una seconda metrica definita Valore della Dose di Vibrazioni (VDV), calcolata con la seguente equazione:

$$VDV_{\max} = \left[\int_{t=0}^{t=T} a_{w(\max)}^4(t) dt \right]^{\frac{1}{4}} \quad (ms^{-1.75}) \quad (Eq. 3)$$

ove $a_{w(\max)}(t)$ è l'accelerazione istantanea ponderata in frequenza misurata lungo l'asse dominante e T è il tempo di misura.

La Direttiva EU ha stabilito *valori giornalieri di azione* e *valori limite giornalieri di esposizione* sia per HTV sia per WBV. Per valori d'azione si intende quei valori di $A(8)$ o VDV al superamento dei quali il datore di lavoro deve implementare azioni amministrative, tecniche e sanitarie volte a salvaguardare lo stato di salute dei lavoratori. Per valori limite giornalieri di esposizione si intendono quei valori di $A(8)$ o VDV che non devono mai essere superati in quanto le indagini biodinamiche e gli studi epidemiologici hanno rilevato un'elevata probabilità di danni alla salute nei lavoratori esposti.

La quasi totalità dei Paesi Europei, Italia inclusa, ha adottato $A(8)$ come metrica di preferenza per la valutazione del rischio da WBV.

I valori guida per le vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio

La Direttiva dell'Unione Europea sulle vibrazioni e il D.Lgs. 81/2008 definiscono le vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio come “*le vibrazioni meccaniche che, se trasmesse al sistema mano-braccio nell'uomo, comportano un rischio per la salute e la sicurezza dei lavoratori, in particolare disturbi vascolari, osteoarticolari, neurologici o muscolari*” (1, 2). Si assume, pertanto, che l'esposizione occupazionale a HTV possa causare danni a tutte le strutture anatomiche degli arti superiori. Nella legislazione del nostro paese, tale asserzione trova riscontro sia nel D.M. dd. 10.06. 2014 che riporta l'aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia e nel quale le patologie da HTV sono inserite nella lista I, ovvero la lista contenente le malattie la cui origine lavorativa è considerata di elevata probabilità, sia nel D.M. dd. 09.04.2008 che riporta l'elenco delle malattie professionali indennizzabili e tra quelle causate da HTV sono incluse la sindrome di Raynaud secondaria, le osteoartropatie degli arti superiori (polso, gomito, spalla) e le neuropatie periferiche dei nervi mediano e ulnare. Le lavorazioni imputate sono quelle svolte in modo non occasionale, che comportano l'impiego di utensili, attrezzature, macchine ed apparecchi che trasmettono vibrazioni al sistema mano-braccio.

Nella Direttiva EU e nel D.Lgs. 81/2008 il valore giornaliero di azione e il valore limite giornaliero di esposizione sono espressi con la metrica $A(8)$ calcolata con (Eq. 1), e sono fissati, rispettivamente, a 2.5 e 5 ms^{-2} r.m.s. (Tabella I). Il Testo Unico 81/2008, ma non la Direttiva EU, ha inoltre previsto un valore di esposizione per brevi periodi alle vibrazioni mano-braccio pari a 20 ms^{-2} r.m.s. allo scopo di evitare l'occorrenza di possibili effetti acuti o di rischi indiretti di infortunio derivanti dall'esposizione a vibrazioni di elevata ampiezza.

Esiste un certo grado di validazione epidemiologica, pur con limitazioni, per i valori guida stabiliti dalla Direttiva EU per le vibrazioni mano-braccio come suggerito dai risultati di studi epidemiologici trasversali e di coorte retrospettivi e prospettici (5, 6). Tali studi epidemiologici formano la base materiale della relazione esposizione-risposta proposta nell'Appendice C allo standard ISO 5349-1 (3).

Tabella I. Valore giornaliero di azione e valore limite giornaliero di esposizione per le vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio (hand-transmitted vibration, HTV) e per le vibrazioni trasmesse al corpo intero (whole-body vibration, WBV), espressi in termini di accelerazione r.m.s. ponderata in frequenza normalizzata a un periodo di riferimento di 8 ore, $A(8)$, e di Valore di Dose delle Vibrazioni (VDV) secondo la Direttiva EU 2002/44/CE e il D.Lgs. 81/2008

Valori guida	HTV	WBV
Valore giornaliero di azione	$A(8) = 2.5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$	$A(8)_{\max} = 0.5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$ $VDV_{\max} = 9.1 \text{ ms}^{-1.75}$
Valore limite giornaliero di esposizione	$A(8) = 5.0 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$	$A(8)_{\max} = 1.15 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$ $= 1 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s. (Italia)}$ $VDV_{\max} = 21 \text{ ms}^{-1.75}$
Esposizione per un breve periodo	$20 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s. (Italia)}$	$1.5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s. (Italia)}$

Sebbene la relazione esposizione-risposta dell'ISO venga dichiarata applicabile a tutti gli effetti avversi provocati da HTV, in realtà tale relazione è limitata all'occorrenza del fenomeno di Raynaud ("dito bianco" o *vibration-induced white finger*, VWF, secondo la terminologia usata nei Paesi anglosassoni), in quanto la variabile "risposta" è definita come "la probabilità di insorgenza di VWF nel 10% dei soggetti di una popolazione esposta a vibrazioni mano-braccio". La relazione esposizione-risposta suggerita dall'ISO 5349-1 è definita dalla seguente equazione:

$$D_y = 31.8 A(8)^{-1.06}$$

ovvero la probabilità di insorgenza del fenomeno di Raynaud (VWF) nel 10% di una popolazione di lavoratori esposti a HTV è funzione del valore di $A(8)$ in ms^{-2} r.m.s. e della durata media dell'esposizione nel gruppo di lavoratori indagati (D_y in anni).

Qualora si utilizzasse la relazione esposizione-risposta dell'ISO 5349-1 per predire la durata di esposizione necessaria per l'occorrenza di VWF nel 10% dei lavoratori esposti ai valori guida EU, ne risulterebbero 12 anni per l'esposizione al valore di azione e 5.8 anni per l'esposizione al valore limite giornaliero.

La relazione esposizione-risposta dell'ISO 5349-1 e i risultati degli studi epidemiologici suggeriscono, pertanto, che i valori guida stabiliti dalla Direttiva EU per HTV non rappresentano valori di sicurezza o comunque protettivi per la salute dei lavoratori in quanto l'esposizione al valore giornaliero di azione è comunque associata all'occorrenza di angiopatia da vibranti dopo alcuni anni di esposizione.

I valori guida per le vibrazioni trasmesse al corpo intero

La Direttiva EU sulle vibrazioni meccaniche (1) e il D.Lgs. 81/2008 (2) definiscono le vibrazioni trasmesse al corpo intero come "le vibrazioni meccaniche che, se trasmesse al corpo intero, comportano rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori, in particolare lombalgie e traumi del rachide". Questa definizione è più restrittiva di quella adottata per le vibrazioni mano-braccio, in quanto il solo rachide lombare viene individuato quale possibile struttura bersaglio dell'azione lesiva delle vibrazioni trasmesse al corpo intero. Revisioni della letteratura e studi meta-analitici concordano nell'attribuire una forte evidenza epidemiologica all'associazione tra patologie del rachide lombare (lombalgia, sciatica, discopatie e ernie di-

scali lombari) ed esposizione professionale a vibrazioni trasmesse al corpo intero (5, 7).

Nella legislazione del nostro Paese, l'ernia discale lombare è riconosciuta come malattia professionale per lavorazioni svolte in modo non occasionale con macchine che espongono a vibrazioni trasmesse al corpo intero, quali macchine movimentazione materiali vari, trattori, gru portuali, carrelli sollevatori (muletto), trattori, mietitrebbia, vendemmiatrici semoventi, imbarcazioni per pesca professionale costiera e d'altura.

Nell'appendice B allo standard ISO 2631-1 (4) viene offerto un primo tentativo di definire zone di cautela per la salute (*health guidance caution zones*) nei lavoratori esposti a WBV. La Tabella II riporta i valori di $A(8)$ e VDV associati a livelli di rischio basso (effetti non documentati), moderato (effetti possibili) e elevato (effetti probabili) per disturbi/lesioni al rachide lombare secondo lo standard ISO 2631-1. I valori guida ISO derivano principalmente da studi sperimentali di biomeccanica eseguiti in laboratorio e nello stesso standard è posta l'avvertenza che non sono disponibili sufficienti studi epidemiologici per definire quantitativamente una relazione esposizione-risposta e per stimare la probabilità di effetti avversi da vibrazioni trasmesse al corpo intero.

Nonostante queste limitazioni, la Direttiva EU ha stabilito i valori di azione e i valori limite di esposizione per WBV riportati nella Tabella I ed espressi in termini di $A(8)_{\text{max}}$ e VDV_{max} calcolati con (Eq. 2) e (Eq. 3), rispettivamente. Dal confronto con i valori guida suggeriti dall'ISO 2631-1, si nota che i valori di esposizione della Direttiva EU sono decisamente più elevati, in particolare per quanto riguarda i valori limite giornalieri di esposizione. Laddove i valori di azione EU (0.5 ms^{-2} r.m.s. per $A(8)_{\text{max}}$; $9.1 \text{ ms}^{-1.75}$ per VDV_{max}) sono parzialmente giustificati da evidenze biodinamiche e non si discostano molto dai valori guida ISO per un rischio basso (0.45 ms^{-2} r.m.s. per $A(8)$; $8.5 \text{ ms}^{-1.75}$ per VDV), i valori limite EU (1.15 ms^{-2} r.m.s. per $A(8)_{\text{max}}$; $21 \text{ ms}^{-1.75}$ per VDV_{max}) rappresentano livelli di esposizione eccessivamente elevati e non supportati da evidenza sperimentali o epidemiologiche ma imposti da alcune delegazioni degli Stati Membri EU ben consapevoli che le associazioni imprenditoriali nazionali non sarebbero state in grado di garantire il rispetto di limiti di esposizione più contenuti. Nella medesima direzione va interpretata la disposizione EU di calcolare $A(8)_{\text{max}}$ e VDV_{max} per WBV sulla base dell'accelerazione misurata lungo l'asse dominante e non come somma vettoriale triassiale analogamente alle vibrazioni mano-braccio (cfr. Eq. 1 vs Eq. 2 e 3) in quanto ne risulterebbe un aumento dei valori di $A(8)$ e

Tabella II. Zone di cautela per la salute (*health guidance caution zones*) nei lavoratori esposti a vibrazioni trasmesse al corpo intero secondo lo standard ISO 2631-1, Appendice B (1997)

Effetti avversi	Rischio	ISO 2631-1	
		$A(8)$ (ms^{-2} r.m.s.)	VDV ($\text{ms}^{-1.75}$)
Effetti non documentati	Basso	< 0.45	< 8.5
Effetti possibili	Moderato	0.45 - 0.90	8.5 - 17
Effetti probabili	Elevato	> 0.90	> 17

VDV per l'esposizione alle vibrazioni generate dalla maggior parte delle macchine industriali o agricole con l'eccezione, forse, dei veicoli di pubblica utilità. Anche la decisione della quasi totalità dei Paesi EU di adottare $A(8)_{\max}$ come metrica preferenziale per la valutazione del rischio da WBV ha una motivazione di convenienza: a parità di macchina/veicolo, condizioni operative di guida e magnitudo dell'accelerazione istantanea delle vibrazioni con componenti impulsive, la misura di $VDV_{\max}$ più facilmente di $A(8)_{\max}$ tende ad avvicinarsi o superare il valore giornaliero di azione oltre il quale scatta l'obbligo della sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti.

Pur avendo il nostro Paese scelto $A(8)_{\max}$ come metrica per la valutazione del rischio da WBV, tuttavia il valore limite giornaliero di esposizione è stato abbassato a un più ragionevole $1 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$ e in analogia con quanto stabilito per le vibrazioni mano-braccio è stato previsto un valore di esposizione per brevi periodi alle vibrazioni al corpo intero pari a $1.5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$ (Tabella I).

Conclusioni

Dalla disamina dei valori guida per la valutazione del rischio occupazionale da vibrazioni meccaniche stabiliti dalla Direttiva EU 2002/44/CE e dal Testo Unico D.Lgs. 81/2008, si possono trarre le seguenti conclusioni:

- Vi sono elementi di validazione epidemiologica per i valori guida nella valutazione del rischio da vibrazioni trasmesse al sistema mano-braccio (valore giornaliero di azione $A(8)$: $2.5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$; valore limite giornaliero di esposizione $A(8)$: $5 \text{ ms}^{-2} \text{ r.m.s.}$) almeno per quanto riguarda la componente vascolare (fenomeno di Raynaud secondario) della sindrome da vibrazioni mano-braccio;
- I valori guida per la valutazione del rischio da vibrazioni trasmesse al corpo intero non sono epidemiologicamente validati;

- Gli studi sperimentali di biodinamica forniscono qualche supporto ai valori di azione ma non ai valori limite di esposizione a vibrazioni trasmesse al corpo intero;
- I valori guida della Direttiva EU e del D.Lgs. 81/2008 non rappresentano valori di sicurezza per la salute dei lavoratori in quanto gli studi epidemiologici hanno evidenziato l'occorrenza di patologie vibrazioni-correlate per esposizioni inferiori ai valori giornalieri di azione.

Bibliografia

- 1) Direttiva 2002/44/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 giugno 2002 sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (vibrazioni) (sedicesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE). Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee L 177/13, 6.7.2002.
- 2) Decreto Legislativo 9 Aprile 2008, n. 81 e Decreto legislativo 3 agosto 2009, n. 196. Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Suppl. Ordinario n. 108 e Gazzetta Ufficiale n. 180 del 5 agosto 2009 - Suppl. Ordinario n. 142/L.
- 3) International Organization for Standardization. Mechanical vibration - Measurement and the evaluation of human exposure to hand-transmitted vibration. Part 1: General requirements. Geneva: ISO 5349-1, 2001.
- 4) International Organization for Standardization. Mechanical vibration and shock - Evaluation of human exposure to whole-body vibration. Part 1: General requirements. Geneva: ISO 2631-1, 1997.
- 5) European Committee for Standardization. Mechanical vibration - Guide to the health effects of vibration on the human body. CEN Report 12349. CEN, Brussels, 1996.
- 6) Bovenzi M. Exposure-response relationship in the hand-arm vibration syndrome: an overview of current epidemiology research. Int Arch Occup Environ Health 1998; 71: 509-19.
- 7) Bovenzi M, Hulshof CTJ. An updated review of epidemiologic studies on the relationship between exposure to whole-body vibration and low back pain. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 351-65.

Corrispondenza: Massimo Bovenzi, Professore Ordinario, Unità Clinica Operativa di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Via della Pietà 2/2, 34129 Trieste, Italy, E-mail: bovenzi@units.it

SESSIONE PLENARIA II
Allergie e lavoro

Enrico Maggi

Meccanismi immunologici delle malattie allergiche

Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

RIASSUNTO. Negli ultimi anni vi è stato uno straordinario sviluppo nella comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie allergiche respiratorie con importanti ricadute cliniche. Dagli anni '90 è accettato il concetto che i linfociti Th2 sono i principali attori della flogosi allergica, in quanto producono citochine di tipo 2, rispondono agli allergeni ed richiamano mastociti, eosinofili e linfociti B produttori IgE che mantengono la flogosi. Recentemente sono state identificate anche cellule dell'immunità innata (ILC2) che localmente amplificano la flogosi allergica. Nella fase di cronicizzazione entrano in gioco molti meccanismi che localmente indirizzano la risposta T verso endotipi "Th2 high" (ILC2/Th2) o "Th2 low" (ILC3/Th17) con prevalenza nel BAL, rispettivamente, di eosinofili o neutrofili. Questa duplice risposta è dovuta alla plasticità dei linfociti T effettori modulabili da segnali microambientali. La definizione dei nuovi endotipi rilevabili con biomarkers selettivi e curabili con farmaci biologici mirati aprirà l'era della medicina personalizzata per questa patologia.

Parole chiave: infiammazione, linfociti T, asma.

ABSTRACT. In the last decades the knowledge on pathogenetic mechanisms of allergic diseases extraordinarily improved with relevant clinical outputs. From the '90s we know that Th2 cells are essential for allergic inflammation, since they produce type 2 cytokines, recognise allergens, induce IgE switch on B cells and recruit mast cells and eosinophils into tissues for maintaining the flogosis. Recently a new subset of innate immunity (ILC2) have been shown to amplify the allergic inflammation. The chronicity of respiratory allergy is characterised by tissue signals which address T cell to a "Th2 high"- (ILC2/Th2 responses) or a "Th2 low" (ILC3/Th17 responses) endotype, with a BAL prevalence of eosinophils or neutrophils, respectively. This double response is essentially due to T effector cell plasticity, modulated by microenvironmental signals. The discovery of new endotypes, diagnosed by selective biomarkers and cured by biological agents, will open the era of personalised medicine also for respiratory allergic disorders.

Key words: inflammation, T lymphocytes, asthma.

Premessa

Le malattie allergiche respiratorie costituiscono un gruppo di patologie ad alto impatto socio-economico. La prevalenza di tali patologie è infatti in costante crescita nei paesi sviluppati. Studi epidemiologici indicano che la prevalenza della oculo-rinite allergica sia più che raddoppiata negli ultimi 20 anni nei paesi europei sia nei pazienti pediatrici che adulti. Analoghi incrementi sono stati segnalati per l'asma allergico e la Dermatite atopica. Circa il 5-10% dei soggetti affetti da asma bronchiale (AB) presenta una forma severa di malattia. Infine la mortalità per malattie allergiche come l'asma, è in aumento (range 3.08-8,43/100.000/anno malati secondo la WHO). L'aumentata morbidità ha ripercussioni in termini di farmaco-economia in quanto i costi per visite mediche, consumo di farmaci, giorni lavorativi persi e ospedalizzazione risultano molto elevati (1).

È proprio nell'ambito delle allergopatie respiratorie che negli ultimi anni vi è stato uno straordinario progresso nella comprensione degli aspetti patogenetici con importanti ricadute cliniche. Ricordiamo che dagli anni '90 nell'ambito della risposte cellule adattive sono state definite due sottopopolazioni T che mediano quadri fenotipici diversi ed in parte complementari: i linfociti Th2 sono capaci di produrre IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, rispondono ad allergeni ed antigeni parassitari ed inducono una flogosi cronica sostenuta da mastociti, eosinofili e linfociti B produttori IgE. I linfociti Th1 producono IL-2 e IFN- γ rispondono a batteri e virus intracellulari, attivano i macrofagi e sviluppano prevalentemente risposte di tipo citolitico con formazione di granulomi per la rapida eliminazione dell'agente patogeno. È stato anche dimostrato che citochine del microambiente inducono la differenziazione delle cellule T naive in cellule effettrici. La IL-12 prodotta dalle cellule presentanti l'antigene favorisce la differenziazione dei linfociti Th1, mentre la IL-4 o le citochine prodotte da molte cellule tissutali attivate (IL-25, IL-33, TSLP ecc) determina la differenziazione delle cellule in senso Th2 (2).

Prenderemo in considerazione gli aspetti patogenetici delle malattie allergiche, i fattori genetici e ambientali, la fase di sensibilizzazione agli allergeni e i successivi meccanismi effettori che portano alla flogosi allergica e alla sua cronicizzazione.

Genetica ed epigenetica contribuiscono allo sviluppo del fenotipo allergico

La risposta IgE nell'uomo coinvolge sia geni che controllano direttamente o indirettamente il locus IgE sia quelli che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I/II che consente l'interazione delle cellule T e B nella risposta specifica agli allergeni. I maggiori geni candidati legati all'iperespressione delle IgE sono localizzati nel braccio corto del cromosoma 5 (regione 5q23-35 che include fra gli altri i geni di tutte le citochine di tipo 2 come IL-4, IL-5 e IL-13), cromosoma 6 (geni di istocompatibilità HLA di classe II e delle molecole di trasporto di peptidi TAP1 e TAP2), cromosoma 11 (regione 11q13, che codifica per la catena β del Fc ϵ RI), cromosoma 12 (geni del IFN- γ e STAT6 per le risposte Th2), e cromosoma 16 (regione 16q11-12 geni della catena α del IL-4R). Sono stati infine definiti numerosi polimorfismi associati ai geni candidati per le malattie allergiche respiratorie che variano anche in base a diversità razziali (3).

Si ritiene che l'interazione geni-ambiente influenzi lo sviluppo delle malattie allergiche e che i cambiamenti nello stile di vita degli ultimi 20-30 anni siano responsabili dell'aumentata prevalenza di questa patologia nei paesi sviluppati. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la riduzione delle esposizioni o del tipo di patogeni durante i primi anni di vita rappresenta un fattore critico per l'insorgenza della patologia IgE-mediata. L'"Ipotesi Igienica" che è stata proposta per spiegare l'aumento delle patologie allergiche, prevede che nei primi mesi di vita si verifichi un mancato viraggio delle risposte immunologiche (solitamente di tipo Th2) verso un profilo più protettivo di tipo Th1 dovuto alla riduzione dell'insulto microbico e delle citochine come IL-12 e IFN- α che favoriscono lo sviluppo delle risposte Th1. La mancata deviazione immune (Th2 verso Th1) è favorita anche dall'uso di vaccini, antibiotici, cibi crio-conservati, ridotta promiscuità, maggiore igiene ambientale, tutti fattori che rallentano o impediscono l'incontro con i patogeni (4).

L'importanza della ridotta attività delle cellule T regolatorie (teoria della ridotta immunoregolazione) è stata enfatizzata di recente per spiegare l'Ipotesi Igienica. Essa si basa sul riscontro di una ridotta prevalenza delle malattie allergiche nelle regioni con diffuse infestazioni da elminti che inducono risposte Th2, sull'aumento nei paesi sviluppati di patologie associate ad una risposta di tipo Th1 (Diabete di tipo I e Malattia di Crohn) e sulla capacità da parte di stimoli microbici di indurre elevati livelli di citochine regolatorie. Più recenti evidenze hanno rafforzato tuttavia l'ipotesi della mancata immunodeviazione in senso Th1. Lo studio ALEX, ad esempio, ha dimostrato come bambini che vivono in ambiente rurale/contadino mostrano minore capacità a sviluppare sensibilizzazioni per allergeni e asma rispetto a coetanei viventi nello stesso contesto socio-culturale, ma in condizioni igieniche maggiori. La differenza è dovuta al contatto nei primi anni di vita con ambiente poco igienico (animali da cortile e loro derivati) e dal consumo di latte non pastorizzato, entrambe contaminati dai prodotti batterici in grado di attivare i re-

cettori Toll-Like (TLR) delle cellule dendritiche (DC) con produzione di IL-12. Molti ligandi di TLR sia batterici che virali inducono la maturazione delle DC con produzione di citochine pro-Th1. Attualmente si ritiene che molti fattori epigenetici (patogeni, allergeni, igiene ambientale, alcuni alimenti ecc) siano in grado di indurre sia la ridotta immunodeviazione Th2-Th1 che la scarsa regolazione da parte delle cellule Treg e che entrambe i meccanismi possano spiegare l'Ipotesi Igienica (5).

Aspetti patogenetici della flogosi allergica respiratoria

Le fasi delle flogosi allergica respiratoria sono tre: la sensibilizzazione verso l'allergene, la risposta immediata dovuta a liberazione di mediatori e l'amplificazione/mantenimento della flogosi allergica con i suoi meccanismi di cronicizzazione.

Nella fase di sensibilizzazione nei soggetti che presentano una predisposizione genetica alle malattie IgE-mediate, il primo contatto con l'allergene induce lo sviluppo di un numero limitato di linfociti Th2 i quali attraverso la produzione di IL-4 e IL-13 favoriscono la produzione di anticorpi IgE da parte di linfociti B specifici per l'allergene. Le IgE si legano al recettore ad alta affinità (Fc ϵ RI) presente sulla membrana di mastociti e basofili (6).

Durante la fase della risposta immediata, gli allergeni, passati attraverso l'epitelio della mucosa bronchiale, si legano alle IgE fissate sui mastociti presenti nella sottomucosa. Questo fa liberare i mediatori preformati (istamina, chinine, ecc) nei granuli e induce la neoproduzione di eucosanoidi (leucotrieni, prostaglandine e trombossani), tutti responsabili delle alterazioni fisiopatologiche e quindi dei sintomi. Fra i mediatori preformati vi sono le citochine rilasciate dai mastociti e dai basofili quali la IL-4, IL-5, GM-CSF e TNF- α , capaci di indurre la crescita, la differenziazione e l'attivazione di cellule coinvolte nella flogosi allergica, anche nelle fasi più avanzate di cronicizzazione. Va sottolineato il leucotriene (LT)B₄ ed il "Platelet activating factor" (PAF), sono dotati di una cospicua attività chemiotattica. I cistenil-leucotrieni (cys-LTs) (LTC₄, LTD₄ e LTE₄) sono coinvolti in alcuni meccanismi della flogosi allergica quali: la secrezione di muco, il trasporto mucociliare, l'aumento della permeabilità vascolare e la formazione dell'edema della parete bronchiale, la contrazione e la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce, il rilascio di tachichinine dalle fibre nervose sensoriali C, l'incremento della chemiotassi e della sopravvivenza degli eosinofili, la riduzione dell'apoptosi anche dei linfociti T con conseguente produzione di citochine e chemochine attive sugli stessi eosinofili (IL-5, RANTES, eotassina) (6).

La terza fase o di mantenimento della flogosi allergica è caratterizzata da un incremento della risposta Th2 (indotta dall'allergene presentato dalle DC della sottomucosa) e dei suoi meccanismi effettori. Esiste un consenso unanime che molteplici vie controllate dal network di citochine Th2, come la IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, sono responsabili dell'induzione e mantenimento della infiammazione allergica. La citochina IL-13 è un potente induttore di citochine flogistiche, dell'iperplasia delle cellule

mucipare, della AHR e della fibrosi delle vie aeree. La IL-5 rappresenta il maggiore fattore chemiotattico per i precursori eosinofili, che favorisce la loro amplificazione e sopravvivenza nel tessuto flogistico, mentre la IL-3 e IL-4 sono entrambe coinvolte nel richiamo e sopravvivenza dei mastociti. La IL-9, infine, è una citochina rilevante nel danno tissutale e quindi coinvolta nel mantenimento della flogosi bronchiale. Recentemente la linfopoietina timica stromale -TLSP-, la IL-25 e la IL-33, prodotte dalle cellule epiteliali e DC, costituiscono importanti segnali amplificanti le risposte Th2. È stato dimostrato che anche le citochine di tipo 2 prodotte da eosinofili circolanti e mastociti sono responsabili dell'amplificazione della risposta Th2.

Recentemente è stata identificata una nuova popolazione di cellule tissutali in grado di ampliare la flogosi allergica: le cellule linfoidi innate (Innate lymphoid cells, ILC). Si tratta di cellule prive di recettori per l'antigene, coinvolte nella difesa verso patogeni che si differenziano in tre gruppi di cellule capaci di esprimere gli stessi recettori e di produrre le stesse citochine delle cellule effettrici Th1, Th2, Th17: da qui la denominazione di ILC1 (produttori IFN-gamma e IL-2), ILC2 (produttori IL-5 e IL-13), ILC3 (produttori IL-17 e IL-22). Le ILC2 tissutali sono stimulate da citochine prodotte dagli epitelii (IL-25, IL-33 e TSLP) e producono IL-5 e IL-13 (meno IL-4) amplificando le risposte Th2 a livello locale (richiamo di mastociti e eosinofili, attivazione di cellule Th2, induzione di produzione di IgE da parte di cellule B) (7, 8).

Il mantenimento della flogosi è dovuto a fenomeni di chemiotassi di cellule circolanti ed alla loro continua attivazione nella sede della flogosi. La migrazione degli eosinofili verso la mucosa è favorito dalla IL-5, PAF e GM-CSF. Gli eosinofili possono danneggiare la mucosa del tratto respiratorio mediante il rilascio di proteine basiche, di radicali liberi dell'ossigeno e di mediatori lipidici. Anche altre chemochine come MCP-1, MCP-3, RANTES, Eotassina sono chemiotattiche per gli eosinofili (6).

La fase di mantenimento/cronicizzazione della flogosi allergica

L'esposizione cronica all'allergene ed il mantenimento di una flogosi "minima" a livello bronchiale favoriscono i fenomeni di cronicizzazione e di rimodellamento tissutale delle vie aeree. L'iperproduzione locale di IL-4 secreta da linfociti Th2, mastociti e eosinofili e di TGF- β da parte di macrofagi e delle DC costituiscono il primo segnale per i fibroblasti e per la loro attivazione. Anche i LTs svolgono un ruolo nel rimodellamento delle strutture bronchiali in quanto possono indurre la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce e la sintesi di collagene con conseguente ispessimento della membrana basale. Essi sono attivi anche sulle cellule epiteliali e le cellule mucipare (6).

Di recente è stato dimostrato che anche le risposte Th17 sono coinvolte nella cronicizzazione della flogosi allergica. Si tratta di una sottopopolazione di cellule T appartenente ad un "lineage" diverso dai Th1 e Th2, coinvolta nelle alterazioni della flogosi cronica associata a leucociti neutrofili. I linfociti Th17 si caratterizzano per la produzione delle due isoforme IL-17A e IL-17F oltre che della IL-22,

IL-6 e TNF- α . Le isoforme IL-17A/F agendo su recettori specifici (IL-17RA e IL-17RC) espressi diffusamente su molti tipi cellulari promuovono il rilascio di numerose citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL6, G-CSF, IL-1 β) e soprattutto chemochine (CXCL1, CXCL8, CCL4, ecc) che favoriscono l'afflusso di granulociti e aumentano la granulopoiesi in situ. Le cellule Th17 mancano dei fattori trascrizionali tipici delle cellule Th1 e Th2 (tBet e GATA3), mentre attivano STAT3 e ROR γ t come "main regulator" della loro differenziazione. È stato anche dimostrato che i linfociti Th17 vengono reclutati nella cute e nelle mucose in quanto esprimono recettori chemochinici (CCR4 e CCR6) da parte di CCL17 e CCL20. Lo sviluppo dei Th17 da cellule T naive può essere indotto dalla IL-1 β in sinergia con la IL-23. È da notare che anche il TGF- β può essere coinvolta nello sviluppo di Th17, così come di cellule Treg. Nell'uomo è stato anche dimostrato che cloni Th17 sono poco sensibili alle cellule Treg CD4+CD25^{high}Foxp3⁺. I linfociti Th17 hanno specificità per antigeni fungini o alcuni patogeni extracellulari svolgono un loro ruolo selettivo nel mantenimento dell'infiammazione come dimostrato in varie patologie soprattutto infezioni, malattie autoimmuni e tumori. Da notare che le ILC3 presentano caratteristiche analoghe alle cellule Th17 e contribuiscono con queste a mantenere la flogosi prevalentemente di tipo neutrofilico (9).

Per quanto attiene alle malattie allergiche respiratorie è stato osservato che la IL-17 è aumentata nel tessuto polmonare, nell'escreato indotto, nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) e nel siero dopo stimolo allergenico specie nelle forme severe di asma. Inoltre è stato dimostrato che la broncoreattività aspecifica correla con i livelli di IL-17A nel BAL ed sono stati identificati polimorfismi della IL-17 correlati con lo sviluppo di asma o rinite cronica. Nei modelli animali di asma la somministrazione di IL-17 provoca infiltrazione di neutrofili nel polmone, mentre i topi KO per i recettori della IL-17 presentano una riduzione sia dell'infiltrato neutrofilo che eosinofilo, suggerendo un ruolo rilevante di questa citochina nel mantenimento anche della flogosi Th2-mediata (10).

La flessibilità/plasticità delle risposte effettrici T e i fenotipi/endotipi asmatici

Negli ultimi anni è in corso una revisione sul ruolo delle cellule effettrici T in grado di mediare il tipo e l'intensità della malattia asmatica. Vi sono chiare evidenze che le cellule Th2 o Th17 non sono forme polarizzate terminali ma piuttosto elementi dotati di un alto grado di flessibilità mediata da segnali di membrana e fattori solubili presenti nel microambiente flogistico (11). È stato, ad esempio, dimostrato che segnali come la IL-12 può modulare la risposta sia Th2 che Th17 in senso pro-Th1 e che la IL-4 può indurre la produzione di citochine di tipo 2 da parte delle cellule Th17. È stato anche osservato che i linfociti Th2, in presenza di TGF- β , possano acquisire la capacità di sintetizzare IL-9 e IL-10, dando luogo a nuovi fenotipi funzionali (Th9) con spiccate proprietà pro-flogogene. Del resto è noto che la stessa IL-9 è in grado di indurre la sintesi di

IL-17 da cellule T e non T. Tutte queste evidenze indicano che i fenotipi Th9 e Th17 giocano un ruolo essenziale nella cronicizzazione dell'asma IgE- o non IgE-mediato e per il rimodellamento tissutale (12). In particolare le cellule Th17 sembrano maggiormente in grado di espandersi in un tessuto cronicamente infiammato, in quanto non necessitano di IL-2 per la loro differenziazione, ma soprattutto, non risentono di segnali inibitori come quelli mediati da cellule Treg, da citochine (TGF- β) o da segnali di membrana (PD-1L) regolatori. Queste nuove acquisizioni consentono di avere una visione unitaria della malattia asmatica e dei suoi diversi fenotipi. Infatti se nelle forme allergiche è stata chiaramente dimostrata una fase di induzione della flogosi mediata dalle risposte Th2/ILC2 e da una successiva coinvolgimento di risposte Th17/ILC3, queste ultime sembrano maggiormente associabili a molte forme (non-IgE mediate) severe di asma, specie quelle severe steroido-resistenti, da inquinanti, da esercizio fisico o da infezioni virali.

La recente distinzione di due principali endotipi asmatici "Th2 high" (asma prevalentemente eosinofila con prevalenza di risposte Th2 e ILC2) e "Th2 low" (asma prevalentemente neutrofila con prevalenza di risposte Th17 e ILC3) è in linea con le attuali conoscenze patogenetiche della malattia (13). Nell'ambito di queste due varianti possono essere estrapolati vari subendotipi asmatici. Ad esempio nelle forme "Th2 high" si può identificare il subendotipo con prevalenza di cellule eosinofile (IL-5), quello con iperproduzione di IgE (IL-4 e IL-13), quello con prevalente rimodellamento tissutale (IL-13, IL-9, IL-17). Il dosaggio della peristina, il FeNO e la conta degli eosinofili circolanti sono dei "surrogate markers" proposti per l'identificazione di alcuni endotipi asmatici. La prossima sfida è di potere disporre in tempi brevi di markers più selettivi capaci di identificare i vari subendotipi asmatici. La introduzione di farmaci biologici rivolti verso le citochine (IL-5, TSLP, IL-13) o i loro recettori (IL-5R, IL-4R ecc) essenziali per il mantenimento della flogosi, consentirà di attuare una medicina di precisione anche per il paziente asmatico (14).

Bibliografia

- 1) Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K, Flohr C, Perkin MR. Task Force "Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)" of the EAACI Interest Group on Epidemiology. The state of asthma epidemiology: an overview of systematic reviews and their quality. *Clin Transl Allergy* 2017; 29: 7-12.
- 2) Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61:3-14.
- 3) Mathias RA. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma. *Adv Exp Med Biol* 2014; 795: 125-55.
- 4) Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1511-3.
- 5) DeVries A, Vercelli D. Epigenetics in allergic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 719-23.
- 6) Holgate ST. Novel targets of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 63-71.
- 7) Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 626-35.
- 8) Cosmi L, Annunziato F. ILC2 are the Earliest Recruiters of Eosinophils in Lungs of Allergic Asthmatic Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 (in press).
- 9) Cosmi L, Maggi E, Santarlasci V, Capone M, Cardilicchia E, Frosali F, Querci V, Angeli R, Matucci A, Fambrini M, Liotta F, Parronchi P, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 222-30.
- 10) Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 1-6.
- 11) O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 2010; 327(5969): 1098-102.
- 12) Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis *Allergy* 2011; 66: 989-98.
- 13) Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 531-45.
- 14) Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 405-15.
- 15) Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65: 243-52.

Corrispondenza: Enrico Maggi, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italy, E-mail: enrico.maggi@unifi.it

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, Shanxi, 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 immune 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

Eleonora Savi, Marcello Montagni, Silvia Peveri

Nuova diagnostica allergologica in vitro e sua applicazione nelle allergopatie professionali

Unità operativa Dipartimentale di Allergologia Ospedale G. Da Saliceto Ausl Piacenza

RIASSUNTO. La diagnostica molecolare è un nuovo approccio diagnostico che – consente di individuare la sensibilizzazione verso una singola molecola all'interno della fonte allergenica e avere importanti informazioni sulla rilevanza clinica: la sensibilizzazione a molecole come l'alfa amilasi del grano, o le lipocaline degli animali o la molecola Alt a 1 della alternaria a Hev b6 del lattice correla con un elevato rischio di sviluppare asma bronchiale – ha una maggior sensibilità nella ricerca delle IgE specifiche rispetto alla fonte in toto.

Parole chiave: diagnosi molecolare, IgE.

ABSTRACT. NEW IN VITRO ALLERGOLOGICAL DIAGNOSTIC TOOL AND ITS APPLICATION IN PROFESSIONAL DISEASE. *Molecular diagnostic is a new therapeutic approach that – allows to evaluate sensitization towards a single molecule in a allergenic source and to obtain relevant information on clinical features: sensitization towards molecules as alfa amylase of wheat or lipocalins of pets, Alt a 1 of alternaria spores and Hev b 6 of latex correlates with the risk to develop asthma – has a greater sensitivity in the serum IgE identification than the whole source.*

Key words: molecular diagnosis, IgE.

La diagnostica molecolare è uno strumento a disposizione dell'allergologo che consente di individuare la sensibilizzazione verso una singola molecola all'interno della fonte allergenica con maggior sensibilità talvolta rispetto alla ricerca sulla fonte in toto. Consente di valutare, nell'ambito dell'allergia ad alimenti il risk assessment in base alle caratteristiche di stabilità al calore e agli enzimi digestivi della molecola sensibilizzante e quindi avere informazioni su rischio di indurre reazioni anafilattiche severe in caso di ingestione o inalazione; nelle allergie respiratorie individua la sensibilizzazione verso molecole "genuine" specifiche di quella fonte e verso "pan allergeni" condivisi da più fonti indirizzando quindi anche la scelta dell'immunoterapia (1). Può inoltre identificare, le IgE verso la molecola sensibilizzante che provoca la reazione allergica respiratoria professionale: Albumina sierica, Molecole della farina del grano glutine, gliadina, LTP del grano, del riso e del mais, inibitore Alfa amilasi, inoltre il Lisozima, le molecole dell'aspergillo Asp f 1, 3, 6, marcatori di patologie gravi quali l'Aspergilloso broncopolmonare e l'asma severa da aspergillo e Alt a 1 marcatore di asma da alternaria.

Gli allergeni sono delle proteine o delle glicoproteine il loro peso molecolare (PM) varia tra i 4 kDa ad oltre 150 kDa.

Acari della polvere: sono gli allergeni principali della polvere di casa, dei magazzini, delle derrate alimentari. Il *Dermatophagoides farinae* (DF) e il *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP). Il DF è la principale causa di sensibilizzazione e di reazioni allergiche indoor sia in Italia che nel resto d'Europa, mentre nelle aree tropicali e subtropicali le maggiori fonti di allergene sono il DP la *Blomia tropicalis* un acaro delle derrate. Le più importanti molecole allergeniche del DF e del DP sono rispettivamente Der f 1 e Der f 2 e Der p 1 Der p 2 e Der p 23 (peritrofina) sono le prime molecole che inducono la sensibilizzazione agli acari. È stato dimostrato che oltre il 90% dei sieri di soggetti sensibilizzati ad acari ha IgE per Der p 1 and Der p 2 e Der p 23 o per Der f 1 e Der f 2 (2, 3).

Derivati animali: roditori, conigli, ma anche gatti, cani, maiali e pecore, vengono utilizzati in tutto il mondo nei laboratori a fini scientifici e l'allergia ai derivati di questi è frequente nei paesi in cui la ricerca medica e veterinaria è sviluppata. I soggetti sensibilizzati al gatto reagiscono spesso anche a contatto con il cane e con altri

animali come cavallo, roditori, maiale: questo è dovuto alla sensibilizzazione verso componenti allergeniche comuni alle varie specie come le sieralbumine, le kallikreine e le lipocaline (4). Gli allergeni animali vengono veicolati da particelle di varie dimensioni (da 0.4 a 20 µm di diametro medio) che possono rimanere sospese per aria anche per lunghi periodi (5). Gli allergeni sono presenti negli epiteli, nella saliva, nel siero e nelle urine, che sono considerate la fonte principale di allergeni nel ratto e nel topo. I due allergeni urinari più rilevanti, appartenenti alla famiglia delle lipocaline, sono stati ben caratterizzati e sono l'allergene maggiore del ratto (Rat n 1) e del topo (Mus m 1), che condividono il 64% della struttura aminoacidica. Vengono secreti principalmente con le urine, ma anche dalle ghiandole salivari, mammarie e da altre ghiandole esocrine (6). Anche i tre allergeni maggiori della cavia (Cav p 1, Cav p 2 e Cav p 3) e del coniglio (Ory c 1 e Ory c 2) appartengono alla famiglia delle lipocaline. Il cane maschio produce un allergene peculiare secreto dalla prostata, Can f5.

Micofiti: Circa 80 specie di muffe sono responsabili di sintomi respiratori allergici. Le principali sono: *Alternaria* A. *Aspergillus* F. *Cladosporium* H. *Alternaria Alternata* dal punto di vista allergologico è uno dei più importanti micofiti outdoor. Si sviluppa sulla vegetazione, sul terreno, sul tronco degli alberi, sui cibi vegetali. Nelle regioni a clima temperato le sue spore si trovano nell'aria da maggio a novembre con un picco in tarda estate-autunno. La dispersione delle spore ha picchi nei giorni assolati e nelle ore pomeridiane. L'*alternaria* può provocare sintomi respiratori nei lavoratori deputati alla raccolta e processazione dei cereali. Alt a 1 è la molecola che correla con l'insorgenza di asma nei sensibilizzati. Durante la germinazione delle spore aumenta il rilascio dell'allergene maggiore Alt a 1, un allergene secreto che arriva facilmente agli alveoli polmonari a differenza degli altri allergeni che restano nella spora e difficilmente arrivano agli alveoli (7). *Cladosporium herbarum* si trova su foglie secche appassite o tronchi di alberi, è un saprofita del terriccio e si trova sia indoor che outdoor. A differenza dell'*alternaria* che si sviluppa in climi temperati umidi il *Cladosporium* si sviluppa anche in zone più fredde. Questa muffa può crescere su formaggi conservati in plastica sottovuoto e provocare sintomi di allergia professionale. *Aspergillus fumigatus* una spora che tollera ampie escursioni termiche ed è un importante patogeno per l'uomo. È un fungo opportunista patogeno, le spore sono ubiquitarie e provocano patologie allergiche respiratorie e infezioni delle alte e basse vie aeree (8). Raramente l'inhalazione delle spore provoca patologia se il paziente non è immunodepresso. Le spore di *Aspergillus* si producono nelle case e nei composti vegetali, su fogliame, tronchi, terriccio, escrementi di volatili, tabacco. La sensibilizzazione verso Asp f 1, Asp f 3, Asp f 4 correla con l'insorgenza di asma bronchiale.

Il lattice: il contenuto allergenico del prodotto lavorato può variare notevolmente con una variabilità fino 3000 volte documentata nei guanti in lattice di diversi produttori. Inoltre, gli additivi utilizzati nel processo di produzione, quali mercaptobenzotiale, carbamati e tiurami

posso comportarsi da apteni e dar luogo ad sensibilizzazione da contatto. La gomma di lattice contiene oltre 200 proteine, e tra queste tredici sono state identificate come allergeni clinicamente significativi, caratterizzati a livello molecolare e sono nominati da Hev (hevein) b 1 a Hev b 13. Le proteine Hev b 1 e Hev b 3 sono associate con l'allergia al lattice nei soggetti con spina bifida esposti precocemente a cateteri contenenti lattice, mentre la proteina nativa Hev b 2, il ricombinante Hev b 5, la nativa o ricombinante Hev b 6, la nativa Hev b 1, 3 e probabilmente la nativa Hev b 4, sono stati indicati come gli allergeni maggiori negli adulti sensibilizzati al lattice (9). Di conseguenza, una combinazione di allergeni ricombinanti del lattice possono essere utilizzati per determinare il profilo di sensibilizzazione nei differenti gruppi di pazienti con allergia al lattice. I pazienti monosensibilizzati alla profilina Hev b 8, non sembrano a rischio di reazione a seguito dell'esposizione ai manufatti in lattice, verosimilmente perché si tratta di un antigene clinicamente irrilevante o perché non è più presente nei manufatti in lattice (10).

Allergeni alimentari: che sono stabili al calore o alla processazione sono responsabili di gravi reazioni allergiche oltre che per ingestione anche per inalazione di polveri o di vapori di cottura, sono quindi anche allergeni professionali: latte, uovo, pesce, grano, crostacei, soia etc.

Uovo: l'albumene contiene Ovomucoide (Gal d 1) molto stabile alla cottura è il maggior allergene dell'uovo sebbene ne costituisca solo il 10% delle proteine, è il più pericoloso, resistente alla cottura anche protratta, ovoalbumina (Gal d 2), è l'allergene più presente, si denatura a 60 °C questo lo rende in grado di indurre reazioni allergiche solo se inalato o ingerito crudo, mentre è tollerato se cotto in forno o se mescolato nei cibi con la farina che ha l'effetto di mascherare l'allergene (il cosiddetto "effetto matrice"), transferrina o Conalbumina (Gal d 3) e il Lisozima (Gal d 4) è utilizzato come antimicrobico nella produzione di formaggi ed è anche utilizzato nell'industria farmaceutica: sono segnalati casi di asma professionale. Il tuorlo contiene l'alfa-levitina presente anche nel siero dei volatili; questa sensibilizzazione può indurre sia sintomi conseguenti all'ingestione dell'uovo che sintomi respiratori da inalazione di sieroproteine di uccelli negli allevatori.

Il latte: è spesso un allergene nascosto ed entra nella preparazione come contaminante in insaccati, salumi, polpette di carne con un grave rischio di anafilassi per i pazienti sensibilizzati al latte. L'allergene principale è la caseina molto stabile al calore e in grado di indurre anafilassi anche da inalazione.

Il pesce: ha un allergene principale la parvalbumina, una proteina resistente alla bollitura, frittura e alla conservazione per essiccazione e congelamento. È presente in quantità diversa nelle varie specie ittiche, può variare in quantità nelle varie porzioni del corpo del pesce (testacoda) ed è presente in varie isoforme non immunologicamente identiche. È descritto essere un allergene professionale in addetti alla pulitura, essiccazione del pesce: la via di sensibilizzazione è in questo caso inalatoria o percutanea. La risposta anticorpale è eterogenea, alcuni pazienti sensibilizzati alla parvalbumina possono tollerare alcune specie di pesce quale il tonno che ha un basso contenuto di par-

valbumina, altri reagiscono a tutte le parvalbumina, altri ancora reagiscono selettivamente verso specie simili come trota e salmone (11). Alcuni pazienti sviluppano reazioni allergiche all'ingestione di pesce pur non essendo sensibilizzati al pesce, ma all'*Anisakis simplex* un nematode che parassita il muscolo dei pesci.

Crostacei: la tropomiosina è l'allergene principale dei molluschi, dei crostacei e dei cefalopodi, ed è anche un allergene minore dei dermatofagoidi, delle lumache, dei nematodi come l'*Anisakis* e sono in grado di indurre gravi reazioni anafilattiche in soggetti sensibilizzati sia quando vengono ingeriti cotti o crudi, sia per inalazione di vapori di bollitura: possono quindi indurre asma allergica professionale. Altre molecole allergeniche note dei crostacei sono l'arginina chinasi, la proteina del sarcoplasma, la catena leggera della miosina, tutti resistenti al calore (12).

Soja: si può ritrovare come allergene nascosto in budini, salse, prodotti da forno. L'inalazione può indurre malattia professionale: sono stati descritti casi di baker's asma (asma dei panettieri) indotte da lecitina di soja. La maggior parte degli allergici alla soja sono sensibilizzati all'allergene Gly m 4 una PR10 omologo al Bet v 1, l'allergene maggiore della betulla che è il sensibilizzante primario. Durante la fase di stivaggio e trasporto la soja, a causa dell'incremento della temperatura e dello sviluppo di muffe e di microbi, rilascia allergeni aerodispersi come Gly m1 e Gly m2 responsabili di asma allergico da inalazione. Episodi di epidemia di asma si sono registrati a Barcellona durante la permanenza nel porto di una nave carica di soja.

Grano: contiene proteine solubili in acqua (le albumine) e altre insolubili come il glutine (13). Il grano contiene un numero elevato di molecole allergeniche alcune implicate soprattutto nella patogenesi di dermatiti professionali in panificatori, altre in grado di dare asma da inalazione (inibitore dell'alfa amilasi) altre ancora di indurre soprattutto allergia alimentare. Il grano, come il polline di graminacee, contiene anche la profilina: nei pazienti sensibilizzati alle graminacee si può avere una positività ai test allergometrici per il grano assolutamente priva di significato clinico. Il maggior allergene alimentare del grano è il glutine composto di glutenine (ad alto e basso peso molecolare) e di gliadina a sua volta composta di varie frazioni alfa, beta gamma, omega (omega 1, 2, 3, 4, 5 a secondo della velocità di diffusione elettroforetica). Il grano contiene anche una LTP che ha una omologia con quella della pesca di circa 50% e può dare anafilassi da ingestione e asma da inalazione. LTP è un allergene considerato il maggior sensibilizzante alimentare nel sud Europa e in Italia: è una proteina di trasporto lipidico stabile alla cottura e ai succhi digestivi. La sensibilizzazione alla LTP di pesca può provocare manifestazioni cliniche all'in-

gestione di diverse rosacee (albicocca, ciliegia), ma sono descritti anche sintomi all'inalazione di LTP nei luoghi di lavoro dove è presente in alta concentrazione: mercati ortofrutticoli, supermercati etc. LTP è un pan allergene presente ma anche in altri vegetali come grano, mais, orzo.

L'asma professionale da farina di cereali, è tra le più frequenti forme di asma professionale, e la sua prevalenza non sembra essere in calo. Dal 5 al 10% dei lavoratori esposti presentano sintomi compatibili con asma professionale e dal 14 al 20% di rinite. Una relazione tra il livello di esposizione e il tasso di sensibilizzazione specifica è stata chiaramente dimostrata per LTP-Tri a 14 e l'alfa amilasi (14).

Bibliografia

- 1) Canonica G.W. World Allergy Organization Journal 2013; 6: 17 (3 October 2013).
- 2) Posa D, Perna S, Resch Y. Evolution and predictive value of IgE responses towards a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first two decades of life: a longitudinal birth cohort study Allergy 2016; 102: 390-412.
- 3) Benerjee S, Weber M, Blatt K. Conversion of Der p 23, a new major house dust mite allergen, into a hypoallergenic vaccine. J Immunol 2014; 192(10): 4867-75.
- 4) Custovic A, Simpson B, Simpson A. Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. Allergy 1999; 54: 612-6.
- 5) Baring C, Hilger C, de Baly F. Asthme aux animaux de laboratoire. In: Bessot J-L, Pauli G, Vandenplas O. L'asthme professionnel. Paris: Margaux Orange 2012, pp. 163-174.
- 6) Jones M. Laboratory Animal Allergy in the Modern Era. Curr Allergy Asthma Rep 2015; 15: 73. Vandenplas O, Pauli G. Agents étiologiques: considerations generales. In: Bessot J-L, Pauli G, Vandenplas O. L'asthme professionnel. Paris: Margaux Orange 2012, pp. 157-162.
- 7) Vailes L, Sridhara S, Cromwell O. Quantitation of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 641-6.
- 8) Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002; 10: 685-6.
- 9) Yeang HY. Natural rubber latex allergens: new developments. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 99-104.
- 10) Wisniewski AV, Jones M. Pro/Con debate: Is occupational asthma induced by isocyanates an immunoglobulin E-mediated disease? Clin Exp Allergy 2010; 40: 1155-62.
- 11) Van Do T, Elsayed S, Florvaag E. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 1314-20.
- 12) Leung PSC, Chow WK, Duffey S. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacean and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 954-961.
- 13) Savi E, Pala G. Gli Allergeni da "Allergologia e Immunologia Clinica" SIAAIC ed Pacini 2017.
- 14) Palacin A, Varela J, Quirce S, et al. Recombinant lipid transfer protein Tri a 14: a novel heat and proteolytic resistant tool for the diagnosis of baker's asthma. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1267-76.

Gabriella Guarnieri

Approccio diagnostico alle patologie respiratorie allergiche professionali

Medicina del Lavoro, Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Azienda Ospedaliera e Università di Padova

RIASSUNTO. La diagnosi accurata di malattia respiratoria allergica di origine professionale è fondamentale in quanto si tratta di patologie invalidanti, che possono implicare la perdita del lavoro ed un deterioramento dello stato psico-sociale e economico del lavoratore. Una diagnosi precoce è, inoltre, necessaria per prevenire la progressione della malattia respiratoria allergica e attuare provvedimenti preventivi. Le più frequenti patologie respiratorie in ambito professionale sono l'asma (OA) e la rinite (OR), meno frequentemente la polmonite da ipersensibilità (HP) e la bronchite eosinofila (NAEB). La diagnosi si basa sul riscontro oggettivo della malattia, su una chiara correlazione con l'attività lavorativa e l'identificazione di uno specifico agente lavorativo sensibilizzante. Sono disponibili dei metodi standardizzati di riferimento, come il test di broncostimolazione specifica in laboratorio o sul campo. Per la conferma diagnostica di malattia viene sempre raccomandato un approccio multidisciplinare che risulta corredato da maggior sensibilità e specificità diagnostica, da effettuarsi in strutture centralizzate ad alta specializzazione.

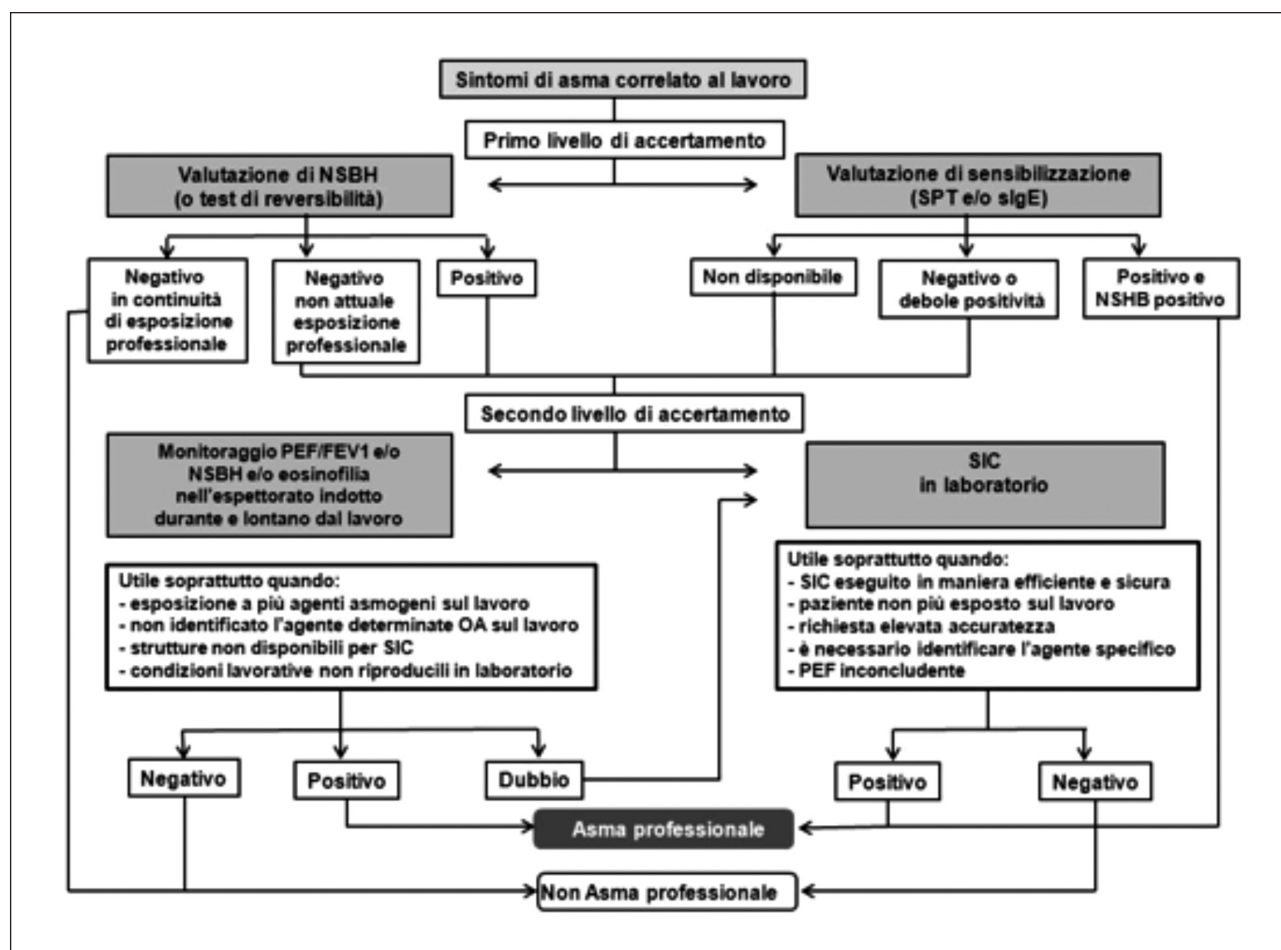
Parole chiave: asma occupazionale, lavoro correlato, diagnosi.

ABSTRACT. *DIAGNOSTIC APPROACH TO OCCUPATIONAL ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES. An accurate diagnosis of occupational allergic respiratory diseases is crucial because they are related to disability, loss of work and worsening of psychosocial and economic status of workers. Early diagnosis is therefore essential to prevent the progression of allergic respiratory diseases and to implement preventive measures. The most frequent occupational allergic respiratory diseases are asthma (OA) and rhinitis (OR), less frequently hypersensitivity pneumonia (HP) and non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB). The diagnosis is based on the objective evidence of the disease, on a clear correlation with the work activity and the identification of a specific sensitizing agent in the workplace. Reference standard methods are available, such as Specific Inhalation Challenge in the laboratory or in the workplace. A multidisciplinary approach in highly-specialized centres is always recommended for diagnostic confirmation, as it is accompanied by greater diagnostic sensitivity and specificity.*

Key words: occupational asthma, work related, diagnosis.

La diagnosi accurata di malattia respiratoria allergica di origine professionale è cruciale in quanto si tratta di patologie invalidanti, che possono implicare la perdita del lavoro ed un deterioramento dello stato psico-sociale e delle condizioni economiche del lavoratore (1, 2, 3). Una diagnosi certa e precoce è, quindi, fondamentale per prevenire la progressione della malattia respiratoria allergica e attuare tempestivamente misure preventive. Le più frequenti patologie respiratorie in ambito professionale sono l'asma e la rinite, meno frequenti sono la polmonite da ipersensibilità (o alveolite allergica estrinseca), seguita dalla bronchite eosinofila.

Asma Professionale. Si ritiene che l'esposizione professionale sia responsabile del 25% di tutti i casi di asma dell'età adulta (4). L'esposizione professionale può causare asma bronchiale, sia per un meccanismo immunologico (OA) sia su base irritativa, ma anche può aggravare una condizione asmatica pre-esistente (asma esacerbata dall'attività lavorativa, WEA) (1). La diagnosi di OA immunologico si basa sulla presenza di asma bronchiale, su una chiara correlazione con l'attività lavorativa e sull'identificazione di uno specifico agente lavorativo sensibilizzante (4). Nell'indagine anamnestica si devono indagare i sintomi respiratori, la loro comparsa temporale, durante e/o alla fine del turno, e il periodo di latenza. Un'anamnesi accurata ha un'alta sensibilità (88%), tuttavia numerosi sono i falsi positivi. Fattori di rischio associati a OA sono la presenza di sintomi rinocongiuntivali e il loro eventuale aggravamento durante il lavoro; l'atopia (limitatamente per agenti causali ad alto peso molecolare) e la presenza di iperreattività bronchiale aspecifica; più debole è invece l'associazione con l'abitudine tabagica (1). Gli agenti causali generalmente sono classificati in alto (HMW) o basso peso molecolare (LMW) e ne sono stati individuati più di 400. Per confermare la presenza di asma sono necessari test oggettivi (5): quali il test di broncostimolazione aspecifica (NSHB) oppure il test di reversibilità (Figura 1). La NSHB ha una bassa specificità (48-64%) e un basso valore predittivo positivo, inoltre tende a normalizzarsi anche solo dopo alcuni giorni di allontanamento dall'allergene (5). I prick test (SPT) e il dosaggio delle IgE specifiche sono utili per dimostrare la sensibilizzazione IgE-mediata alla maggior parte di agenti occupazionali HMW e per alcuni LMW. Ciononostante per molti allergeni non sono disponibili estratti



NSBH: ipereattività bronchiale aspecifica; SPT: skin prick test; SIC: test di broncostimolazione specifica; OA: asma professionale

Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'asma professionale (OA) (modificato da Vandenplas O et al. Diagnosing occupational asthma (8))

commerciali validati e standardizzati, la potenza dei SPT varia a seconda della ditta produttrice e per allergeni LMW la sensibilità del dosaggio delle IgE specifiche è in genere bassa (31%) (5). Il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) durante periodi di lavoro e periodi di astensione lavorativa, analizzato con il programma OASYS-2 (Oasys Research Group, Midland Thoracic Society, UK) ha una buona sensibilità (71%) e specificità (91%) diagnostica. Più recentemente sono stati utilizzati dei metodi non-invasivi quali l'espettorato indotto e la concentrazione di ossido nitrico esalato (FeNO) con i quali si è evidenziato un aumento dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree dopo test di broncostimolazione specifica (SIC) positivo (5, 6). Inoltre nell'espettorato indotto si è osservata una variazione degli eosinofili tra un periodo di lavoro e un periodo di astensione lavorativa. Invece la misura di biomarkers nel condensato dell'aria esalata non ha dimostrato particolari utilità (6, 7). Il SIC è da intendersi come "metodo standardizzato di riferimento", tuttavia possono esservi dei SIC falsamente negativi; è un test indaginoso e costoso e viene eseguito solo in un ristretto numero di centri specializzati (8). La Task Force della Società Europea di Malattie Respiratorie (ERS) ha concluso che le indicazioni al SIC sono: 1) per confermare la diagnosi e 2) per identificare l'agente cau-

sale, quando gli altri test non sono fattibili, o poco efficienti oppure non dirimenti; 3) per identificare nuove cause di OA; 4) per condurre ricerche sui meccanismi della WRA (8). Infine quando il PEF e il SIC sono inconcludenti viene suggerito il test di esposizione realistica sul posto di lavoro, anche se pochi sono ancora i dati sulla validazione di tale test rispetto al quello in laboratorio.

Rinite Professionale (OR) è stimata 2-4 volte superiore all'asma professionale a cui è frequentemente associata (fino al 70-80 % dei casi). Spesso lo sviluppo dei sintomi nasali di natura allergica sul luogo di lavoro anticipa l'esordio dei sintomi bronchiali, probabilmente a causa della comune immunopatogenesi (2). Vista l'alta frequenza, il forte impatto che può avere sulla qualità di vita del paziente e la possibile evoluzione asmatica, è raccomandabile un attento monitoraggio della rinite (con questionari validati o scala VAS) in occasione delle visite di sorveglianza sanitaria. Fattori di rischio sono l'atopia e la presenza di ipereattività bronchiale, più controversa è la relazione invece con il tabagismo e i livelli di esposizione ambientale. Per l'approccio diagnostico, così come per l'asma, è necessario dimostrare la presenza di rinite e la correlazione tra esposizione all'agente causale e il lavoro, attraverso la raccolta anamnestica e l'impiego di metodi oggettivi per la misurazione della sensibilizzazione, della

pervietà nasale e dello stato infiammatorio. Oltre allo studio mediante rinoscopia a fibre ottiche rigide, vengono indicate la rinometria acustica e rinomanometria anteriore per effettuare la misurazione della pervietà nasale (nasal patency), mentre lo studio dell'infiammazione locale viene condotta attraverso la citologia nasale. Più recentemente è stato introdotto il picco di flusso inspiratorio nasale (PNIF) come metodo semplice, non invasivo, riproducibile, disponibile in commercio (9) e utilizzabile nel monitoraggio dell'ostruzione nasale sul posto di lavoro e durante il test di stimolazione nasale specifica (NPT). Il NPT è considerato il "gold standard" per la diagnosi di OR e può essere condotto sia in laboratorio che in ambiente di lavoro (10).

Bronchite eosinofila professionale (NAEB) è caratterizzata da tosse cronica e eosinofilia nelle vie aeree. Si stima che in Europa e Stati Uniti il 9-33% della popolazione sia affetta da tosse cronica, di cui il 4-18% è costituito da tosse cronica correlata al lavoro (WRCC) (11). La NAEB è senza dubbio una malattia sottodiagnosticata dato il largo impiego di sostanze quali: acrilati, indurenti epossidici, stirene, isocianati, fumi di saldatura, formaldeide, lattice, spore fungine e oli lubrificanti (MWT) che sono risultate in grado di indurre NAEB (12), ma pochi ancora sono i casi documentati. Per la l'accertamento di NAEB è basilare la diagnosi differenziale con altre cause di tosse cronica, e in ambito professionale soprattutto OA, OR e OHP. In prima istanza va evidenziata la normalità alle prove di funzionalità respiratoria, quali spirometria, test di reversibilità o NSHB e monitoraggio del PEF. La conferma diagnostica è data dall'aumento del FeNO (12) e/o dall'eosinofilia nell'espettorato dopo SIC o in ambiente di lavoro in continuità e astensione dall'esposizione specifica (11).

Polmonite da Ipersensibilità Professionale (OHP) è una malattia rara e sottodiagnosticata. In Europa presenta una prevalenza compresa tra il 4 e 12 % di tutte le Interzopatie Polmonari (ILD), ma questa risulta molto variabile tra i diversi paesi (13). Sono stati individuati almeno 50 agenti professionali in grado di determinare OHP, quali microorganismi (muffe, batteri), proteine di origine vegetale e animale, sostanze chimiche organiche e inorganiche. Per quanto riguarda la diagnosi non è stato ancora individuato un test "gold standard". Viene raccomandato un approccio multidisciplinare, così come per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) (3). Per la OHP è essenziale l'evidenza di una correlazione tra la sintomatologia tipica e l'attività

lavorativa. I sintomi caratteristici (febbre, dispnea, tosse, malessere, cefalea) in genere nelle forme acute compaiono dopo 4-8, quando le esposizioni all'agente causale sono intense, o in maniera più graduale per esposizione più basse (3). Il quadro funzionale (tipicamente deficit restrittivo con riduzione del transfer del CO) può essere di supporto per la diagnosi, ma non permette la diagnosi differenziale con le altre ILD. Tuttavia in più del 22% il quadro funzionale può risultare normale. La HRCT del torace è più sensibile della Rx torace per evidenziare le alterazioni dell'interstizio polmonare e presenta un caratteristico pattern per le forme acute/subacute e quelle croniche; nondimeno può risultare normale nel 8-18% dei casi di OHP. La determinazione di anticorpi IgG specifici per l'agente causante (precipitine) è un aspetto diagnostico importante, tuttavia per la maggior parte degli agenti causali non è disponibile in commercio un test validato, che se però presente, risulta diagnostico nel 70% dei casi. (3). L'analisi del liquido di broncolavaggio (BAL) (marcata linfocitosi, anche > 50%, con basso rapporto CD4/CD8) e il pattern istologico (linfocitosi bronchiolo-centrica, granulomi non necrotizzanti e bronchiolite obliterante) sono utili per la diagnosi, soprattutto nelle forme acute. Il test di inalazione specifica (ICT) se eseguito correttamente e da personale esperto rappresenta un test diagnostico ad alta sensibilità e specificità e dovrebbe essere preso in considerazione quando le altre procedure alternative risultano fallimentari. Non è un test di routine in quanto: 1) necessita di strutture adeguate, 2) non c'è disponibilità di preparazioni antigeniche standardizzate, 3) sono ancora assenti criteri validati per definire la positività al test (3). Sulla base dei criteri diagnostici precedentemente indicati per le forme di HP acuta/subacuta (15) e croniche (16) è stato recentemente stilato il consensus della Task Force della Società Europea di Allergologia (EAACI) in cui vengono proposti i criteri diagnostici per OHP, anche se tale approccio richiederà una validazione clinica (3) (Tabella I).

Tabella I. Criteri diagnostici per la polmonite da ipersensibilità professionale OHP (modificato da Quirce S et al. EAACI Position Paper (3))

Polmonite da ipersensibilità professionale (OHP) acuta/subacuta
<i>La diagnosi di OHP acuta/subacuta può essere stabilita se i seguenti fattori diagnostici sono soddisfatti:</i>
1. Esposizione ad antigene potenzialmente lesivo sul posto di lavoro 2. Sintomi ricorrenti, dopo 4-8 ore dall'esposizione lavorativa 3. Titolo elevato di anticorpi IgG specifici per antigene professionale (precipitine) 4. Crepiti inspiratori all'esame obiettivo del torace 5. Pattern HRCT torace compatibile con OHP acuta/subacuta 6. Linfocitosi al BAL 7. Reperto istologico compatibile con OHP acuta/subacuta 8. ICT in laboratorio o in ambiente di lavoro positivo
Polmonite da ipersensibilità professionale (OHP) cronica
<i>La diagnosi di OHP cronica può essere stabilita se 4 o più dei seguenti fattori diagnostici sono soddisfatti:</i>
1. Esposizione ad antigene potenzialmente lesivo sul posto di lavoro 2. Titolo elevato di anticorpi IgG specifici per antigene professionale (precipitine) oppure Linfocitosi al BAL 3. Riduzione del transfer del CO e/o ipossiemia a riposo o da sforzo 4. Pattern HRCT torace compatibile con OHP cronica 5. Reperto istologico compatibile con OHP cronica 6. ICT in laboratorio o in ambiente di lavoro positivo

Conclusioni

Le malattie respiratorie allergiche di origine professionale rimangono spesso misconosciute oppure la loro diagnosi è tardiva. È importante quindi un intervento di sensibilizzazione tra i medici specialisti e di medicina generale affinché indirizzino tempestivamente presso i centri specializzati tutti quei casi sospetti di malattie professionali respiratorie. Dovrebbe a sua volta essere supportata finanziariamente e culturalmente la centralizzazione in strutture ad alta specializzazione vista la complessità diagnostica di tali malattie. Infine la diagnostica delle malattie respiratorie allergiche potrebbe ricevere grandi benefici da collaborazioni internazionali mirate a studi di validazione di protocolli diagnostici differenti e di elaborazione di strategie più razionali.

Bibliografia

- 1) Malo JL, Tarlo SM, Sastre J, et al. An official American Thoracic Society Workshop Report: presentations and discussion of the fifth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Comparisons between asthma in the workplace and non-work-related asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(7): S99-S110.
- 2) Moscato G, Vandenplas O, Van Wijck RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009; 3: 10-16.
- 3) Quirce S, Vandenplas O, Campo M, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71(6): 765-79.
- 4) Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39: 529-45.
- 5) Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(1): 6-18.
- 6) Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, et al. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009; 136(1): 155-162.
- 7) Munoz X, Cruz MJ, Bustamante V et al. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(6): 396-405.
- 8) Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1573-87.
- 9) Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016; 71: 162-74.
- 10) Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by Rhinconjunctivitis Committee of Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(1): 1-12.
- 11) Moscato G, Pala G, Cullinan P, et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy* 2014; 69: 292-304.
- 12) Wiggins RE, Barber CM. Metalworking fluids: a new cause of occupational non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2017; 72:579-580.
- 13) Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 114s-118s.
- 14) Lacasse Y, Selman M, Castabel U, et al. Clinical diagnosis for hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-958.
- 15) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 315-320.

Corrispondenza: Gabriella Guarnieri, U.O.C. Medicina del Lavoro - Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera e Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy, Tel. 0498212565, Fax 0498212566, E-mail: gabriella.guarnieri@unipd.it

Francesca Larese Filon, Francesca Rui

Dermatite allergica professionale: il ruolo del medico competente nella prevenzione

Unità Clinico Operativa di Medicina del Lavoro - Università di Trieste

RIASSUNTO. Le dermatiti da contatto sono la seconda patologia occupazionale nei paesi industrializzati e l'azione di prevenzione svolta dal medico competente (MC) è fondamentale per la loro prevenzione e/o diagnosi precoce. Nell'ambito della collaborazione alla valutazione del rischio il MC deve orientare le scelte dei prodotti manipolati, tenendo conto della loro potenziale azione irritante e/o sensibilizzante, deve scegliere mezzi di protezione a basso rischio allergenico e deve promuovere una detersione e una idratazione delle mani con prodotti che ripristino il film idrolipidico. La formazione e informazione sui rischi cutanei è un ulteriore strumento per sensibilizzare i lavoratori al rispetto di norme igieniche preventive. Nel corso della sorveglianza sanitaria il MC può individuare precocemente i casi di dermatite irritativa o di sospetta dermatite allergica, allontanando il lavoratore dall'esposizione ed iniziando l'iter diagnostico mettendo a disposizione dello specialista adeguate informazioni per eseguire un patch test completo. Alla ripresa del lavoro il soggetto con pregressa dermatite da contatto alle mani dovrà evitare il contatto diretto con prodotti irritanti e sensibilizzanti.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, prevenzione, medico del lavoro.

ABSTRACT. *OCCUPATIONAL ALLERGIC CONTACT DERMATITIS: THE ROLE OF OCCUPATIONAL PHYSICIAN IN THE PREVENTION. Occupational contact dermatitis are the second occupational diseases in industrialized countries and the preventive action and/or early diagnosis done by occupational physician (OP) is of paramount importance. OP in the process of risk evaluation must suggest products, detergents and personal protective equipment with low irritant or sensitization potential. During work, the use of skin creams has to be promoted to prevent irritation that is the first step towards impairment of the skin barrier and sensitization. During periodical medical surveillance OP can control skin conditions of workers looking for signs of irritant and contact dermatitis, can give advice about preventive measures and information about products used to permit an early and correct diagnosis. At the return to work workers with a diagnosis of occupational dermatitis must avoid direct contact with irritant and sensitizing products.*

Key words: allergic contact dermatitis, prevention, occupational physician.

Le dermatiti occupazionali sono la seconda patologia occupazionale nei paesi industrializzati (de Craecker et al. 2008, Diepgen et al. 2003) anche se in Italia, le segnalazioni all'ente assicuratore risultano molto poche rispetto a quanto accade oltralpe. Dato legato verosimilmente ad una bassa propensione alla segnalazione di malattia professionale dei casi più lievi, ma anche ad una minor prevalenza di eczema atopico nella popolazione italiana, tale malattia, infatti, risulta un fattore predisponente per lo sviluppo di una dermatite da contatto (Pesonen et al. 2015). Questa patologia colpisce prevalentemente i lavoratori manuali che entrano in contatto con acqua, detergenti, solventi, irritanti e sensibilizzanti: ai primi posti troviamo parrucchiere, lavoratori della sanità, meccanici, edili, lavoratori con gli alimenti (de Craecker et al. 2008, Diepgen et al. 2008), attività che hanno in comune il contatto con acqua ed irritanti e l'esposizione a sostanze sensibilizzanti, i primi agiscono come promuovente la sensibilizzazione allergica.

I soggetti più vulnerabili sono i giovani, che presentano un rischio più elevato degli adulti (Uter et al. 1999, Steengard et al. 2016): ad esempio nelle parrucchiere il tempo medio per insorgenza di dermatite è di 2,1 anni di lavoro. Tale fenomeno è legato ad una cute per sottile e permeabile nei giovani ma anche alla mancanza di esperienza lavorativa e alla bassa percezione del rischio in alcuni ambiti lavorativi.

Il ruolo del medico competente (MC)

La partecipazione alla valutazione dei rischi e la sorveglianza sanitaria sono importanti strumenti di prevenzione per il medico competente.

La valutazione dei rischi

Nel processo di collaborazione alla valutazione dei rischi è importante l'azione di prevenzione primaria che può svolgere il MC. La Tabella I riporta alcuni aspetti cruciali da valutare che sono fondamentali per la prevenzione primaria. La scelta di un prodotto piuttosto che un altro ed il consiglio sui mezzi di protezione e sulla detersione sono fondamentali per evitare l'insorgenza di patologie cutanee (van der Meer et al. 2015, Steengard et al. 2016, Weisshaar et al. 2016).

Tabella I. Azioni del Medico Competente per la prevenzione primaria

Ambito d'intervento	Azioni	Commenti
Sostanze chimiche	Evitare prodotti etichettati come irritanti H311-316) (e sensibilizzanti (H317)	Preferire prodotti senza questa etichettatura. Controllare la presenza di sostanze sensibilizzanti anche nei componenti delle miscele
Cosmetici	Evitare prodotti profumati, preferire quelli senza parabeni	Le etichette contengono tutti gli ingredienti
Metalli	Evitare il contatto con polveri e sali di metalli sensibilizzanti (Ni, Cr, Co)	
Mezzi di protezione	Scegliere i guanti con pochi additivi sensibilizzanti e a basso rilascio di lattice, adeguati per mansione svolta	Mettere a disposizione guanti in cotone da indossare sotto
Detersione	Usare detersivi a pH acido senza conservanti e profumi. Evitare le paste lavamani. Mettere a disposizione un dispenser con crema idratante (senza conservanti e profumi)	Educare i lavoratori alla protezione e idratazione delle mani anche al di fuori dell'ambiente di lavoro
Informazione e formazione	Dare indicazioni sulle buone norme per la cura e la prevenzione delle dermatiti alle mani	

La sorveglianza sanitaria

La sorveglianza sanitaria deve mirare alla identificazione dei soggetti a rischio (quelli con eczema atopico infantile o che hanno già avuto eczema alle mani, ad esempio) e alla valutazione della cute delle mani. La presenza di segni di dermatite irritativa, come cute disidratata e fissurata, o peggio ancora la presenza di papule e vescicole, rende necessario un intervento di cura prima dell'inizio di un lavoro potenzialmente a rischio. Una valutazione dell'eczema può essere eseguito con un sistema a score, come quello proposto da Held et al. 2005 (HECSI) o altri (Agner et al. 2014) che assegnano un punteggio in base all'intensità e all'estensione dei sintomi a livello delle mani.

L'identificazione dei casi iniziali e la precocità del trattamento sono fondamentali anche nel corso delle visite di sorveglianza periodiche, durante il quale il medico competente deve osservare la cute delle mani per evidenziare segni di dermatite. Nel caso di presenza di cute disidratata è importante intervenire consigliando l'uso più frequente di creme idratanti associando una detersione più delicata (Hines et al. 2017, Madan et al. 2016). In ambito sanitario, ad esempio, si ritiene che l'uso di gel alcolico sia preferibile al lavaggio continuo delle mani con detersivi medicati, che risultano più irritanti per la cute (Petersen et al. 2005). Asciugare bene le mani, usare i guanti solo quando necessario, usare sottoganti in cotone/seta, evitare il contatto diretto con detersivi, solventi, prodotti chimici, sono le norme cardine della prevenzione. Identificazione precoce della patologia e trattamento terapeutico, associato all'allontanamento temporaneo dalla mansione a rischio sono i provvedimenti da prendere nel caso di comparsa di dermatite alle mani (Brans et al. 2016). In tale ambito risulta molto importante un approccio diagnostico che consideri l'esecuzione dei patch test serie standard e professionali, al fine di identificare gli agenti causali. Le schede di sicurezza o gli ingredienti dei prodotti in uso sono la base di partenza

per eseguire un test efficace ad evidenziare le sostanze in causa. Il MC deve fornire tali informazioni al lavoratore in modo che lo specialista possa eseguire un test completo.

La prevenzione primaria

Viene attuata preferendo prodotti non irritanti e non sensibilizzanti. È ovviamente l'intervento preferenziale e i dati di letteratura confermano come questa azione sia efficace. L'eliminazione del nichel dai prodotti a contatto con la cute ha portato ad una riduzione della percentuale dei soggetti sensibilizzati a questo metallo (Rui et al. 2013), la messa al bando della p-fenilendiamina nei colori per parrucchiere ha fatto sparire questa allergia nei paesi nordici, dove è stata adottata, mentre per noi è la prima causa di sensibilizzazione da contatto nelle parrucchiere (Malvestio et al. 2011), l'additivazione di ferro solfato ai cementi, che agisce trasformando il cromo esavalente a trivalente, ha abbattuto la prevalenza di dermatite nell'edilizia (Rui et al. 2013). La sostituzione dei guanti in lattice con lubrificante pulverulento ha fortemente ridotto allergie respiratorie e cutanee da lattice (Larese et al. 2014). Il MC, nelle sue aziende, ha un importante ruolo nella prevenzione primaria, orientando le scelte verso prodotti più sicuri per la cute.

L'azione di informazione e prevenzione è ancora fondamentale perché permette di dare al lavoratore facili istruzioni utili per la prevenzione (Mollerup et al. 2014).

Prevenzione secondaria

L'identificazione dei casi di dermatite irritativa lieve è una delle finalità della sorveglianza sanitaria svolta dal MC. È in questo contesto che l'uso di idratanti e l'evitamento dei prodotti a maggior rischio permette di limitare l'estensione e il peggioramento della dermatite. Il MC è l'unico specialista che conosce i prodotti manipolati dal

lavoratore e che può intervenire in modo incisivo. Le esperienze di prevenzione secondaria sono importanti e permettono di evitare la recidiva della patologia (Mauro et al. 2017).

Prevenzione terziaria

Il reinserimento al lavoro di un soggetto con dermatite allergica da contatto deve avvenire a guarigione clinica completa per evitare il perdurare ed il peggioramento della manifestazione cutanea. La formula suggerita è di 3 settimane di allontanamento come inabilità temporanea in sospetta dermatite professionale, durante il quale il lavoratore segue la terapia consigliata dal dermatologo, viene formato sulle modalità di prevenzione ed esegue i patch test per identificare l'agente causale (Brans et al. 2016). A guarigione avvenuta può riprendere il lavoro a condizione che l'agente causale venga evitato e si attuino le norme protettive per la cute delle mani. In caso di recidiva della dermatite sarà necessario proporre un cambio di mansione.

Conclusioni

Il MC con il suo bagaglio di conoscenze sia mediche che tecnologiche è lo specialista che può promuovere una azione di prevenzione importante sul luogo di lavoro evitando l'insorgenza o almeno intervenendo precocemente in modo da limitare l'impatto sul lavoratore di una dermatite da contatto.

Bibliografia

- Agner T, Jungersted JM, Coenraads PJ, Diepgen T. Comparison of four methods for assessment of severity of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2013 Aug; 69(2): 107-11.
- Aktas E, Esin MN. Skin disease symptoms and related risk factors among young workers in high-risk jobs. *Contact Dermatitis*. 2016; 75: 96-105.
- Brans R, Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Ofenloch R, Elsner P, Wulfhorst B, Schönfeld M, John SM, Diepgen TL; ROQ Study Group. Multicentre cohort study 'Rehabilitation of Occupational Skin Diseases - Optimization and Quality Assurance of Inpatient Management (ROQ)': results from a 3-year follow-up. *Contact Dermatitis*. 2016; 75: 205-12.
- de Craecker W, Roskams N, de Beeck R O. Occupational Skin Diseases and Dermal Exposure in the European Union (EU-25): Policy and Practice Overview: Belgium, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Diepgen T L. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 331-338.
- Held E, Skoet R, Johansen J D, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005; 152: 302-307.
- Hines J, Wilkinson SM, John SM, Diepgen TL, English J, Rustemeyer T, Wassilew S, Kezic S, Maibach HI. The three moments of skin cream application: an evidence-based proposal for use of skin creams in the prevention of irritant contact dermatitis in the workplace. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 53-64.
- Larese Filon F, Bochdanovits L, Capuzzo C, Cerchi R, Rui F. Ten years incidence of natural rubber latex sensitization and symptoms in a prospective cohort of health care workers using non-powdered latex gloves 2000-2009. *Int Arch Occup Environ Health* 2014 Jul; 87(5): 463-9.
- Malvestio A, Bovenzi M, Hoteit M, Belloni Fortina A, Peserico A, Corradin MT, Larese Filon F. p-Phenylenediamine sensitization and occupation. *Contact Dermatitis* 2011 Jan; 64(1): 37-42.
- Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. Effectiveness of the Healthy Skin Clinic—a randomized clinical trial of nurse-led patient counselling in hand eczema. *Contact Dermatitis* 2014 Oct; 71(4): 202-14.
- Madan I, Parsons V, Cookson B, English J, Lavender T, McCrone P, Murphy C, Ntani G, Rushton L, Smedley J, Williams H, Wright A, Coggon D. A behavioural change package to prevent hand dermatitis in nurses working in the national health service (the SCIN trial): study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 145.
- Mauro M, De Giusti V, Bovenzi M, Larese Filon F. Effectiveness of a secondary prevention protocol for occupational contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 656-663.
- Nichol K, Copes R, Spielmann S, Kersey K, Eriksson J, Holness DL. Workplace screening for hand dermatitis: a pilot study. *Occup Med (Lond)* 2016; 66: 46-9.
- Pedersen LK, Held E, Johansen JD, Agner T. Less skin irritation from alcohol-based disinfectant than from detergent used for hand disinfection. *Br J Dermatol* 2005 Dec; 153(6): 1142-6.
- Pesonen M, Jolanki R, Larese Filon F, Wilkinson M, Kręćisz B, Kieć-Swierczyńska M, Bauer A, Mahler V, John SM, Schnuch A, Uter W; ESSCA network. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe—analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Dermatitis* 2015 Mar; 72(3): 154-63. doi: 10.1111/cod.12333.
- Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Romano I, Corradin MT, Larese Filon F. Nickel, chromium and cobalt sensitization in a patch test population in north-eastern Italy (1996-2010). *Contact Dermatitis* 2013 Jan; 68(1): 23-31.
- Schuler M, Spanier K, Lukaszczik M, Schwarze M, Musekamp G, Osborne RH, Faller H, Pohrt U. Individual prevention courses for occupational skin diseases: changes in and relationships between proximal and distal outcomes. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 371-80.
- Steengaard SS, Bregnhøj A, Johansen JD. Hand eczema among hairdressing apprentices in Denmark following a nationwide prospective intervention programme: 6-year follow-up. *Contact Dermatitis* 2016; 75: 32-40.
- Uter W, Pfallberg A, Gefeller O, Schwanitz H J. Hand dermatitis in a prospectively followed cohort of hairdressing apprentices: final results of the POSH study. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 280-286.
- van der Meer EW, van der Gulden JW, van Dongen D, Boot CR, Anema JR. Barriers and facilitators in the implementation of recommendations for hand eczema prevention among healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 325-36.
- Weisshaar E. Saving the Barrier by Prevention. *Curr Probl Dermatol* 2016; 49: 152-8.

Corrispondenza: Francesca Larese Filon, Unità Clinico Operativa di Medicina del Lavoro - Università di Trieste, Via della Pietà 2/2, 34129 Trieste, Italy, E-mail: larese@units.it

SESSIONE PLENARIA III
**Attualità SIMLII: le Linee Guida dopo l'approvazione
della legge sulla responsabilità professionale**

Santo Davide Ferrara¹, Guido Viel²

Medicina personalizzata e mala praxis sanitaria

¹ Ordinario di Medicina Legale, Direttore, Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Igiene e Sanità Pubblica, Università-Azienda Ospedaliera di Padova

² Associato di Medicina Legale, Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Igiene e Sanità Pubblica, Università-Azienda Ospedaliera di Padova

RIASSUNTO. Il manoscritto affronta il tema della medicina personalizzata e della responsabilità medico-chirurgica in Italia ed in Europa rilevando l'importanza di una collaborazione sinergica tra le competenze clinico-specialistiche del clinico, chirurgo e/o medico del lavoro e quelle tecniche e giuridiche del medico-legale. Dopo un rapido inquadramento epidemiologico del fenomeno *mala praxis* o *malpractice* sono descritte le Linee Guida elaborate ed adottate dall'Accademia Internazionale di Medicina Legale (IALM) che regolano l'operato dei Consulenti Tecnici di estrazione medico-legale e/o clinica nel processo penale e/o civile. L'intervento propone, infine, l'imprescindibilità di un Sistema di Qualità e di Accreditamento dei Consulenti Tecnici e di una gestione condivisa ed integrata dei sinistri sanitari e del rischio clinico, al fine di prevenire il verificarsi di eventi avversi.

Parole chiave: mala praxis, malpractice, clinical governance, sinistri sanitari.

ABSTRACT. *PERSONALIZED MEDICINE AND MEDICAL MALPRACTICE.* The manuscript deals with personalized medicine and medical liability in Europe and Italy, addressing the importance of synergistic collaboration between clinical and medico-legal professionals in order to appropriately investigate medical errors and prevent any future adverse event. Following a rapid epidemiological overview of mala praxis in Europe, the manuscript presents and discusses the International Guidelines developed and adopted by the International Academy of Legal Medicine (IALM), which guide the work of the medical experts under both criminal and/or civil law. Finally, the manuscript proposes the indispensability of a quality assurance and accreditation system for clinical and medico-legal reports along with a shared and integrated methodology for managing health claims in order to prevent adverse events.

Key words: mala praxis, malpractice, clinical governance, claims.

1. Medicina personalizzata e del valore

La biomedicina post-genomica, “*P4 Medicine*”, “personalizzata, predittiva, preventiva e partecipativa”, ha superato l'impostazione tradizionale di diagnosi e cura, in una visione “paziente-centrica”, nella quale è valutabile il profilo biomolecolare individuale utile al conseguimento di accuratezza, specificità e personalizzazione terapeutica. L'estrema tecnologizzazione ed il crescente sviluppo di algoritmi ed intelligenze artificiali apporterà rilevanti modifiche alla biomedicina post-moderna, al rapporto medico-paziente ed ai principi che sostengono l'etica e la deontologia mediche. Le ricadute epistemologiche ed etico-deontologiche della teoria dei sistemi biologici e dell'approccio molecolare olistico della ricerca traslazionale post-genomica suscitano l'esigenza di una rinnovata visione neo-umanistica della professione fondata sulla “*Medicina Personalizzata e del Valore*”, arricchita del valore additivo della protezione dei diritti e della dignità della persona assistita, “*P5 Medicine*”.

2. Il fenomeno “*mala praxis*” in Italia ed Europa

Il fenomeno della “*mala praxis*”, ovvero della malasana correlata alla responsabilità medico-sanitaria di rilevanza penalistica, civilistica ed assicurativa ha da tempo superato la fase e la connotazione della mera epidemia (1, 2). Nato nel Nord-America all'inizio del 1980, a seguito di un complesso di concause, di valenza culturale, sociale, strutturale ed economica, proprie della società occidentale post-moderna, il fenomeno della “*mala praxis*” o “*malpractice*” ha oggi definitivamente assunto le dimensioni e la gravità di una pandemia, interessando ogni disciplina o sotto-disciplina medica, ivi compresa la medicina del lavoro.

Di tale fenomeno e di altre tematiche, ad esso correlate, si occupano le brevi “note” esposte di seguito, al fine di delineare i ruoli operativi del medico-legale, del medico del lavoro, ovvero dello specialista clinico, chiamati ad esprimere un parere tecnico motivato in ambito penale e/o civile in casi di asserita responsabilità sanitaria, nonché impegnato a proporre modelli gestionali innovativi che siano in grado di coniugare la gestione dei “*sinistri sanitari*” e della “*clinical governance*”, utile a prevenire eventi avversi e sinistri di rilevanza giudiziaria (3).

La numerosità delle denunce e/o dei contenziosi, giudiziari ed extragiudiziari, per casi di presunta “*mala praxis*” ha registrato nel corso dell’ultimo decennio una crescita variabile da un minimo valore percentuale a due cifre (>50%) in Gran Bretagna, Scandinavia, Paesi baltici e dell’est Europa, ad un massimo valore percentuale a tre cifre (>200-500%) in Germania, Italia, Paesi iberici e dell’area mediterranea (2, 3). Con la sola eccezione della Francia, ove la crescita del fenomeno ha subito (unica in Europa) un’inversione di tendenza, a seguito di esemplari innovazioni di sistema (Legge Kouchner, n. 3030 del 4 marzo 2002) (2).

In Italia, in assenza di dati statistico-epidemiologici affidabili sull’intero ultimo decennio (2006-2016), secondo i rapporti dell’ANIA (Associazione Nazionale Imprese Assicuratrici) il fenomeno della malpractice continua ad estendersi, in termini di numerosità di denunce (es. indice di sinistrosità) e di risarcimenti. I dati ANIA indicano che dal 1994 al 2010 il numero di sinistri è raddoppiato. Secondo l’Osservatorio Nazionale dei Sinistri, dotato di Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES), l’indice di sinistrosità (i.e. numero di sinistri su 10.000 dimissioni) ha subito un ulteriore incremento del 60% dal 2012 al 2014 (4).

3. Il ruolo della consulenza tecnica medico-legale e clinico-specialistica

Come spesso accaduto in altri contesti disciplinari, la comunità scientifica ha deciso di porre iniziale rimedio alle eterogeneità metodologico-accertative e criteriologico-valutative di trattazione di casi di presunta responsabilità medica, lesive dei diritti del malato, mediante l’inesco di un processo virtuoso volto al consenso internazionale sulla metodologia di accertamento e sulla criteriologia di valutazione del danno da malasanità, su persona vivente e deceduta. A tal fine, il primo Autore del manoscritto (S.D. Ferrara), nel 2013, in veste di Presidente dell’Accademia Internazionale di Medicina Legale (IALM), ha prescelto e coordinato un Gruppo di Lavoro (*Working Group*) di esperti internazionali al quale si deve il consenso sulle prime Linee Guida Internazionali (5), articolate in documento comprensivo di oltre 50 pagine di testo e di numerose Flow Chart, la cui ultrasintesi è riportata in questa sezione dell’intervento, a beneficio del medico legale e del clinico che, da sinergia auspicata dal Codice di Deontologia Medica del 2014 (art. 62), potranno espletare “in collegio” il compito di Consulenti Tecnici o Periti. I processi logici e tecnici di verifica di eventuali “errori e/o inosservanze di doverose regole di condotta medica” e della loro eventuale “valenza causale” nel determinismo di un danno patrimoniale o non-patrimoniale mirano a superare la difformità e la disomogeneità accertativo-valutativa dei pareri consulenziali usualmente erogati.

4. Linee Guida Internazionali di Metodologia Accertativa e Criteriologia Valutativa

Le Linee Guida della IALM hanno stabilito che al fine di svolgere il ruolo di Esperto e/o di Consulente Tecnico nei

differenziati contesti extra-giudiziari e/o giudiziari per la disamina valutativa di casi di presunta Responsabilità Professionale, il professionista debba essere in possesso di dettagliati e specifici requisiti di competenza ed esperienza. È stato raccomandato, inoltre, che almeno uno degli Esperti incaricati sia un Medico Specialista in Medicina Legale e che esso sia affiancato da un Medico o da un Professionista Sanitario con formazione post-lauream nella disciplina medico-sanitaria oggetto del contenzioso. Tali indicazioni sono state recentemente richiamate dal Legislatore Italiano, nella Legge di riforma n. 24 dello 8 marzo 2017.

4.1. Metodologia Accertativa su vivente e cadavere

L’eterogenea casistica in tema di responsabilità professionale sanitaria interessa con frequenza e gravità variabili tutte le differenziate discipline medico-chirurgiche e sanitarie. A prescindere dall’ambito giudiziario (penalistico, civilistico) o extragiudiziario nel novero del quale si trovi ad operare il Professionista medico-legale e/o sanitario ed a prescindere dal ruolo consulenziale svolto (Consulente Tecnico/Perito per il Pubblico Ministero/Giudice, per la Compagnia Assicurativa, per il danneggiato o per qualsiasi altra Istituzione), la metodologia accertativa da applicarsi è la medesima, comprensiva della disamina dei dati clinico-documentali e degli accertamenti clinico-specialistico e medico-legale.

La prima operazione che l’Esperto/Consulente medico-legale deve espletare consiste nella raccolta di tutti i dati clinico-documentali relativi al caso in esame, necessari ai fini della ricostruzione degli eventi sotto i profili cronologico e fisiopatologico ed ai fini della disamina della condotta sanitaria e dell’eventuale danno. Dalla valutazione della documentazione clinico-sanitaria emergerà l’opportunità di coinvolgere nella fase accertativa uno o più Professionisti sanitari di differenziata competenza specialistica, ai fini della migliore definizione del caso. È preferibile che tale coinvolgimento sia antecedente l’espletamento dell’accertamento clinico e/o necrosettoriale, dato che lo Specialista potrebbe proficuamente contribuire alla fase accertativa ed alla scelta di eventuali esami di approfondimento. L’accertamento clinico deve prevedere un’accurata raccolta dei dati anamnestici ed un esame clinico obiettivo sistematico-internistico, neurologico, ortopedico e specialistico medico-legale con verifica delle condizioni cliniche del paziente al momento dell’esame, della corrispondenza fra i dati clinico-documentali ed il Quadro Clinico attuale, della correlazione clinico-fisiopatologica tra l’attuale stato di salute, i fatti, gli eventi e le azioni mediche contestate. L’Esperto/Consulente medico-legale deve identificare l’eventuale sussistenza di menomazioni temporanee e/o permanenti, descrivendone natura, sede, gravità e conseguenti limitazioni anatomiche e/o funzionali. Ciò è fondamentale per procedere alla quantificazione del danno biologico differenziale iatrogenico.

In caso di accertamento su cadavere dovranno essere eseguiti opportuni accertamenti pre-autoptici e prelievi di materiale biologico mediante tamponi per analisi microbiologiche e/o genetiche. Per l’esecuzione dell’accertamento esterno ed interno del cadavere dovranno essere seguite le raccomandazioni internazionali elaborate dallo European Council of Legal Medicine (ECLM) (vedasi

“Recommendation No. R (99) 3 of the Committee of Ministers to Member States on the Harmonisation of medico-legal autopsy rules”) (5).

4.2. Criteriologia Valutativa

FASE 1 - Valutazione comparativa dei dati

L'Esperto/Consulente raccoglie tutti i dati derivanti dalle varie fasi accertative, formula una prima sintesi in base all'area concettuale di pertinenza ed esprime la finale valutazione comparativa.

FASE 2 - Identificazione dei Quadri Morbosi

La valutazione comparativa dei dati è seguita dall'identificazione dei Quadri Morbosi Preesistente, Iniziale, Intermedio e Finale la cui evoluzione può esitare in *restitutio ad integrum*, patologia cronica, menomazione permanente o morte. Nel novero di tale ricostruzione deve essere identificato e chiaramente descritto il processo fisiopatologico sotteso a ciascun Quadro Morboso.

FASE 3 - Identificazione del Danno

Si identifica l'eventuale Danno, temporaneo e/o permanente (i.e. morte, patologia evolutiva cronica, menomazioni).

FASE 4 - Ricostruzione dell'evoluzione fisiopatologica e della condotta medico-sanitaria ideale

I Quadri Morbosi sono analizzati e discussi con riferimento alle fonti scientifiche, i.e. Linee Guida di riferimento (nazionali ed internazionali), Documenti di Consenso (nazionali e internazionali), Protocolli (locali, nazionali ed internazionali), Pubblicazioni basate su Evidenze Scientifiche (metanalisi Cochrane, revisioni sistematiche, ecc.) ed altra Letteratura di merito, quali Trattati ed Articoli pubblicati su riviste peer-reviewed (PubMed-Medline, Embase, Scopus, Ovidio, ISI Web of Science, ecc.), preferibilmente dotate di Impact Factor. È imprescindibile consultare unicamente fonti scientifiche antecedenti o coeve ai fatti, accreditate da associazioni scientifiche di riferimento o da istituzioni pertinenti alle discipline in esame. Dette fonti scientifiche, di rilevanza non equivalente, devono essere graduate in base ad una precisa gerarchia delle fonti (Linee Guida; Documenti di Consenso; Protocolli; Letteratura Nazionale e Internazionale). L'analisi si propone di:

- identificare e ricostruire il processo fisiopatologico sotteso alla catena degli eventi, ovvero ai Quadri Morbosi, Preesistente, Iniziale, Intermedio e Finale;
- ricostruire la condotta ideale che l'Operatore sanitario avrebbe dovuto porre in essere nelle differenziate fasi operative di informazione ed acquisizione del consenso, diagnosi, prognosi, terapia e sorveglianza.

FASE 5 - Ricostruzione della condotta medico-sanitaria reale

A seguito della disamina delle fonti scientifiche e della ricostruzione della condotta medica ideale, l'Esperto/Consulente deve stabilire se sussistano dati sufficienti per procedere alla ricostruzione e all'accertamento della condotta effettivamente posta in essere dagli Operatori sanitari. Se ciò non è possibile (es. assenza di dati salienti, carenza documentale, carente/inadeguata ricostruzione fisiopatologica), l'analisi del caso in esame si interrompe.

FASE 6 - Ricostruzione e verifica della condotta medico-sanitaria reale

L'Esperto/Consulente deve ricostruire ed analizzare a posteriori la condotta del Personale sanitari (i.e. la sussistenza e la correlata validità del consenso del Paziente, l'adeguatezza degli accertamenti diagnostici, la correttezza della prognosi formulata, l'adeguatezza del trattamento e della sorveglianza posti in essere). La valutazione della correttezza delle differenziate fasi diagnostico-prognostico-terapeutiche è espletata mediante comparazione con la condotta ideale desunta dalle fonti scientifiche di riferimento.

Tuttavia, la mancata osservanza di una Linea Guida non indica di per sé un comportamento errato. È fondamentale fornire la dimostrazione dell'omessa/errata applicazione da parte del Professionista sanitario delle indicazioni derivanti dalla migliore *“Evidenza”* disponibile, la quale è desunta non soltanto dalle Linee Guida, ma anche dall'analisi dettagliata di tutte le fonti scientifiche disponibili.

FASE 7 - Identificazione di Errori e/o Inosservanze di doverose regole di condotta

Il processo di analisi e di valutazione comparativa tra le condotte, ideale e reale, esita nell'identificazione di eventuali errori e/o inosservanze di doverose regole di condotta, che devono essere caratterizzati per tipologia, nonché qualificati secondo le fasi di pertinenza (consenso, diagnosi, prognosi, terapia, sorveglianza).

FASE 8 - Classificazione di Errori e/o Inosservanze di doverose regole di condotta

Eventuali errori e/o inosservanze di doverose regole di condotta desunti dalla valutazione comparativa delle condotte ideale e reale devono essere classificati per fase di pertinenza, i.e. acquisizione del consenso, fasi diagnostica, prognostica e/o terapeutica.

FASE 9 - Valutazione dell'Errore Ex-ante. Cause di giustificazione

Identificato l'errore e/o l'inosservanza di doverosa regola di condotta, si raccomanda che l'Esperto/Consulente/Perito stabilisca se le ragioni alla base di tale errore/inosservanza sono VERE, o se sussista una CAUSA DI GIUSTIFICAZIONE. L'Esperto/Consulente deve effettuare la propria epicrisi valutativa in una PROSPETTIVA EX-ANTE (i.e. calandosi nelle circostanze di luogo e tempo nelle quali si verificarono i fatti in analisi, tenendo presente l'età, la formazione, le qualifiche e l'esperienza professionale dei Professionisti sanitari coinvolti, nonché i dispositivi tecnici e strumentali a loro disposizione).

La valutazione ex-ante deve considerare tutte (e solo) le ipotesi diagnostiche, prognostiche e terapeutiche che possano essere formulate a priori, rispetto alla conoscenza del reale stato patologico desumibile ex-post sulla base dei dati raccolti. Solo siffatta tipologia di valutazione può riflettere il processo decisionale nelle condizioni di spazio e tempo in cui operò il Personale sanitario.

FASE 10 - Valenza causale-Nesso di causalità materiale tra Errore/Inosservanza e Danno

La valenza causale ed il nesso di causalità materiale devono essere valutati mediante applicazione del *“criterio di probabilità scientifica”*, ovvero sussumendo sotto leggi

universali, leggi statistiche o mediante criterio e/o processo di credibilità razionale.

L'analisi della valenza causale dell'errore e/o dell'inosservanza di doverosa regola di condotta nel determinismo del danno è espletata applicando il ragionamento controfattuale ed eventuali criteri medico-legali aggiuntivi (topografico, cronologico, di idoneità lesiva, di continuità fenomenica, di esclusione di altre cause). La conclusione deve essere espressa in termini di certezza-quasi certezza, di probabilità (stimando il grado di probabilità ove possibile) o di esclusione del nesso causale.

FASE II - Valutazione del danno

Al termine della valutazione, a prescindere dal contesto valutativo (giudiziario o extra-giudiziario) l'Esperto/Consulente/Perito deve quantificare il danno biologico temporaneo e permanente causalmente correlato all'errore e/o all'inosservanza. Per quanto attiene alle componenti temporanee di danno, devono essere quantificati i periodi di danno biologico temporaneo e di inabilità lavorativa, totali e parziali. Per quanto attiene le componenti permanenti di danno, devono essere quantificati il danno biologico permanente, ossia la riduzione permanente della validità psico-fisica comprensiva degli aspetti dinamico-relazionali e della eventuale incapacità lavorativa generica e specifica.

5. Conclusioni

In coerenza con i principi illustrati a livello internazionale nel novero della Letteratura scientifica, la "rielaborazione" dell'attuale Sistema di operatività in tema di Responsabilità professionale medico-sanitaria non può prescindere dalla preliminare identificazione di un nuovo "Modello Guida", volto a garantire l'incremento della Qualità, dell'Appropriatezza e della Sicurezza dei Servizi assistenziali forniti al Cittadino, la tutela dei diritti e della professionalità degli Operatori Sanitari, nonché il contestuale contenimento dei costi sostenuti.

Il perseguimento di tale finalità deve passare attraverso una nuova "logica di impresa" che, con riferimento all'ambito Sanitario, coniughi il Modello di "Medicina delle Evidenze" a quello di "Medicina del Valore", per il quale l'investimento in Qualità implica non soltanto il rafforzamento del sistema sanitario, ma anche un sostanziale contenimento dei costi.

È ad oggi unanimemente condiviso, sia a livello internazionale che nazionale, il principio Guida di pratica medico-sanitaria basata sulle "Evidenze" (c.d. *Evidence Based Medicine*), ovvero fondata sull'applicazione delle migliori metodologie, conoscenze e prassi operative derivanti dal consenso della Comunità Scientifica e Professionale di riferimento e basate su dati scientifici oggettivi, consolidati e comprovati a livello di efficacia (c.d. "Piramide delle Evidenze", di crescente oggettività e valore probatorio). Nel rispetto del *Metodo Scientifico*, la prassi operativa medico-sanitaria deve "ispirarsi" a raccomandazioni metodologiche espresse in Documenti elaborati dalla Comunità Scientifica

in forma di "Linee Guida" e "Standard operativi" (sovranazionali e nazionali), espressione della Sintesi epicritica di *Dati Scientifici* di massima qualità desunti dalla Letteratura. Il rispetto di Linee Guida metodologico-accertative e criteriologico-valutative è imprescindibile anche da parte dei Professionisti Sanitari implicati, in veste di *Consulenti tecnici e/o Periti*, nell'accertamento e nella valutazione di casi di presunta responsabilità professionale sanitaria, al fine di minimizzare l'attuale eterogeneità valutativa e massimizzare la capacità preventiva del sinistro medico-legale. Al fine di garantire, infatti, un'efficace identificazione degli *Errori in Sanità* e del Rischio sotteso alle attività assistenziali, nonché programmare azioni correttive volte alla ottimizzazione dei processi ed al perseguimento della c.d. "*Medicina del Valore*", è imprescindibile che le gestioni del "*Rischio Clinico*" e dei "*Sinistri sanitari*" siano integrate in un Sistema sinergico unitario. In tale Sistema, la cultura della *Gestione del Rischio Clinico* e della prevenzione dell'errore dovrà essere *decentrata*, diffusa, implementata ed applicata a livello individuale (da parte dei singoli professionisti), nel novero delle Unità Operative e/o dei Centri periferici, mentre la *Gestione dei Sinistri sanitari* dovrà essere *centralizzata* in Strutture di massima esperienza e competenza. Dovrà, inoltre, essere perseguita l'integrazione delle fonti informative inerenti gli Eventi Sentinella, i Sinistri sanitari, la Farmaco-Vigilanza e la Dispositivo-Vigilanza ai fini della compiuta raccolta dei dati epidemiologici e della valutazione del Rischio Sanitario.

La *Qualità di Sistema*, basata sulla "*educazione professionale continua*" e volta al perseguimento di sicurezza, efficacia, tempestività ed efficienza delle prestazioni sanitarie erogate a beneficio del Cittadino, non potrà prescindere dall'applicazione di sistemi di "*Controllo Interno*" e di "*Programmi Esterni di Qualità*", che si traducano nell'*accreditamento* e nella *certificazione* delle Istituzioni/Strutture, dei Processi, nonché dei singoli Professionisti (3). Specifici processi di accreditamento e certificazione dovranno altresì definirsi ed applicarsi ai "*Consulenti tecnici e/o Periti*" implicati nell'accertamento e nella valutazione di casi di presunta Responsabilità Professionale Sanitaria.

Bibliografia

- 1) Ferrara SD. Medical malpractice and legal medicine. Int J Legal Med 2013; 127(3): 541-3. doi: 10.1007/s00414-013-0839-2
- 2) Ferrara SD (Ed), Boscolo-Berto R, Viel G (Co-Eds) Malpractice and medical liability. European State of the Art and Guidelines. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013. ISBN 978-3-642-35830-2
- 3) Ferrara SD, Pfeiffer H. Unitariness, evidence and quality in bio-medicolegal sciences. Int J Legal Med. 2010 Jul;124(4):343-4. doi: 10.1007/s00414-010-0477-x
- 4) http://ape.agenas.it/documenti/Manuale_Relazione_Annuale.pdf (ultimo accesso, 26 settembre 2016).
- 5) Ferrara SD, Baccino E, Bajanowski T, Boscolo-Berto R, Castellano M, De Angel R, Pauliukevičius A, Ricci P, Vanezis P, Vieira DN, Viel G, Villanueva E; EALM Working Group on Medical Malpractice. Malpractice and medical liability. European Guidelines on Methods of Ascertainment and Criteria of Evaluation. Int J Legal Med 2013; 127(3): 545-57. doi: 10.1007/s00414-013-0836-5.

Pietro Apostoli*, Jacopo Fostinelli

Nascita e sviluppo del programma Linee Guida SIMLII

Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche Scienze Radiologiche, Sanità Pubblica, area Medicina Lavoro e igiene Industriale Università degli Studi di Brescia

* già Coordinatore Programma Nazionale SIMILI "Linee Guida in Medicina del Lavoro"

RIASSUNTO. Nel presente contributo vengono ripercorsi i passaggi che la Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII) ha intrapreso negli ultimi due decenni nell'ambito di un percorso di integrazione con i sistemi della qualità, scaturiti in diverse iniziative tra le quali la produzione di mezzi di aggiornamento e qualificazione professionale del Medico del Lavoro (MdL). La scelta di puntare su un modello propositivo-formativo come le linee guida (LG) e la scelta degli argomenti da trattare venne effettuata sulla base della necessità di fornire ai MdL adeguati strumenti conoscitivi ed applicativi per far fronte alla complessità, specificità e rapidità di evoluzione che caratterizzano la nostra disciplina. Dopo la pubblicazione della prima serie di strumenti (25 LG) nel quinquennio 2003-2008, si rese necessaria l'adesione alle indicazioni del programma nazionale delle LG, distinguendo le LG vere e proprie basate su prove scientifiche evidenti, da documenti di consenso/orientamento. Negli ultimi anni è risultato di fondamentale importanza l'introduzione del metodo AGREE finalizzato a valutare la qualità dei contenuti e quello delle raccomandazioni, alla luce anche delle recentissime previsioni normative riguardo le responsabilità penali e civili del Medico.

Parole chiave: Linee Guida, Società italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, strumenti di orientamento e aggiornamento.

ABSTRACT. This paper aims to review the steps that the Italian Society Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII) has undertaken over the past two decades in the context of a process of integration with quality systems, resulting in several initiatives including the production of different tools for the updating and professional qualification of the Occupational Health Physician (OHP). The choice of focusing on a propositional-formative model such as the guidelines (GL) and the choice of the topics to be dealt with, was based on the need to provide the OHP with appropriate tools in order to face the complexity, specificity and rapidity of knowledge evolution which characterize our discipline. After the release of the first set of instruments (25 GL) over the five-year period 2003-2008, it became necessary to adhere to the guidelines of the GL National Program, distinguishing GL's evidence based, from consensus / orientation documents or technical assessments. In recent years, the introduction of the AGREE method has been of great interest and importance for assessing the quality of content and recommendations, also considering the recent legislation provisions on the criminal and civil liability of the Physician.

Key words: Guidelines, Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, updating and professional qualification tools.

1. La gestazione: il decennio della qualità

Nell'intervento al 78° Congresso Nazionale SIMLII del 2014 (1) è stato tracciato il cammino che la nostra disciplina ha compiuto negli ultimi 20 anni nel suo rapporto con i sistemi della qualità e che, per quanto riguarda i primi 10 anni, può senz'altro essere identificato come una vera e propria gestazione del programma sui mezzi di aggiornamento e qualificazione professionale del Medico del Lavoro (MdL). Fu infatti da quel decennio che nel nostro Paese il mondo della qualità e quello della prevenzione occupazionale si stanno confrontando sul piano teorico e su quello delle possibili applicazioni pratiche lungo alcune direttrici che possiamo così individuare: quella della integrazione all'interno dei sistemi della qualità del fondamentale contributo delle scienze e discipline preventive tra cui, per noi fondamentale, della Medicina del Lavoro; quello della incorporazione della assicurazione della qualità nella Medicina del Lavoro a partire dalla sua qualificazione, aggiornamento ed accreditamento; quella della dimostrazione dell'evidenza, efficacia, appropriatezza degli interventi del Medico del Lavoro (MdL).

Da questo strategico punto di contatto, non poteva non derivare la definizione degli strumenti per la qualificazione professionale e della loro dimostrazione certificazione collegata alla ricerca-dimostrazione dell'evidenza, dell'efficacia o almeno dell'appropriatezza degli interventi che il MdL è chiamato a svolgere.

2. La nascita del programma

Alla base della scelta di SIMILI di puntare già dal 2000 alla predisposizione in Medicina del Lavoro di strumenti come le linee guida (LG) è stato posto il convincimento che la nostra Disciplina avesse specificità, complessità, rapidità di evoluzione tali da consigliare, alla Società Scientifica che maggiormente rappresentava in Italia i MdL, di mettere a loro disposizione adeguati strumenti conoscitivi ed applicativi. È stata quindi una scelta di difesa e promozione del nostro ruolo, della nostra identità, della nostra competenza, intesa non come requisito fissato dalle leggi, ma come capacità di rispondere al meglio alle esigenze esplicite ed implicite di chi a noi si rivolgeva.

Le basi del programma LG di SIMILI sono state poste nei due congressi nazionali di Sorrento e Roma del 2000 e 2001, dopo un approfondito e partecipato dibattito metodologico (2, 3).

La scelta degli argomenti da trattare venne fatta partendo dalle tematiche evidenziate nel nostro Congresso Nazionale di Genova del 1999 come meritevoli di messa a punto (4).

Si optò per il modello propositivo-formativo con uno schema predeterminato di elaborazione esplicitato nella introduzione di ogni LG. Sono state garantiti tempi, modalità di discussione e redazione seguendo un percorso nel quale la prima versione della LG derivata dall'assemblaggio degli elaborati delle varie aree di lavoro era sottoposta al vaglio di tutti i componenti il gruppo di lavoro; l'invio della LG a revisori esperti esterni al gruppo di lavoro, ed a MdL che ne valutavano l'applicabilità; l'esame di eventuali osservazioni; la stesura del documento per l'esame e l'approvazione del Direttivo della Società; la presentazione del testo approvato e classificato come draft in sede di convegni specifici (e per alcune LG pubblicato sul sito della Società); invito a fare pervenire entro tre mesi le osservazioni; recepimento di osservazioni integrazioni ritenute rilevanti dal I gruppo di lavoro; approvazione del testo definitivo approvato formalmente e pubblicazione nella apposita collana (5). Al termine del quinquennio 2003-2008 risultavano pubblicate 25 LG.

Erano stati inoltre pubblicati 3 aggiornamenti e quello sul rumore trasformato in una seconda edizione di LG.

Sono inoltre stati prodotti due "consensus document", su multiple chemical sensitivity e silice e cancro, temi af-

frontati nel Congresso Nazionale di Parma 2005 (6) ed un altro documento di consenso sullo stress a seguito della dimostrazione della difficoltà di motivare e proporre raccomandazioni su molti degli aspetti trattati (7).

3. Il nuovo metodo e sua aderenza a quello del Programma Nazionale delle Linee Guida

Le indicazioni del Programma Nazionale delle LG (PNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (inserito nel Sistema nazionale delle linee guida - SNGL) varato nel 2002 ed aggiornato nel 2004, meritavano a nostro avviso una attenta valutazione critica della nostra attività sino ad allora condotta, a partire dalla tipologia degli strumenti da proporre (8).

Infatti il SNLG proponeva di distinguere tra le *evidence-based guidelines*, cioè le linee guida vere e proprie, basate su prove scientifiche evidenti e consenso generale ed altri documenti di orientamento sempre auspicabili ed utili, ma di valenza e/o grado di copertura dei temi affrontati "minori", articolandoli *consensus conference*, valutazione di appropriatezza, *technology assessment*.

Il modello si caratterizzava poi per una più chiara, uniforme e formale documentazione scientifica alla base delle valutazioni e proposte, delle varie fasi della ricerca, applicazione, documentazione dei livelli di evidenza e del grado di vincolo proposto cui come ricordato SIMLII aveva dedicato da anni particolare attenzione (9).

Vale la pena di dettagliare su quali punti tale metodo si articolava (Tabella I).



Figura 1. LG della prima serie prodotte dal 2003 al 2008

Tabella I. Struttura del nuovo modello di produzione degli strumenti a partire dalla seconda serie

1. Introduzione - Le linee guida obiettivi e principi ispiratori - La produzione di linee guida fino al 2008 - La nuova metodologia - Il coinvolgimento degli <i>stakeholders</i> 2. Le linee guida nella medicina del lavoro - Gli strumenti proposti dal Sistema nazionale per le linee guida - Gli strumenti contemplati nel Testo unico (Dlgs 81/08) - La specificità delle linee guida nella medicina del lavoro 3. Criteri e metodi di produzione delle linee guida - Scelta dell'argomento - Formazione del gruppo di lavoro - Criteri per la scelta degli autori - Conflitti di interesse - Produzione ex novo o adattamento - Definizione dei ruoli e metodo di lavoro - Tempi e necessità organizzative	4. Requisiti metodologici di qualità - Multidisciplinarietà - Revisioni sistematiche della letteratura - Graduazione delle raccomandazioni (<i>grading</i>) - Livello di prova e forza della raccomandazione - Gli schemi di <i>grading</i> - Un esempio: il modello canadese - Il modello adottato dal Sistema nazionale per LG - Indicatori di monitoraggio 5. Conflitto di interessi - Dichiarazione dei ruoli ricoperti dai partecipanti in attività influenzabili dalla LG - Verifica della possibilità di condizionamento delle posizioni assunte 6. Valutazione della qualità metodologica di una linea guida - Il metodo AGREE - Documentazione - Scala delle risposte
--	--

Fortemente innovativa è stata l'introduzione del metodo Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE), attraverso cui è possibile valutare sia la qualità dei contenuti della linea guida, sia quella delle raccomandazioni, per giudicare la probabilità che essa riesca effettivamente a ottenere gli obiettivi auspicati. Lo strumento AGREE è composto da una check-list di 23 item suddivise in sei aree, dedicate in maniera specifica ad aspetti di una linea guida, in particolare obiettivo e motivazione, coinvolgimento delle parti

in causa, rigore dell'elaborazione, chiarezza e presentazione, applicabilità ed indipendenza editoriale.

La stesura del nuovo metodo è avvenuta nel 2008 coinvolgendo esperti e ricercatori di altre discipline e di esperti del SGLG e confermata nel suo impianto con una deliberazione del Consiglio Direttivo della Società nel 2015.

A partire dal 2011, è stata intrapresa la pubblicazione della nuova serie che, alla data odierna conta 11 volumi (Figura 2).

**Figura 2. Raccolta della seconda serie delle linee guida prodotte a partire dal 2011**

4. Discussione conclusioni

Si è cercato di spiegare la modesta *compliance* che le LG hanno avuto nel mondo medico in generale e nella nostra Disciplina in particolare, con due principali ordini di argomentazione. Il primo parte dalla constatazione che un certo comportamento si modifica più chiaramente se esistono “rinforzi positivi” quali il monitoraggio dei risultati, il sostegno economico, la disincentivazione di comportamenti negativi, eventualmente affiancati dalla rimozione dei “rinforzi negativi”. Il secondo ha alla sua base il fatto che le convinzioni personali, le attitudini e le intenzioni del singolo sono le determinanti del comportamento. In questo senso, gli interventi dovrebbero indirizzarsi ai gruppi precisi di professionisti individuando le variabili principali che condizionano il comportamento ed i relativi ostacoli da rimuovere. Sullo sfondo resta quanto già anticipato in questa sede circa la sensazione che le LG attribuiscono enfasi eccessiva al peso statistico dell’evidenza rispetto a quella dell’empatia clinica, privilegiando di fatto i grandi studi epidemiologici o a loro metanalisi rispetto ai reali problemi applicativi ed anche rispetto agli altrettanto reali benefici dei destinatari delle raccomandazioni delle LG. Speso sono stati chiamati in causa i costi a volte molto elevati della loro produzione con ciò condizionando fortemente non sempre disinteressati promotori.

Sotto questo profilo, le LG SIMLII sono da sempre caratterizzate dal contributo volontario dei soci (a dire il vero già spesso chiamato in causa come possibile fattore limitante dei programmi di elaborazione delle LG, anche rispetto a quanto avviene in altre Discipline Mediche), che mettono a disposizione dei colleghi le loro competenze, in un processo di reciproco aggiornamento ed arricchimento culturale.

LG ed altri strumenti evidence-based Medicine-Prevention richiedono un elevato consolidamento delle conoscenze prima di essere raccomandati e traggono fondamento e di conseguenza grado di vincolo dalla loro evidenza scientifica.

Due aspetti a questo riguardo che pare a noi opportuno richiamare in discussione sono il processo di valutazione (AGREE), cioè la formulazione di giudizi su metodi adottati, contenuto delle raccomandazioni, fattori inerenti la loro adozione) e la forza della raccomandazione (FdR: probabilità che l’applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento).

Con il metodo AGREE è possibile valutare sia la qualità dei contenuti della linea guida, sia quella di alcuni aspetti delle raccomandazioni, per ottenere un giudizio sulla validità del documento in termini di probabilità che esso riesca effettivamente a ottenere gli obiettivi auspicati. La FdR invece dipende dalla valutazione complessiva dalla applicabilità alla accettabilità culturale e sociale della specifica raccomandazione.

L’elemento principale di orientamento sulla “qualità” degli strumenti resta a però quello della dimostrazione di efficacia o quanto meno di appropriatezza (si è efficaci se si sono raggiunti gli obiettivi di struttura, di processo, di

esito definiti; si è appropriati quando efficaci con effetti sfavorevoli “accettabili” e/o “consumo” congruo con situazione data di risorse).

Altri aspetti che paiono rilevanti ed interconnessi sono la scelta degli argomenti (delle priorità), i risvolti economici, l’etica-conflitti di interesse, le implicazioni giuridiche). È stato dimostrato che la scelta degli argomenti può di per se condizionare l’avvio di una corretta produzione dei vari strumenti di orientamento, potendo orientare risorse economiche ed umane verso determinati temi ed escludendone altri, dovendo considerare la rilevanza, misurata ad esempio nel nostro ambito con il numero di lavoratori interessati da un determinato problema, sulla diffusione gravità, sulla loro prevenibilità, sulla disponibilità di strumenti di intervento, richieste degli stake holders. Queste ultime sono variamente condizionabili e possono variare da quelle motivate da esigenze esplicite ed immediate, a quelle condizionate da limiti legati alla loro transitorietà o determinate da pressioni esterne (da movimenti di opinione e media; da portatori di interessi economici o di gruppi particolari).

Passando ai potenziali conflitti di interesse ne va sottolineata complessità e difficoltà di inquadramento che non sia superficiale, elusivo o pilatesco, potendo derivare da condizionamenti culturali, professionali istituzionali, da ragioni anche economiche come la necessità di contenimento dei costi. Essi dovrebbero essere disvelati, senza necessariamente comportare esclusioni a priori, fin dalla scelta del gruppo di esperti facendo dichiarare rapporti di specie di vantaggi economici o di ruolo-immagine legati a lavoro, consulenze, collaborazioni, anche con la magistratura.

Le LG devono essere utilizzate a fini medico-legali «con prudenza ed equilibrio», tenendo presente non solo la discrezionalità tecnica dell’agire del medico nel singolo caso, ma anche la coesistenza in un determinato contesto storico di più alternative scientificamente validate. Il medico nella sua pratica clinica deve confrontarsi con il contenuto di una linea guida che, se correttamente elaborata e aggiornata, può contenere le «regole dell’arte» astrattamente applicabili. Le LG non sono infatti vincolanti per legge e, quindi, non sussiste alcun obbligo di automatica applicazione. Esse, se correttamente interpretate, non deresponsabilizzano quindi il medico, ma rendono invece più evidente il suo dovere di motivare le sue scelte. Non vi può essere infatti autonomia professionale senza responsabilità che, in senso ampio, significa anche adeguata motivazione delle scelte compiute (10).

Qui si inserisce la recente previsione della Legge 24/2017 (Legge Gelli) che disciplina responsabilità civili e penali del medico e che all’art. 5 prevede che gli esercenti le professioni sanitarie si attengano alle raccomandazioni previste dalle linee guida elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco.

Peculiari per noi diventano il rapporto di tali strumenti, con quelli previsti dal Dlgs 81/2008 e quindi rapporto della nostra Società Scientifica con le entità identificate

nella produzione approvazione controllo nell'uso dei diversi strumenti (Ministeri, Regioni, comitati paritetici, INAIL), la definizione di ruoli ed eventuali conflitti tra chi produce, raccoglie, valida, controlla nella fase applicativa i diversi strumenti di aggiornamento ed orientamento.

SIMLII sarà in un futuro assai prossimo chiamata a discutere e dirimere alcune questioni cruciali rispetto al nostro programma di produzione degli strumenti di qualificazione ed aggiornamento professionali quali il Riconoscimento ministeriale della Società come produttrice di LG; la messa a punto dei loro strumenti di produzione, la revisione alla luce di essi delle LG finora prodotte, la previsione di nuove LG su temi emergenti, Fondamentale resterà il tema della definizione della politica editoriale e di diffusione che favorisca una maggiore circolazione di LG ed altri strumenti compresa quella di una maggiore fruibilità attraverso la diffusione via web; traduzione (sintesi) in inglese e loro confronto a livello internazionale.

Bibliografia

- 1) Apostoli P Qualità e medicina del lavoro, 20 anni dopo. G Ital Med Lav Erg 2014; 36(4): 295-302.
- 2) Atti del 63° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, Sorrento Novembre 2000. Folia Medica 2000; 71: 1-108.
- 3) Atti del 64° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, Roma Ottobre 2001. G Ital Med Lav Erg 2001; 23: 199-230.
- 4) Atti del 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, Genova Settembre-Ottobre 1999. Lavoro e Medicina 1999, 1, 1-191.
- 5) AAVV Temi controversi in Medicina del Lavoro cura di A Mutti, M Goldoni MUP Editore, Atti del 68° Congresso Nazionale SIMLII, Parma. 2005; 51-63.
- 6) Cesana G et al. Valutazione, prevenzione e correzione degli effetti nocivi dello stress da lavoro. Volume 21. Pavia: Tipografia Pime Editrice, 2006.
- 7) Mosconi G, et al. Ricerca e dimostrazione formale della evidenza ed efficacia in Medicina del lavoro. G Ital Med Lav Ergon 2006 Jan-Mar; 28(1 Suppl): 135-48.
- 8) SNLG Manuale Metodologico: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Redazione Maria Luisa Clementi Arti Grafiche Passoni srl, Milano, 1a edizione 2002, aggiornamento maggio 2004.
- 9) Apostoli P, Cortesi I, Baldasseroni A, Cristaudo A, Imbriani M, Magrini A, Mutti A, Candiani G, Daghini R, Bertazzi PA, Isolani L, Manno M, Mosconi G, Ossicini A, Romano C, Dri P, Abbritti G Gli strumenti di orientamento e aggiornamento del medico del lavoro della SIMLII: criteri e metodi di produzione. G Ital Med Lav Ergon 2009; 31(4): 371-406.
- 10) Fiori A. La medicina legale della responsabilità medica. Giuffrè Editore. 1999. 511-515.

Corrispondenza: *Pietro Apostoli, Specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Servizio di Medicina del lavoro, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, Italy, E-mail: pietro.apostoli@unibs.it*

SESSIONE PLENARIA IV
La dimensione di genere in Medicina del Lavoro

Giovannella Baggio

La Medicina di Genere: un approccio interdisciplinare alla medicina

Cattedra di Medicina di Genere, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

RIASSUNTO. Dal 1995 (Conferenza di Pechino) l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fortemente richiamato l'attenzione sulla necessità di azione sulla salute della donna e sulla mancanza di dati in medicina sulle differenze in medicina tra uomini e donne. Da allora si è molto lavorato ponendo l'attenzione sulla salute della donna. Si è poi arrivati alla medicina di genere, dimensione che vuole descrivere le differenze di fronte alle medesime malattie di sintomi, evoluzione clinica, terapia e prevenzione tra uomo e donna. Da alcuni esempi pratici in questo articolo si desidera tuttavia far capire come la medicina di genere non è una branca separata della medicina ma attraversa tutte le specialità. È dunque necessario parlare di medicina genere-specifica poiché tutte le specialità della medicina devono essere declinate ed insegnate in base alle differenze di genere. Infine viene sottolineato anche come si debba attuare a livello socio-sanitario un approccio di genere alla salute per individuare tutti i fattori sociali che influenzano le patologie nei due generi.

Parole chiave: Medicina di Genere, Medicina Genere-specifica, formazione.

ABSTRACT. *GENDER MEDICINE: A INTERDISCIPLINARY APPROACH TO MEDICINE. From 1995 (Beijing Conference) the World Health Organization strongly did call the attention on the need of great attention to women health and on the lack of studies on the differences in medicine between men and women. From the women health attention we arrived to gender medicine that is a transversal dimension of medicine which describes the differences within the same disease of symptoms, clinical evolution, drug therapy as well as prevention between men and women. From some real life examples in this article we wish to make it clear that gender medicine is not a separated medical specialty but a dimension which pass through all specialties. Thus we should speak about gender-specific medicine since all medical specialties have to do a medical training on the basis of gender differences. Lastly it is underlined also the need of a social approach to gender health in order to pick up all social weight factors that influence diseases in the two genders.*

Key words: Gender Medicine, Gender-specific Medicine, education.

Dalla salute della donna alla Medicina di Genere

Il più importante stimolo a porre attenzione e risorse sulla salute della donna è stata la Conferenza mondiale delle donne a Pechino nel 1995 (1). In tale evento la piattaforma d'azione in sintesi dice:

- 1 - tutte le donne hanno diritto di godere del più alto livello di qualità raggiungibile per la loro salute fisica e mentale;
- 2 - grave ostacolo sono disuguaglianze fra uomini e donne e fra donne di differenti aree geografiche, classi sociali, gruppi indigeni ed etnici;
- 3 - le donne hanno differenti e diseguali possibilità di accesso e di utilizzazione delle risorse sanitarie, differenti e diseguali opportunità per la protezione e il miglioramento della loro salute;
- 4 - i diritti delle donne devono essere assicurati durante l'intera durata della loro vita come per gli uomini;
- 5 - i diritti fondamentali delle donne includono anche il loro diritto ad avere il controllo e a decidere liberamente e responsabilmente circa la propria sessualità e salute riproduttiva senza coercizioni, discriminazioni e violenza;
- 6 - ... dati attendibili sulla mortalità e morbilità delle donne e sulle condizioni e malattie che affliggono le donne, non sono disponibili in molti paesi Importanti argomenti relativi alla salute delle donne non sono stati studiati adeguatamente e i fondi per lo studio della salute delle donne sono insufficienti La ricerca medica è basata solo sugli uomini;
- 7 - I governi e le altre parti interessate devono promuovere una politica attiva e visibile allo scopo di inserire la problematica uomo-donna in tutte le politiche e i programmi così che, prima che le decisioni siano prese, venga condotta un'analisi sugli effetti previsti sulle donne e sugli uomini rispettivamente.

Dal 1995 quindi si è passati a livello di OMS da un concetto di Donne in Evoluzione (*Women in Development*) a Genere ed Evoluzione (*Gender and Development*) e l'OMS inserisce la Medicina di Genere nello *Equity Act* e fonda il *Department of Gender and Women Health* per arrivare al *Gender Mainstreaming* con la finalità che la donna e l'uomo abbiano gli stessi benefici in tutti i campi e che le disuguaglianze non siano perpetuate (*Gender Equality*) (2).

Qui si inseriscono numerose attività europee ed italiane sulla donna: lavoro, violenza, stato sociale, salario, e poi anche salute. MA troppo spesso si fa confusione tra salute della donna e Medicina di Genere che non sono la stessa cosa.

La Medicina di Genere è una nuova dimensione (non specialità) della Medicina che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione sociologica) sulle fisiologia, fisiopatologia e patologia umana e nasce dall'osservazione che molti studi negli ultimi 40 anni hanno descritto le malattie (dalla epidemiologia alla fisiopatologia, alla clinica e terapia) concentrandosi prevalentemente o talora esclusivamente su casistiche di un solo genere (3, 4).

In questo si inserisce quindi il primo Congresso Mondiale sulla Medicina di Genere che si tiene nel 2006 a Berlino dove per la prima volta si parla delle differenze di genere nella presentazione delle malattie, di mancanza di studi per alcune patologie nel genere femminile per altre nel genere maschile, di differenti strategie di diagnosi e di prevenzione nei due generi, del rapporto tra il ruolo sociale e patologie di uomini e donne. La International Gender Medicine (IGM) Society continua il suo lavoro (anche l'Italia ne fa parte per mezzo del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere), e organizza ogni 2 anni un Congresso Mondiale (quest'anno 14-17 Settembre a Sendai in Giappone). Un grande problema a livello internazionale è che nella IGM mancano molte importanti nazioni tipo Francia, Spagna, Inghilterra, Portogallo!

Dalla Medicina di Genere alla Medicina Genere-specifica

Parto da alcuni esempi del mondo reale in varie branche della medicina in cui la non conoscenza delle differenze di genere in medicina porta a dei grossi errori!!

Cardiologia: la paziente F.V. 54 anni ha mal di stomaco, che si irradia a tutta l'addome, inappetenza e sudorazione, va in PS dove viene indirizzata ad una consulenza gastroenterologica e viene sollecitamente sottoposta ad una Esofagogastroduodenoscopia. MA questa Signora aveva un Infarto del Miocardio che nella donna ha dolori atipici, in luoghi atipici oppure può non avere dolori!

Medicina Interna: il Signor GB di 77 anni è inginocchiato sul tappeto per giocare con 2 suoi nipotini, perde l'equilibrio e si adagia sul lato sinistro, ne riporta una frattura di femore. Radiografia e densitometria dimostrano una grave osteoporosi, ma essendo un uomo mai aveva fatto una MOC. L'uomo con un ritardo di 10 anni fa osteoporosi e dopo una frattura di femore la mortalità è molto più elevata che nella donna.

Urologia: la Signora AD 49 anni ha una ematuria (non è ancora in menopausa), va da MMG, poi dal ginecologo, e viene rassicurata, ma dopo 6 mesi un'ecografia dimostra la presenza di cancro della vescica. Il ritardo della diagnosi del cancro della vescica è molto elevato nella donna: il 15% viene diagnosticato dopo 6 mesi, il 25% dopo 9 mesi dalla prima ematuria. E la prognosi e la qualità della vita in questa patologia è molto peggiore nella donna.

Psichiatria: Il Signor UM 63 aa da 6 mesi ha disturbi del sonno, a casa e al lavoro è silenzioso, ma lavora e si nutre normalmente. Un giorno, dopo aver accompagnato il figlio a scuola, si impicca nel suo garage. I sintomi indicati anche nel DSM V non sono appropriati per rivelare la depressione nell'uomo. La depressione è più frequente nella donna, ma è sotto diagnosticata nell'uomo.

Oncologia: la Signora AV ha 66 anni, ha saltuari dolori addominali e lamenta una recente stipsi. Il sangue occulto nelle feci risulta negativo. Visto che la sintomatologia continua il suo Medico di famiglia le prescrive una pancolonscopia, che descrive un cancro del colon ascendente con importante stenosi del lume. Il Cancro del colon ascendente è più frequente nella donna che nell'uomo e dà sangue occulto nelle feci molto tardi.

Reumatologia: La Signora CC di 60 anni ha dolori al ginocchio destro, al rachide e alle mani e ha grossi problemi nelle sue attività quotidiane, prende molti antidolorifici ed è in lista per una protesi al ginocchio. Nessuno dei suoi 3 fratelli più anziani ha problemi artrosici così importanti. L'artrosi è malattia che prevale (da 2 a 3 volte) nelle donne e le porta a disabilità motoria.

Psicogeriatrica: la Signora FG 76 anni da 10 anni ha un deficit cognitivo progressivo. Ora non riconosce più i figli e gli amici. La demenza prevale nelle donne drammaticamente. Essere donna è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza.

Questa serie di esempi vuol dimostrare come le differenze di genere esistano in tutte le specialità della medicina, tanto da dover dire che non è appropriata la dizione "Medicina di Genere" poiché che sembra una branca a sé stante. Dobbiamo invece iniziare a parlare solo di Medicina Genere-specifica, poiché tutte le specialità della medicina devono essere declinate e insegnate in base alle differenze di genere (5, 6).

Dalla Medicina Genere-specifica ad un approccio di genere alla salute

La storia personale di ogni essere umano determina la sua personalità, la sua cultura, il suo agire, ma anche la sua predisposizione alle malattie. E tutto questo ha delle differenze di genere enormi. Vi sono determinanti sociali e di genere della salute su cui è molto importante porre attenzione ed azione. La storia di ogni persona caratterizza il suo genere e ha enorme influenza sul rivelarsi o meno di molte malattie proprio per l'impatto che l'ambiente ha su geni. In questo modo quando parliamo di prevenzione non si tratta solo di indicare livelli plasmatici di parametri ematocimici ma anche comprendere che cosa nella vita della persona uomo o donna ha fatto esprimere un gene oppure ha determinato in diretta l'esprimersi di una patologia.

L'approccio di genere alla salute non vuol dire solo una prevenzione genere specifica, ma anche attenzione alla storia personale dell'individuo. E in questa dimensione è importante l'impostazione del rapporto medico-paziente ma soprattutto delle politiche socio-sanitarie che devono attuare differenti strategie nell'impostare la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione della

persona uomo e donna. Poiché è missione della medicina e quindi delle politiche sanitarie non solo la prevenzione o la cura delle patologie ma anche la prevenzione o il rallentamento del passaggio dalla malattia alla disabilità.

Bibliografia

- 1) https://it.wikipedia.org/wiki/Conferenza_mondiale_sulle_donne
- 2) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/64941/E92846.pdf
- 3) Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013; 51(4): 713-27.
- 4) Ostan R, Monti D, Guerreschi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. Clin Sci (Lond) 2016; 1; 130(19): 1711-25.
- 5) Baggio G. Dalla medicina di genere alla medicina genere-specifica. Ital J Gender-spec Med 2015, 1: 1(1): 3-5.
- 6) Marianne Legato. Principles of Gender-Specific Medicine, 2009, Second Edition.

Corrispondenza: G. Baggio, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy

Rita Biancheri

Il concetto multidimensionale di salute e la categoria di genere: prospettive teoriche e applicative

Dipartimento di Scienze Politiche, Università di Pisa

RIASSUNTO. In questo contributo si discutono le difficoltà che hanno caratterizzato l'approccio bio-medico a comprendere le istanze psico-sociali nel passaggio dall'osservazione clinica del corpo malato alla cura della persona. Le chiavi interpretative tradizionali sono insufficienti a comprendere la complessità dei fattori che intervengono nei processi di prevenzione e il rischio è quello del ritardo nell'introdurre nuovi approcci. La conoscenza è un processo interattivo, comunicativo, e sociale per cui l'attenzione si sposta dalle cose che vediamo ai modi di guardarle, per veder ciò che non abbiamo visto abitualmente. Il concetto multidimensionale di salute, di conseguenza, implica una revisione degli statuti disciplinari soprattutto se si vuole declinare il concetto di genere non come sinonimo di sesso ma come categoria interpretativa delle differenze che caratterizzano culturalmente i ruoli, le aspettative e le obbligazioni di uomini e donne. Infatti, come viviamo il nostro quotidiano, l'uso del tempo, il lavoro, la famiglia, le opportunità e le relazioni oltre all'accesso ai servizi condizionano la nostra percezione di salute e determinano il rischio di insorgenza di malattie per questo dovrebbero entrare nella relazione medico-paziente e nelle pratiche di cura.

Parole chiave: genere, salute, epistemologia.

ABSTRACT. THE MULTIDIMENSIONAL CONCEPT OF HEALTH AND THE GENDER CATEGORY: THEORETICAL AND PRACTICAL PERSPECTIVES. This paper will examine the difficulties encountered in the bio-medical approach adopted to understand the psycho-social needs present in the clinical observation of a diseased body to the treatment of the person. Traditional interpretation tools are not sufficient to comprehend the complexity of the factors involved in prevention processes, and the risk is that the introduction of new approaches will be delayed. Knowledge is an interactive, communicative and social process, meaning our focus shifts from the things we see to the way we see them, only to see what we don't normally see. As a result, the multi-dimensional concept of health implies a revised disciplinary status, particularly if the concept of gender is not to be considered synonymous with sex, but rather an interpretative category of the differences that characterize the roles, expectations and obligations of men and women from a cultural perspective. Indeed, the way in which we live our everyday life, our use of time, our work and family lives, opportunities and relationships, in addition to our access to services condition our perception of health and result in the risk of disease onset. It is for this reason that we need to examine doctor-patient relationships and caregiving practices.

Key words: gender, health, epidemiology.

1. Definizione di salute e questioni epistemologiche

All'uscita nel 1948 del documento dell'OMS contenente la nota definizione di salute come benessere bio-psico-sociale si sollevò un acceso dibattito, in quanto si vedevano le difficoltà applicative del concetto, che sebbene molto evocativo, difficilmente era traducibile in misurazioni attendibili. La stessa sorte ebbe la nozione di qualità della vita che, solo di recente, è entrata in medicina diventando un elemento qualificante per le crescenti condizioni di cronicità e per l'allungamento delle speranze di vita. Un esito che seppur ritenuto un obiettivo rilevante del risultato terapeutico, ha incontrato una forte opposizione, per la presunta a-scientificità dei dati.

Simili esempi dimostrano le resistenze che incontrano in medicina approcci che intendono superare il riduzionismo bio-medico, per una visione più comprensiva che tenga conto di tutti i fattori che concorrono a formare la scena della salute. Se sul piano teorico tali principi possono essere condivisi, nella pratica prevalgono altri aspetti che tendono a favorire una certa inerzia organizzativa con risposte spesso tardive e inadeguate. Infatti, la stessa lentezza di penetrazione ha subito la medicina di genere, oltre ad una difficoltà interpretativa del termine utilizzato come semplice sinonimo di sesso. Proprio per questo, come più volte sostenuto, si dovrebbe parlare non tanto di medicina, anche se genere specifica, quanto di *prospettiva di genere in salute* per promuovere una ricerca che assuma il modello multifattoriale riportato nella Fig. 2. (Cfr. Biancheri 2014; 2016).

Ne deriva che le chiavi di lettura tradizionali appaiono insufficienti, data la complessità dei molteplici indicatori da valutare nel processo di cura e promozione della salute. Un ambito sempre più ampio dove, invece, prevalgono criteri di management legati al rigore economico e all'efficienza amministrativa, che non si traducono in un'efficace prevenzione. Le misure finora messe in atto nel nostro sistema sanitario non hanno conseguito risultati adeguati e gli effetti sul risparmio sono stati minimi, mentre è cresciuto il disagio dei cittadini, la spesa privata e il ricorso alle medicine alternative.

Tali questioni come la difficile declinazione delle differenze di genere, di cui ci occupiamo in questo contributo, ci inducono prima di tutto a ripensare la presunta

matrice oggettiva, poiché la conoscenza è “situata”, legata al clima culturale *dominante* per cui l’errore non è visibile. Mi riferisco qui all’esclusione delle donne dalla scienza sia come soggetto, nell’accesso all’istruzione, sia come oggetto, dove ha prevalso un unico soggetto ritenuto universale. Gli esempi possono essere molti ma non rientrano nell’economia di questo articolo, basti qui accennare all’uso sessista della lingua, alle pratiche discorsive che concorrono alla produzione di significati per la costruzione delle identità.

Dobbiamo superare le barriere tra le diverse materie, erette in nome del dualismo cartesiano che ha permeato la metodologia scientifica separando mente e corpo, ragione e sentimento, per cui le differenze sono diventate disuguaglianze, come il pregiudizio sulla maggiore vulnerabilità femminile. Per dirla con Jonas (1999) non è forse il fenomeno stesso della vita, di cui la medicina si occupa, a negare i confini che dividono abitualmente le nostre discipline e i nostri campi di lavoro?

Di conseguenza questo enorme edificio – fatto di specialismi, innovazioni tecnologiche, linee guida ma anche di relazioni, valori, competenze professionali – incontra alcune delle contraddizioni che lo caratterizzano; per cui la medicina diventa una scienza “anormale” se non promuove un’efficace osmosi tra le conoscenze traducendole in esperienze cliniche.

Oggi è la *logica della complessità* a doverci guidare, Bateson sostiene che dobbiamo combattere l’obsolescenza delle abitudini dualistiche, rivedere le cornici concettuali perché la conoscenza è un processo *intrinsecamente* interattivo, comunicativo, sociale; l’attenzione pertanto si sposta dalle cose che vediamo ai modi di guardarle, per vedere ciò che non abbiamo visto abitualmente.

Un’attenzione alla “vita ordinaria” che dobbiamo ritrovare ed esplorare nei suoi molteplici ambiti, come processo unitario. Tutto ciò che è biologico è nello stesso tempo arricchito e intriso di cultura, il nostro quotidiano è fatto di ciò che avviene nei luoghi di lavoro ma anche nella sfera familiare e in ambito politico e partecipativo. Il tempo, il suo uso diventano gli aspetti significativi anche della nostra percezione di benessere o malessere, di opportunità o di routine, assieme ad un sistema di welfare non residuale, ma efficiente nel rispondere con una migliore qualità dei servizi ai diversi bisogni delle famiglie (Cfr. Biancheri 2012)

Nel modello epistemologico positivista, si opera una scomposizione riduttiva segnandone i confini; una scomposizione maggiormente acuita negli esiti indesiderati, poiché il volto della medicina è multiforme, ed è per questo che è necessaria l’inclusione di prospettive che consentano una lettura globale, aprendo a nuovi filoni di ricerca, per proporre ricuciture e non esclusioni nei contesti dove anche l’operatività e l’applicazione delle norme richiedono risposte differenziate per lavoratrici e lavoratori.

2. La ricerca su salute e sicurezza una questione anche di genere

Questo dialogo aperto per una ricerca *gender sensitive* è stato realizzato fin dall’inizio nel nostro percorso per

l’applicazione della norma n°81/2008 (Cfr Biancheri, Carducci, Foddis, Ninci 2013), che introduce la parola genere, senza definirla, e per questo richiede un contributo proveniente dalle scienze umane dove i *gender studies*, da tempo, si sono consolidati.

Il termine riassume i molti e complessi modi in cui le differenze tra i sessi acquistano significato e diventano fattori strutturali nell’organizzazione familiare e lavorativa, è questa nozione una categoria interpretativa senza la quale non si vede ciò che determina i comportamenti, le obbligazioni e le aspettative di ruolo che derivano dai condizionamenti esercitati dai diversi contesti culturali. Il suo portato euristico ha messo anche in discussione i modelli performativi delle identità, che per la donna assumono le caratteristiche di immodificabile naturalità, per la sua essenziale funzione riproduttiva. Alle acquisizioni delle conoscenze non è seguito, in molte discipline, una riflessione in grado di adottare metodi di ricerca adeguati a cogliere la natura sociale, processuale, discorsiva e situata del genere e delle sue connessioni con quello che, nei modelli più tradizionale di divisione dei ruoli, Laura Balbo aveva identificato con il felice termine di “doppia presenza”. Una doppia attività lavorativa, visibile nei dati Istat sull’uso del tempo, con una distribuzione significativamente asimmetrica per le molte ore in più dedicate dalle donne agli impegni familiari e domestici, spesso non riconosciuti e ritenuti ineludibili. Un surplus di lavoro e di stress che aumenta i rischi per la salute, come dimostrato da numerosi studi, favorendo l’ipertensione e l’insorgenza di malattie cardiovascolari (Biancheri, Cervia 2017; Biancheri 2017). Infatti la peggiore percezione di salute, le varie patologie con eziologie incerte rimandano a determinanti psicologici insufficienti a spiegare i processi di socializzazione che sono alla base dei due generi.

Solo con una decostruzione degli stereotipi, di ciò che è dato per scontato è possibile effettuare una revisione nella lettura di alcune dimensioni tra loro finora non collegate, come l’affrontare le questioni del lavoro senza avere la consapevolezza degli intrecci con processi più generali di cambiamento della condizione femminile. Siamo di fronte ad una *rivoluzione incompiuta*: le donne hanno superato gli uomini nel raggiungimento della laurea, dimostrando capacità e competenze, per poi inserirsi nel mercato produttivo, dove tuttora incontrano molteplici ostacoli a partire dalle difficoltà di conciliazione derivante da un inadeguato sostegno nei servizi per minori e anziani oltre ad un modello organizzativo basato sul *male breadwinner*. Da questo derivano le difficoltà nelle carriere, il perdurare di differenziali retributivi, il basso tasso di fecondità e di occupazione che segna per l’Italia un gender gap tra i più alti in Europa.

Con la medicina di genere è stato compiuto uno sforzo importante per superare il neutro maschile, ma questo non è sufficiente poiché dobbiamo tener conto delle implicazioni/prescrittività derivanti dalla costruzione sociale dei significati dell’essere uomini e donne, soprattutto nella valutazione del rischio. Stili di vita, condizioni di salute, determinanti individuali e collettivi sono il risultato di un ampio spettro di fattori che, come per la luce, devono essere visti attraverso un prisma che ne scomponga le di-

verse caratteristiche confutando il colore unico, che fuori di metafora significa superare la visione scienziata omologante disvelandone il dominio simbolico.

Finora lo studio sulla salute e sicurezza ha proceduto su binari separati, mentre è necessario intensificare gli scambi, condividendo l'accezione dei termini e avvalendosi dell'elaborazione teorica di altri settori disciplinari. Tuttora questo contesto è poco frequentato, ci sono nodi concettuali da risolvere che il gruppo di ricerca, da me coordinato, ha tentato di sciogliere attraverso un confronto continuo ed elaborando uno strumento applicativo che tenesse conto di una sfera pubblica e privata non separata, delle discriminazioni dirette e indirette da cui derivano: i problemi di conciliazione tra i diversi tempi di vita, un carico di cura e domestico ancora fortemente sbilanciato a svantaggio delle donne, misure di sostegno alla genitorialità che hanno difficoltà a decollare in quanto non si investono adeguatamente risorse per un cambiamento culturale. Una riproduzione iniqua degli svantaggi femminili, che si ripercuotono sull'accesso ad un impiego non adeguato rispetto al titolo di studio, sul fenomeno della segregazione orizzontale e verticale, sulle difficoltà di reinserimento dopo la maternità e più in generale sull'accesso al potere e alle risorse materiali e simboliche. La soppressione delle disuguaglianze di genere sarebbe uno dei passi più importanti della politica verso l'equità nella salute, la diminuzione della violenza e la denuncia dell'oggettivazione del corpo femminile, fattori che ridurrebbero anche i costi sanitari.

Occorre de-costruire i contenuti, compreso gli insegnamenti universitari; una formazione che come abbiamo richiamato all'inizio dell'articolo tarda ad assumere la complessità di una società dove alle trasformazioni sociali non seguono cambiamenti nella nostra cassetta degli attrezzi. Lo stesso welfare insufficiente non solo nelle risorse ma anche nel modo di allocarle evidenzia discrasie, rispetto alle nuove doggettività, di cui tener conto in termini di politiche di conciliazione.

Solo di recente è stata approvata una mozione del coordinamento dei presidenti dei CLM dove si raccomanda di integrare e implementare i singoli corsi "con attività didattiche relative alla Medicina di Genere inserendo le Unità Didattiche Elementari ad essa pertinenti tra gli obiettivi specifici del Corso a partire dall'aa 2017-2018".

Da molti anni mi occupo di questi temi, molti sono stati i modelli teorici prodotti, ma tuttora mancano strumenti

operativi efficaci che assumano lo sforzo multidisciplinare come modello. La stessa commissione sui determinanti di salute annovera il genere come fattore che incide sulla salute ma mancano studi integrati che ne evidenzino gli effetti in una declinazione ampia di tutte le variabili. Nella pratica ospedaliera e ambulatoriale tali aspetti possono emergere solo se si tiene conto dei corsi di vita, delle narrazioni. Per dirla con Sacks (1986 p. 12) "solo allora avremo un 'chi' oltre a un 'che cosa', avremo una persona reale...Non vi è soggetto nella scarna storia di un caso clinico".

Nelle figure che seguono, elaborate sul modello dei grafici relativi ai determinanti di salute, ho cercato di far emergere le disuguaglianze brevemente descritte (per cui si rimanda alla bibliografia di riferimento), la prima è realizzata con variabili *gender blind*, mentre nella seconda ho declinato il genere nei diversi fattori in una nuova cornice concettuale *gender sensitive*.

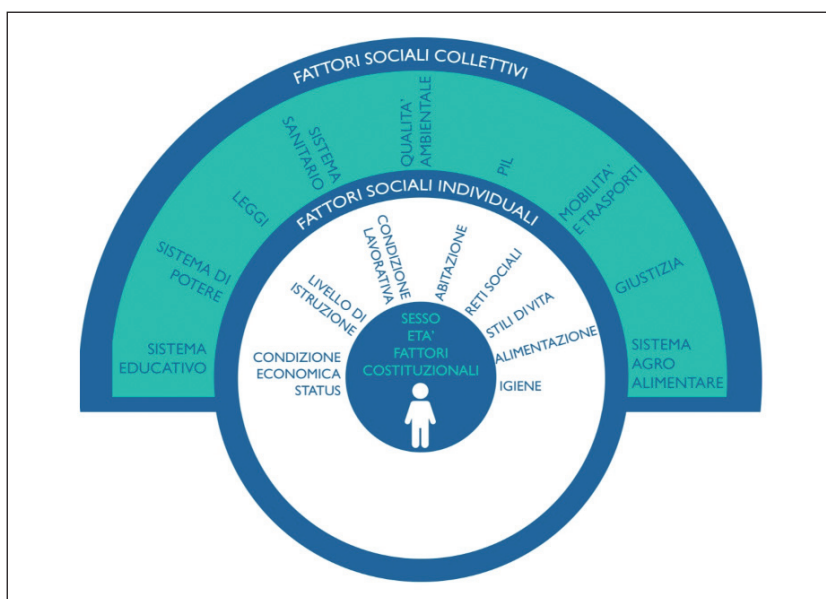


Figura 1. Modello multifattoriale gender blind dei determinanti di salute

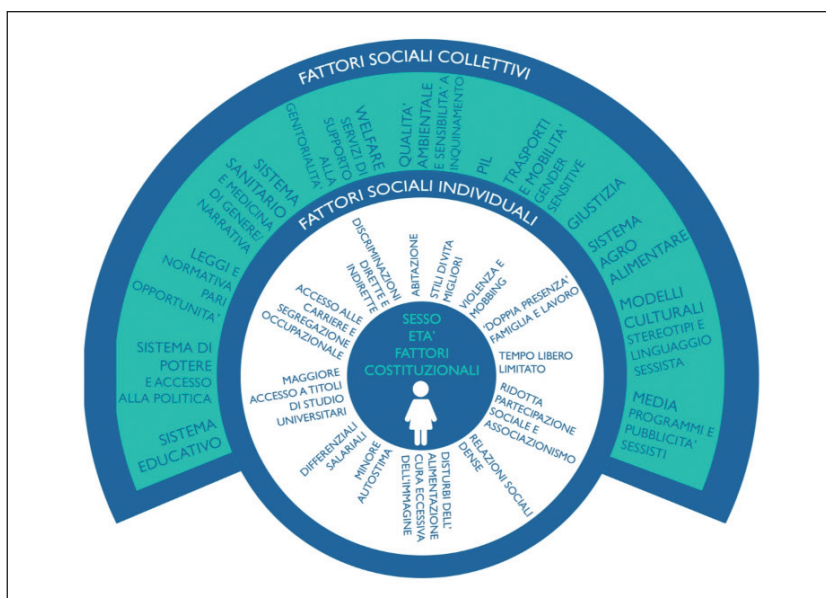


Figura 2. Modello multifattoriale gender sensitive dei determinanti di salute

Bibliografia

- Bateson G. Verso un'ecologia della mente (ed. orig. 1972), Milano, Adelphi, 2000.
- Biancheri R. Famiglia di ieri, famiglie di oggi. Affetti e legami nella vita intima. Pisa, ETS, 2012.
- Biancheri R (a cura di). Genere e salute tra prevenzione e cura, Salute e Società, n°1, 2014.
- Biancheri R (a cura di). Culture di salute ed ermeneutiche di genere, Salute e società n° 3, 2016.
- Biancheri R (a cura di). La qualità della vita in una società in trasformazione. Vita urbana, salute partecipazione, Roma, Carocci Editore, 2017.
- Biancheri R, Carducci A, Foddis R, Ninci A (a cura di). Salute e sicurezza sul lavoro, una questione anche di genere, Rischi lavorativi un approccio multidisciplinare. Rivista INAIL degli infortuni e delle malattie professionali, 4, 2013.
- Biancheri R, Ruspini E (a cura di). Interpretare il genere. Nuove tecnologie, dinamiche di salute e professioni, Pisa University Press, 2015.
- Biancheri R, Cervia S. La costruzione della salute nel welfare socio-sanitario, Pisa University Press, 2017.
- Sacks O. L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello, Milano, Adelphi, 1986.

Corrispondenza: Rita Biancheri, Dipartimento di Scienze Politiche, Università di Pisa, Via Serafini 3, 56126, Pisa, Italy, E-mail: rita.biancheri@unipi.it

Maria Luisa Scapellato^{1,§}, Antonella Basso^{2,§}, Roberta Bonfiglioli^{3,§}, Rudy Foddì^{4,§}, Francesca Larese Filon^{5,§},
Silvia Simonini^{6,§}, Giovanna Spatarì^{7,§}, Paola Tomao^{8,§}, Maria Gabriella Verso^{9,§}

Salute e lavoro in un'ottica di genere

¹ UOC Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

² Dipartimento Interdisciplinare di Medicina-Sezione Medicina del Lavoro Vigliani - Università degli Studi di Bari Aldo Moro

³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

⁴ Dipartimento di Ricerca Traslazione e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

⁵ Unità Clinico Operativa di Medicina del Lavoro, Università di Trieste

⁶ Servizio di Medicina Preventiva Asl 5 Spezzino, La Spezia

⁷ Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

⁸ INAIL, Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro ed Ambientale, Monte Porzio Catone - Roma

⁹ Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

[§] Gruppo di Lavoro Permanente sui Temi di Genere, SIMLII

RIASSUNTO. È stata condotta una revisione della letteratura per evidenziare quali tra le patologie lavoro-correlate esprimano differenze di sesso/genere negli outcome di salute e focalizzare i principali limiti degli studi in tale ambito. La ricerca, effettuata su PubMed mediante stringa specifica, ha identificato 4828 articoli (periodo 1997-2017) di cui 381 eleggibili ai fini della revisione (4-22% a seconda della patologia). Tra questi, il 68% hanno evidenziato differenze di sesso/genere negli outcome di salute che nella maggior parte dei casi sembrano dovute ad una diversa esposizione e/o ad una segregazione lavorativa, piuttosto che a differenze biologiche. Pochi studi tuttavia pongono tale valutazione tra gli obiettivi della ricerca e i risultati non vengono quasi mai discussi e raramente vengono formulate ipotesi sulle eventuali differenze osservate. Appare necessario utilizzare metodologie di ricerca e disegni degli studi in grado di rilevare e spiegare la complessità descritta e utili a definire adeguate strategie preventive.

Parole chiave: differenze di sesso/genere, medicina del lavoro, patologie lavoro-correlate.

ABSTRACT. HEALTH AND WORK IN A GENDER PERSPECTIVE.

A literature review was performed to highlight which work-related diseases express sex/gender differences in health outcomes and focus the main limits of studies in this field. The research, carried out on PubMed by specific search string, identified 4828 articles (1997-2017 period) of which 381 are eligible for review (4-22%, depending on the disease). Among them, 68% reported sex/gender differences in health outcomes, which in most cases appear to be due to different exposure and/or work segregation rather than to biological differences. However, few studies place this assessment among the research goals and results are almost never discussed and hypothesis are seldom formulated about any observed differences. It seems necessary to use research methodologies and study design that can detect and explain the described complexity and useful in defining appropriate preventive strategies.

Key words: sex/gender difference, occupational health, work-related diseases.

Introduzione

L'attenzione ai temi di salute che tengano conto delle differenze di sesso/genere sono diventati rilevanti in tutti i settori delle scienze mediche per rispondere con sempre maggiore appropriatezza ai bisogni di salute della popolazione. In tale contesto, anche la nostra disciplina deve considerare il lavoratore non più come soggetto neutro, indirizzando le attività di ricerca, sorveglianza sanitaria, prevenzione e promozione della salute in un'ottica di genere, così come richiamato anche dal D. Lgs 81/2008. L'uomo e la donna hanno caratteristiche anatomiche e fisiologiche che possono determinare effetti biologicamente diversi anche a parità di esposizione alle noxae presenti nei luoghi di lavoro. È però importante prendere in considerazione anche le differenze legate al significato più ampio che il concetto di genere include e che attiene ad aspetti ambientali, sociali e relazionali: la collocazione lavorativa e i diversi tipi di segregazione, il carico di lavoro domestico e familiare spesso sbilanciato fra i due generi, condizioni di esposizione multipla anche di origine extra-lavorativa, sono tutti elementi rilevanti per l'identificazione dei pericoli e la valutazione dell'esposizione e utili a spiegare i risultati di studi epidemiologici che confrontano l'incidenza o la prevalenza di varie patologie in base al genere (1, 2). Scopo del lavoro è stato quello di valutare, attraverso una revisione narrativa della letteratura, quali tra le patologie lavoro-correlate esprimano differenze di sesso/genere negli outcome di salute e di focalizzare i principali limiti degli studi in tale ambito. Non sono state invece oggetto di analisi le patologie che interessano specificatamente uno solo dei due sessi.

Metodi

La ricerca è stata condotta su PubMed indagando outcome di salute correlati all'esposizione a fattori di rischio lavorativi in studi epidemiologici pubblicati nel periodo 1997-2017 mediante stringa "specificata" di ricerca pro-

posta da Mattioli et al. (3), adattata per valutare differenze di sesso/genere in rapporto alle diverse patologie di interesse (possibilmente MESH term). Per la selezione degli articoli, sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: la popolazione oggetto di studio non è rappresentata da lavoratori o non c'è distinzione di sesso o è rappresentata da soggetti esclusivamente di sesso maschile/femminile; i dati sono stati analizzati senza distinguere maschi e femmine, né aggiustando i modelli per sesso (o aggiustando per sesso, ma senza fornire spiegazioni sui risultati ottenuti); non sono presenti indicazioni sulla distribuzione maschio/femmina, né dati su prevalenza/incidenza/mortalità per sesso; lo studio è un case report/review/sperimentale; l'articolo full-text non è reperibile in lingua inglese/italiana o non è reperibile nelle banche date/biblioteche e l'abstract non è esaustivo; l'articolo non tratta la patologia oggetto della ricerca.

Risultati

L'uso della stringa applicata alle diverse patologie ha identificato un totale di 4828 articoli di cui 4448 sono stati eliminati perché presentavano uno o più criteri di esclusione, mentre 381 sono risultati eleggibili perché incontravano i criteri di selezione (4-22%, a seconda della patologia, sul totale degli articoli selezionati): tra questi, il 68% hanno evidenziato differenze di sesso/genere negli outcome di salute. La Tabella I riporta una sintesi dei risultati della ricerca e di seguito vengono descritte le principali evidenze per le patologie oggetto dell'analisi.

Patologie da esposizione ad agenti chimici - Nel 2007 il Human Health Working Group of the Scientific Group on Methodologies for the Evaluation of Chemicals (SGOMSEC)-16 ha pubblicato i risultati sulla valutazione delle differenze legate al sesso in ambito tossicologico, dal punto di vista dell'esposizione a sostanze chimiche, della tossicocinetica, della risposta da parte degli organi target e dell'espressione genica, evidenziando come le differenze biologiche e/o sociali esistono a partire dai gameti fino alla vecchiaia e dovrebbero essere esaminate e tenute in considerazione nella ricerca scientifica e nella valutazione del rischio. La ricerca con stringa specifica per patologie non neoplastiche poste in relazione all'esposizione occupazionale a sostanze chimiche ha identificato, nel periodo di riferimento, solo 29 articoli eleggibili di cui 16 evidenziano differenze di sesso/genere. Per le malattie neurologiche emerge un maggior interessamento del sesso maschile per il M. di Parkinson in lavoratori esposti a pesticidi (4, 5), messo in relazione ad una segregazione lavorativa; viceversa, un maggior coinvolgimento del sesso femminile si evidenzia in studi che valutano alterazioni di test neurocomportamentali in lavoratrici esposte a Hg contenuto nelle amalgame dentarie (6-8). Studi di mortalità per patologie cardiocircolatorie (coronaropatia, cardiopatia ischemica, ipertensione, malattia tromboembolica), che coinvolgono lavoratori/trici occupati in diverse attività con rischio chimico, evidenziano in genere una mortalità maggiore per i maschi (9-12). Per quanto riguarda nefropatie ed epatopatie la ricerca non ha evidenziato differenze

tra i due sessi, mentre per le malattie del sistema emolinfopoietico emerge un maggiore interessamento delle femmine in due studi che valutano l'alterazione di parametri emocromocitometrici in lavoratori dell'industria della seta esposti a 2-etossi etanolo (13, 14). La ricerca relativa a disordini metabolici/endocrinopatie ha identificato un solo studio eleggibile che evidenzia, in soggetti esposti a piombo, un maggior coinvolgimento del sesso femminile nella suscettibilità del metabolismo delle porfirine per l'esposizione a Pb, ipotizzando un'influenza di alcuni ormoni sessuali in grado di indurre l'ALA sintetasi in alcuni tessuti (15).

Patologie allergiche e malattie respiratorie - Molti studi prendono in considerazione la diversa prevalenza di dermatite da contatto fra i due generi. Complessivamente le donne presentano una maggior suscettibilità alle patologie cutanee dettata da una maggiore esposizione ad irritanti e sensibilizzanti anche durante i lavori domestici e ad una cute più sottile e permeabile ad irritanti ed allergeni (16). Esiste, tuttavia, una segregazione di genere nelle diverse professioni, con alcune attività ad alto rischio di patologie cutanee che vengono svolte in prevalenza da donne (parrucchiere, estetiste, operatrici sanitarie, pulitrici e panettiere) ed altre da uomini (lavoratori esposti a resine epossidiche, meccanici, fabbri e muratori) (17, 18). Molto limitati gli studi che indagano l'orticaria da contatto professionale nei due generi, che suggeriscono comunque una prevalenza aumentata per le donne (19). La prevalenza di asma bronchiale risulta in genere maggiore nelle donne dopo la pubertà, per fattori di tipo ormonale (20). In ambito occupazionale la maggioranza degli studi riporta un rischio più elevato per il genere femminile, anche se è presente una segregazione lavorativa che non permette generalizzazioni. I dati, valutati nel complesso, evidenziano risultati diversi in relazione al tipo di esposizione e al tipo di studio, rendendo difficile poter affermare l'esistenza di un "effetto" genere specifico nell'asma occupazionale (21-23). Molto scarsi i dati sulla polmonite da ipersensibilità, dove i casi segnalati sono prevalentemente di sesso maschile per il farmer's lung e femminili per il polmone dell'allevatore di piccioni (24). La segregazione di genere è ancora più importante nella silicosi e asbestosi, in cui le maggiori casistiche sono costituite solo da maschi. Per la silicosi due studi russi riportano un maggior rischio nelle donne fumatrici a parità di esposizione (25).

Tumori professionali dell'apparato respiratorio - La stringa applicata all'oncologia ha prodotto prevalentemente articoli dedicati a tumore genere specifici (mammella e ovaio), non pertinenti all'obiettivo; si è proceduto quindi alla sostituzione del termine neoplasia con specifico tumore. La scelta, data la vastità dell'argomento, è stata orientata sull'apparato respiratorio, che rappresenta il principale bersaglio per agenti cancerogeni professionali, valutando sedi distinte. Per quanto riguarda la laringe una maggiore prevalenza è dimostrata nei maschi in diverse categorie lavorative (26-28), anche se la quasi totalità degli autori individua la necessità di approfondire possibili fattori di confondimento, quali il fumo di tabacco (29, 30). Per il rinofaringe, Innos (31) riscontra una maggiore prevalenza nei maschi e t'Mannetje (32), in uno studio

Tabella I. Sintesi dei risultati della ricerca mediante stringa specifica (PubMed, periodo 1997-2017)

Patologia	N. lavori identificati	N. lavori eliminati [§]	N. lavori eleggibili	N. lavori con differenze M-F [#] / N. lavori eleggibili (M;F) [°]
Malattie da agenti chimici				
Neuropatie	315	308	7	5/7 (m. neurodeg. M; alterazioni neurocomport. F)
Malattie cardiovascolari	119	109	10	4/10 (M)
Nefropatie ed Epatopatie	116	112	4	0/4
Malattie Metaboliche ed Endocrine	99	98	1	1/1 (F)
Patologie allergiche e respiratorie				
Dermatite da contatto	232	197	35	35/35 (F)
Asma bronchiale	436	391	45	40/45 (F)
Polmonite da ipersensibilità	30	28	2	2/2
Silicosi/Asbestosi	226	223	3	2/3 (F più a rischio)
Tumori occupazionali - apparato respiratorio				
Mesotelioma	196	192	4	3/3 (M)
Tumore del polmone	372	322	50	19/50 (M)
Cancro laringe, nasofaringe, seni paranasali	58	44	15	13/15 (M)
Malattie da agenti biologici				
Zoonosi*	932	908	24	10/24 (M)
Infezioni non zoonotiche**	347	321	26	6/26 (F); 3/26 (F più protette); 3/26 (M)
Malattie da agenti fisici				
Ipoacusia da rumore	261	240	21	21/21 (M)
S. del tunnel carpale (vibrazioni)	22	19	3	3/3 (F)
Raynaud/Dupuytren / osteartropatie (vibrazioni)	31	26	5	4/5 (M)
S. da vibrazione mano-braccio / De Quervain (vibrazioni)	67	64	3	0/3
Ernia del disco (vibrazioni)	7	7	0	/
Effetti biologici (NIR)	113	109	4	2/4
Cataratta (RI)	24	21	3	1/3
Malattie muscoloscheletriche				
S. del tunnel carpale	132	114	18	18/18 (F)
Tenosinovite di De Quervain/tenosinoviti flessori ed estensori/dito a scatto	18	17	1	1/1
Epicondiliti	31	25	6	2/6
S. cuffia rotatori	343	306	37	37/37 (F)
M. discale lombare	29	26	3	2/3
Malattie stress lavoro-correlate				
Burn Out	104	70	34	9/34
Sdr Post-Traumatica da Stress	79	64	15	6/15 (F)
Disturbi dell'adattamento	6	5	1	0/1

[§]Lavori eliminati sulla base dei criteri di esclusione riportati nella sezione Metodi; [#]M (maschi); F (femmine); [°]Tra parentesi viene indicato, quando possibile, il sesso maggiormente colpito; *Zoonosi (Brucellosi, Febbre Q, Leishmaniosi cutanea e viscerale, influenza aviaria, Leptospirosi, Malattia di Lyme, Rickettsiosi, Toxoplasmosi, Legionellosi, Salmonellosi e Tifo, Carbone, Tbc bovina, Tetano); **Patologie infettive non zoonotiche (morbillo, parotite, rosolia, varicella, pertosse, influenza, legionella, tetano, scabbia, SARS, Epatiti virali).

caso-controllo, ha riscontrato un'associazione tra tumori nasosinusal e attività lavorativa nell'11% delle donne e nel 39% degli uomini, attribuendo in parte il risultato alle diverse caratteristiche di esposizione nei due generi. Il tumore del polmone sembra essere prevalente nel sesso maschile, ma i dati risentono di problemi legati alla segregazione e ai fattori di confondimento (fumo di sigaretta). Inoltre, in alcune attività lavorative (industria della gomma e lavanderie) sembra essere prevalente nel sesso femminile, ma i dati non sono esaustivi. Rispetto agli aspetti di suscettibilità di genere, un solo studio (33) evidenzia una maggiore suscettibilità in esposti a idrocarburi aromatici policiclici e indicatori di stress ossidativo e micronuclei nelle donne rispetto agli uomini. Per il mesotelioma sono stati identificati mediante stringa, 196 lavori di cui 192 eliminati per diversi motivi. Si segnala che la ricerca non ha selezionato indagini note, con evidenze importanti, desumibili da coorti con analisi separate maschi/femmine (34). Dei 4 lavori eleggibili, 3 riguardano l'esposizione ad amianto in diversi contesti produttivi da cui emerge un gradiente di rischio maschi/femmine di circa 3 (35-37). Un lavoro ha riguardato l'esposizione a polveri organiche con un incremento di rischio per l'esposizione a polveri di legno (38): il tasso standardizzato di incidenza per mesotelioma è prossimo all'unità per i maschi e di circa 4,5 per le donne con basso livello di esposizione. Questo dato appare in controtendenza con quanto definito nella letteratura consolidata sull'associazione asbesto-mesotelioma.

Patologie da agenti biologici - Le antropozoonosi sono malattie studiate frequentemente sulla base della loro prevalenza in un territorio, oltre che come affezioni tipiche di alcune mansioni lavorative, legate soprattutto al mondo dell'agricoltura. Su 932 studi selezionati, solo 24 sono risultati eleggibili. In 10 studi i maschi mostravano una tendenza statisticamente significativa ad ammalarsi più delle femmine e segnatamente di brucellosi, febbre Q, leishmaniosi cutanea, malattia di Lyme e rickettsiosi (39-48). Questi risultati sembrano suggerire una maggiore reattività del sistema immunitario femminile; è peraltro noto come le donne siano maggiormente affette da patologie autoimmunitarie e/o allergiche, proprio ad indicare un'attività più spinta dei sistemi di difesa, anche se non è ancora chiaro perché questo avvenga. In 4 studi, su leishmaniosi viscerale, influenza aviaria, leptospirosi e toxoplasmosi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa. Nessuno studio è risultato invece eleggibile in tema di legionellosi, salmonellosi e tifo, carbonchio, TBC bovina e tetano. Per quanto riguarda le patologie infettive non zoonotiche, la ricerca ha interessato per lo più studi di prevalenza ed incidenza di infezioni e sulle risposte anticorpali alle vaccinazioni degli operatori sanitari. Su 347 pubblicazioni selezionate, sono risultati eleggibili 26 studi riguardanti la risposta immunitaria di lavoratrici/ori esposti a rischio biologico. L'analisi effettuata mostra che nel comparto sanitario le femmine sono le più studiate, hanno prevalenze più alte alle infezioni – in particolare dati statisticamente significativi si ritrovano per l'epatite A (49), la varicella, la rosolia (50-52), la tubercolosi (53) e l'influenza (54) – risultano aver effettuato le vaccina-

zioni correttamente e sono maggiormente protette (55, 56); nel caso delle epatiti B e C il dato è a volte l'opposto (57, 58). Tra i vaccinati HBV, la maggior parte dei non responder sono maschi (59), probabilmente questo è dovuto al fatto che le femmine del comparto sanitario sono spesso più attente alle vaccinazioni e ai richiami vaccinali e alle terapie post-infezione (60).

Patologie da agenti fisici - Gli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione ad agenti fisici sono, allo stato attuale delle conoscenze, scarsamente indagati nelle donne perché meno occupate nei settori lavorativi in cui vi è maggior esposizione (industriale, edile, agricolo). Per quanto attiene l'ipoacusia da rumore, gli studi sui lavoratori evidenziano una perdita uditiva più marcata nei maschi, dato che conferma quanto rilevato nella popolazione generale (61). Nei musicisti di orchestra sinfonica la soglia uditiva è significativamente più elevata sulle alte frequenze (6-8 kHz) negli uomini (62, 63), nei quali è anche maggiore la perdita uditiva per anno nelle frequenze tra 3-8 kHz (64). Nelle donne musiciste è stata rilevata invece una maggiore "sensibilità" nella percezione del suono, con conseguente maggior utilizzo di ottoprotettori durante le prove (65), probabilmente legata alla diversa conformazione anatomica del condotto uditivo che potrebbe facilitare l'amplificazione dei suoni e quindi la capacità uditiva. Anche per quanto concerne le patologie da vibrazioni le maggiori evidenze sono tra gli uomini, più esposti professionalmente, e solo per la Sindrome del tunnel carpale le vibrazioni rappresentano il principale fattore causale anche nelle femmine (66), in cui l'incidenza è maggiore, con un incremento lineare all'aumentare dell'età. Per il Fenomeno di Raynaud, la malattia di De Quervain e l'osteoartrosi gli studi indicano che nelle donne le vibrazioni hanno un ruolo marginale rispetto a fattori ergonomici e psicosociali sia lavorativi che extralavorativi (67-70). Nessuno studio è risultato invece eleggibile per quanto riguarda la malattia discale lombare associata all'esposizione a vibrazioni trasmesse al corpo intero. La ricerca sugli effetti da radiazioni ionizzanti si è focalizzata su due patologie: tireopatie, per le quali nessun articolo è stato ritenuto eleggibile e cataratta per la quale solo 1 studio su 3 rivela un'incidenza di cataratta maggiore tra le lavoratrici esposte a radiazioni ionizzanti (71-73). Infine, per le radiazioni non ionizzanti gli studi eleggibili (4 su 113), sono difficilmente confrontabili sia per i dati relativi alla tipologia e all'entità dell'esposizione sia per la diversità e scarsa specificità degli effetti biologici considerati.

Patologie muscoloscheletriche - Lo studio delle malattie muscoloscheletriche in popolazioni lavorative adette a compiti manuali deve tenere conto di differenze biologiche, non solo antropometriche, che possono influenzare la risposta alla fatica, al dolore, allo stress e che giustificano la comparsa di differenze di sesso e genere, nonché della diversa distribuzione del lavoro domestico e di cura di bambini o anziani, generalmente svolto dalle donne e che spesso presenta contenuti simili al lavoro retribuito. La maggioranza degli studi riguarda la ricerca di dolore nelle diverse regioni corporee mediante l'utilizzo di questionari standardizzati. I disturbi a carico della spalla presentano una maggiore frequenza tra le lavoratrici

femmine che riportano anche una maggiore intensità e durata del dolore e un maggiore rischio di dolore muscoloscheletrico in molteplici regioni corporee; questo accade soprattutto tra lavoratori di basso livello socioeconomico e con elevato carico di lavoro domestico (74-80). La maggiore frequenza di dolore muscoloscheletrico nel sesso femminile è caratteristica di tutti i distretti dell'arto superiore e appare legata ad un contenuto del lavoro che si caratterizza per ripetitività e carico posturale, mentre nei lavoratori maschi prevale l'uso di forza associato al carico posturale (81). Alcune osservazioni orientano verso l'assenza di una maggiore vulnerabilità del sesso femminile per la comparsa di disturbi muscoloscheletrici conseguenti all'esposizione a fattori biomeccanici (82). I pochi studi che riportano una diagnosi di sindrome della cuffia dei rotatori supportata da esame clinico evidenziano minime differenze tra lavoratrici e lavoratori nella frequenza della patologia (83, 84). La Sindrome del tunnel carpale (STC) colpisce in misura maggiore il sesso femminile a causa di fattori favorevoli legati allo specifico assetto ormonale, tuttavia diversi studi evidenziano un incremento di rischio sovrapponibile tra i due sessi a parità di esposizione (85-87); in altri casi sono state osservate differenze quali ad esempio un maggior rischio di incidenza di STC tra lavoratrici impiegate in attività non specializzate se confrontate con gli uomini (88). Per quanto riguarda l'epicondilitis e le patologie tendinee del polso non emergono differenze di genere nella suscettibilità all'esposizione a fattori biomeccanici, pur evidenziandosi per alcune, come la Sindrome di De Quervain, una predominanza tra le femmine (89). Il lavoro pesante, soprattutto nei maschi, e i compiti legati al lavoro domestico, nelle femmine, risultano associati alla degenerazione del disco lombare (90). Il rischio di infortuni (per entrambi i sessi) o il lavoro a tre turni (per le sole lavoratrici) risultano associati a discopatia discale lombare severa (91).

Patologie stress-lavoro correlate - Dall'analisi della letteratura effettuata utilizzando la specifica stringa predisposta per indagare l'eventuale correlazione tra patologie da stress lavoro correlato (disturbo dell'adattamento, disturbo post traumatico da stress -PTSD- e Burn-out) e differenze di genere sono risultati 264 articoli di cui 59 eleggibili ai fini della ricerca. Il Burn-out è indagato prevalentemente negli operatori sanitari, mentre il disturbo post traumatico da stress nei veterani di guerra, nel personale di polizia e negli operatori sanitari che operano nel settore dell'emergenza. Analizzando i lavori eleggibili, 20 pubblicazioni evidenziano una correlazione statisticamente significativa tra la patologia psichiatrica (9 Burn-out, 6 PTSD, 0 AD, 5 altre patologie psichiatriche) ed il sesso dei lavoratori. Nello specifico, 5 pubblicazioni riportano una maggiore incidenza delle patologie indagate nel sesso maschile e 15 nel sesso femminile. Approfondendo l'analisi per categoria diagnostica, per il PTSD si evince come tutti i 6 articoli presentino una correlazione positiva con il sesso femminile (92-97), mentre per il Burn-out i lavori non sono coerenti evidenziando in alcuni casi un maggiore coinvolgimento del sesso femminile e in altri di quello maschile. In realtà, analizzando la correlazione tra il sesso e le tre principali dimensioni indagate attraverso il metodo Ma-

slach Burnout Inventory (MBI), anche nella versione MBI-HSS (Human Services Survey), emerge come 7 pubblicazioni su 8 evidenziano una positività nel punteggio della scala dell'esaurimento emotivo nel sesso femminile (98-104), mentre 10 pubblicazioni su 11 presentano una positività nel punteggio della scala della depersonalizzazione nel sesso maschile (102, 104, 105-112). Per quanto riguarda la scala della realizzazione professionale non appare invece nessuna differenza significativa legata al sesso.

Conclusioni

La revisione condotta dal GdL SIMLII, utilizzando la stringa "specificata" proposta da Mattioli et. al. (3), adattata per valutare differenze di sesso/genere e applicando criteri standardizzati per la selezione degli articoli che evidenziassero specifiche differenze tra i due sessi nella frequenza di effetti sulla salute correlati all'esposizione a fattori di rischio lavorativi, ha condotto alla selezione per le diverse patologie di una percentuale di lavori compresa tra il 4-22% degli articoli identificati. Tale variabilità può essere imputabile in parte all'eterogeneità delle condizioni indagate in termini di frequenza nella popolazione, ma anche alla diversa numerosità di studi disponibili nel panorama scientifico in rapporto alle specifiche patologie. L'applicazione anche della stringa "sensibile" proposta nello stesso articolo da Mattioli (3), oltre all'utilizzo di più motori di ricerca, potrà in futuro migliorare la sensibilità della ricerca. Ciò premesso, la revisione ha comunque messo in evidenza alcuni aspetti importanti che meritano una riflessione. Pochi studi dichiarano tra gli obiettivi della ricerca la valutazione delle differenze di sesso/genere negli outcome di salute e anche quando le analisi sono state effettuate stratificando per sesso, i risultati non vengono quasi mai adeguatamente discussi e/o formulate ipotesi (meccanicistiche e/o di plausibilità biologica) sulle eventuali differenze osservate. Per alcuni gruppi di patologie emergono comunque chiaramente differenze di sesso/genere, mentre per altre patologie i risultati non mostrano questo andamento o non risultano esaustivi indicando la necessità di approfondimento e ricerca. L'insieme dei lavori esaminati, evidenzia come nella maggior parte dei casi le differenze siano attribuibili ad una diversa esposizione e/o ad una segregazione lavorativa/espositiva, anche nell'ambito dello stesso comparto produttivo, piuttosto che a differenze biologiche, orientando quindi verso l'importanza di valutare tutti quei determinanti che contribuiscono alla definizione più ampia di genere. L'OMS così come l'Unione Europea da tempo sono impegnate a promuovere politiche a sostegno e di monitoraggio delle questioni di genere nel settore della salute, nonché di ricerche ed indagini sugli specifici cambiamenti in termini di salute e sicurezza sul lavoro in ottica di genere (113, 114). Vi è quindi la necessità di accogliere a pieno, anche nella nostra disciplina, un nuovo paradigma che includa il sesso e il genere come elementi fondamentali di analisi, utilizzando metodologie di ricerca e disegni degli studi in grado di rilevare la complessità descritta e utili a definire adeguate misure preventive.

Bibliografia

- Putting gender on the agenda. *Nature* 2010; 465(7299): 665.
- Schiebinger L. Scientific research must take gender into account. *Nature* 2014; 507(7490): 9.
- Mattioli S, Zanardi F, Baldasseroni A, Schaafsma F, Cooke R MT, Mancini G, Fierro M, Santangelo C, Farioli A, Fucksia S, Curti S, Violante FS, Verbeek J. Search strings for the study of putative occupational determinants of disease. *Occup Environ Med* 2010; 67: 436-443.
- Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 409-414.
- Firestone JA, Lundin JJ, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth Jr WT, Checkoway H. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010; 53: 217-223.
- Heyer NJ, Echeverria D, Bittner Jr AC, Farin FM, Garabedian CC, Woods JS. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicol Sciences* 2004; 8: 354-363.
- Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. Catechol O-Methyltransferase (COMT) *VAL158MET* functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72(9): 599-609.
- Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Martin MD, Rohlman DS, Farin FM, Li T. The association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and elemental mercury exposure on mood and behavior in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73(15): 1003-1020.
- Andersson E, Persson B, Bryngelsson I-L, Magnuson A, Toren K, Wingren G, Westberg H. Cohort mortality study of Swedish pulp and paper mill workers - non malignant diseases. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33(6): 470-478.
- Ilychova SA, Zaridze DG. Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. *Occup Environ Med* 2012; 69: 87-92.
- Manuwald U, Garrido MV, Berger J, Manza A, Baur X. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. *Occup Environ Med* 2012; 69: 636-642.
- Costello S, Picciotto S, Rehkopf DH, Eisen EA. Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation. *Occup Environ Med* 2015; 72: 138-144.
- Loh C-H, ShihT-S, Liou S-H, Lin Y-C, Hsieh A-T, Chen C-Y, Liao G-D. *Occup Environ Med* 2003; 60:e7.
- Chen H-I, Liou S-H, Hsieh A-T, ShihT-S, Sun C-W, Wu T-N, Chang H-Y, Loh C-H. *J Occup Health* 2007; 49: 285-29.
- Oishi H, Nomiya H, Nomiya K, Tomokuni K. Comparison between males and females with respect to the porphyrin metabolic disorders found in workers occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 298-304.
- Diepgen TL, Coenraads PJ, Williams HC, Strachan DP. Inflammatory skin diseases II: Contact dermatitis. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1997; 145-161.
- Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Johansen JD. One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013; 68(5): 259-68.
- Bangsgaard N, Thyssen JP, Menné T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E, Sommerlund M, Veien NK, Laurberg G, Kaaber K, Thormann J, Andersen BL, Danielsen A, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, Vissing S, Nielsen NH, Johansen JD. Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. *Contact Dermatitis* 2012; 67(2): 73-7.
- Bensefa-Colas L, Telle-Lamberton M, Faye S, Bourrain JL, Crépy MN, Lasfargues G, Choudat D; RNV3P members, Momas I. Occupational contact urticaria: lessons from the French National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P). *Br J Dermatol* 2015; 173(6): 1453-61.
- Taillé C, Raheison C, Sobaszek A, Thumerelle C, Prudhomme A, Biron E, Nocent C, Tillie-Leblond I. Features of asthma in women: what is the relationship with hormonal status? *Rev Mal Respir* 2014; 31(6): 469-77.
- Dodd KE, Mazurek JM. Asthma Among Employed Adults, by Industry and Occupation - 21 States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(47): 1325-1331.
- Dumas O, Siroux V, Luu F, Nadif R, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N. Cleaning and asthma characteristics in women. *Am J Ind Med* 2014; 57(3): 303-11.
- Fell AK, Abrahamsen R, Henneberger PK, Svendsen MV, Andersson E, Torén K, Kongerud J. Breath-taking jobs: a case-control study of respiratory work disability by occupation in Norway. *Occup Environ Med* 2016; 73(9): 600-606.
- Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, Rojas-Serrano J, Selman M. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. *Respir Med* 2011; 105(4): 608-614.
- Morozova OA. [Gender differences in death causes and survival rate of silicosis patients]. *Med Tr Prom Ekol*. 2012; 9: 32-36.
- Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. *Occup Environ Med* 2005; 47(8): 785-795.
- Travier N, Gridley G, De Roos AJ, Plato N, Moradi T, Boffetta P. Cancer incidence of dry cleaning, laundry and ironing workers in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(5): 341-348.
- Aronson KJ, Howe GR, Carpenter M, Fair ME. Surveillance of potential associations between occupations and causes of death in Canada, 1965-91. *Occup Environ Med* 1999; 56(4): 265-269.
- Wang X, Lin S, Yu I, Qiu H, Lan Y, Yano E. Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort. *Cancer Sci* 2013; 104(2): 245-249.
- Kaerlev L, Hansen J, Hansen HL, Nielsen PS. Cancer incidence among Danish seafarers: a population based cohort study. *Occup Environ Med* 2005; 62(11): 761-765.
- Innos K, Rahu M, Rahu K, Lang I, Leon DA. Wood dust exposure and cancer incidence: a retrospective cohort study of furniture workers in Estonia. *Am J Ind Med* 2000; 37(5): 501-511.
- t'Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobias A, Boffetta P. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999; 36(1): 101-107.
- Guo H, Huang K, Zhang X, Zhang W, Guan L, Kuang D, Deng Q, Deng H, Zhang X, He M, Christiani D, Wu T. Women are more susceptible than men to oxidative stress and chromosome damage caused by polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55(6): 472-8.
- Pira E, Romano C, Violante FS, Farioli A, Spataro G, La Vecchia C, Boffetta P. Updated mortality study of a cohort of asbestos textile workers. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2623-2628.
- Lewis RJ, Schnatter AR, Katz AM, Thompson FS, Murray N, Jorgensen G, Thériault G. Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occup Environ Med* 2000; 57(9): 595-604.
- Richardson DB, Wing S, Keil A, Wolf S. Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. *Am J Ind Med* 2013; 56(7): 725-732.
- Wang X, Lin S, Yu I, Qiu H, Lan Y, Yano E. Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort. *Cancer Sci* 2013; 104(2): 245-249.
- Laakkonen A, Kyrrönen P, Kauppinen T, Pukkala EI. Occupational exposure to eight organic dusts and respiratory cancer among Finns. *Occup Environ Med* 2006; 63(11): 726-733.
- Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Diseases* 2007; 11: 342-347.
- Sayin-Kutlu S, Kutlu M, Ergonul O, Akalin S, Guven T, Demiroglu Y.Z, Acicbe O, Akova M. Occupational Infectious Diseases Study Group1. Laboratory-acquired brucellosis in Turkey. *J Hosp Infect* 2012; 80: 326-330.

- 41) Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 1109-1114.
- 42) Monno R, Fumarola L, Trerotoli P, Cavone D, Giannelli G, Rizzo C, Ciceroni L, Musti M. Seroprevalence of Q fever, brucellosis and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, Southern Italy. *Ann Agric Environ Med* 2009; 16: 205-209.
- 43) Van den Brom R, Schimmer B, Schneeberger PM, Swart WA, van der Hoek W, Vellema P. Seroprevalence and Associated Risk Factors in Dutch Livestock Veterinarians. *Plos One* 2013; 8(1): e54021.
- 44) Abdellatif MZM, El-Mabrouk K, Ewis AA. An Epidemiological Study of Cutaneous Leishmaniasis in Al-Jabal Al-Gharbi, Libya. *Korean J of Parasitol* 2013; 51(1): 75-84; Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, north-western Turkey. *New Microbiologica* 2008; 31: 203-209.
- 46) Zákutná L, Dorko E, Mattová E, Rimárová K. Sero-epidemiological study of Lyme disease among high-risk population groups in eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med* 2015; 22(4): 632-636.
- 47) Alexiou Daniel S, Manika K, Arvanitidou M, Antoniadis A. Prevalence of rickettsia conorii and rickettsia typhi infections in the population of northern Greece. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(1): 76-79.
- 48) Zajac V, Wójcik-Fatla A, Cisak E, Sroka J, Sawczyn A, Dutkiewicz J. Study on tick-borne rickettsiae in eastern Poland. II. Serological response of occupationally exposed populations. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20(2): 280-282.
- 49) Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Chlabicz S. Occupational risk of hepatitis A infection among health care providers in north eastern Poland. *Med Sci Monit* 2003; 9: PH11-4.
- 50) Borràs E, Campins M, Esteve M, Urbiztondo L, Broner S, Bayas JM, Costa J, Domínguez A; Working Group for the Study of the Immune Status in Healthcare Workers of Catalonia. Are healthcare workers immune to rubella? *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 686-91.
- 51) Kumakura S, Shibata H, Onoda K, Nishimura N, Matsuda C, Hirose M. Seroprevalence survey on measles, mumps, rubella and varicella antibodies in healthcare workers in Japan: sex, age, occupational-related differences and vaccine efficacy. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 12-19.
- 52) Rhodes A, Aw TC, Allen C, Ridout M. Immunisation status of dental practice staff in Kent. *Br Dent J* 2008; 205: E20.
- 53) Malangu N, Legothoane A. Analysis of occupational infections among health care workers in Limpopo province of South Africa. *Global J Health Sci* 2013; 5: 44-51.
- 54) Yeom JS, Lee JH, Bae IG, Oh WS, Moon CS, Park KH, Lee JH, Kim ES, Kwak YG, Lee CS. 2009 H1N1 influenza infection in Korean healthcare personnel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1201-1206.
- 55) Al Ghamdi et al. Long-term efficacy of the hepatitis B vaccine in a high-risk group. *J Med Virol* 2013; 85: 1518-1522.
- 56) Gorar ZA, Butt ZA, Aziz I. Risk factors for bloodborne viral hepatitis in healthcare workers of Pakistan: a population based case-control study. *BMJ Open* 2014; 4: e004767.
- 57) Abdelwahab S, Rewisha E, Hashem M, Sobhy M, Galal I, Allam WR, Mikhail N, Galal G, El-Tabbakh M, El-Kamary SS, Waked I, Strickland GT. Risk factors for hepatitis C virus infection among Egyptian healthcare workers in a national liver diseases referral centre. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 98-103.
- 58) Attaullah S, Khan S, Naseemullah, Ayaz S, Khan SN, Ali I, Hoti N, Siraj S. Prevalence of HBV and HBV vaccination coverage in health care workers of tertiary hospitals of Peshawar, Pakistan. *Virol J* 2011; 8:275.
- 59) Zeeshan M, Jabeen K, Ali AN, Ali AW, Farooqui SZ, Mehraj V, Zafar A. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study. *BMC Infect Dis* 2007; 7:120.
- 60) Escudero DV, Furtado GH, Medeiros EA. Healthcare worker adherence to follow-up after occupational exposure to blood and body fluids at a teaching hospital in Brazil. *Ann Occup Hyg* 2015; 59: 566-71.
- 61) Valenty M, Homère J, Lemaitre A, Plaine J, Ruhlman M, Cohidon C, Imbernon E. Surveillance programme for uncompensated work-related diseases in France. *Occup Med* 2015; 65(8):642-50.
- 62) Schmidt JH, Pedersen ER, Juhl PM, Christensen-Dalsgaard J, Andersen TD, Poulsen Bælum J. Sound exposure of symphony orchestra musicians. *Ann Occup Hyg* 2011; 55(8):893-905.
- 63) Schmidt JH, Pedersen ER, Paarup HM, Christensen-Dalsgaard J, Andersen T, Poulsen T, Bælum J. Hearing loss in relation to sound exposure of professional symphony orchestra musicians. *Ear Hear* 2014; 35(4): 448-60.
- 64) Kähäri KR, Axelsson A, Hellström PA, Zachau G. Hearing development in classical orchestral musicians. A follow-up study. *Scand Audiol* 2001; 30(3): 141-9.
- 65) Jansen EJ, Helleman HW, Dreschler WA, de Laat JA. Noise induced hearing loss and other hearing complaints among musicians of symphony orchestras. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82(2): 153-64.
- 66) Tanaka S, Wild DK, Cameron LL, Freund E. Association of occupational and non-occupational risk factors with the prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome in a national survey of the working population. *Am J Ind Med* 1997; 32(5): 550-6.
- 67) Petit Le Manac'h A, Roquelaure Y, Ha C, Bodin J, Meyer G, Bigot F, Veaudor M, Descatha A, Goldberg M, Imbernon E. Risk factors for de Quervain's disease in a French working population. *Scand J Work Environ Health* 2011; 37(5): 394-401.
- 68) Rubak TS, Svendsen SW, Søballe K, Frost P. Total hip replacement due to primary osteoarthritis in relation to cumulative occupational exposures and lifestyle factors: a nationwide nested case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(10): 1496-505.
- 69) Hammer PE, Shiri R, Kryger AI, Kirkeskov L, Bonde JP. Associations of work activities requiring pinch or hand grip or exposure to hand and arm vibration with finger and wrist osteoarthritis: a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40(2):133-45.
- 70) Roquelaure Y, Ha C, Le Manac'h AP, Bodin J, Bodere A, Bosseau C, Descatha A, Leclerc A, Goldberg M, Imbernon E. Risk factors for Raynaud's phenomenon in the workforce. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(6):898-904.
- 71) Mrena S, Kivelä T, Kurtio P, Auvinen A. Lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation-a pilot study in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2011; 37(3): 237-243.
- 72) Milacic S. Risk of occupational radiation-induced cataract in medical workers. *Med Lav* 2009; 100(3): 178-186.
- 73) Azizova TV, Bragin EV, Hamada N, Bannikova MV. Risk of cataract incidence in a cohort of Mayak PA workers following chronic occupational radiation exposure. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164357.
- 74) Das B. Gender differences in prevalence of musculoskeletal disorders among the rice farmers of West Bengal, India. *Work* 2015; 50(2): 229-240.
- 75) Madeleine P, Vangsgaard S, Hviid Andersen J, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Computer work and self-reported variables on anthropometrics, computer usage, work ability, productivity, pain, and physical activity. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:226.
- 76) Mehlum IS, Kristensen P, Veiersted KB, Wærsted M, Punnett L. Does the threshold for reporting musculoskeletal pain or the probability of attributing work-relatedness vary by socioeconomic position or sex? *J Occup Environ Med* 2013; 55(8): 901-909.
- 77) Ahlgren C, Malmgren Olsson EB, Brulin C. Gender analysis of musculoskeletal disorders and emotional exhaustion: interactive effects from physical and psychosocial work exposures and engagement in domestic work. *Ergonomics* 2012; 55(2): 212-228.
- 78) Yu S, Lu ML, Gu G, Zhou W, He L, Wang S. Musculoskeletal symptoms and associated risk factors in a large sample of Chinese workers in Henan province of China. *Am J Ind Med* 2012; 55(3): 281-293.
- 79) Eltayeb S, Staal JB, Kennes J, Lamberts PH, de Bie RA. Prevalence of complaints of arm, neck and shoulder among computer office workers and psychometric evaluation of a risk factor questionnaire. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8:68.
- 80) Häkkinen M, Viikari-Juntura E, Martikainen R. Incidence of musculoskeletal disorders among newly employed manufacturing workers. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27(6): 381-387.

- 81) Herin F, Vézina M, Thaon I, Soulat JM, Paris C; ESTEVgroup. Predictive risk factors for chronic regional and multisite musculoskeletal pain: a 5-year prospective study in a working population. *Pain* 2014; 155(5): 937-943.
- 82) Hoofman WE, van der Beek AJ, Bongers PM, van Mechelen W. Is there a gender difference in the effect of work-related physical and psychosocial risk factors on musculoskeletal symptoms and related sickness absence? *Scand J Work Environ Health* 2009; 35(2):85-95.
- 83) Silverstein B, Fan ZJ, Smith CK, Bao S, Howard N, Spielholz P, Bonauto D, Viikari-Juntura E. Gender adjustment or stratification in discerning upper extremity musculoskeletal disorder risk? *Scand J Work Environ Health* 2009; 35(2): 113-126.
- 84) Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A, Touranchet A, Sauteron M, Melchior M, Imbernon E, Goldberg M. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5): 765-778.
- 85) Heilskov-Hansen T, Mikkelsen S, Svendsen SW, Thygesen LC, Hansson GÅ, Thomsen JF. Exposure-response relationships between movements and postures of the wrist and carpal tunnel syndrome among male and female house painters: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 2016; 73(6): 401-408.
- 86) Jenkins PJ, Srikantharajah D, Duckworth AD, Watts AC, McEachan JE. Carpal tunnel syndrome: the association with occupation at a population level. *J Hand Surg Eur Vol* 2013; 38(1): 67-72.
- 87) Mattioli S, Baldasseroni A, Curti S, Cooke RM, Mandes A, Zanardi F, Farioli A, Buiatti E, Campo G, Violante FS. Incidence rates of surgically treated idiopathic carpal tunnel syndrome in blue- and white-collar workers and housewives in Tuscany, Italy. *Occup Environ Med* 2009; 66(5): 299-304.
- 88) Bongers FJ, Schellevis FG, van den Bosch WJ, van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007; 57(534): 36-39.
- 89) Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A, Touranchet A, Sauteron M, Melchior M, Imbernon E, Goldberg M. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5): 765-778.
- 90) Abbas J, Hamoud K, May H, Peled N, Sarig R, Stein D, Alperovitch-Najemson D, HersHKovitz I. Socioeconomic and physical characteristics of individuals with degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38(9): E554-61.
- 91) Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L, Kauppinen T, Notkola V, Keskimäki I, Mutanen P. Occupational exposures and inpatient hospital care for lumbar intervertebral disc disorders among Finns. *Am J Ind Med* 2004; 46(5): 513-520.
- 92) Somville FJ, De Gucht V, Maes S. The impact of occupational hazards and traumatic events among Belgian emergency physicians. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 27: 24-59.
- 93) Kopacz MS, Currier JM, Drescher KD, Pigeon WR. Suicidal behavior and spiritual functioning in a sample of Veterans diagnosed with PTSD. *J Inj Violence Res* 2016; 8: 6-14.
- 94) Rybojad B, Aftyka A, Baran M, Rzońca P. Risk Factors for Post-traumatic Stress Disorder in Polish Paramedics: A Pilot Study. *J Emerg Med* 2016; 50(2): 270-276.
- 95) Maguen S, Luxton DD, Skopp NA, Madden E. Gender differences in traumatic experiences and mental health in active duty soldiers redeployed from Iraq and Afghanistan. *J Psychiatr Res* 2012; 46(3): 311-316.
- 96) Fichera GP, Neri L, Musti M, Coggiola M, Russignaga D, Costa G. Progress of PTSD symptoms following workplace robbery: gender and age differences in a sample of bank employees. *G Ital Med Lav Ergon*. 2011; 33(3 Suppl): 351-354.
- 97) Bowler RM, Han H, Gocheva V, Nakagawa S, Alper H, DiGrande L, Cone JE. Gender differences in probable posttraumatic stress disorder among police responders to the 2001 World Trade Center terrorist attack. *Am J Ind Med*. 2010; 53(12): 1186-1196.
- 98) Porto GG, Carneiro SC, Vasconcelos BC, Nascimento MM, Leal JL. Burnout syndrome in oral and maxillofacial surgeons: a critical analysis. *Int J Oral Maxillo fac Surg* 2014; 43(7): 894-899.
- 99) Amigo I, Asensio E, Menéndez I, Redondo S, Ledesma JA. Working in direct contact with the public as a predictor of burnout in the banking sector. *Psicothema* 2014; 26(2): 222-226.
- 100) Palazzo L dos S, Carlotto MS, Aerts DR. Burnout Syndrome: population-based study on public servants. *Rev Saude Publica* 2012; 46(6): 1066-1073.
- 101) Pavlakakis A, Raftopoulos V, Theodorou M. Burnout syndrome in Cypriot physiotherapists: a national survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:63.
- 102) Vercambre MN, Brosselin P, Gilbert F, Nerrière E, Kovess-Masféty V. Individual and contextual covariates of burnout: a cross-sectional nationwide study of French teachers. *BMC Public Health* 2009; 9: 333.
- 103) Moreira D de S, Magnago RF, Sakae TM, Magajewski FR. Prevalence of burnout syndrome in nursing staff in a large hospital in south of Brazil. *Cad Saude Publica* 2009; 25(7): 1559-1568.
- 104) Raggio B, Malacarne P. Burnout in intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2007; 73(4): 195-200.
- 105) Hamid AA, Musa SA. The mediating effects of coping strategies on the relationship between secondary traumatic stress and burnout in professional caregivers in the UAE. *J Ment Health* 2017; 26(1): 28-35.
- 106) Pustulka-Piwnik U, Ryn ZJ, Krzywoszański L, Stolek J. Burnout syndrome in physical therapists - demographic and organizational factors. *Med Pr* 2014; 65(4): 453-462.
- 107) Cañadas-De la Fuente GA, Vargas C, San Luis C, García I, Cañadas GR, De la Fuente EI. Risk factors and prevalence of burnout syndrome in the nursing profession. *Int J Nurs Stud* 2015; 52(1): 240-249.
- 108) Navarro-González D, Ayechu-Díaz A, Huarte-Labiano I. [Prevalence of burnout syndrome and its associated factors in Primary Care staff]. *Semergen* 2015; 41(4): 191-198.
- 109) Backović DV, Zivojinović JI, Maksimović M. Gender differences in academic stress and burnout among medical students in final years of education. *Psychiatr Danub* 2012; 24(2): 175-81.
- 110) Raftopoulos V, Charalambous A, Talias M. The factors associated with the burnout syndrome and fatigue in Cypriot nurses: a census report. *BMC Public Health* 2012; 12:457.
- 111) Santana Â, De Marchi D, Junior LC, Girondoli YM, Chiappeta A. Burnout syndrome, working conditions, and health: a reality among public high school teachers in Brazil. *Work* 2012; 41 (Suppl 1): 3709-3717.
- 112) Silva AT, Menezes PR. Burnout syndrome and common mental disorders among community-based health agents. *Rev Saude Publica* 2008; 42(5): 921-929.
- 113) WHO: Roadmap for action, 2014-2019. Integrating equity, gender, human rights and social determinants into the work of WHO.
- 114) "Europa 2020 strategia onnicomprensiva". <http://www.prodoci.org/wp-content/uploads/2016/11/DossierParit%C3%A0GeneraleInUE.pdf>

Corrispondenza: Maria Luisa Scapellato, UOC Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedaliera - Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy, Tel. +39 049 8212546, E-mail: marialuisa.scapellato@unipd.it

Marta Clemente

Il contributo dell'INAIL alla medicina di genere attraverso l'analisi dei dati relativi all'andamento infortunistico e tecnopatico

INAIL Sovrintendenza Sanitaria centrale Settore II - Medicina legale assicurativo-previdenziale, Roma

RIASSUNTO. La dimensione del genere assume rilevanza sotto il profilo delle differenti ripercussioni che le patologie possono determinare nella donna piuttosto che nell'uomo. L'Inail da diversi anni è impegnato nella raccolta dei dati infortunistici e tecnopatici tenendo conto anche della differenza di genere. In tale ottica sono stati analizzati i dati relativi agli infortuni e alle malattie professionali denunciati nell'ultimo quinquennio e presenti nella Banca dati statistica dell'Inail.

Parole chiave: medicina di genere, infortunio sul lavoro, malattie professionali.

ABSTRACT. *THE INAIL CONTRIBUTION TO GENDER MEDICINE THROUGH ANALYSIS OF THE ACCIDENTS AT WORK AND OCCUPATIONAL DISEASES DATA. The gender mainstreaming is important from the different repercussions that diseases can cause in women rather than in men. For several years, Inail has been involved in the collection of accidents at work and occupational diseases data, having regard to the gender difference. In this context statistical data on accidents at work and occupational diseases reported to Inail in the last five years in the Inail Statistical Database have been analyze.*

Key words: *gender medicine, accidents at work, occupational diseases.*

Dal punto di vista clinico, emerge oramai nitidamente l'importanza della medicina "di genere". Come affermato infatti in una recente pubblicazione del Ministero della salute l'equità, l'appropriatezza di cura e il rispetto del diritto alla salute non possono essere garantiti se le attività di prevenzione, diagnosi e cura non tengono conto delle "differenze e disuguaglianze di sesso e genere" (1). La medicina "di genere" non deve essere considerata come una nuova disciplina, bensì una dimensione interdisciplinare attraverso la quale poter conoscere le diverse modalità con le quali le patologie si manifestano nei due generi e soprattutto comprendere come le differenze legate al genere possano influenzare le manifestazioni cliniche, le risposte alle terapie nonché influire in generale sulla prevenzione (2). I dati Istat, indicano che in Italia le donne hanno, rispetto agli uomini, una aspettativa di vita più lunga. Secondo le stime dell'Istituto nazionale di statistica, nel 2016 la speranza di vita media alla nascita ha raggiunto 80,6 anni per gli uomini e 85,1 anni per le donne (3). Gli stessi dati però, mostrano una diminuzione della sopravvivenza con una riduzione del vantaggio delle donne. Infatti nel 2005 le donne vivevano mediamente 5,4 anni in più degli uomini, mentre nel 2015 la differenza si è ridotta a 4,5 anni con un minor numero di anni vissuti senza limitazioni (4). Immediatamente percepibile è quindi l'importanza che la dimensione del genere assume sia in generale in relazione alle differenti ripercussioni che le patologie possono determinare nella donna piuttosto che nell'uomo, che sotto il profilo degli aspetti propri della dinamica infortunistica e dell'eziopatogenesi delle patologie correlate al lavoro. L'Inail da diversi anni è impegnato nella raccolta e nell'elaborazione dei dati infortunistici e tecnopatici anche in funzione del genere, nonché in numerose pubblicazioni sul tema delle differenze di genere nel mondo lavorativo, a significare da un lato l'impegno a comprendere e studiare il fenomeno sul territorio nazionale, e, dall'altro ad ampliare la diffusione della sensibilità sull'argomento. Ciò non soltanto per uno studio del nesso causale, della valutazione del danno a carattere temporaneo (inabilità temporanea assoluta) e permanente (danno biologico) di genere, ma anche per favorire una prevenzione di genere dei rischi lavorativi.

Secondo i dati Istat, nel 2015 la popolazione italiana di età superiore ai 15 anni è stata per il 52% rappresentata da donne. Il tasso di occupazione femminile nella popolazione di età compresa tra 15-64 anni nel 2015 è stato pari al 47,2% e pari al 42,6% del totale degli occupati. Negli

anni '80 lavorava solo circa un terzo delle donne in età lavorativa mentre nel 2010 si è raggiunto un tasso di occupazione pari al 46%. Negli anni 2007-2015 l'occupazione femminile è cresciuta più di quella maschile, contribuendo ad una riduzione del divario esistente, riduzione che comunque si mantiene elevata (5).

I dati sull'andamento infortunistico registrati dall'Inail nel quinquennio 2012-2016 (6), mostrano una flessione delle denunce d'infortunio occorse alle lavoratrici pari a -10,5% con un calo molto più contenuto rispetto ai lavoratori (-15,8%). Per i casi invece con esito mortale la diminuzione registrata nel quinquennio è stata più rilevante con un decremento pari al -20,7% per gli uomini mentre, per le donne, si è assistito ad un lieve incremento rispetto al 2012 (+1%). Nel 2016, alla data di rilevazione del 30/04/2017, si è rilevato un aumento del totale del numero degli infortuni dello 0,66% rispetto al 2015 con una riduzione di circa il -14% rispetto al 2012. In particolare nel 2016 più di un infortunio su tre ha interessato le lavoratrici con un incremento pari al +1,39% rispetto al 2015. Per quanto attiene agli infortuni mortali, la diminuzione nel 2016 rispetto al 2015 ha riguardato soprattutto i lavoratori con una riduzione del -14,85% mentre per le lavoratrici il calo è stato solo del -7,02%.

Il rischio di infortuni nel percorso casa-lavoro risulta più alto per le donne rispetto agli uomini essendo la percentuale di infortuni pari al 21,9% per le lavoratrici ed all'11,5% per i lavoratori (Tabella I).

Per quanto attiene poi ai casi con esito mortale, nel 52% per le donne e nel 23,35% per gli uomini, l'evento fa-

tale è avvenuto in itinere (Tabella II). Una analisi effettuata dalla Consulenza statistica attuariale Inail su un campione di infortuni sul lavoro avvenuti a lavoratrici negli anni 2010-2014 ha evidenziato trattarsi di soggetti nell'81% con un rapporto di lavoro dipendente, nel 62% con contratto a tempo indeterminato e nel 47% a tempo pieno. L'infortunio in oltre i 2/3 dei casi è avvenuto su strada extraurbana e nella metà dei casi entro un raggio di circa 15 chilometri dalla abitazione.

Per quanto riguarda l'età nel 2016 nelle fasce di età al di sotto dei 30 anni ed al di sopra dei 49 anni si è registrato un incremento del numero degli infortuni delle lavoratrici rispetto al 2015. Anche per il 2016 la fascia di età più colpita in valore assoluto è risultata essere quella compresa tra i 50 e i 54 anni (14,4%). Nel quinquennio 2012-2016 si è osservato anche un incremento del numero di denunce nella fascia dei 60-64 anni, passate da 7.103 nel 2012 a 13.080 nel 2016.

Nel 2016 il 12,3% del totale delle donne infortunate è di origine straniera (28.368). Le lavoratrici nate in Romania hanno registrato il più alto numero di infortuni (5.301 casi) e di infortuni mortali (8), a seguire le nate in Albania (2144) e in Marocco (1.986). Gli infortuni femminili con esito mortale tra le lavoratrici straniere sono stati pari al 26,4% dei decessi femminili denunciati e al 16,5% degli infortuni con esito mortale che hanno riguardato il totale dei lavoratori di origine straniera.

Passando alla analisi delle patologie professionali nel 2016 sono pervenute all'Inail complessivamente 60.260

Tabella I. Denunce di infortunio sul lavoro in complesso anno 2016

Modalità di accadimento	Maschi	Femmine	Totale	Composizione % su totale Femmine
In occasione di lavoro	363.709	179.785	543.494	78,1
di cui con mezzo di trasporto	15.887	4.746	20.633	2,1
di cui senza mezzo di trasporto	347.822	175.039	522.861	76,0
In itinere	47.324	50.527	97.851	21,9
di cui con mezzo di trasporto	37.734	33.551	71.285	14,6
di cui senza mezzo di trasporto	9.590	16.976	26.566	7,4
In complesso	411.033	230.312	641.345	100,0

Fonte: archivi Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Tabella II. Denunce di infortunio sul lavoro con esito mortale anno 2016

Modalità di accadimento	Maschi	Femmine	Totale	Composizione % su totale Femmine
In occasione di lavoro	765	51	816	48,1
di cui con mezzo di trasporto	188	16	204	15,1
di cui senza mezzo di trasporto	577	35	612	33,0
In itinere	233	55	288	51,9
di cui con mezzo di trasporto	193	50	243	47,2
di cui senza mezzo di trasporto	40	5	45	4,7
In complesso	998	106	1.104	100,0

Fonte: archivi Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Tabella III. Malattie professionali denunciate per genere anni 2012-2016

Genere	2012	2013	2014	2015	2016
Maschi	32.512	36.800	40.620	42.124	43.626
Var. % su anno precedente		13,19%	10,38%	3,70%	3,57%
Femmine	13.774	15.023	16.751	16.794	16.634
Var. % su anno precedente		9,07%	11,50%	0,26%	-0,95%
In Complesso	46.286	51.823	57.371	58.918	60.260
Var. % su anno precedente		11,96%	10,71%	2,70%	2,28%

Fonte: archivi Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Tabella IV. Malattie professionali denunciate per genere anno 2016 per settore ICD-10 e genere

		% su totale	femmine	% su totale femmine	maschi	% su totale maschi
Tumori (C00-D48)	2752	4,57	230	1,38	2522	5,78
M. sistema nervoso (G00-G99)	7046	11,69	3303	19,86	3743	8,58
M. dell'orecchio (H60-H95)	5142	8,53	194	1,17	4948	11,34
M. sistema respiratorio (J00-J99)	3207	5,32	315	1,89	2892	6,63
M. cute e tessuto sottocutaneo (L00-L99)	496	0,82	179	1,08	317	0,73
M. sistema osteo-muscolare e tessuto connettivo (M00-M99)	38.414	63,75	11.650	70,04	26.764	61,35
altre	3203	5,32	763	4,59	2440	5,59
	60.260	100,00	16.634	100,00	43.626	100,0

Fonte: archivi Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

denunce di malattie di sospetta origine professionale, con un incremento del +2,3% rispetto al 2015 e di circa il +30% rispetto al 2012. L'aumento contenuto registrato nell'ultimo biennio (+2,7% nel 2015 rispetto al 2014) sembra indicare una stabilizzazione della crescita delle denunce a cui si è assistito a decorrere dal 2009. Nel 2016 sono state 16.634 le malattie professionali denunciate dalle lavoratrici pari al 27,6% del totale dei casi denunciati all'Inail, registrando un riduzione di quasi del -1% rispetto al 2015 ed un incremento del +20,8% in confronto al dato del 2012. I casi denunciati dai lavoratori hanno mostrato invece un aumento più sostenuto passando da 32.512 nel 2012 a 43.626 nel 2016 (Tabella III).

Anche per l'anno 2016 le malattie da sovraccarico biomeccanico rappresentano le principali patologie denunciate all'Inail a fini assicurativo-previdenziali (75%) (Tabella IV). Per le donne raffigurano circa il 90% dei casi denunciati mentre per gli uomini raggiungono circa il 70%. Per questi ultimi va segnalato un progressivo incremento delle denunce di neuropatie da compressione a carico del polso (sindrome del tunnel carpale) che nell'ultimo biennio hanno superato in termini assoluti i casi denunciati dalle donne. Relativamente ai tumori, i mesoteliomi maligni rappresentano il 44% delle patologie neoplastiche denunciate dalle lavoratrici, mentre i tumori polmonari il 15,6%. Tra i lavoratori invece il 34% dei casi è costituito dai tumori del

polmone mentre i mesoteliomi sono il 31% dei casi denunciati. Per quanto riguarda infine la distribuzione sul territorio, le regioni del nord complessivamente registrano circa il 38% dei casi denunciati dalle lavoratrici ed il 32% dai lavoratori, seguono poi le regioni del centro con rispettivamente il 35% ed il 29% ed, infine, le regioni del sud e le isole, dove i casi denunciati dalle donne raggiungono il 27% e i casi denunciati dagli uomini circa il 39% dei casi, rappresentando per questi ultimi, la concentrazione più elevata di denunce a fini assicurativi previdenziali di malattie professionali sul territorio nazionale.

Bibliografia

- 1) Quaderni del Ministero della Salute n. 26, aprile 2016 Il genere come determinante della Salute.
- 2) Baggio G. Dalla medicina di genere alla medicina di genere specifica. Ital J Gender-Specific Med 2015; 1: 3-5.
- 3) ISTAT Rapporto annuale 2017.
- 4) ISTAT Terza edizione del Rapporto sul benessere equo e sostenibile (Bes) 2015 www.istat.it/it/files/2015/12/01-Salute-Bes2015.pdf
- 5) Mercato del lavoro e contrattazione collettiva 2015-2016 Edizione speciale dei Notiziari dell'Ufficio di supporto agli Organi collegiali www.articolo99.it/files/Report_CNEL_mercato_lavoro_e_contrattazione_2015-2016
- 6) Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017 <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/dati-e-statistiche/banca—dati-statistica.html>

Rudy Foddìs^{1#§}, Giulia Ficini^{1#}, Alfonso Cristaudo¹, Alessandra Pistelli^{1#}, Annalaura Carducci^{2#}, Elisa Caponi^{2#}, Rita Biancheri^{3#}, Antonella Ninci^{4#}, Chiara Breschi^{4#}, Andrea Cristaudo¹, Antonella Basso^{5§}, Roberta Bonfiglioli^{6§}, Francesca Larese Filon^{7§}, Silvia Simonini^{8§}, Giovanna Spatari^{9§}, Paola Tomao^{10§}, Maria Gabriella Verso^{11§}, Maria Luisa Scapellato^{12§}

Valutazione dei rischi e sorveglianza sanitaria in ottica di genere: proposta di strumenti operativi

¹ Dipartimento di Ricerca Traslazione e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

² Dipartimento di Biologia, Università di Pisa

³ Dipartimento di Scienze Politiche, Università di Pisa

⁴ INAIL, sede Regionale Toscana, Firenze

⁵ Dipartimento Interdisciplinare di Medicina-Sezione Medicina del Lavoro Vigliani - Università degli Studi di Bari Aldo Moro

⁶ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

⁷ Unità Clinico Operativa di Medicina del Lavoro, Università di Trieste

⁸ Servizio di Medicina Preventiva Asl 5 Spezzino, La Spezia

⁹ Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

¹⁰ INAIL, Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro ed Ambientale, Monte Porzio Catone - Roma

¹¹ Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

¹² UOC Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Gruppo di ricerca del progetto "Salute e Sicurezza sul lavoro, una questione anche di genere", Università di Pisa-INAIL Regione Toscana

§ Gruppo di Lavoro Permanente sui Temi di Genere, SIMLII

RIASSUNTO. Applicare appieno i principi del gender main-streaming, in accordo alle indicazioni della Comunità Europea, alla tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro significa in pratica rivedere tutti gli aspetti della prevenzione sotto l'ottica di genere, vale a dire tenendo in considerazione le differenze di sesso e di genere tra lavoratori e lavoratrici non solo come determinanti della salute, ma ancor più nel caso specifico come determinanti del rischio. In questo passaggio evolutivo il ruolo del medico competente è particolarmente importante. In questo lavoro vengono proposti alcuni strumenti operativi che possono concretamente implementare l'ottica di genere nei diversi ambiti della prevenzione, nei quali il medico competente ha un ruolo di primo piano, se non esclusivo, quali la valutazione dei rischi, la formazione e la sorveglianza sanitaria.

Parole chiave: differenze di genere, valutazione dei rischi, sorveglianza sanitaria.

ABSTRACT. GENDER-SENSITIVE RISK ASSESSMENT AND HEALTH MEDICAL SURVEILLANCE: SOME OPERATIVE TOOLS. A thorough and fully application of the principles of gender mainstreaming, in accordance with the European Community guidelines, to the health and safety at work, implies the systematic review of the whole prevention from the gendered point of view. This means that both biology- and gender-based differences between male and female workers should be conceived not only as determinants of health but also as factors affecting either positively or negatively the health and safety risk prevention. In this evolutionary cultural step the role of the occupational physician is particularly important. In this paper we propose some operative tools that can concretely implement gender perspective in all the various areas of prevention, where the occupational physician has a leading, if not even exclusive, role such as risk assessment, training and health medical surveillance.

Key words: gender difference, risk assessment, health medical surveillance.

Premessa

Contemplare il parametro genere nel sistema della prevenzione nei luoghi di lavoro significa rivedere praticamente tutti gli aspetti connessi e reconsiderarli alla luce della consapevolezza delle differenze che uomini e donne presentano per le proprie caratteristiche di sesso e genere.

Il Medico Competente (MC) in questo percorso di rivisitazione della prevenzione assume un ruolo significativo e assolutamente di primo piano rispetto a tutte le altre figure della sicurezza. Infatti, molti degli aspetti della prevenzione nei luoghi di lavoro che necessitano di una adeguata considerazione delle differenze tra lavoratori e lavoratrici sono connessi alla diversa fisiologia, ai diversi meccanismi fisiopatologici, alle differenti capacità metaboliche e quindi attengono a variabili di ordine biologico/medico (1). Prescindendo dalle differenze legate alle specificità di apparato riproduttivo uomini e donne interagiscono in maniera diversificata con i fattori di rischio che possono incontrare sul luogo di lavoro e presentano diversa suscettibilità al danno conseguente alle relative esposizioni(2). Generalmente le donne hanno minore capacità di metabolizzare le classi più comuni di sostanze chimiche presenti nei luoghi di lavoro (metalli pesanti, idrocarburi policiclici aromatici, alcoli, chetoni, ecc.), e maggiore propensione all'accumulo tissutale di sostanze quali, ad esempio, i solventi organici. I fattori di rischio legati allo stress biomeccanico delle strutture muscolo scheletriche (Movimentazione Manuale dei Carichi-MMC, Movimenti Ripetitivi degli Arti Superiori-MRAS, posture incongrue, ecc.), e molti dei cofattori più importanti (vibrazioni, microclima freddo), trovano in uomini e donne sistemi biologici caratterizzati da differenti assetti

ormonali, da diversi parametri antropometrici, diversa capacità muscolare, ecc., tali da modificare in maniera sostanziale le probabilità di causare alterazioni in senso patologico. Anche l'esposizione a fattori di rischio di tipo fisico o biologico può risultare determinare patologici molto diversi in lavoratori e lavoratrici. Importanti sono anche gli aspetti legati al ruolo sociale che uomini e donne si trovano ad assumere sulla base del contesto socio-culturale del luogo e del tempo in cui vivono. Si tratta in questo caso degli aspetti propriamente definiti come "di genere", e tra questi, in special modo in ambito occupazionale, assume particolare importanza tutto ciò che si collega alle problematiche di conciliazione famiglia/lavoro e lavoro/famiglia (2, 3). Le difficoltà di conciliazione possono avere effetti sullo stato di salute, per esempio come co-fattore nello stress lavoro-correlato. Inoltre, qualora uno squilibrio nel carico di lavoro di cura familiare e di impegni domestici, si sommi allo stress biomeccanico di natura occupazionale da MMC e/o MRAS, potrebbe essere incrementato il rischio di sviluppare patologie muscolo-scheletriche(3). Il tema della difficoltà di conciliazione è stato associato all'incremento degli indici infortunistici, degli infortuni in itinere, così come a fenomeni sociali quali le disparità di genere negli avanzamenti di carriera (fenomeno del "soffitto di cristallo"), nelle retribuzioni, meccanismi di segregazione orizzontale e verticale. In questo contesto, diversi sono i livelli di intervento che il Medico Competente, e spesso solo questa figura, può mettere in campo.

Il ruolo del Medico Competente

La valorizzazione del genere come variabile attraverso cui rileggere il sistema di tutela dei lavoratori e delle lavoratrici passa attraverso tutti i passaggi fondamentali della prevenzione (Formazione, Valutazione dei Rischi-VdR, Sorveglianza Sanitaria) nei quali il MC rappresenta una figura centrale e insostituibile. Indispensabile è anche un'opera pervasiva di diffusione culturale che dovrebbe coinvolgere tutte le figure aziendali

partendo dal management aziendale fino ovviamente al personale impiegato. Tutte le iniziative di formazione ed informazione aziendali dovrebbero in questo senso contemplare sempre una chiave di lettura in ottica di genere, che non può che non vedere il MC come principale risorsa per le sue competenze professionali. Gli obiettivi formativi in generale dovrebbero indirizzarsi sia verso la presa di coscienza della differente suscettibilità verso il rischio, sia della necessità di adattare le postazioni, le attività, le mansioni, la scelta dei DPI e degli strumenti di lavoro, l'organizzazione lavorativa alle differenti esigenze poste dal sistema sesso-genere.

Sicuramente uno degli ambiti più importanti ed incisivi è quello della valutazione dei rischi (4, 5). L'articolo 28 del D.Lgs. 81/08 definisce l'obbligo di effettuare la valutazione di tutti i rischi compresi quelli connessi alle differenze di genere, sebbene ometta di declinare in modalità operative questo obbligo. La maggior parte delle metodologie valutative non sono state studiate e validate per caratterizzare in maniera adeguata profili di rischio differenziati per sesso o genere(5). Pochissimi offrono per esempio standard di riferimento separati per uomini e donne (es. Snook-Ciriello per traino e spinta, NIOSH per MMC adottando i criteri della ISO 11228 parte 1). Quasi mai viene condotta una stima del rischio differenziata in lavoratori e lavoratrici tenendo conto delle specifiche differenze di genere. Il MC dovrebbe in questo senso esercitare il proprio ruolo consulenziale, orientando nella scelta delle metodiche di valutazione dei rischi, in particolare suggerendo quelle che possano dare maggiori garanzie in termini di equa capacità valutativa. Il MC potrebbe indirizzare, soprattutto per alcuni rischi occupazionali (MMC, MRAS, Stress Lavoro-Correlato, ecc.) il processo valutativo verso misure differenziate e valutazioni dei dati risultanti in maniera disaggregata per sesso per evidenziare livelli espositivi differenziati, da confrontare con dati della sorveglianza sanitaria o di monitoraggio biologico, anch'essi disaggregati per genere. In aggiunta, alcuni metodi permettono l'introduzione di parametri valutativi o metodologici significativi in ottica di genere, senza che ne

Tabella I. Ruolo del MC nella valorizzazione del genere come parametro di tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro

Modalità di intervento	Obiettivi	Attività
Formazione informazione	Acquisizione di una maggiore consapevolezza del significato e ruolo del genere in tema di prevenzione nei luoghi di lavoro per U e D	Trattazione del tema di genere nei programmi di form. e inf. ex art. 36 e 37 D.Lgs. 81/08 informazione dei lavoratori/ici, SPP, RLS, ecc.
Collaborazione alla VdR	Indirizzare la valutazione dei rischi verso scelte tecniche e metodologiche che diano maggiori garanzie di "uniformità della tutela delle lavoratrici e dei lavoratori ...", anche con riguardo alle differenze di genere", ex art. 1 D.Lgs. 81/08	Proporre metodologie valutative che abbiano standard di riferimento differenziati per genere
		Valutazione differenziata di lav. M e F, e non esclusivamente per postazione, mansione o reparto
		Aggiungere parametri valutativi significativi in ottica di genere laddove possibile
Sorveglianza sanitaria	Rilevazione di difficoltà in tema di conciliazione	Eseguire report sanitari e analisi di dati anonimi e collettivi con valutazione di genere e dati disaggregati per sesso (feed-back del processo di val. dei rischi)
		Condurre una "anamnesi di genere"

venza alterata la capacità intrinseca di valutazione del rischio a cui sono destinati. La metodica di valutazione dello stress lavoro-correlato dell'INAIL, permette, ad esempio, l'adozione di strumenti alternativi o aggiuntivi in fase di indagine "soggettiva", momento in cui nessuno vieta l'impiego di strumenti ad hoc per meglio evidenziare criticità legate alle differenze di genere (ad es. un questionario specifico sulla conciliazione).

È esperienza di molti che spesso all'interno dell'azienda il MC rappresenti per i/le lavoratori/ici una figura su cui fare affidamento per parlare e confidare le proprie difficoltà, i malesseri o le situazioni di stress connesse alle, a volte rilevanti, incompatibilità che si vengono a creare tra obblighi di lavoro e famiglia. Organizzazioni lavorative rigide con scarsa flessibilità oraria, ridotta possibilità di concessione del part-time, tele-lavoro, ecc. o dirigenze disattente verso le necessità di conciliazione sono spesso causa di tensioni, stress, fatica, demotivazione che a loro volta possono avere ricadute negative in termini di salute e sicurezza. Il MC nell'esercizio della professione quotidiana, può contribuire, in maniera significativa alla intercettazione di esigenze di conciliazione da riportare ad organismi *ad hoc* come i Comitati Unici di Garanzia o direttamente al datore di lavoro per la proposta di misure individuali o collettive tese al miglioramento della salute, sicurezza e del benessere organizzativo.

Strumenti operativi da mettere in campo

L'Università di Pisa con la collaborazione ed il supporto dell'INAIL (sede regionale Toscana) ha elaborato un modello di auto-valutazione del grado di appropriatezza dell'adozione del parametro genere come chiave di lettura della prevenzione nei luoghi di lavoro. Il modello di autovalutazione proposto, analizza diversi aspetti che possono essere condizionati dalle differenze di genere, o essere a loro volta rivelatori di una iniqua tutela e consiste in una trentina di item investigativi che analizzano dati inerenti quattro aree di interesse. La prima parte analizza la distribuzione per sesso e le caratteristiche di distribuzione anagrafica dei lavoratori e lavoratrici nell'azienda, così come nei ruoli aziendali e nelle mansioni ("Area anagrafica"). Una seconda area pone l'attenzione verso alcuni aspetti più prettamente tecnici e metodologici quali l'attenzione al genere nella scelta dei DPI, nella scelta del modello di valutazione degli specifici rischi espositivi, nel grado di impiego di un'analisi disaggregata per sesso/genere dei dati collettivi della sorveglianza sanitaria ai fini di un feed-back di qualità del processo di valutazione stesso ("Area tecnica Salute e Sicurezza"). La terza area riguarda l'analisi del livello di integrazione dei temi inerenti le questioni di genere e lavoro nella formazione e informazione obbligatoria in azienda ("Area Informazione Formazione"). Infine, la quarta area indaga il grado di impegno dell'azienda nel verificare i bisogni di misure a favore della conciliazione lavoro/famiglia, nonché il grado di impegno nel mettere in atto soluzioni organizzative appropriate. I dati ri-

chiesti possono essere inseriti su un applicativo web (<http://varidige.med.unipi.it>) o alternativamente su un software scaricabile dallo stesso sito. A fine compilazione, tramite una registrazione al portale, l'azienda riceve in maniera istantanea ed automatica un responso qualitativo, tradotto in una scala a punti, con la classica categorizzazione iconografia di tipo semaforico. Il responso oltre a dare un giudizio sintetico, focalizza i punti di debolezza evidenziati dall'analisi dei dati inseriti e allo stesso tempo propone misure correttive. In tutti gli ambiti sopra elencati importante è l'apporto del MC, che detiene gli strumenti professionali ed il ruolo per coadiuvare il datore di lavoro nella autovalutazione nonché per incidere in maniera significativa nella adozione delle misure che lo stesso strumento richiede al fine di ottenere una giudizio di adeguatezza.

Come già detto, il conflitto lavoro/famiglia rappresenta uno degli aspetti più significativi nel binomio "*prevenzione nei luoghi di lavoro/differenze di genere*". I temi di conciliazione possono sicuramente essere indagati attraverso sondaggi e questionari dalla direzione aziendale/datore di lavoro, ma possono trovare anche una sede a nostro giudizio ancor più privilegiata ed adeguata per essere trattati, quale è il momento della visita medica ex art. 41 D.Lgs. 81/08. A questo scopo il Gruppo di Lavoro Permanente sui temi di Genere della SIMLII ha elaborato un modello anamnestico ("Anamnesi di Genere") che intende sperimentare in una prima fase presso le strutture ospedaliere e universitarie a cui fanno capo i componenti del gruppo stesso. Lo strumento consta di 3 aree di investigazione: il carico di "*care giving*" verso minori e anziani, il carico di attività di cura e gestione della casa, le difficoltà specifiche di conciliazione tempi di vita privata-tempi di lavoro. La prima area è mirata a dare una misura qualitativa dello stress biomeccanico sulle strutture muscolo-scheletriche, che andrebbero a sommarsi alla quota parte occupazionale. La seconda e terza area valutano la qualità del sonno/tempi di recupero, per i conseguenti potenziali rischi di riduzione della concentrazione, dei riflessi, delle capacità attentive e della performance con possibilità di incremento di rischio di eventi infortunistici, di incidenti in itinere, come anche di rischio clinico nelle attività assistenziali. Il modello anamnestico si compone di domande che prevedono una risposta tra opzioni predeterminate, con possibilità di registrazione quindi cumulativa in gruppi di persone di esigenze simili.

Gli strumenti proposti (in via di sviluppo ma parzialmente già disponibili) per integrare il parametro sesso-genere nel sistema di prevenzione sono dunque molteplici, e sarebbe auspicabile che il MC ne comprendesse l'effettiva utilità e li adottasse facendosi promotore di un reale cambiamento culturale in questo senso.

Bibliografia

- 1) Foddìs R, Ficini G. Differenze di genere, salute e sicurezza sul lavoro: tra norme ed evidenze di letteratura. in *Genere e salute tra prevenzione e cura*, Salute e Società, n°1/2014, pag. 1698-180.

- 2) Biancheri R, Carducci A, Foddis R, Ninci A. Salute e Sicurezza sul lavoro, una questione anche di genere. Quaderno tematico delle Rivista degli Infortuni e Malattie Professionali (vol. 4), Tipolitografia INAIL, Milano 2013.
- 3) Foddis R. Scheda n. 2 da SCHEDE TECNICHE E RISCHI PER LA SALUTE, Vol 2, 2016 Piccin Nuova Libreria S.p.A. - Padova ISBN 978-88-299-2763-0, pag. 5.
- 4) Ficini G, Caponi E, Cervia S, Piu M, Cristaudo A, Carducci A, Biancheri R, Foddis R (2012). Salute, sicurezza sul lavoro e differenze di genere: necessità di una adeguata valutazione dei rischi. G Ital Med Lav Ergon, vol. 34, p. 766-768, ISSN: 1592-7830.
- 5) Carducci A, Caponi E, Biancheri R, Foddis R, Ninci A, Adinolfi B. Valutazione dei rischi in ottica di genere. In: La valutazione dei rischi lavorativi, Società Editrice Universo 2013, ISBN: 978-88-6515-092-4, pag. 39-49.

Corrispondenza: Rudy Foddis, SOD Medicina Preventiva del Lavoro, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Paradisa 2, 56124 Pisa, Italy, Tel. e Fax +39 050 993810, E-mail: rudy.foddis@med.unipi.it

Anna Ruggieri, Elisabetta Straface, Eugenio Sorrentino

L'attenzione dell'Istituto Superiore di Sanità alle differenze di sesso/genere nella prevenzione e promozione della salute dei lavoratori

Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO. La medicina di genere valuta l'impatto del genere sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia, e sulle caratteristiche cliniche delle malattie, integrando aspetti biologici, sociologici, etnici e culturali. Il decreto legge 81/2008, ha introdotto il genere nella valutazione dei rischi sul luogo di lavoro, tuttavia non esiste ancora una normativa genere-specifica riguardante il personale delle professioni sanitarie e delle istituzioni scientifiche, che è soggetto ad agenti biologici, fisici e chimici, oltre che a problemi psicosociali. L'Istituto Superiore di Sanità, ha avviato un progetto insieme a INAIL per la raccolta dei dati di copertura immunologica vaccinale nei/lle lavoratori/trici del comparto sanitario, nei riguardi dei vaccini antivirali (anti morbillo-parotite-rosolia, pertosse, epatite B, varicella, tetano). I dati saranno raccolti in una banca dati, ed analizzati in modo disaggregato per sesso. I risultati forniranno elementi per implementare i sistemi di sorveglianza sanitaria e prevenzione della salute dei lavoratori, riguardo all'immunoprofilassi primaria.

Parole chiave: medicina di genere, valutazione del rischio, vaccino.

ABSTRACT. THE ATTENTION OF ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ TO THE SEX/GENDER DIFFERENCES IN WORKERS HEALTH PREVENTION AND PROMOTION. Gender medicine is a multi-faceted field of investigation integrating various aspects of psycho-social and biological sciences but it mainly deals with the impact of the gender on human physiology, pathophysiology, and clinical features of diseases. In Italy, the Decree Law 81/2008 recently introduced the gender issue in the risk assessment at the workplaces. This review briefly describes our current knowledge on gender medicine and on the Italian legislation in risk management. Public or private scientific institutions should be the first to pay attention to the safety of their workers, who are simultaneously subjected to biological, chemical and physical agents. The Istituto Superiore di Sanità (ISS) is beginning a project funded by INAIL, to monitor the hepatitis B, measles, rubella, mumps, pertussis, chickenpox, tetanus vaccines immune coverage in health care workers in Italy. The analysis of the collected data will be disaggregated for men and women and statistically analyzed with respect to the time intervals from vaccination. The results could provide useful elements to implement prevention and health surveillance programs in occupational medicine.

Key words: gender medicine, risk assessment, vaccine.

Introduzione

Dal 1998, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità - WHO) ha emesso una "sfida di genere" alle nazioni ed alle organizzazioni internazionali, al fine di: a) ottenere un migliore apprezzamento dei fattori di rischio per la salute delle donne; b) sviluppare strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che colpiscono le donne più anziane (per esempio la malattia coronarica, l'osteoporosi, la demenza); c) aumentare l'enfasi sulla comprensione dei motivi per cui gli uomini sono meno longevi delle donne. Dall'emissione di questa dichiarazione è nato un nuovo campo d'indagine scientifica, chiamata Medicina di Genere, che valuta l'impatto del genere sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia, e sulle caratteristiche cliniche delle malattie, integrando aspetti biologici, sociologici, etnici e culturali.

Innanzitutto è importante e necessario distinguere il significato delle parole "sesso" e "genere". Mentre il termine "sesso" indica le caratteristiche e le differenze biologiche e fisiologiche legate ai cromosomi sessuali, la parola "genere" si riferisce alle caratteristiche sociali e culturali fra i sessi e riproduce l'idea esistente del ruolo che ciascuno dei sessi ha nella società.

Pertanto la medicina di genere si focalizza sul riconoscimento delle differenze e delle similitudini fra uomini e donne dal punto di vista sanitario, coinvolgendo la prevenzione, la diagnosi, la patogenesi e l'"outcome" delle malattie, nonché l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti.

Malattie sesso/genere-specifiche: alcuni esempi

Alcuni studi epidemiologici hanno ipotizzato la presenza di differenze fra uomini e donne nell'evoluzione, nella patogenesi e nella progressione delle *malattie cardiovascolari*. (5). Ad esempio nelle donne lo sviluppo delle malattie cardiovascolari avviene 10 anni più tardi rispetto agli uomini. Con l'avanzare dell'età e con il subentrare della menopausa queste differenze spariscono e gli eventi cardiovascolari diventano la principale causa di morte nelle donne (6).

Questo suggerisce un significativo ruolo protettivo da parte degli ormoni estrogeni, che hanno un ruolo protettivo sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni ed inibitorio sulla proliferazione delle cellule della muscolatura liscia. (7). L'identificazione di fattori di rischio appropriati per uomini e donne è di particolare rilievo. Ad esempio, i livelli di colesterolo sono determinanti di rischio cardiovascolare più importanti negli uomini che nelle donne. Mentre l'ipertensione arteriosa, il diabete e la loro combinazione sono determinanti più importanti nelle donne che negli uomini.

Differenze di genere si osservano nell'incidenza e nella mortalità per *tumori*, non solo di quelli tipicamente associati all'apparato riproduttore maschile e femminile, ma anche per quei tumori teoricamente non legati alle differenze di sesso. Il cancro è una malattia multifattoriale che si sviluppa per accumulo di danni esterni (ad esempio da esposizioni a cancerogeni o ad agenti infettivi tumorali) ed interni (ad esempio fattori ereditari, ormonali e disordini immunologici). L'ambiente occupazionale può contribuire a vari stadi d'inizio o progressione del tumore (8, 9). A causa delle differenze enzimatiche fra i sessi e della capacità metabolica per l'eliminazione di sostanze potenzialmente carcinogeniche, le donne possono avere suscettibilità diversa dagli uomini per la stessa esposizione. Inoltre, la diversa composizione corporea fra uomo e donna (distribuzione del grasso corporeo, peso, volume di plasma) possono influenzare la farmacocinetica dei farmaci e degli agenti tossici e determinare una diversa risposta alla chemioterapia.

Dalla letteratura sono note differenze, non solo biologiche, che caratterizzano uomini e donne riguardo alla suscettibilità alle *infezioni* da diversi patogeni. In generale, gli uomini sono maggiormente suscettibili alle infezioni di origine batterica, virale o parassitaria rispetto alle donne in età fertile. In particolare, gli uomini hanno maggiori probabilità, rispetto alle donne, di contrarre infezioni virali a trasmissione interumana come per esempio, l'HIV, il virus dell'epatite B (HBV), l'influenza, o a trasmissione tramite vettori, come ad esempio il virus del Nilo occidentale e l'hantavirus. Al contrario, la progressione delle malattie infettive virali a uguale incidenza nei due sessi, è in genere più rapida o clinicamente più seria nelle donne, il che evidenzia una differenza nella fisiopatologia delle infezioni virali fondamentalmente in base al sesso (1, 2). Le differenze di suscettibilità ed incidenza delle malattie infettive virali sono per lo più dovute alla più intensa risposta immunitaria femminile rispetto a quella maschile (13). Infatti le donne sviluppano titoli anticorpali più alti in risposta alle infezioni ed anche più intense risposte innata e cellulo-mediata. Di conseguenza, differenze di sesso si notano anche nell'immunoprofilassi attiva, poiché le donne di solito sviluppano risposte anticorpali più efficienti, ma che manifestano più frequentemente reazioni avverse alla vaccinazione. Tali differenze sono state evidenziate in risposta a diversi vaccini, tra cui anche ad alcuni in uso ospedaliero, come misura di prevenzione per gli operatori sanitari (TBC, morbillo, parotite, virus influenzale, ecc.) (14, 15).

Legislazione

L'Unione Europea negli ultimi decenni ha promulgato disposizioni volte a favorire l'eguaglianza di genere nei settori riguardanti l'occupazione, ponendo particolare attenzione alle norme che regolano la sicurezza sui luoghi di lavoro. In Italia, in recepimento delle normative europee, sono stati emanati diversi decreti legislativi relativi al mondo del lavoro, poi integrati nelle due principali leggi sulla sicurezza sul lavoro: il decreto legislativo 626 del 1994 seguito dal decreto legislativo 81 del 2008. In particolare, con il DL81/08 è stata introdotta una concezione nuova di salute e sicurezza sul lavoro, non più "neutra", ma in grado di considerare le "differenze di genere" in relazione alla valutazione del rischio ed alla predisposizione delle misure di prevenzione. Nella norma viene sottolineato come la probabilità di alterazione dello stato di salute non dipenda solo dalla natura e dall'entità dell'esposizione, ma anche dalle condizioni di reattività degli esposti. Vengono così individuate delle categorie di lavoratori che potrebbero essere maggiormente suscettibili ai rischi lavorativi in base ad alcuni fattori quali l'età, il sesso, l'etnia, la posizione contrattuale e le disabilità. Inoltre, il D.Lgs. 81/08 prende in considerazione gli aspetti organizzativi associati allo svolgimento dell'attività lavorativa, ivi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari, tra cui quelli collegati allo stress lavoro-correlato. Tuttavia, nonostante la legge stabilisca la tutela della salute nei luoghi di lavoro in modo orientato al genere, esiste una reale difficoltà nell'applicazione della normativa per la mancanza di metodi standardizzati per la valutazione dei rischi occupazionali in ottica di genere.

L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità

All'interno del quadro sopra esposto l'Istituto Superiore di Sanità ha di recente attivato un Centro di Riferimento per la Medicina di Genere che svolge attività di ricerca multidisciplinare e di raccolta dati da centri periferici. In particolare, è stato appena avviato un progetto in collaborazione con l'INAIL e con alcuni centri rappresentativi del Nord, Centro e Sud Italia, per la creazione di una banca dati riguardante la copertura immunitaria vaccinale nei lavoratori, studenti e specializzandi in ambito sanitario in ottica di genere. Al fine di implementare il sistema di prevenzione primaria contro il rischio occupazionale biologico in operatori/trici della sanità, si stanno raccogliendo i titoli dei dosaggi anticorpali in risposta alle vaccinazioni anti-morbillo-rosolia-parotite, varicella, epatite B (HBV), difterite, tetano, da circa 7000 lavoratori e lavoratrici sanitari. I dati raccolti saranno valutati ed analizzati statisticamente in maniera disaggregata per i due sessi. Sarà così possibile rilevare ed esaminare differenze fra uomini e donne in relazione alla capacità di risposta al vaccino in correlazione con l'età, l'intervallo temporale dall'ultimo richiamo vaccinale, la mansione lavorativa e l'area geografica di appartenenza occupazio-

nale. Lo studio considererà i lavoratori non-responders alle vaccinazioni in relazione al sesso ed analizzerà la risposta delle cellule B e T della memoria antigene-specifiche, in ottica di genere. Come ricaduta dell'attività di studio, si otterrà un approfondimento delle conoscenze in tema di genere e profilassi vaccinale che potrebbe essere utile per l'approntamento di un programma di formazione sul ruolo ed importanza delle vaccinazioni "gender-oriented". In un'ottica più generale, le conoscenze, distinte per genere, forniranno elementi importanti per migliorare la comunicazione l'accettazione e l'efficacia dell'intervento vaccinale.

Bibliografia

- 1) Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Rev Immunology* 2016; 16: 626-638
- 2) Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *The Lancet* 2010; 10: 338-349.
- 3) Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, Xu K, Ren J, Yao J, Li Y, Cao Q, Chen P, Xie T, Wang C, Wang B, Mao C, Ruan B, Jiang T, Li L. Factor influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep* 2016; 6: 1-12.
- 4) Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. *Ital J Gender-Specific Med* 2016; 2(3): 93-98
- 5) Mølstad P. Coronary heart disease in women: less extensive disease and improved long-term survival compared to men. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2009; 43: 10-16.
- 6) Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *Journal of Gender-Specific Medicine* 2002; 5: 27-37.
- 7) Pierdominici M, Ortona E, Franconi, Caprio M, Straface E, Malorni W. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. *Curr Phar Des* 2011; 17: 1046-1055.
- 8) Reuben SH for The President's Cancer Panel. 2008-2009 Annual Report in President's Cancer Panel Reducing Environmental Cancer Risk. What We Can Do Now? April 2010. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute.
- 9) Ruggieri A, Barbati C, Malorni W. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. *Int J Cancer* 2010; 127: 499-504.
- 10) Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW. Memory T cells and vaccines. *Vaccine* 2003; 21:419-430.
- 11) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Rapporto sulla sorveglianza Postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013.
- 12) ECDC Annual epidemiological report 2014 on vaccine-preventable diseases.
- 13) Kraemer HC (1992). Reporting the size of effects in research studies to facilitate assessment of practical or clinical significance. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 527-536.
- 14) Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, Musolino AM, Nicolosi L, Rosado MM, Carsetti R. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine* 2014; 32: 6902-6910.
- 15) Aranburu A, Piano Mortari E, Baban A, Giorda E, Cascioli S, Marcellini V, Scarsella M, Ceccarelli S, Corbelli S, Cantarutti N, De Vito R, Inserra A, Nicolosi L, Lanfranchi A, Porta F, Cancrini C, Finocchi A, Carsetti R. Human B-cell memory is shaped by age- and tissue-specific T-independent and GC-dependent events. *Eur J Immunol* 2017; 47: 327-344.

Corrispondenza: Anna Ruggieri, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161, Roma, Italy, E-mail: anna.ruggieri@iss.it

Organi Direttivi SIRAS

UFFICIO DI PRESIDENZA

PRESIDENTE	MARCELLO IMBRIANI
SEGRETARIO TESORIERE	ENRICO ODDONE ALBERTO COSTA
PRESIDENTE ONORARIO	CARLO CALTAGIRONE

CONSIGLIO DIRETTIVO

**Luca Chiovato - Laura Dalla Vecchia - Domenico De Cicco - Anna Estraneo
Marco Iosa - Antonio Nardone - Ugo Nocentini - Stefano Paolucci
Alfredo Raglio - Antonio Spanevello - Isabella Springhetti**

COLLEGIO REVISORI DEI CONTI

Maria Teresa Larovere - Antonino Salvia - Giorgio Sandrini

COLLEGIO DEI PROBIVIRI

Ines Giorgi - Giuseppe Nappi - Caterina Pistarini



GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

VOLUME XXXIX - N. 3

LUGLIO-SETTEMBRE 2017

80° Congresso Nazionale SIMLII
Società Italiana di Medicina del Lavoro
ed Igiene Industriale

La Medicina del Lavoro **dalla ricerca alla professione**

Padova, 20-22 settembre 2017

*Editors: Giovanni Battista Bartolucci,
Piero Maestrelli, Francesco Saverio Violante*

RELAZIONI SESSIONI PLENARIE

SESSIONE PLENARIA I - I VALORI GUIDA NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

A. MORETTO, F. METRUCCIO
**Classificazione delle sostanze e valutazione
del rischio chimico: approcci complementari
o incompatibili?**

M. MANNO, I. IAVICOLI, M.L. SCAPELLATO, V. LESO
**Significato e ruolo dei valori guida nella valutazione
del rischio chimico**

P. APOSTOLI, G. DE PALMA, M. PAGANELLI
Valori di riferimento: dai valori guida all'esposoma

M. BOVENZI, M. MAURO
**I valori guida nella valutazione del rischio
da vibrazioni meccaniche**

SESSIONE PLENARIA II - ALLERGIE E LAVORO

E. MAGGI
Meccanismi immunologici delle malattie allergiche

**M. DI GIOACCHINO, L. DI GIAMPAOLO, A. GATTA, A. FLACCO,
R. MANGIFESTA, Q. NIU, C. PETRARCA**
**Gli allergeni nell'allergia occupazionale: management
del rischio**

E. SAVI, M. MONTAGNI, S. PEVERI
**Nuova diagnostica allergologica in vitro e sua
applicazione nelle allergopatie professionali**

G. GUARNIERI
**Approccio diagnostico alle patologie respiratorie
allergiche professionali**

F. LARESE FILON, F. RIU
**Dermatite allergica professionale: il ruolo del medico
competente nella prevenzione**

SESSIONE PLENARIA III - ATTUALITÀ SIMLII: LE LINEE GUIDA DOPO L'APPROVAZIONE DELLA LEGGE SULLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

S.D. FERRARA, G. VIEL
Medicina personalizzata e mala praxis sanitaria

P. APOSTOLI, J. FOSTINELLI
Nascita e sviluppo del programma Linee Guida SIMLII

SESSIONE PLENARIA IV - LA DIMENSIONE DI GENERE IN MEDICINA DEL LAVORO

G. BAGGIO
**La Medicina di Genere: un approccio interdisciplinare
alla medicina**

R. BIANCHERI
**Il concetto multidimensionale di salute e la categoria
di genere: prospettive teoriche e applicative**

**M.L. SCAPELLATO, A. BASSO, R. BONFIGLIOLI, R. FODDIS,
F. LARESE FILON, S. SIMONINI, G. SPATARI, P. TOMAO, M.G. VERSO**
Salute e lavoro in un'ottica di genere

M. CLEMENTE
**Il contributo dell'INAIL alla medicina di genere
attraverso l'analisi dei dati relativi all'andamento
infortunistico e tecnopatologico**

**R. FODDIS, G. FICINI, A. CRISTAUDO, A. PISTELLI, A. CARDUCCI,
E. CAPONI, R. BIANCHERI, A. NINCI, C. BRESCHI, A. CRISTAUDO,
A. BASSO, R. BONFIGLIOLI, F. LARESE FILON, S. SIMONINI,
G. SPATARI, P. TOMAO, M.G. VERSO, M.L. SCAPELLATO**
**Valutazione dei rischi e sorveglianza sanitaria in ottica
di genere: proposta di strumenti operativi**

A. RUGGIERI, E. STRAFACE, E. SORRENTINO
**L'attenzione dell'Istituto Superiore di Sanità
alle differenze di sesso/genere nella prevenzione
e promozione della salute dei lavoratori**