

Atti del Convegno di Bergamo

“ASMA OCCUPAZIONALE. LUCI ED OMBRE”

L'ASMA DEL PANIFICATORE QUALE MODELLO APPLICABILE

Presentazione delle linee guida regionali nel settore della panificazione artigianale

***a cura di
P. Marraccini, P. Leghissa***

M. Previdi

Asma occupazionale: una patologia sottostimata

Centro di Allergologia Ambientale. Dipartimento di Medicina del Lavoro. Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

RIASSUNTO. I sensibilizzanti occupazionali sono stimati causare circa 1 su 10 casi d'asma negli adulti in età lavorativa. In Italia i casi indennizzati dall'INAIL dal 1996 al 2000 sono scesi da 90 a 9.

Le cause che ostacolano l'adeguata quantificazione dell'asma occupazionale in Italia sono relative a tre aspetti.

1. Il ritardato riconoscimento. Ne sono causa l'impiego di protocolli inadeguati e/o la mancanza di accuratezza applicativa degli stessi, la scarsa collaborazione dei medici di famiglia.
2. I limiti della normativa e dei criteri di riconoscimento da parte dell'Ente Assicuratore che confondono l'asma lieve con l'asma in buon controllo.
3. Le carenze della prevenzione per carenza di progetti-obiettivo, di ricerche sul campo, di un ruolo più ampio della sola prassi medico-legale da parte del medico competente.

Parole chiave: asma del panificatore, asma occupazionale.

ABSTRACT. *The occupational allergens are estimated to determine 1 out 10 cases of asthma in adult workers. In Italy very low cases are compensated by the Italian National Insurance Against Professional Disease (INAIL), that legally recognized 90 cases in 1996 and only 9 cases in 2000. A real negative trend in making diagnosis and compensating workers for occupational asthma is due to three main causes.*

1. *Delayed diagnosis. Lack of protocols or lack of accuracy in applying them. Scarce collaboration of the general practitioners.*
2. *Unsatisfactory bill on compensation that misunderstands moderate asthma under drug control and asthma with scarce symptoms and occasional therapy.*
3. *Lack of prevention in industrial medicine. Occupational doctors play a role more relevant in legal activities than in clinical ones.*

Key words: *baker's asthma, occupational asthma.*

Introduzione

L'asma occupazionale è la malattia respiratoria correlata al lavoro più frequentemente riportata in molti paesi. Ciò ha indotto la British Occupational Health Research Foundation a promuovere linee-guida basate sull'evidenza mirate alla prevenzione, identificazione e gestione dell'asma occupazionale. Lo studio (1) era finalizzato a supportare l'Health and Safety Executive al fine di raggiungere l'obiettivo di ridurre l'incidenza dell'asma occupazionale in Gran Bretagna del 30% entro il 2010. La prevalenza dell'asma occupazionale risultava compresa tra il 9 ed il 15% dei casi d'asma in soggetti adulti in età lavorativa; l'affermazione presentava un'elevata significatività (ES*** SIGN++). Il dato è stato ripreso dalle linee-guida GINA, revisione 2006 "i sensibilizzanti occupazionali sono stimati causare circa 1 su 10 casi di asma negli adulti in età lavorativa". Gli autori raccomandavano (A***) che "i medici dovrebbero chiedere a tutti i pazienti adulti con nuovi, ricorrenti o peggiorati sintomi di rinite o di asma, notizie sul loro lavoro, sui materiali in uso e se i sintomi migliorano allontanandosi dal lavoro".

Il divario epidemiologico

Ancor che attuale l'osservazione circa la frequenza dell'asma nei diversi paesi appare essere un dato storicizzato. Nel 2000 l'INAIL ha riportato (2) che l'"asma bronchiale" e le "malattie respiratorie" risultavano in ordine di frequenza come causa di tecnopatie: al 2° posto in Grecia e Svezia, al terzo posto in Austria e Finlandia, al 4° in Danimarca e Portogallo, al 5° in Germania, Spagna e Francia mentre non figuravano tra le prime cinque cause di malattia professionale in Italia e Lussemburgo.

In effetti, in controtendenza rispetto ai dati riportati per l'Europa, i casi indennizzati dall'INAIL dal 1996 al 2000 passavano da 90 a 9 (3). Nel 1998 (anno a cui si riferiscono i dati europei citati) furono riconosciuti in Italia 5334 casi di malattie professionali di cui 83 di asma occupazionale. Con una percentuale dell'1,5% l'asma non poteva certo rientrare tra le prime 5 cause di malattia professionale in Italia. Per identificare le cause di asma occupazionale appare quindi necessario attenersi alle prevalenze eu-

ropee in quanto i dati italiani non consentono alcuna stima (ed anzi orienterebbero ad inserire l'asma occupazionale tra le malattie rare). In Germania nel 1999 circa il 50% dei casi di asma occupazionale erano attribuiti alla farina, il 25% al lattice di gomma, il restante 25% era suddiviso tra industria alimentare e isocianati (4). Anche l'Osservatorio nazionale francese sull'asma occupazionale attribuiva nel 1997 alla farina il ruolo etiologico più importante, seguita da isocianati, lattice, aldeidi e persolfati (5).

I risultati degli studi trasversali condotti nel nostro ed in altri paesi europei in quegli stessi anni appaiono omogenei e in grado di contraddire quanto attribuito dall'INAIL per l'Italia. Turjanmaa nel 1997 trovava una prevalenza di allergia al lattice di gomma del 2,9% su operatori sanitari in Finlandia (6), la prevalenza riscontrata nel 1999 (7) su 707 operatori sanitari di 11 Ospedali di Milano e provincia era identica (2,8%).

Analogamente se confrontiamo studi Italiani (8,9) e non (10, 11, 12) sulla prevalenza di asma del panificatore le prevalenze sono comprese tra il 5 ed il 7%. Del tutto sovrapponibili risultano anche gli studi sull'incidenza di sintomi e sensibilizzazione a farina in apprendisti panificatori (13, 14).

Le cause

Numerose sono, a nostro parere, le cause che ostacolano l'adeguata quantificazione dell'asma occupazionale in Italia, tra queste: il ritardo nel riconoscimento della patologia, i limiti della normativa, le carenze nella prevenzione.

Ritardato riconoscimento

Al fine di identificare precocemente una patologia è necessario disporre di protocolli adeguati ed applicati in modo accurato.

Le linee-guida GINA aggiornate al 2007 riportano un algoritmo per la diagnosi d'asma che, in realtà, ripropone quanto illustrato nelle linee-guida dell'American Thoracic Society (15) che dal 1993 ad oggi mantengono evidentemente inalterata la loro attualità. Alla validità e semplicità dell'indirizzo diagnostico fa riscontro la fattibilità applicativa che appare compatibile con le attrezzature disponibili sia negli ambulatori aziendali che in quelli dei medici di famiglia. In realtà il modello è frequentemente disatteso nella pratica clinica di base, ciò sia per la sottovalutazione dei sintomi prodromici, sia per il ricorso alla terapia che precede e talora vanifica un accurato studio della funzionalità respiratoria ed un congruo intervento sulle fonti del rischio.

Circa l'accuratezza, riporto in sintesi i risultati di un recente studio del gruppo di Newman Taylor a cui rimando (16). Lo studio prende le mosse da un'indagine sanitaria realizzata in Gran Bretagna su 1556 panificatori. L'indagine era mirata all'identificazione, tramite questionario, dei sintomi respiratori correlati al lavoro ed alla ricerca delle IgE specifiche per il grano. 16 panificatori, pari all'1% della popolazione studiata, risultavano positi-

vi. Gli autori, constatata l'assoluta discordanza tra i risultati dell'indagine ed i dati presenti in letteratura ritennero di procedere con analogo metodica (questionario e ricerca IgE) su un campione random dello studio citato. Lo studio trasversale interessò 80 dei 1556 panificatori ed identificò 6 soggetti positivi pari al 7,5% della sottopopolazione studiata.

Più complessa può apparire la correlazione tra asma ed attività lavorativa per il medico di famiglia, a causa sia dell'inadeguata diffusione di conoscenze di Igiene Industriale, sia per la complessità stessa dell'anamnesi. Quest'ultima può risultare inadeguata per cause diverse. L'asma occupazionale, in particolare se sostenuta da agenti chimici (ad esempio da isocianati) nelle fasi iniziali spesso non presenta una stretta correlazione temporale con l'esposizione professionale e ciò non orienta a riconoscerne l'eziologia. L'asma occupazionale allergico (ad esempio da farine, da latex, etc.) spesso interessa soggetti che presentavano da tempo sintomi di rinite o di asma attribuiti ai comuni allergeni inalanti; l'identificazione della causalità anche sul versante occupazionale può risultare quindi difficile se non è sospettata sulla base della conoscenza del concomitante rischio lavorativo. La stessa compliance del paziente è spesso inadeguata, talora per carenze conoscitive, talora per il timore di dover mettere in discussione la propria scelta professionale. In tutti i casi un'anamnesi attenta consente però di sospettare una patologia occupazionale, ciò emerge da una revisione di case-report da noi pubblicati in tema di asma occupazionale; pur nell'atipicità degli stessi, era costantemente presente un "sospetto anamnestico" che orientava all'approfondimento sul versante professionale (17, 18, 19).

Negli stessi casi di sospetto diagnostico di eziologia occupazionale, il medico di famiglia non sempre ricorre ad un approfondimento mirato sia per la carenza di strumenti diagnostici propri, sia per la scarsa propensione alla segnalazione all'INAIL, sia per il numero limitato di centri specialistici di Medicina del Lavoro presenti in numerose regioni. Diversamente da quanto accade in altri paesi europei nei quali la patologia respiratoria occupa gran parte dell'impegno clinico dei medici di medicina generale, in Italia è patologia in gran parte demandata allo specialista (allergologo o pneumologo). Questi specialisti, cui affluisce anche la patologia respiratoria occupazionale, spesso non dispongono delle conoscenze di medicina del lavoro atte ad inquadrarla. Ne è riprova lo scarso ricorso a test necessari quali, ad esempio, i challenge specifici, le cutireazioni per allergeni inalanti occupazionali (ad es. l'alfa amilasi nei panificatori), il monitoraggio al lavoro tramite la misurazione seriata del picco di flusso.

Un percorso scarsamente attuato ma che andrebbe incentivato, comporta la segnalazione da parte del medico di base al medico competente dei casi di asma non solo se si suppone che possa esistere una causa o una concausa professionale, ma anche se è ipotizzabile che le condizioni di lavoro possano incidere negativamente sulle condizioni del soggetto; ciò orienterebbe il medico aziendale all'approfondimento clinico, direttamente, o tramite un supporto specialistico adeguato. Così come

pervengono al medico di base informazioni da parte del medico del lavoro, sarebbe quindi auspicabile l'inverso, in considerazione del fatto che il medico di famiglia ha una maggior continuità col paziente e che tale segnalazione, avendo una finalità preventiva non richiede la diagnosi o un sospetto diagnostico. Ancorché l'agente occupazionale non rappresenti la causa determinante potrebbe comunque rappresentare uno stimolo broncoirritante atto a scatenare i sintomi d'asma in un soggetto iperreattivo a causa di una flogosi bronchiale indotta da allergeni non occupazionali. La formazione dei medici di famiglia dovrebbe includere conoscenze di Igiene Industriale e, tra queste, che l'esposizione a broncoirritanti è presente in molti ambienti di lavoro non solo industriali (aziende chimiche e meccaniche) ma anche nel terziario (operatori sanitari, addetti a fotocopiatura, alle pulizie), all'artigianato (acconciatori, odontotecnici), al commercio (lavanderie, addetti alle mense).

In definitiva il dato anamnestico, di per sé, consente di sospettare un'eziologia occupazionale. La segnalazione al medico competente consente di attivare degli steps di approfondimento all'interno della realtà produttiva aziendale e di avviare a centri di Medicina del Lavoro universitari o ospedalieri il lavoratore ammalato al fine di concludere l'iter diagnostico, garantire la rintracciabilità del paziente, collaborare nel follow up, orientare l'Ente Assicuratore.

I limiti della normativa

Quanto riportato consente di comprendere che un numero molto limitato di casi di malattia professionale viene segnalato di norma all'Ente Assicuratore anche se la normativa prevede che l'obbligo (peraltro sia incentivato che sanzionato, penalmente) di segnalare anche il semplice sospetto spetta a qualunque medico. Non entreremo in questa sede nel merito di altre cause che inducono a disattendere all'obbligo da parte dei medici in quanto, se pure esistenti, non sono di natura clinica ma etica. Intendiamo invece approfondire il fatto che, a fronte di segnalazioni limitate, esistono anche difficoltà di ordine normativo al riconoscimento assicurativo.

Le linee-guida per la valutazione del danno nei pazienti asmatici dell'American Thoracic Society valutano tre diversi parametri (1) quali: il FEV1 dopo broncodilatatore, il grado di iperreattività bronchiale aspecifica, la necessità minima di farmaci. Su questa base sono strutturate 3 tabelle con punteggio da 0 a 4. Lo score totale consente di inquadrare il paziente in 5 classi di gravità. Anche la valutazione della gravità dell'asma secondo l'INAIL considera 5 classi che peraltro tengono conto della sola ostruzione di base; pertanto se l'ostruzione di base è mascherata dall'uso di farmaci o non è documentata all'atto del controllo, pur essendo il soggetto iperreattivo, il danno biologico non è suscettibile di valutazione.

Ad esempio, un soggetto sensibilizzato agli isocianati, allontanato da tempo dal lavoro a seguito di severa iperreattività bronchiale, in terapia con oltre 800 mcg die di beclometasone, che presentasse un decremento del FEV 1

inferiore al 25% risulterebbe affetto da un danno classificabile in classe 2 o 3 secondo le linee guida citate, in classe 0 secondo l'INAIL. Ciò è possibile in quanto l'INAIL non tiene conto di quanto, con innegabile buon senso, ebbe a sintetizzare Cockcroft nel 1996 "il buon controllo dell'asma non va confuso con l'asma lieve"(20).

La tabella allegata al DM 12/7/2000, al fine di considerare l'asma lieve, introduce 2 nuove voci: 1) Sensibilizzazione ad allergeni con risposta dell'apparato respiratorio, rari episodi anafilattici. 2) crisi asmatiche con assenza di deficit ventilatorio nel periodo intercritico. A queste voci attribuisce un danno biologico fino al 5 e all'8% rispettivamente.

Anche in questo caso si persevera nel non voler considerare parametri indicativi di iperreattività bronchiale e di monitoraggio terapeutico col rischio di attribuire all'asma lieve l'asma in buon controllo clinico. A conferma di ciò si rimanda ad uno studio prospettico del gruppo di Ambrosi (21) di cui riportiamo la conclusione "significativa differenza sulla valutazione del danno secondo i criteri INAIL 2000 sia rispetto ai criteri internazionali che alla pratica INAIL del passato (TU 1124/65) e questo nel senso di minor tutela per l'assicurato".

I parametri utilizzati dall'INAIL appaiono quindi maggiormente funzionali a scotomizzare piuttosto che ad evidenziare l'asma occupazionale. Ciò non viene qui riportato con intenti polemici, ma, al di là della rilevanza dell'Ente Assicuratore, ciò che ci interessa far comprendere è che per far emergere la criticità della patologia asmatica occupazionale le segnalazioni dovrebbero procedere seguendo parametri autorevoli sotto il versante clinico piuttosto che assicurativo.

Segnalare, in via preliminare, alle strutture ospedaliere/universitarie di Medicina del Lavoro i casi sospetti di asma occupazionale comporterebbe numerosi vantaggi quali: l'intervento diagnostico/terapeutico immediato, l'innattivazione di iter amministrativi-giudiziari per casi inadeguatamente documentati, un orientamento clinico per l'INAIL, un miglioramento dell'offerta di Medicina del Lavoro.

Le carenze della prevenzione

In tema di prevenzione l'attenzione va posta sul ruolo svolto dagli attori deputati ad affrontare tale problematica, in particolare gli Enti Sanitari e le Associazioni di tutela dei lavoratori che possono attivarsi sia direttamente producendo sinergie sia indirettamente favorendo la realizzazione di studi mirati nei diversi settori produttivi.

Interessante al riguardo l'esperienza compiuta nel Regno Unito per prevenire l'asma del panificatore. Nel 1999 la Federazione dei panificatori inglese produsse un dettagliato programma di formazione supportato sia dall'Health and Safety Executive che dalle Trade Unions. Nel 2000 l'Health and Safety Executive produsse un documento di consultazione per ridurre l'incidenza di asma occupazionale.

In Italia, nello stesso periodo (2002), la Regione Lombardia ha pubblicato linee-guida prodotte da un gruppo di

lavoro formato ad hoc, composto da medici, tecnici e funzionari di strutture pubbliche, dell'Associazione Panificatori e dei sindacati di categoria (22). La revisione che sarà oggi presentata delle linee guida citate intende riproporre un approccio di tipo preventivo valido per l'asma occupazionale ovviamente anche al di fuori dei confini regionali.

L'applicazione degli indirizzi operativi in tema di asma occupazionale richiede un salto di qualità circa il ruolo che deve giocare il medico competente. Infatti il ruolo del medico occupazionale è diverso se l'asma è intesa come malattia d'organo o, invece, come malattia sistemica, conseguentemente se l'obiettivo è limitato all'idoneità al lavoro o esteso alla sorveglianza del soggetto con asma al lavoro, se il protocollo di sorveglianza sanitaria consiste in uno schema di accertamenti o nell'applicazione di linee-guida EBM, se la continuità operativa del medico è strutturata come un insieme meccanico di accertamenti o come percorsi programmati di studi trasversali mirati. Lo studio sul campo effettuato dai colleghi di Bergamo e che oggi sarà illustrato ha un'impostazione adeguata ed accurata ed evidenzia, di conseguenza, che la prevalenza della malattia è ancora elevata ed alti sono i costi sociali ed economici.

Circa gli studi di settore questi dovrebbero mirare ad approfondire aspetti relativi al contenimento della potenza allergenica delle farine, alla individuazione dei soggetti a rischio, alla fattibilità di convivere col rischio asmogeno,

Con il convegno odierno abbiamo cercato di produrre indicazioni in talune di queste direzioni.

È possibile convivere col rischio asmogeno? La riduzione dell'esposizione allergenica è importante ma non sempre è fattibile in modo adeguato. In talune forme d'asma, ad esempio nell'asma del panificatore, la terapia iposensibilizzante specifica potrebbe essere indicata così come suggerisce l'esperienza che il dr. Cirila oggi riporta e, in ragione della quale, riteniamo auspicabile una sperimentazione su base regionale applicata dalle UOOML.

Attualmente, peraltro, se è ben noto il rischio occupazionale, non sono del tutto noti i meccanismi eziopatogenetici. Nel caso dell'asma da farine la sensibilizzazione allergica non risulta essere la sola causa determinante in quanto frazioni presenti nella farina sono comunque in grado di indurre reazioni flogistiche delle vie aeree; il dr. Marraccini presenta oggi i risultati di un anno di ricerca in quest'ambito.

I meccanismi patogenetici non sono ancora ben indagati anche perché non è chiara l'interazione tra ambiente e

genoma; il prof. Swartz, nell'odierna lectio magistralis, proporrà un percorso di ricerca che evidenzia interessanti prospettive applicative.

Bibliografia

- 1) Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma et al. Background Occupational and Environmental Medicine 2005; 62: 290-299.
- 2) IEOIS Project. INAIL 2000.
- 3) Ambrosi L, Foà V. Medicina del Lavoro UTET 2006.
- 4) Baur comunicazione orale Congr. SIAIC Napoli 2001.
- 5) Observatoire National Asthmes Professionnels 2005.
- 6) Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. Contact dermatitis 1988; 17: 270-5.
- 7) Previdi M, Rossi F, Cortona G, Vighi G. Studio Multicentrico sull'allergia al lattice nei dipendenti ospedalieri del DAM. Atti 2° Convegno internazionale DAM 12 novembre 99 Milano.
- 8) De Zotti R et al. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. Occ Env Med 1994; 51: 548-552.
- 9) Previdi M, Farioli L, Marraccini P. Risultati dell'indagine nei panifici milanesi. Atti del Convegno "Patologia Allergica nel Settore della Panificazione" Milano 23 novembre 1998; 10-15.
- 10) Patussi V et al. Allergic disease due to wheat flour. Allergy 1995; 26: 88.
- 11) Vanhanen M et al. Enzyme exposure and enzyme sensitisation in the baking industry. Occ Env Med 1996; 53: 670-676.
- 12) Houba R et al. Wheat antigen exposure assessment for epidemiological studies in bakeries using personal dust sampling and inhibition ELISA. Clin Exp Allergy 1996; 26: 154.
- 13) De Zotti R. Prospective study of work related respiratory symptoms in trinee bakers. Occ Env Med 2000; 57: 58-61.
- 14) Walusiak J et al. Problems in diagnosing occupational allergy to flour: results of allergologic screening in apprentice bakers. Occ Env Med 2000; 13: 15-22.
- 15) American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1056-61.
- 16) Brant A, et al. Supermarket baker's asthma: how accurate is routine health surveillance Occ. Env Med 2005; 62: 395-399.
- 17) Marraccini et al. A possible role of the cockroach in baker's asthma. Med Lav 2007; 98; 4: 284 - 288.
- 18) Marraccini P. Un caso di asma professionale da acrilati. Med Lav 2004; 95, 6: 447 - 451. 2002; 57: 290.
- 19) Marraccini P. Asma da lattice ad insorgenza ritardata in polisensibilizzata. Descrizione di un caso professionale. Giornale Italiano di Allergologia e Immunologia Clinica 1999; 9: 145 - 148.
- 20) Cockcroft D.W. Swystun V.A. Asthma control versus asthma severity. J Allergy Clin Immunol 98; 6: 1016-18.
- 21) Carino M et al. Asma professionale e danno biologico: tutela privilegiata? G Ital Med Lav Erg 2003; 25: 435-440.
- 22) Linee-guida per la prevenzione dei rischi nel comparto della panificazione artigianale. Boll Uff Reg Lomb 2002; 48 (1): 2-47.

Richiesta estratti: M. Previdi - Centro di Allergologia Ambientale. Dipartimento di Medicina del Lavoro. Ospedale Maggiore Policlinico, Via San Barnaba 8 - Milano, Italy

P. Leghissa¹, M. Santini¹, C. Bancone¹, G. Deleidi¹, R. Valsecchi², G. Mosconi¹

L'esperienza bergamasca di Sorveglianza Sanitaria nel settore della panificazione

¹ U.S.C. Medicina del Lavoro Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

² U.S.C. Dermatologia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo - Università degli studi di Milano Bicocca

RIASSUNTO. Lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere i risultati ottenuti dall'indagine dei principali fattori di rischio presenti nel ciclo tecnologico della panificazione artigianale e semi-industriale e di illustrare la prevalenza delle patologie professionali tra gli addetti al settore nella provincia di Bergamo. Le indagini ambientali hanno evidenziato la presenza di alta polverosità da farina ed il potenziale rischio da sovraccarico biomeccanico per il rachide lombo-sacrale e gli arti superiori. Nella popolazione in studio (252 panificatori e 176 addetti alla vendita del pane) la sorveglianza sanitaria ha permesso di individuare un'alta prevalenza di disturbi respiratori ed osteomioarticolari, in particolare nei soggetti adibiti all'attività di produzione.

Parole chiave: allergia alla farina di frumento, fornai, panifici, rinite professionale, asma professionale.

ABSTRACT. The purpose of this study is to analyse the various risk factors present in the artisan and semi industrial bread making technological cycle as well as verify the kind of illnesses and ailments encountered amongst the workforce. The objective being to identify a preventive action programme together with the necessary Health support measures. Our case study, drew upon a sample of 428 workers (252 bread makers and 176 sales staff). Each of them was asked to complete a questionnaire about the production process, the kind of exposure to wheat flour particles, smoking habits, present or past common allergy pathologies, the symptoms connected to the work, both in the allergic and osteomuscular field. Those positive respondents were subjected to various medical tests so as to ascertain a definitive diagnosis of their ailments. As was easy to predict, the most common pathology (ailment), found amongst bread makers, related to the respiratory system - 16,7% of the population. In particular, 7,5% was affected by eye rhinitis, 2,8% by allergic bronchial asthma, 3,2% indicated a mix between rhinitis and bronchial asthma and 3,2% by BPCO. Skin ailments affected 2% of workers and WMSDs more than 2,8%.

Key words: wheat flour allergy, bakers, bakeries, occupational rhinitis, occupational asthma.

Introduzione

Se dalla letteratura è ben noto come l'esposizione a polveri di farina di frumento possa determinare l'insorgenza di malattie a carico dell'apparato respiratorio e della cute (1,2), meno noti sono i vari fattori di rischio presenti nel settore della panificazione (3,4). I panifici infatti sono sempre stati oggetto di frequenti verifiche dal punto di vista dell'igiene degli alimenti, ma le indagini per individuare e stimare i fattori di rischio presenti nello svolgimento dell'attività di panificazione sono rarissime (5, 6). Conoscere la reale entità dei fattori di rischio è il requisito essenziale per poter impostare un corretto ed efficace piano di prevenzione.

Lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere i risultati ottenuti dall'indagine dei principali fattori di rischio presenti nel ciclo tecnologico della panificazione artigianale e semi-industriale e di illustrare la prevalenza delle patologie professionali tra gli addetti al settore nella provincia di Bergamo, al fine di evidenziare la necessità di attuare un programma di Sorveglianza Sanitaria rispondente alle reali esigenze.

Materiali e Metodi

Il progetto di studio è nato da un accordo tra le Parti Sociali, gli Organi di Vigilanza e l'U.S.C. di Medicina del Lavoro dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo ed è stato condotto in collaborazione con l'Associazione dei Panificatori della Provincia di Bergamo (ASPAN).

Successivamente al censimento delle Aziende e degli esposti, suddivisi per mansione, è stata effettuata l'analisi del ciclo tecnologico presso un panificio campione dove, con ausilio di videocamera, sono stati filmati tutti i momenti fondamentali della fasi di preparazione (caricamento delle impastatrici, preparazione e formatura dell'impasto, lievitazione e cottura). Le indagini igienistico-ambientali hanno permesso la misurazione dei fattori di rischio "rumore", "polverosità ambientale", "movimentazione manuale dei carichi" (calcolo dell'indice di sollevamento secondo il metodo NIOSH) e "movimenti ripetitivi degli arti superiori" (calcolo dell'indice di rischio attraverso la compilazione della checklist OCRA).

L'indagine sanitaria ha permesso di stimare la prevalenza delle malattie professionali nel settore e di definire un programma di Sorveglianza Sanitaria, tramite un protocollo articolato in un primo livello di screening integrabile con approfondimenti diagnostici di secondo livello. Il primo livello ha coinvolto tutti gli addetti del settore (anche quelli preposti alla sola vendita) con la somministrazione di tre questionari mirati all'analisi del processo produttivo, delle caratteristiche espositive (tipo e quantità di farina, uso di miglioratori, ecc.), delle abitudini tabagiche, della presenza attuale o pregressa di patologia allergica comune, del riscontro di segni/sintomi respiratori, cutanei, osteomioarticolari correlabili alla mansione lavorativa.

Le indagini di secondo livello, programmate presso l'U.S.C. di Medicina del Lavoro degli Ospedali Riuniti di

Bergamo, hanno previsto l'esecuzione di accertamenti integrativi mirati alla diagnosi di patologia respiratoria e/o cutanea, anche su base allergica, e di patologia osteomioarticolare, con il fine di evidenziare, inoltre, un eventuale nesso eziologico tra i quadri clinici riscontrati e l'attività lavorativa svolta (diagnosi di tecnopatia).

Risultati

Indagine igienistico-ambientale

Nelle Tabelle I, II, III e IV sono descritti i risultati delle indagini ambientali. Tra i principali fattori di rischio si evidenzia la presenza di alta polverosità ambientale dovuta all'utilizzo delle farine, il riscontro di IS, secondo il

Tabella I. Risultati delle indagini fonometriche

Postazione	N° rilievi	Media aritmetica (dBA)	Range (dBA)
Impastatrici	19	74	67,7-78,9
Forni in funzione	21	72,4	67,3-77,6
Formatrici	15	75,3	71,4-86,3
Pulizia forni	9	81,1	74,1-88,3
Rumore di fondo	10	73	71,6-75,0

Tabella II. Risultati delle indagini inerenti la polverosità ambientale

CAMPIONAMENTI D'AREA				
Postazioni	N° rilievi	Media geometrica	Range	SCOEL
Centro ambiente	5	1,7	1,2-2,1	1
Postazione di lavoro	7	1	0,3-3,1	1
CAMPIONAMENTI PERSONALI				
Postazione	N° rilievi	Media geometrica	Range	SCOEL
Ciclo completo	3	2	0,7-2	1
Impastatrice	3	11,6	7,1-16,6	1
Sfarinatura	12	2,5	0,54-11	1
Spezzatrice	4	5,6	4,5-8,3	1
Pallinatrice	2	0,3	0,2-0,5	1
Pulizia locali	2	2,1	0,3-14,3	1

Tabella III. Risultati della valutazione del rischio MMC (metodo NIOSH): elenco dei compiti con I.S.>0,75

Compiti	I.S. secondo metodo NIOSH
Carico impasto	1,06
Trasporto dei sacchi di farina	1,06
Carico del telaio	0,97

Tabella IV. Risultati della valutazione del rischio da movimenti ripetitivi degli arti superiori (metodo checklist OCRA): elenco dei compiti con rischio non trascurabile

Compiti	Compilazione check-list OCRA
Preparazione tartine, sfilatini, tartarughe	3 compiti a rischio BORDERLINE
Preparazione focacce, arabi, taglio della pasta,...	7 compiti a rischio MEDIO
Preparazione parigini, panoni, arrotolamento della pasta,...	12 compiti a rischio ELEVATO

metodo NIOSH per la movimentazione manuale dei carichi, ~1 in alcune mansioni e l'individuazione di oltre 20 compiti a possibile sovraccarico biomeccanico degli arti superiori, secondo checklist OCRA.

Indagine sanitaria

L'indagine sanitaria ha interessato 252 panificatori e 176 addetti alla vendita del pane della provincia di Bergamo. La popolazione esaminata è composta da 428 soggetti operanti in 107 panifici artigianali o semindustriali: 252 di sesso maschile (58,9%) e 176 di sesso femminile (41,1%).

Dei 252 panificatori, 248 sono maschi e 4 sono femmine; tra i 176 addetti alla vendita si osserva una prevalenza di soggetti di sesso femminile (172).

L'età media della popolazione maschile è di 35 anni (range 16-62), mentre quella della popolazione femminile è di 32 anni (range 17-64). L'anzianità lavorativa dei soggetti di sesso maschile è di 16,5 anni (range 1-48) e, considerando che il 98,4% è impegnato nell'attività di produzione, si evince come i panificatori in esame intraprendano in giovane età la mansione, spesso tramandata da padre in figlio.

Gli atopici prevalgono nel sesso femminile (35,2%), mentre l'abitudine al fumo di sigaretta è più frequente nella popolazione maschile (37,6%) (Tab. V).

Il 64,3% degli addetti alla panificazione è asintomatico, mentre il 25,5% riferisce disturbi a carico dell'apparato respiratorio: in particolare il 14,3% lamenta un quadro di rinite, il 3,6% di asma bronchiale, il 3,2% associa il quadro rinitico a quello asmatico, il 4,4% riferisce diagnosi di BPCO. Degli 8 soggetti con sintomatologia sia rinitica che asmatica, 3 hanno riferito l'insorgenza della rinite antecedente a quella dell'asma.

Il 3,2% dei soggetti indagati lamenta problemi dermatologici alle mani mentre il 7% riferisce sintomi a carico dell'apparato muscolo scheletrico (Tab. VI).

Della popolazione in esame 90 panificatori e 5 addetti alla vendita sono stati sottoposti ad ulteriori accertamenti presso l'U.S.C. di Medicina del Lavoro degli Ospedali Riuniti di Bergamo.

Nella Tab. VII vengono riportate le diagnosi formulate dopo l'effettuazione degli accertamenti clinici di II° livello.

Tabella V. Caratteristiche della popolazione indagata (P: panificatori; AV: addetti vendita)

Sesso	Mansione		Età media	Anzianità lavorativa	Atopici	Non atopici	Fumatori	Non fumatori
	P	AV						
Femmine	4	172	32,6±10,2	9,6 ±8,1	62 (35,2%)	114 (64,7%)	44 (25%)	132 (75%)
	176 (41,1%)							
Maschi	248	4	35,1±11,5	16,5±13,8	78 (30,1%)	174 (69%)	95 (37,6%)	167 (66,3%)
	252 (58,9%)							

Tabella VI. Esiti dei questionari suddivisi per patologia e mansione

Sintomatologia	Panificatori	%	Addetti alla vendita	%
Asintomatici	162	64,3	171	97,2
Rinite	36	14,3	/	/
Asma bronchiale	9	3,6	/	/
Asma + rinite	8	3,2	1	0,6
BPCO	11	4,4	/	/
Dermatite	8	3,2	2	1,1
Osteoartropatia	18	7	2	1,1
Totale	252	100	176	100

Tabella VII. Patologie diagnosticate dopo accertamenti di II° livello

	Panificatori		Addetti alla vendita	
	Professionale	Non professionale	Professionale	Non professionale
Rinite	19	17	/	/
Asma bronchiale	7	2	/	/
Asma + rinite	8	0	/	1
BPCO	8	3	/	/
Dermatite	5	3	/	2
Osteoartropatia	7	11	/	2
Totale	54	36	0	5

Nei soggetti positivi allo screening sono state diagnosticate 41 patologie d'origine extraprofessionale e 54 tecnopatie: di queste ultime la maggioranza, 42 casi, è rappresentata da patologie respiratorie, mentre i casi di dermatite sono 5 e le osteoartropatie 7. Nei 42 casi di patologia professionale respiratoria la maggior parte dei lavoratori è risultato sensibilizzato alla farina di frumento, in minore misura ad altre farine (orzo e soia) ed agli acari delle derrate.

Tre soggetti affetti da patologia cutanea professionale presentavano un quadro attribuibile ad una dermatite da contatto irritante dovuta alla macerazione della cute per il continuo contatto con l'impasto umido di farina ed all'uso di saponi e detergenti. In 2 casi abbiamo documentato una sensibilizzazione alla farina di frumento, applicata come tale su cute sana con metodica patch, con diagnosi di dermatite allergica da contatto.

La Tab. VIII riassume le principali cause delle tecnopatie respiratorie/dermatologiche segnalate.

Due soggetti erano affetti da spondilodiscoartrosi con discopatia L5-S1, 2 soggetti presentavano un quadro di tendinite del sovraspinoso della spalla destra (arto dominante) su base degenerativa e 3 soggetti erano affetti da

STC bilaterale (o monolaterale all'arto dominante): a seguito della valutazione clinico-anamnestica i quadri elencati sono stati segnalati agli Organi di Competenza come lavoro correlati. Per altri 5 panificatori, con pregressa diagnosi di STC o con sintomatologia suggestiva per sofferenza del nervo mediano al polso, sono tutt'ora in corso gli accertamenti di II° livello.

La Tab. IX evidenzia l'accuratezza dei questionari come strumento di screening nell'individuazione di sintomatologia suggestiva per patologie respiratorie, cutanee ed osteomioarticolari di sospetta natura professionale.

Considerando la prevalenza delle tecnopatie evidenziate nei 252 panificatori, le patologie di più frequente riscontro tra i fornai sono quelle a carico dell'apparato respiratorio che interessano il 16,7% della popolazione. In particolare il 7,5% è affetto da rinite, il 2,8% da asma bronchiale allergica, il 3,2% presentava un quadro rinitico associato ad asma bronchiale ed il 3,2% un quadro di BPCO (Tab. X). La prevalenza delle osteoartropatie professionali è del 2,8%; di cui il 71% a carico degli arti superiori (3 STC e 2 tendinopatie di spalla) ed il 29% a carico del rachide lombo-sacrale.

Tabella VIII. Principali cause di tecnopatie

Patologia	Causa
Respiratoria	Farina di frumento (70%) Altre farine (5%) Polisensibilizzazioni (5%) Alpha-amilasi (7%) Irritativa (13%)
Dermatologica	Farina di frumento (40%) Irritativa (60%)

Tabella IX. Accuratezza dei questionari

Patologia	Professionale	Non Professionale	Totali
Rinite	19 (52,8%)	17 (47,2%)	36
Asma bronchiale	7 (78%)	2 (22%)	9
Asma + rinite	8 (100%)	/	8
BPCO	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11
Dermatite	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
Osteoartropatia	7 (34%)	11 (66%)	18
Totale	54	36	90

Tabella X. Prevalenza delle patologie professionali nei 252 panificatori indagati

Patologia	Professionale	%
Rinite	19	7,5
Asma bronchiale	7	2,8
Asma + rinite	8	3,2
BPCO	8	3,2
Dermatite	5	2
Osteoartropatia	7	2,8

Conclusioni

La peculiarità della nostra indagine consiste nell'approccio globale al complesso processo di panificazione ed alla verifica dei fattori di rischio presenti. In letteratura, infatti, numerosi lavori, anche recenti, hanno studiato le patologie presenti tra i fornai, ma l'attenzione si è limitata allo studio della prevalenza delle allergopatie a polveri di farina di frumento (9).

Dalla valutazione dei rischi effettuata, le esposizioni lavorative principali riguardano l'inalazione di allergeni derivanti dalle farine (frumento, mais, orzo,...) ed il sovraccarico biomeccanico delle strutture osteomioarticolari, in particolare degli arti superiori.

I dati ambientali confermano che l'inquinamento da farine è elevato in rapporto al limite proposto dall'ACGIH, come documentato anche da altri studi (3,9). Le attività a maggior dispersione di polvere sono il caricamento della farina nell'impastatrice, la pulitura dei macchinari e dei piani di lavoro, le operazioni di spolvero dei banchi che avviene quando l'impasto, molto ricco d'acqua, rischia di attaccarsi e l'uso delle spezzatrici. I dati igienistici documentano, inoltre, elevate concentrazioni di farina nell'aria centro-ambiente dimostrando come l'esposizione a polveri coinvolga tutto il personale che lavora nel forno e non solamente agli addetti all'impasto.

Per quanto riguarda il rischio da movimentazione manuale di carichi, sebbene alcune attività proprie della mansione di panificatore non siano prive di rischio di insorgenza di patologie osteomioarticolari, semplici interventi preventivi (utilizzo di sacchi di minor peso, impiego di transpallets elettrici e riduzione dell'altezza dei telai) possono certamente ridurre il sovraccarico funzionale del rachide lombo-sacrale.

In merito alla valutazione del rischio da movimenti ripetitivi degli arti superiori, la checklist OCRA ha permesso di individuare oltre venti mansioni (formatura e lavorazioni dell'impasto, carico/scarico dei forni,...) in cui il sovraccarico biomeccanico, in particolare inerente l'articolazione dei distretti mano-polso e scapolo-omerale, non è trascurabile ed, in alcuni casi, anche elevato. Il dato è di rilievo se correlato all'evidenza epidemiologica riscontrata nel corso della sorveglianza sanitaria: dei 18 panificatori con sintomatologia osteomioarticolare, il 55,6% lamentava disturbi suggestivi per STC (80%; 5 casi ancora in corso di studio, 3 casi segnalati come tecnopatie) e per tendinopatia di spalla (20%; 2 casi di tendinopatia del sovraspinoso segnalati come lavoro-correlati).

Decisamente trascurabile è risultata l'esposizione a rumore che si colloca sostanzialmente in una fascia al di sotto degli 80 dB(A). I dati ottenuti sono certamente rappresentativi della panificazione artigianale, ove il numero dei macchinari e la produzione sono limitati; tuttavia riteniamo che la valutazione del rischio rumore, così come previsto dal D.L.81/2008, sia da effettuare nel caso il panificio risulti appartenere a strutture semindustriali e/o industriali.

L'indagine può essere influenzata dall'effetto del cosiddetto "lavoratore sano", anche se il contenuto informativo dei dati preliminari non è trascurabile.

Il 16,7% dei panificatori indagati lamenta patologie respiratorie allergiche provocate dall'inalazione di farine di frumento, a conferma di quanto è già presente in letteratura (9,10). Se i quadri di rinite e di asma, infatti, sono le patologie più frequentemente diagnosticate nella popolazione studiata, l'inalazione della farina di frumento ne rappresenta la causa principale, nonostante in alcuni soggetti i test allergologici (PRICK e RAST) abbiano identificato anche altre farine. È infatti noto che il frumento, la segale e l'orzo presentano allergeni comuni e ciò potrebbe spiegare la reattività crociata presente nei test. Nei soggetti con una polisensibilizzazione alle farine e con un RAST classe 1 o 2 per farina di frumento abbiamo sempre eseguito il test di provocazione bronchiale specifica per conferma. In tutti i casi il test ha portato alla diagnosi di asma da farina di frumento.

L'utilizzo del questionario anamnestico per l'identificazione dei soggetti affetti da patologia respiratoria si è rivelato molto più utile nella ricerca dei lavoratori asmatici rispetto a quelli con rinite. Questo fatto potrebbe essere spiegato dalla molteplice variabilità fisiologica della mucosa nasale e della più difficile correlazione della sintomatologia con l'attività lavorativa.

Tra le patologie professionali che affliggono i panettieri le dermatiti da contatto non hanno una frequenza rilevante, interessando il 2% dei lavoratori; ciò contrasta con quanto presente in letteratura, ove la prevalenza varia tra il 6% ed il 13% (12,13). Questa differenza potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che dal 1990 esiste il divieto di utilizzare alcuni additivi a base di ammonio persolfato, che in passato sono stati una delle cause principali delle patologie cutanee.

Per quanto riguarda le osteoartromiopatie lavoro-correlate, il dato di prevalenza (2,8%) è di particolare rilievo, soprattutto per il frequente riscontro di STC. Considerando il dato epidemiologico ed il risultato dell'applicazione della checklist OCRA, si evidenzia come alcune attività manuali previste dalla panificazione artigianale, peraltro tradizionalmente trasmesse da padre in figlio, possano svolgere un importante fattore concausale nella genesi di WMSDs.

Bibliografia

- 1) Cirila AM. Allergia a polveri e farine di cereali. *Notiziario allergologico* 1988; 7 (n. 3): 3-14.
- 2) De Zotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994; 51: 548-552.
- 3) Cirila AM. Le malattie da frumento ieri e oggi. *Atti del Convegno. Cereali e sfarinati: rischi, patologia e strategie preventive nella realtà industriale e artigianale*. Venezia, ed. USSL 12 Veneziana, 1992, 13-25.
- 4) Patussi V, Portello A et al. Patologie professionali di natura allergica negli esposti a farina. *Esperienza di comparto nel Veneto orientale*, 1992.
- 5) Previdi M, Marracini P, Farioli L et al. Allergopatie respiratorie professionali: monitoraggio ambientale, aeroallergeni, prevenzione. *La Medicina del Lavoro* 1988; 89, 6, 481-498.

- 6) Saia B et al. Valutazione dell'esposizione ad allergeni professionali. *Acta Med Mediter*, 1997; 135: 234-243.
- 7) Occhipinti E, Colombini D et al. La movimentazione manuale dei carichi: manuale operativo per l'applicazione del titolo V del Decreto Legislativo 626/94. *Dossier Ambiente* 1998; 149-145.
- 8) NIOSH. Modello per il calcolo del peso limite raccomandato (1993). La movimentazione manuale dei carichi: manuale operativo per l'applicazione del titolo V del Decreto Legislativo 626/94. *Dossier Ambiente* 1998, 60-61.
- 9) Previdi M, Farioli L, Marracini P. Risultati delle indagini nei panifici milanesi. Atti del Convegno "Rischi e strumenti operativi per la prevenzione nel settore della panificazione". Milano 23 Novembre 1998, 10-15.
- 10) Patussi V et al. Allergic disease due to wheat flour. *Allergy* 1995; 26: 88.
- 11) De Zotti R. Indagini epidemiologiche tra i panificatori. Esperienze nel Friuli Venezia Giulia. Atti del Convegno "Rischi e strumenti operativi per la prevenzione nel settore della panificazione". Milano 23 Novembre 1998, 10-15.
- 12) Moroni P, Pierini F, Pigatto P. Dermatiti da contatto da farine. Atti del Convegno "Rischi e strumenti operativi per la prevenzione nel settore della panificazione". Milano 23 Novembre 1998, 10-15.
- 13) Pigatto P, Polenghi MM, Altomare G.F. Occupational dermatitis in bakers: a clue for atopic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1987; 35 (5) 263-271.

Richiesta estratti: Dott. Paolo Leghissa - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo - Largo Barozzi, 1 - 24128 Bergamo, Italy
- Tel. 035 269262, Fax 035 266866, E-mail: pleghissa@ospedaliriuniti.bergamo.it

R. Capello

Approccio scientifico e ruolo delle associazioni di categoria

Unione Regionale Panificatori Lombardia

Un cordiale saluto di benvenuto a tutti i convenuti, anche a nome di tutti i panificatori lombardi.

Quando sulle piccole imprese di panificazione è calato l'obbligo della sorveglianza sanitaria, la cui strutturazione riteniamo un precipuo compito delle organizzazioni dei panificatori così come sono concepite in Lombardia, si è da subito evidenziato tale obbligo nei termini di sostenibilità e di aderenza alla realtà che rappresentiamo.

Sia in questa occasione come in altre, la politica della nostra organizzazione è stata quella di "guardarci dentro", ovvero di non adempiere al solo scopo di rispondere ad un mero e formale diktat di legge, ma di soddisfare in primis noi stessi, guardando al futuro delle nostre imprese, obiettivo che poi è nello spirito della legge. Per rispondere a questo target, occorre confezionare un "vestito" che non fosse d'impaccio agli operatori, e quindi disapplicato nella sostanza. Abbiamo ritenuto veramente utile che potesse, cosa ambiziosa, contribuire a formare una cultura della prevenzione negli imprenditori e nei collaboratori.

Questa dirigenza regionale è stata ansiosa di conoscere, studiare e confrontarsi con la medicina del lavoro, valutando i gradi di manovra per essere economicamente più aderenti, soddisfacendo nel contempo all'obbligo legislativo. Situazione questa difficile, poiché la realtà dei panificatori è strutturata in piccole imprese artigianali, a conduzione poco più che familiare.

Sarà colpa degli interlocutori medici dell'ospedale e dell'ASL di Bergamo, con cui è iniziato il rapporto, sarà colpa dei panificatori o delle organizzazioni sindacali, sarà colpa di questa dirigenza, sta di fatto che non si è istituito il solito servizio strutturato da altre organizzazioni in risposta ad un adempimento, che è vissuto come coatto, bensì è stata coinvolta l'intera categoria, che si è messa a disposizione. Ciò nell'interesse di una indagine che producesse nel prosieguo, come ha fatto, risultati di rigorosa valenza scientifica. È interessante notare che i dipendenti si sono messi a disposizione, ma anche chi non aveva l'obbligatorietà della sorveglianza sanitaria, ovvero i titolari, rendendo di fatto più cospicuo e rappresentativo il campione di indagine. È questo fatto che ci da grande soddisfazione, perché vuol dire che i panificatori hanno capito la filosofia che stava alla base di tutto il piano. Grande è stata la soddisfazione nostra e dei medici del lavoro nel ricevere ringraziamenti di alcuni titolari che, a seguito dei controlli sanitari, si sono visti evidenziare problemi di sa-

lute che, al momento sottovalutati, avrebbero avuto conseguenze ben più gravi, se non gestiti per tempo ed opportunamente.

Devo, per altro, sottolineare che la partenza non è stata facilissima sia in termini economici sia in termini politici, poiché non è stato agevole, come preventivato, convincere gli operatori della bontà dell'operazione.

Determinante è stato il sostegno politico ed economico della cassa panificatori regionale, un ente mutualistico extra legem, che è una realtà unica nel panorama del mondo della panificazione, ed eroga, a fronte di un contenuto versamento mensile delle aziende e dei lavoratori stessi, prestazioni sanitarie in caso di malattia, infortuni od inabilità temporanee o permanenti. Si auspica che, qualora si realizzi un efficace sistema di sorveglianza sanitaria pienamente a regime ed efficace, le erogazioni per malattia della cassa si riducano, liberando risorse ad obiettivi ben più nobili, quali la prevenzione e la crescita culturale del comparto.

In termini di costi aziendali abbiamo fatto capire ai panificatori che la scarsa prevenzione si ripercuote non solo nel puro costo economico visibile nell'integrazione della quota INAIL del dipendente, ma in costi di organizzazione e di "intoppi nel processo lavorativo". Ciò significa mancato reddito, in quanto nella panificazione non si può fare il magazzino del pane: il pane italiano è fresco tutti i giorni.

Il risultato, che dal punto di vista operativo non sarò io ad illustrarvi, è una sorveglianza sanitaria calata nella realtà ambientale - operativa e strutturale dei panificatori artigiani, sostenibile anche da un punto di vista economico. Considerato il momento congiunturale, non irrilevante è il contenuto impatto sui prezzi finali. Si è fatto cioè quello che serve.

Gli aspetti di rilievo arriveranno con il tempo, ovvero:

- i dati raccolti e capitalizzati ci permetteranno di affinare il metodo e quindi essere più efficaci, economici, mirati;
- questa filosofia diventa "costante nella gestione aziendale"; ciò significa che a livello organizzativo e gestionale vi è attenzione alle singole azioni lavorative, consapevoli del fatto che, se effettuate con una definita metodologia, possono avere conseguenze fisiche ed economiche diverse (mi riferisco ad esempio al lavoro notturno, alla movimentazione manuale dei carichi ed

allo scarico della farina). Si badi bene che non sono richieste strutture, e quindi capitali, ma spesso si tratta solo di un problema di metodo;

- questa filosofia ha impatto anche sulla progettazione aziendale. Certe scelte consolidate dal punto di vista strutturale sono state messe in discussione poiché si è evidenziato che non sono prive di conseguenze a breve, medio e lungo termine.

Concludo ricordando che l'approccio al problema è stato in primis scientifico, con un occhio di riguardo ovviamente agli aspetti economici. È questo un metodo sicuramente più difficile perché non mi risulta in uso, almeno ordinariamente, nelle organizzazioni imprenditoriali che,

di solito, di fronte ad imposizioni legislative, rispondono demagogicamente in cerca di consenso; il più delle volte si strappano dapprima le vesti per rendere successivamente pleorici i servizi, possibilmente in outsourcing, alla ricerca della convenienza economica, tenendo d'occhio più il numero dei potenziali acquirenti/aderenti che i contenuti del servizio stesso.

Tale modo di operare non è mai stato di questa dirigenza regionale sia imprenditoriale sia sindacale, che ha agito ricordandosi dell'insegnamento che i politici puri pensano alle prossime elezioni, mentre gli statisti pensano alle prossime generazioni. Con questo monito di Alcide de Gasperi mi accomiato da voi.

Richiesta estratti: *Roberto Capello, Presidente Unione Regionale Panificatori della Lombardia - Via Azzano San Paolo 149, 24050 Grassobbio (BG), Italy - Tel. 035 4241211, Fax 0354241290, E-mail: aspan@aspan.it*

A.M. Cirila

Asma e allergopatie del panificatore: dalle esperienze alla programmazione sanitaria

Centro Italiano Medicina Ambiente Lavoro (GruppoCIMAL), Divisione Malattie Allergiche (DIMAC), Milano-Cremona, Italia

RIASSUNTO. L'allergopatia da farina di frumento comprende vari quadri clinici di malattia professionale: rinite cronica, asma intermittente o persistente, congiuntivite, orticaria, dermatite da contatto. Gli allergeni del macinato di frumento sono stati identificati, la patogenesi prevalente è IgE mediata, la sensibilizzazione evolve secondo la progressione della "marcia allergica" fino alle complicanze respiratorie invalidanti. Oggigiorno la rinite professionale, prima manifestazione, è importante per muovere la prevenzione, ma anche per la sua interferenza sulla qualità di vita. I dati di prevalenza della sensibilizzazione in Italia sono alquanto variabili in letteratura: dal 4% al 24% e in una nostra indagine fino al 32% degli addetti esposti a rischio. La completezza e tempestività della diagnosi sono essenziali per gestire i casi, in vista di un recupero lavorativo degli allergici. Una immunoterapia con vaccino allergenico è stata studiata ed è possibile. Nella nostra esperienza su 43 casi rivalutati dopo anni dal trattamento ITS con vaccino ritardo verso farina di frumento (Lofarma Allergeni, Milano), essa ha consentito la prosecuzione del lavoro nell'83% e la soddisfacente riduzione o eliminazione dei sintomi sul lavoro nel 70%. Vi sono quindi le basi per svolgere interventi integrati "ambiente-uomo", evitando la scelta estrema dell'abbandono del lavoro. La Regione Lombardia ha pubblicato Linee Guida per la prevenzione nel comparto panificazione e ha proposto un progetto di intervento triennale, con libertà di svolgerlo secondo le istanze locali in collaborazione con il servizio sanitario regionale.

Parole chiave: rinite professionale, asma professionale, allergia farina frumento, immunoterapia specifica.

ABSTRACT. ASTHMA AND BAKER'S ALLERGY: POST-EXPERIENCES PLANNING. Wheat flour sensitization may lead to several occupational diseases: persistent rhinitis, intermittent or persistent asthma, conjunctivitis, urticaria, and contact dermatitis. The main allergenic components of wheat have been identified, the prevalent mechanism is IgE-mediated, the worsening after starting of sensitization shows the characters of the "allergy march" till the respiratory functional impairment and disability. Nowadays the occupational rhinitis is the first important step to begin to start prevention, but its relevance is also for quality of life of subjects. Data about the prevalence of the sensitization in Italy seem to be spread, ranging from 4% to 24% in the literature and till 32% in a recent our investigation. A complete and early diagnosis is essential to manage the allergic bakers, aiming relocation in their own activity. A specific immunotherapy by allergenic vaccine has been studied and it is now possible. In our experience 43 bakers and pastry makers were treated by the same vaccine (Lofarma Laboratories, Milan) and revalued after many years; 83% were still at work and 70% claimed only poor or no-symptoms during work, in any way with a tolerable condition. At present the baker's disease may be managed by included interventions "man-environment", avoiding the extreme choice of leaving the working activity. The Lombardy Government published specific Guide Lines on the prevention and proposed a planned project for three years, to be adopted according to local needs in collaboration with the public health service.

Key words: occupational rhinitis, occupational asthma, wheat flour allergy, specific immunotherapy.

Inquadramento

La sensibilizzazione respiratoria alla polvere di macinati di frumento è all'origine della prima malattia professionale storicamente accertata, fin dai tempi dell'impero romano, transitando nel trattato del Ramazzini (23), nelle segnalazioni della prima metà del secolo scorso (7), nelle successive (2, 5, 10, 19, 28), fino alla letteratura allergologica più recente (3, 16, 25).

Il rischio professionale coinvolge panificatori, mugnai, pasticceri, alimentaristi, pizzaioli, cuochi, sia in ambito artigianale che industriale. Nelle condizioni produttive attuali, caratterizzate da ambienti di lavoro particolari e diversificati, appare certamente riduttiva la identificazione della patologia solo con il termine anglosassone di "baker's asthma" (3, 9).

Infatti, l'allergopatia da farina di frumento comprende vari quadri clinici di malattia professionale: rinite cronica, asma intermittente o persistente, congiuntivite, orticaria, dermatite da contatto (12, 16, 28).

La patogenesi fondamentale, ma non unica, della sensibilizzazione respiratoria è IgE mediata. Si tratta quindi di un meccanismo immunoallergico in senso proprio. Tale assunto si basa sul fatto che sono state identificate componenti proteiche e glicoproteiche del chicco di frumento capaci di evocare una specifica risposta di immunoglobuline IgE, fondamento delle reazioni umorali e cellulari immediate e/o tardive che seguono il riconoscimento ed il legame con le frazioni allergeniche della polvere di farina (2, 3, 9, 27, 29). Gli studi immunologici hanno anche documentato che gli allergeni in causa sono diversi riguardo alla sensibilizzazione per via respiratoria o per via alimentare, oltre che per la celiachia (4, 25, 27), fermo restando però che è sempre l'intero sistema immunologico di difesa ad essere coinvolto (2, 9, 28). Il problema dell'apparato respiratorio, un tempo circoscritto all'asma in quanto malattia invalidante, appare oggi più complesso per quanto attiene le conseguenze, per almeno due ragioni. La prima è che le più recenti conoscenze sull'allergia ne propongono l'interpretazione come processo flogistico globale nell'organismo, con una progressione peggiorativa del decorso naturale in una parte consistente dei casi, in funzione delle variabili individuali e ambientali. Tenuto conto della mutevole esposizione continuata ambientale lavo-

rativa, l'allergopatia da farina può essere un buon esempio della cosiddetta "marcia allergica": dalla sensibilizzazione priva di sintomi alla rinite, quindi all'asma e successivamente alla broncopatia cronica ostruttiva. Questo è ciò che si è verificato nel secolo passato, quando la diagnosi allergologica era tardiva e la medicina clinica, nonché la medicina legale, hanno dovuto confrontarsi in prima istanza già con l'insufficienza funzionale respiratoria e poi cardiorespiratoria dei panificatori allergici (2, 24, 28). La seconda considerazione si riferisce alla visione attuale del fenomeno allergopatia professionale, che in una società evoluta considera come danno alla salute non solo l'aspetto funzionale o il danno biologico globale, ma anche l'alterazione della qualità di vita e la motivazione lavorativa (17). In tal senso una rinite persistente o un asma intermittente possono avere maggior rilievo negativo di un tempo nell'espletamento di una vita familiare e di lavoro, specialmente se quest'ultimo si svolge a contatto con il pubblico e nel quadro di un'"arte bianca" basata sulle capacità personali.

Considerando oggi l'insieme delle conoscenze acquisite riguardo ad una malattia professionale più che centenaria, si giunge alla conclusione che l'allergopatia da farina di frumento può essere configurata come un modello completo di prevenzione. Essa, infatti, può essere controllata sotto l'aspetto del rischio classificando i fattori nocivi e valutando l'esposizione, utilizzando le regole ed i metodi relativi al rischio chimico ambientale, esplicitati come obblighi nel D.Lgs 81/2008. Può inoltre essere diagnosticata precocemente, trattata, indirizzata, recuperata secondo le regole della medicina preventiva secondaria e terziaria. Nella *Tabella I* viene sintetizzato il quadro dei percorsi di gestione preventiva oggi attuabili in modo subentrante e concomitante. Il fine ultimo è di consentire al lavoratore che lo desidera, spesso imprenditore di se stesso ed investitore sul proprio futuro, di proseguire l'attività senza peggioramento della salute ed anzi recuperandola:

La medicina del lavoro, per i lavoratori dell'arte bianca, ha oggi la possibilità di potenziare i compiti di guida e assistenza al reinserimento lavorativo, invece di rifuggire dalle proprie responsabilità consigliando frettolosamente di cambiare lavoro perché c'è poco da fare per le allergie.

Prevalenza

In Germania, dove il sistema di segnalazione assicurativa è rigoroso, l'allergopatia da farina risulta la più frequente malattia professionale notificata (3). In Italia, tenuto conto della sottostima delle statistiche INAIL, essa è comunque al secondo posto per l'asma. Approfondendo l'epidemiologia italiana si può riferirsi ad alcuni studi pubblicati, con risultati variabili sulla sensibilizzazione professionale a farina di frumento. Nel 1993 De Zotti (15) rilevava fra 182 panificatori artigianali di Trieste una prevalenza del 24,2%. Sempre nel 1993 Cortona (14) trovava solo il 4,2% in 95 lavoratori di un panificio industriale lombardo. Nel 1997 Cipolla (6) riscontrava un 17% fra 300 panificatori artigiani di Bologna. Nel 1998 Moscato (20) segnalava un 15,6% in una casistica clinica ambulatoriale lombarda di 135 pazienti e Previdi (22) trovava un 20,3% in uno studio su 118 panificatori artigianali di Milano. Nel 2002 Sisinni (26) valutava un 16,2% in un gruppo di 148 panificatori e pasticceri artigiani e industriali di Siena.

Ogni studio di tal genere risente degli strumenti diagnostici usati per lo screening e della estensione del campione. La nostra esperienza si riferisce ad una indagine trasversale condotta nel 1997. Vennero coinvolti 100 adulti panificatori e pasticceri artigiani attivi in Cremona, mai esaminati in precedenza perché non era mai stato effettuato alcun controllo sanitario. La valutazione si basò sulle due tipi di questionari diagnostici e su una diagnosi allergologica completa, con prick test generali e specifici e doppia determinazione di IgE specifiche verso farina di frumento (codice F4). La prevalenza di sensibilizzati professionali sintomatici, risultò del 32%. Fra gli allergici 23 soffrivano di rinite, 8 di rinite ed asma, 1 di BPCO, nessuno soltanto di asma. Inoltre nel gruppo dei non sensibilizzati professionali il 9% manifestava sul lavoro disturbi respiratori o cutanei di altra origine, mentre un altro 12% risultava avere solo disturbi stagionali da pollini. In pratica, in una popolazione mai prima interessata da indagini mediche ed esposta a farine, i lavoratori in normale stato di salute costituivano solo il 47%.

Tabella I. Allergopatie dei panificatori come modello: percorsi di gestione preventiva oggi attuabili in modo subentrante e concomitante

Percorso di gestione preventiva	Specifiche
IDENTIFICAZIONE DELL'AGENTE DI RISCHIO	Farina di frumento, altre farine, enzimi
MISURA DEL RISCHIO	Concentrazione polveri ambientali
CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO	Contenuto allergenico e diametro delle particelle
VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE	Compiti ed esposizione professionale
SEGNI PRECOCI DI ALLERGIA	IgE specifiche, test cutanei
DIAGNOSI DI PATOLOGIA	Valutazione clinica allergologica
MODIFICA DELL'ORGANIZZAZIONE DEL LAVORO	Sopralluoghi e procedure
TRATTAMENTI MEDICI PREVENTIVI	Farmaci e ImmunoTerapia Specifica (vaccino lento)
VERIFICA DEL RISCHIO E DEL REINSERIMENTO	Medico competente (sorveglianza sanitaria)

Esperienze di immunoterapia

Il fatto che la patogenesi dell'allergopatia da farina di frumento sia riconducibile agli stessi meccanismi delle malattie allergiche da pollini ha determinato interesse per una terapia a breve e medio termine con farmaci antiallergici (cromoni, antistaminici, cortisonici, antileucotrieni), ma soprattutto ha aperto la via a prospettive di prevenzione a lungo termine mediante una immunoterapia specifica (8, 9, 17, 28). L'utilizzo di vaccini allergenici basati su estratti di farina di frumento è stato negli anni recenti varato sperimentalmente in alcuni paesi (1, 11, 28, 29) ed ha consentito di ottenere buoni risultati clinici, fermo restando che non sussistono studi in doppio cieco contro placebo, poiché nell'ambito delle allergopatie professionali ragioni etiche e legali impediscono l'impostazione di tale metodologia di ricerca coinvolgendo lavoratori sensibilizzati esposti a rischio durante il lavoro.

Poiché da anni a Cremona abbiamo utilizzato l'immunoterapia specifica volontaria nell'allergopatia respiratoria da farina di frumento (13), siamo stati in grado di svolgere uno studio trasversale e retrospettivo su 43 lavoratori (39 uomini e 4 donne) allergici a causa della loro professione. I dati immunologici sono in corso di pubblicazione altrove, mentre qui vengono riferiti gli aspetti attinenti il recupero professionale.

La metodologia di costituzione del campione da valutare si è basata sull'analisi delle schede sanitarie di diagnosi e trattamento: periodo considerato 1995-2005, stesso tipo di vaccino, stesso schema di somministrazione ITS senza interrompere l'attività lavorativa, durata dell'ITS da 2 a 7 anni, sostegno continuativo con farmaci solo nella fase ascendente di induzione. È stato impiegato un vaccino allergenico con estratto standardizzato di farina di frumento alimentare (Lofarma Allergeni, Milano) in preparazione ritardo adsorbita su idrossido di alluminio, con incolo sottocutaneo settimanale e poi mensile o bimestrale.

La metodologia di raccolta dei dati si è basata su un apposito questionario inviato per posta e successivamente verificato mediante intervista telefonica.

La maggior parte dei soggetti svolgeva attività di panificazione (Figura 1). La diagnosi iniziale (Figura 2) era di rinite o di rinite associata ad asma intermittente o persistente lieve. Nessun caso di asma isolato.

Al momento della valutazione (Figura 3) 34 lavoratori, cioè l'83% dei trattati con ITS, continuava il proprio lavoro; i 9 abbandoni erano avvenuti per pensionamento, per subiti traumi infortunistici, in un caso per migliore scelta economica di mercato, mai per patologia allergica aggravata o per intolleranza al vaccino. L'efficacia, intesa come controllo dei sintomi durante il lavoro o dopo il lavoro secondo una scala a 5 gradazioni, è stata valutata buona o molto buona in oltre i due terzi dei casi (Figura 4).

Secondo l'analisi dell'epoca di diagnosi e di inizio del trattamento i 34 soggetti tuttora al lavoro sono stati suddivisi in due sottogruppi: "old", con inizio dell'ITS nel 1995-1999 e conclusione della stessa in passato, "new" con inizio dell'ITS nel 2000-2005, ancora in atto o appena sospesa.

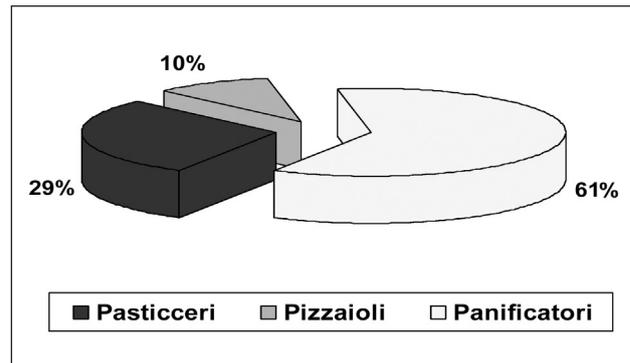


Figura 1. Studio di 43 lavoratori trattati I.T.S. a Cremona: distribuzione attività lavorativa

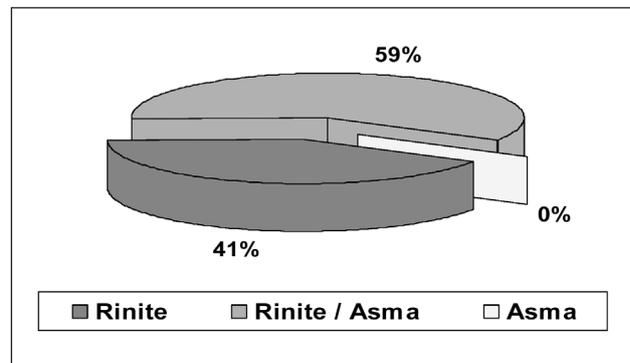


Figura 2. Studio di 43 lavoratori trattati I.T.S. a Cremona: prevalenza dei quadri di patologia respiratoria

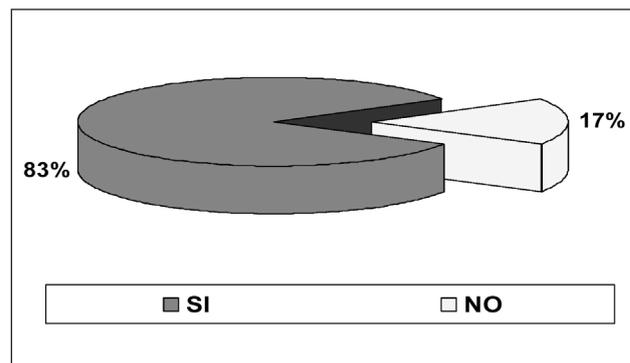


Figura 3. Studio di 43 lavoratori trattati I.T.S. a Cremona: prosecuzione ancora in corso dell'attività lavorativa

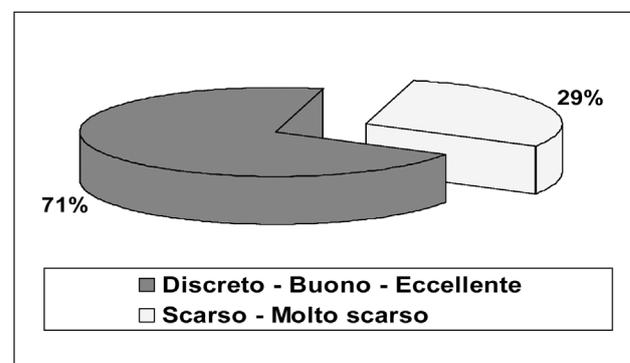


Figura 4. Studio di 43 lavoratori trattati I.T.S. a Cremona: valutazione soggettiva dell'efficacia del trattamento I.T.S.

Nella *Figura 5* viene considerato come parametro l'impiego abituale di mascherina antipolvere, così come era stato prescritto in origine; è evidente come, specie fra i più recenti, questa sia molto meno ritenuta necessaria per far fronte ai disturbi respiratori. Nella *Figura 6* sono riportati gli anni trascorsi dalla sospensione dell'ITS per i soggetti in piena attività e ne risulta una efficacia prolungata nel tempo.

In conclusione l'immunizzazione progressiva lenta mediante specifico vaccino allergenico, condotta con l'appoggio di un ambulatorio allergologico specializzato e su lavoratori attivi in ambienti non fortemente inquinati da polveri di farina, può essere considerata uno strumento essenziale di prevenzione secondaria per coloro che non intendono troncarsi il proprio lavoro.

Realtà controversa

Secondo la visuale del medico del lavoro il comparto della panificazione appare come un ambito di contraddizioni operative. Gli obiettivi di conservazione e miglioramento della salute degli addetti possono avvalersi di conoscenze scientifiche un tempo appena sufficienti ed ora molto avanzate, ma nella situazione pratica reale permangono resistenze culturali, psicologiche ed anche economiche, che hanno finora impedito di organizzare la prevenzione in modo diffuso ed efficiente. Si preferisce ancora attendere gli eventi imprevedibili dell'allergia.

Le Linee Guida pubblicate dalla Regione Lombardia (30) indicano come si dovrebbe procedere sul piano ambientale e sul piano medico, al fine peraltro di applicare al meglio la normativa statale stabilita dal D.Lgs 81/2008. Le attività di panificazione e connesse, accomunate dall'utilizzo esteso di farine, continuano però ad essere considerate attività di nicchia non prioritarie per la prevenzione, mentre ciò che teoricamente sappiamo le indica come attività in cui la prevenzione organizzata può ridurre al minimo rischi e danni di una vita lavorativa.

Accenniamo ad alcuni aspetti fra i più controversi.

Scuole di panificazione - Una valutazione medica e allergologica appare importante per i giovani allievi a fini di un orientamento professionale cosciente, di un trattamento immunologico preventivo per gli atopici, di una informazione su stili di vita e di lavoro adeguati, di una formazione a scelte e comportamenti consapevoli durante il lavoro. Eppure non risultano iniziative stabili nelle scuole professionali, in alcune soltanto delle quali, come a Trieste (15) sono stati effettuati interventi in Italia, comunque primariamente per ricerca epidemiologica.

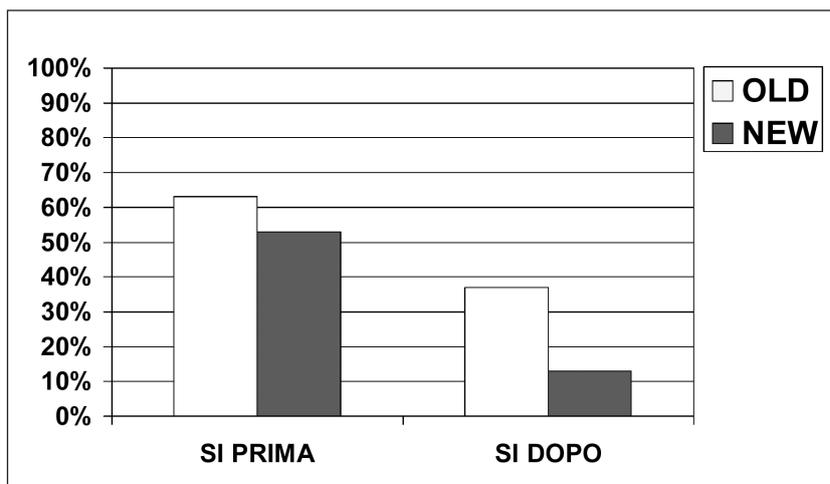


Figura 5. Utilizzo attuale di mascherina antipolvere in 34 soggetti al lavoro, con I.T.S. progressa o recente

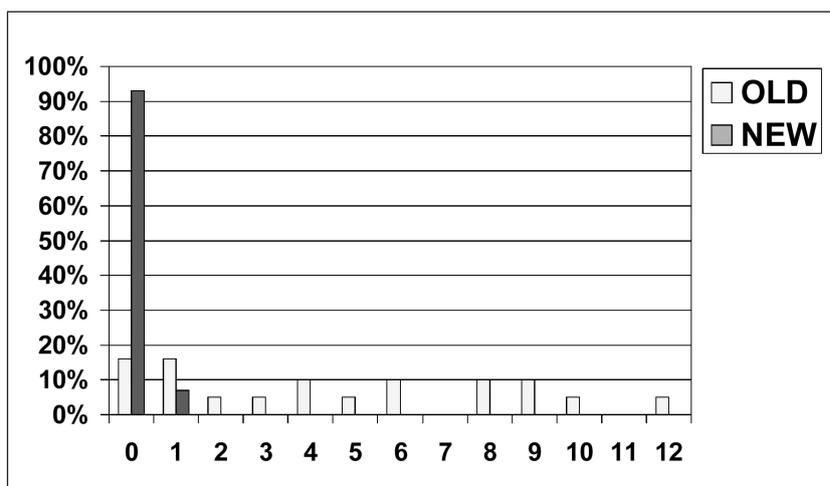


Figura 6. Distribuzione degli anni trascorsi dalla sospensione dell'I.T.S. in 34 soggetti al lavoro

Percorsi diagnostici - Appare necessario confrontare ed allineare i metodi di accertamento e di diagnosi delle strutture allergologiche che si occupano di patologia da farine. Solo una diagnosi certa e tempestiva determina l'organizzazione di una risposta utile per imprenditori e lavoratori. Eppure i pochi centri specializzati, come alcune Unità Ospedaliere di Medicina del Lavoro in Lombardia e qualche Istituto universitario in Italia, procedono separatamente e non sempre consensualmente.

Malattie professionali - In Italia rinite, asma, congiuntivite, dermatite sono considerate come in tutta Europa professionali "ad alta probabilità" per il settore della panificazione e sono quindi tutte soggette ad obbligo di segnalazione amministrativa alle ASL, all'Ufficio Provinciale del Lavoro e all'INAIL (DM 14/1/2008, gruppo 1). Solo l'asma bronchiale da farina è tutelata dalla assicurazione INAIL (DM 9/4/2008, voce 50) con un periodo massimo di indennizzabilità di 18 mesi dalla cessazione della lavorazione.

Eppure, anche senza insistere sull'asma in quanto è già uno stadio avanzato che si vorrebbe sempre meno frequente, il flusso di segnalazioni è oggi ancora deficitario, sconsiderato rispetto alla realtà.

Sorveglianza sanitaria - Secondo il D.Lgs 81/2008 essa è una attività di monitoraggio medico finalizzata ad individuare precocemente le alterazioni di salute connesse al lavoro. All'inizio, durante e al termine del periodo di attività esposta ad inalazione e contatto con farina va attuata una valutazione medica anche con approfondimento allergologico. Solo così può essere meglio configurata la valutazione dei rischi lavorativi e possono essere sfruttate le valenze preventive ed epidemiologiche del monitoraggio medico. Eppure, malgrado le Linee Guida, il sistema non risulta avviato in modo efficiente e si prosegue nell'assistenza e approfondimento dei casi di singola insorgenza.

Prospettive per il futuro

La patologia allergica nel comparto considerato non va gestita isolatamente dall'allergologo, ma va affrontata in modo integrato.

La *Figura 7* presenta una articolazione a tre livelli. In fase iniziale è il semplice sospetto di connessione fra disturbi e lavoro che può dar luogo all'approfondimento. Tale compito coinvolge il medico di famiglia, il medico specialista (pneumologo, otorinolaringoiatra, internista, dermatologo) o, quando in funzione, il medico competente in una intuizione peraltro facile, visto che l'anamnesi del paziente è quasi sempre chiarificatrice se ben indagata.

La fase dirimente specialistica di secondo livello si può localizzare in una struttura di medicina del lavoro e/o in uno specialista qualificati; essa si fonda sugli accertamenti diagnostici, clinici e allergologici, nonché sui provvedimenti terapeutici.

La fase gestionale di terzo livello, pubblica o privata, comprende l'assistenza e il reinserimento dei lavoratori. Ma è anche a questo livello che il percorso dovrebbe unificarsi in senso propositivo per la prevenzione nei luoghi di lavoro e sui gruppi di lavoratori, sia in senso epidemiologico (evidenziazione dei punti focali in cui intervenire) che in senso preventivo (formazione degli addetti, piani di "screening", sorveglianza sanitaria organizzata). Nel promuovere una collaborazione integrata in aiuto e a supporto degli artigiani e piccoli imprenditori dell'arte bianca, è fondamentale il ruolo sia delle Associazioni di categoria che degli Enti pubblici.

Dal punto di vista generale la Regione Lombardia, sulla base delle proprie Linee Guida emesse e poco attuate, ha predisposto un progetto specifico finanziabile "allergopatie professionali nel settore della panificazione artigianale" e lo ha proposto alle ASL provinciali nell'ambito degli interventi regionali per la salute e la sicurezza durante il lavoro nel triennio 2008-2010, con piena libertà di scelta e attuazione secondo le istanze e necessità locali.

Gli scopi di tale progetto, sintetizzato nella *Tabella II*, sono di tipo tecnico e sanitario, con l'intenzione di fondo

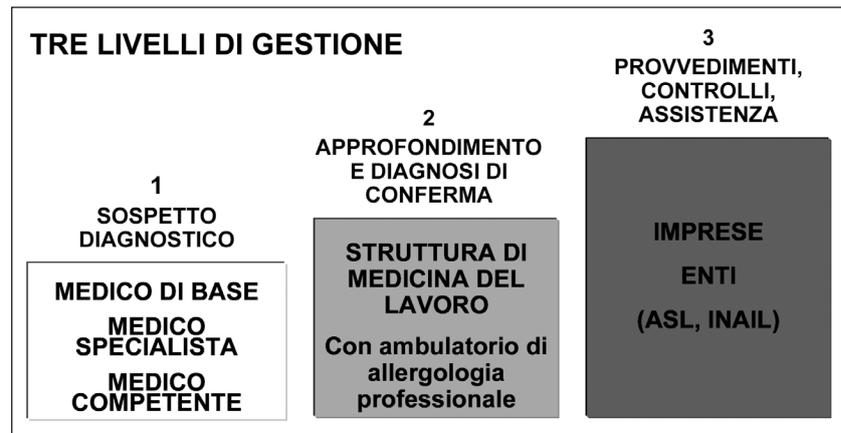


Figura 7. Livelli di gestione della prevenzione medica per gli esposti a farine

Tabella II. Allergopatia dei panificatori e prospettive di Regione Lombardia per la salute e la sicurezza durante il lavoro: proposta progetto specifico "allergopatie professionali nel settore panificazione" triennio 2008-2010

SCOPI PRINCIPALI	
Verificare i profili di rischio degli operatori e dimensionare il rischio Conoscere la prevalenza attuale delle patologie respiratorie e cutanee Indirizzare la sorveglianza sanitaria e la terapia Promuovere comportamenti consapevoli da parte di imprenditori e lavoratori Favorire l'attuazione pratica della Linea Guida Regionale 2007	
FASI DI ATTUAZIONE PROGRESSIVE	
PRIMO ANNO	Determinazione degli ambiti territoriali da considerare Coinvolgimento Associazioni di categoria e Parti sociali Censimento imprese attive (panificatori e assimilati) Standardizzazione valutazione rischi e percorsi diagnostici
SECONDO ANNO	Sopralluoghi nelle imprese e rilievi ambientali Verifica effettuazione sorveglianza sanitaria
TERZO ANNO	Indagine screening globale sugli esposti a rischio, diagnosi, trattamento e reinserimento soggetti allergici
FASI COMUNI	
Coinvolgimento medici competenti Formazione di Datori di lavoro, Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS), Responsabili del Servizio Prevenzione e Protezione (RSPP) Costruzione di Vademecum e guida pratica conclusiva	

di orientare il sistema di prevenzione nel settore verso l'attuazione proficua (non formale) della normativa statale.

Prendendo in considerazione i panificatori di un'intera città o di una intera provincia sulla base di un censimento, il piano triennale si propone di verificare i profili di rischio degli operatori e di dimensionare ed eventualmente misurare l'esposizione a polveri. Si prefigge inoltre di conoscere la prevalenza attuale delle patologie respiratorie e cutanee, ponendo in funzione la sorveglianza sanitaria. L'intervento dovrebbe portare anche a promuovere in ogni sede comportamenti positivi da parte di imprenditori e dipendenti. L'indagine medica globale sugli esposti a rischio potrebbe infine consentire la individuazione precoce dei casi di sensibilizzazione, il loro trattamento ed il reinserimento orientato dei soggetti allergici nell'attività lavorativa per la quale hanno sviluppato le loro abilità.

L'avvio di progetti locali così configurati e con la tempistica prevista è quanto oggi può proporre, senza imporre, una amministrazione pubblica regionale, che si riserva comunque il compito di verificare le inadempienze di legge. La scelta è stata lasciata ai Dipartimenti di Prevenzione delle ASL in accordo con le Associazioni di categoria. Iniziative ben condotte supererebbero la stasi operativa contingente e risolverebbero una volta per tutte la gestione ancora controversa delle problematiche dell'allergopatia da farina.

Bibliografia

- Armentia A, Martin-Santos J, Quintero A. et al. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1990; 65: 265-272.
- Baldo B, Krilis S, Wrigley F. Hypersensitivity to inhaled flour allergens. *Allergy* 1980; 35: 45-56.
- Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorder. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998; 102: 984-987.
- Blands J, Diamant B, Kallos P, et al. Flour allergy in bakers: Identification of allergenic fractions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 52: 392-406.
- Block G, Tse K, Chan-Yeung M. Baker's asthma. *Clin Allergy* 1983; 13: 359-370.
- Cipolla C, Belisario A. Significativa sensibilizzazione a polvere di farina e bassa incidenza di sintomatologia allergica in un gruppo di panificatori di Bologna. *Acta Med Mediterr* 1997; 13: 375-377.
- Cirla Piero. Le allergopatie professionali. I quaderni dell'Allergia 1941; 20: 3-16.
- Cirla AM, Baruffini A, Ratti R. La immunoterapia specifica nella allergia professionale a farina di frumento. *Abs Book 19° Congr. Naz SIAIC, Bari 1989, OIC Medical Press: 38.*
- Cirla AM. Rinite e asma da farina di frumento. *Atti 21° Congr Naz SIAIC, Milano 1994, OIC Medical Press: 61-66.*
- Cirla AM. Le malattie da frumento ieri ed oggi. *Atti Conv. "Cereali e sfarinati; rischi, patologia e strategie preventive nella realtà industriale e artigianale". Ed USSL Terraferma Veneziana 1992: 13-25.*
- Cirla AM. Specific immunotherapy in wheat flour induced occupational allergy; immunological indicators of the effectiveness. *Allergy* 1995; 50: 87-88.
- Cirla AM, Antoniazzi E, Cirla PE. Dermatiti professionali da farina di frumento. *Studio allergologico in 22 lavoratori. G Ital Med Lav Erg* 2002; 24: 243-244.
- Cirla AM, Lorenzini RA, Cirla PE. Recupero professionale di panificatori allergici mediante vaccino verso farina di frumento. *G Ital Med Lav Erg* 2007; 29: 443-445.
- Cortona G, Donghi R, Bonazzini R, et al. Studio del rischio respiratorio da farina di frumento in un panificio industriale lombardo. *Atti 56° Congr. Naz. SIMLII, 1993, Venezia SGE Editoriali: 949-952.*
- De Zotti R, Larese F, Molinari S, et al. Allergic respiratory disease in bakers and pastry makers. *Eur Resp J* 1993; 6, suppl 17: 490.
- Dutan G, Rancè F, Michaud P, et al. Farines et allergie: les pièges à ne pas méconnaître. *Rev Fr. Allergol. Immunol Clin* 2002; 42: 289-298.
- Grieshaber B, Nolting F, Rosenau S. Effectiveness of secondary preventive programs for patients with asthma and rhinitis in baking industry. *Pneumologie* 1998; 52: 656-665.
- Houba R, Heedewrick KD, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. *Am J Resp Crit Care* 1998; 158: 1499-1503.
- Leonhardt L, Molitor SJ. Nahrungsmittelallergien bei backern. *Allergologie* 1993; 16: 91-92.
- Moscato G, Crippa M, De Zotti R, et al. Allergie professionali. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1998; 8: 28-29.
- Nieuwenhuijsen M, Burdorf A. Three centuries of research on baker's asthma: how close are we to prevention?. *Ann Occup Hyg* 2001; 45:85-87.
- Previdi M, Farioli L, Marraccini P. Risultati di una indagine nei panifici milanesi. *Atti Conv. "Rischi e strumenti operativi per la prevenzione nel settore della panificazione". Ed Ass. Panificatori, Milano 1998: 10-15.*
- Ramazzini Bernardino. *De morbis artificum diatriba. In Opera omnia medica et physiologica, Londra 1742, Isaacun Vaillant Ed: cap 21-22-23.*
- Rossi O, Bacci E, Dente F, Talini D, Paggiaro PL. Broncopneumopatia da farina: analisi di una casistica clinica. *G Ital Med Lav Erg* 1986; 8: 69-73.
- Savolainen J. Baker's asthma: diversity of allergens. *Clin Experim Allergy* 1997; 27: 1111-1113.
- Sisinni AG, Cioni F, Menichetti C, Sartorelli P. Prevalenza di allergopatie e sensibilizzazione in una popolazione di pasticceri e fornai. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 372-373.
- Takizava T, Arakawa H, Tokuyama K. Identification of allergen fractions of wheat flour responsible for anaphylactic reactions to wheat products in infants and young children. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 51-56.
- Thiel H, Ulmer W. *Respirationsallergien bei bakern. GT Verlag Ed, Stuttgart 1981.*
- Valero Santiago A, Amat Par P, Sanosa Valls J, et al. Hypersensitivity to wheat flour in bakers. *Allergol Immunopathol* 1988; 16: 309-314.
- Decreto 27/9/2007 Giunta Regionale Lombardia "Approvazione documento Linee Guida per la prevenzione dei rischi nel comparto della panificazione artigianale in Regione Lombardia". *Boll Uff Reg Lomb* 23/10/2007, 1°.

Richiesta estratti: Angelo Mario Cirla - Vicolo dei Pettinari 7, I-26100 Cremona, Italy - E-mail: angelo.cirla@gruppocimal.it

P. Marraccini

Asma del panificatore. Studi sperimentali

Centro di Allergologia Ambientale. Dipartimento di Medicina del Lavoro. Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

RIASSUNTO. In questa relazione si sono analizzati gli aspetti salienti di un modello murino volto ad indagare la possibile genesi dell'asma bronchiale da farina di frumento. Pur con i limiti intrinseci del modello sperimentale animale, si sono comunque evidenziati alcuni elementi peculiari, rappresentati dalla flogogenicità delle farine, che sembrano svolgere un ruolo primario, di maggior rilievo rispetto alle endotossine, per altro presenti in elevate concentrazioni. In animali sensibilizzati ad ovalbumina, e successivamente sottoposti a challenge con farina di frumento, si è osservata un incremento delle IgE totali, ed un accentuazione della forma di asma bronchiale. In conclusione anche il modello animale sembra indicare come la patologia da farine di frumento, ancora oggi tra le principali forme respiratorie professionali, richieda attenzione in termini di prevenzione ambientale e sorveglianza delle popolazioni esposte.

Parole chiave: asma professionale, asma da farina di frumento, modelli sperimentali animali.

ABSTRACT. BAKER'S ASTHMA. EXPERIMENTAL MODEL OF ASTHMA. Baker's asthma is one of the most commonly reported occupational lung diseases in countries, and is characterized by rhinitis, bronchial hyperresponsiveness, and reversible airflow obstruction. The development of a mouse model could be useful in order to characterize the development and progression of baker's asthma.

RESULTS. Experimental studies evidenced that flour dust elicits neutrophilic inflammation in a *tlr4*-independent manner, suggesting that endotoxin is not playing a role in the inflammatory response to flour dust. Moreover, bakery flour dust and dust extract significantly enhance pre-existing allergic asthma in OVA sensitized and challenged mice.

CONCLUSIONS. Bakery flour dust is strongly pro-inflammatory, can cause non-allergic airway inflammation, and can enhance allergen-mediated airway inflammation.

Key words: baker's asthma, occupational asthma, bronchial challenges, mouse experimental model.

Introduzione

L'asma da farina di frumento è stata descritta per la prima volta più di 300 anni fa da Bernardino Ramazzini che aveva ipotizzato, in base alle osservazioni cliniche, un'azione ostruttiva, essenzialmente meccanica, con possibile evoluzione da asma a broncopneumopatia cronica ostruttiva: "La farina si addensa ed aderisce alle vie aeree respiratorie quando si mescola alla saliva, rendendo difficoltosa la respirazione...." (18).

Ancora oggi l'asma e la rinite del panificatore sono tra le più frequenti patologie respiratorie di natura occupazionale (2, 9). Se le riniti, accompagnate da disturbi congiuntivali, interessano approssimativamente il 5 - 21% degli addetti alla produzione di pane, tra lo 0,5 ed il 7% si registrano quadri di asma bronchiale da farina di frumento (5, 7). L'incidenza è stimata in Gran Bretagna nel periodo 1989 - 1997 in 811/1.000.000 casi anno (10), mentre in Finlandia e Canada rappresenta più del 20% delle forme asmatiche professionali indennizzate (17). Nell'ultimo ventennio si sono identificate le proteine allergeniche e si sono applicate metodiche di laboratorio per la determinazione degli aeroallergeni, che sono risultate utili anche per definire i livelli di esposizione nelle popolazioni a rischio (3). In particolare per la farina di grano si è studiata la relazione tra dimensioni del particolato, concentrazioni ambientali delle polveri e contenuto allergenico (12), proponendo un limite ambientale di 0,5 mg/m³ per le polveri inalabili di farina di frumento (1). A queste indagini di carattere clinico - epidemiologico ed ambientale si sono aggiunti studi che hanno evidenziato sia il ruolo delle endotossine batteriche presenti nel macinato di grano (20), sia l'azione allergenica delle stesse farine di frumento, oltre ad un possibile effetto irritativo (8, 16). La presenza di molteplici effetti sull'apparato respiratorio, non completamente definiti ed esplicitati dalle indagini ambientali e cliniche sull'Uomo, richiede approfondimenti per delineare i meccanismi patogenetici. L'approccio elettivo è rappresentato, in questi casi, dal modello sperimentale animale, che è comunemente utilizzato per lo studio dell'asma professionale, e che permette di somministrare l'allergene a dosi e durata di esposizione predeterminate (6).

Materiali e Metodi

Il modello murino ha previsto l'utilizzo di topi C57BL/6J e BALB/c di sesso maschile e di 6 - 8 settimane forniti dalla Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME) per valutare rispettivamente sia la risposta Th1 che Th2. I topi Tlr4, carenti del recettore per l'endotossine batteriche, sono stati ottenuti dall'Università di Osaka e crociati con C57BL/6J per 8 generazioni. Tutti i protocolli sperimentali sono stati revisionati ed approvati dall'Institutional Animal Care and Use Committee al National Institute of Environmental Health Sciences, ed eseguiti in accordo con gli standard previsti dall'U.S. Animal Welfare Acts. I topi sono stati sottoposti a test di challenge respiratorio con soluzioni saline, albumina, estratti di farina donati dalla ditta Lofarma di Milano, e farina di frumento fornita dalla Associazione dei Panificatori Italiani. Il modello di sensibilizzazione alla farina è stato modulato su quello ben sperimentato dell'ovoalbumina e della blatella germanica (4, 19). La determinazione delle citochine TNF e IL-5 mediante ELISA è stato condotto nel liquido di lavaggio polmonare. La concentrazione di endotossine è stata effettuata mediante test cromogeno *Limulus* amoebocyte lysate (QCL-1000, Cambrex Bio Science Inc, Walkersville MD). Nella figura 1 si riporta il modello sperimentale di esposizione murina evidenziando analogie tra il challenge respiratorio nell'Uomo e nell'animale. Il modello animale con-

sente, però, l'effettuazione di rilievi non eticamente attuabili sull'Uomo e la possibilità di definire i meccanismi patogenetici, solo delineabili dalle osservazioni cliniche e/o epidemiologiche.

Risultati

Lo studio, che è in corso di pubblicazione per esteso, e di cui si riportano nell'attuale relazione gli elementi salienti, è stato rivolto alla possibilità di creare un modello di sensibilizzazione alla farina di frumento nel topo (14). Si sono adottate allo scopo le metodologie già applicate per altri allergeni proteici, ma senza risultati (non incremento delle IgE totali, assenza di eosinofili e presenza di cellularità neutrofila). Si è pertanto ipotizzato un ruolo diretto delle endotossine (nella farina di frumento risultavano molto elevate: 3780 Eu/mg), effettuando test sia su animali che presentavano i recettori per le endotossine sia su quelli che invece ne erano privi (figura 2). I risultati di tali esperimenti hanno posto in evidenza che la farina di frumento di per sé ha un ruolo nella genesi della risposta infiammatoria, come è confermato anche da risposte analoghe ottenute con estratti allergenici della ditta Lofarma a contenuto di endotossina molto basso (0,365 EU/ μ g). Ciò ha suggerito che l'azione infiammatoria non sarebbe strettamente legata alle endotossine, non escludendo per altro che, oltre alle proteine delle farine, un ruolo sia svolto anche da altri fattori presenti nelle farine (14).

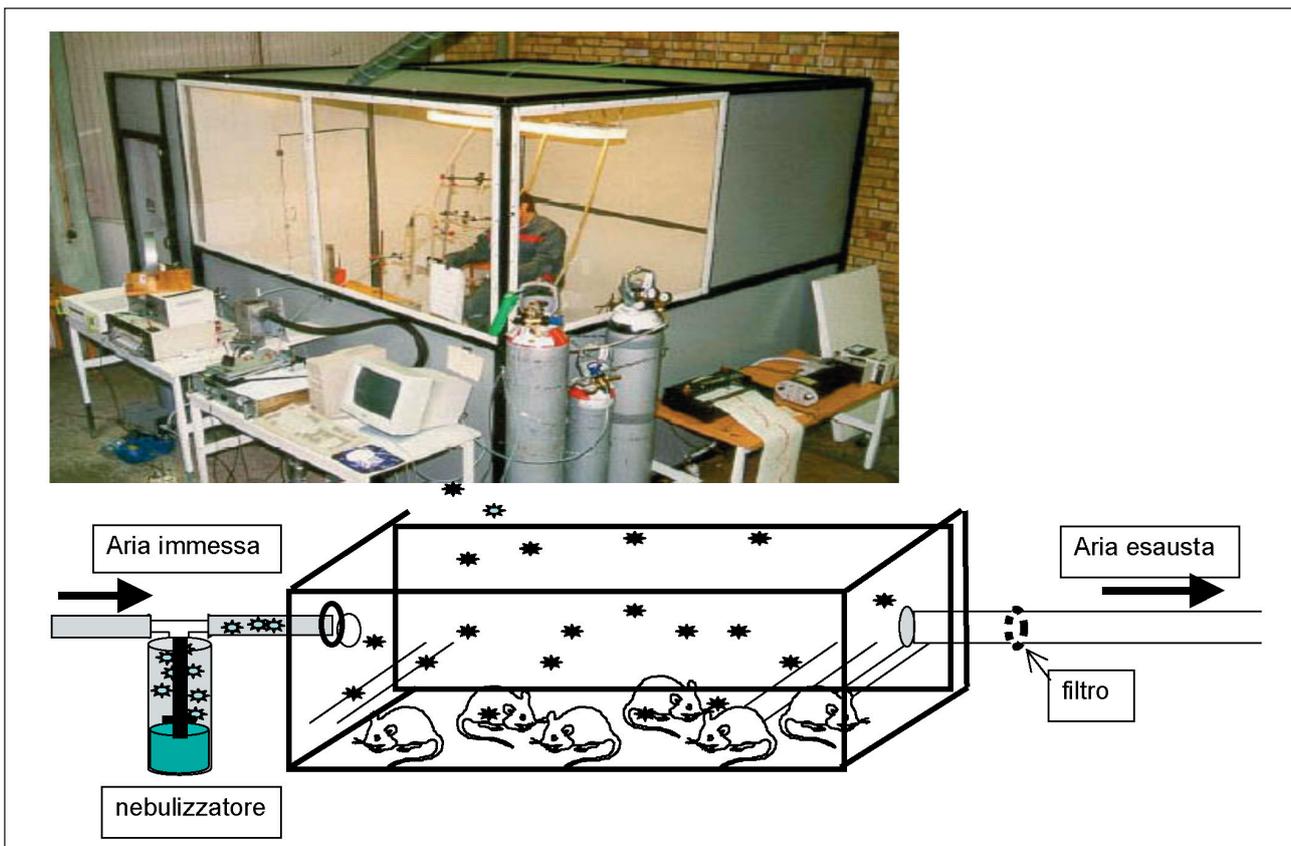


Figura 1. Camera di esposizione per esecuzione di challenge respiratori nell'Uomo. In basso è riportato la camera di esposizione utilizzata nel modello animale con un nebulizzatore ed un'emissione dell'aria esausta. Il modello murino permette reiterate esposizioni nel tempo, valutazione di parametri immunologici nel sangue, nel liquido di lavaggio polmonare, la bronco reattività in condizioni critiche di esposizione, nonché la valutazione istologica. (Figura per gentile concessione di D. Brass, Duke University NC)

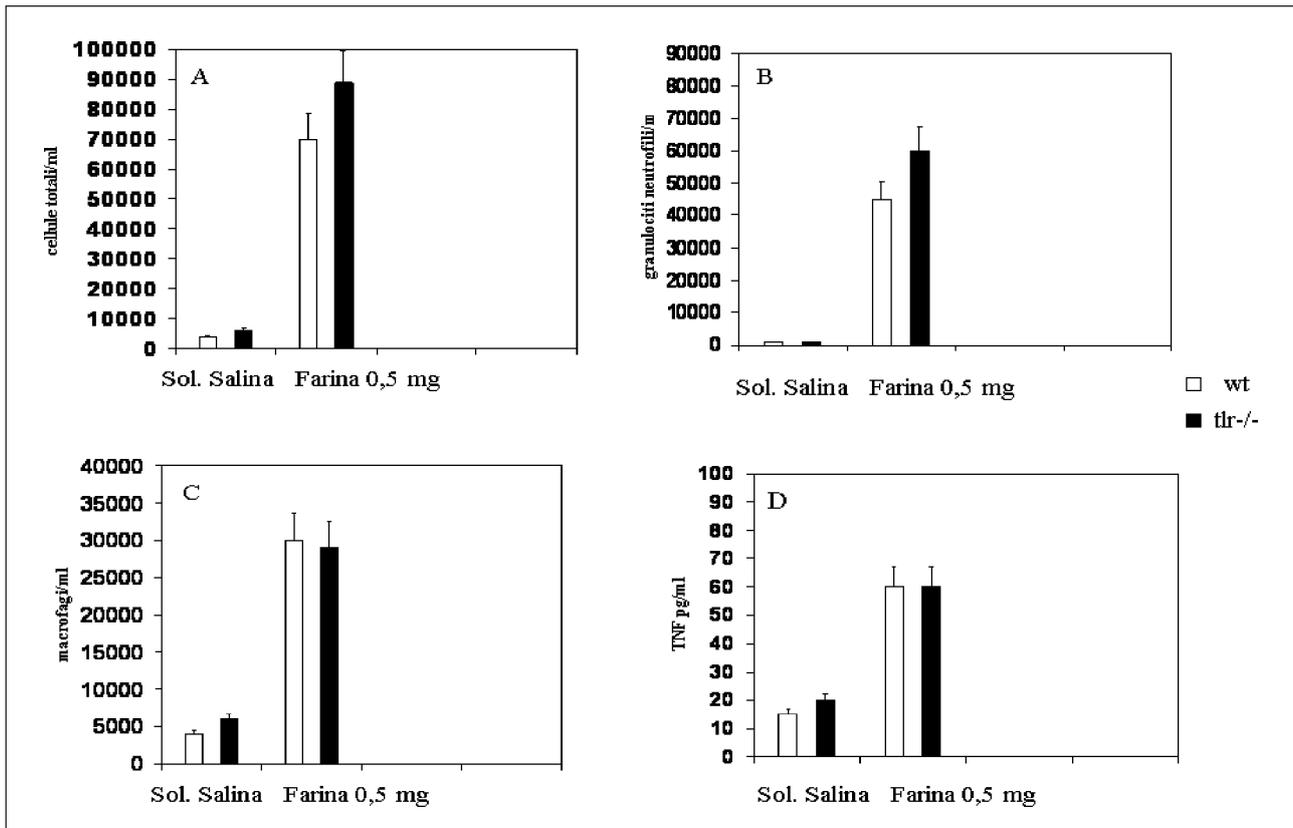


Figura 2. La somministrazione orofaringea di farina di frumento alla dose di 0,5 mg comporta l'incremento significativo della cellularità totale (A), dei macrofagi (B), dei neutrofilii (C), e di TNF (D) sia nei topi che non hanno i recettori per le endotossine batteriche (Tlr 4 -/-) sia nei topi wt (wild type) che hanno i recettori per le endotossine ($p < 0.001$)

L'esposizione acuta a farina di frumento ha poi evidenziato un ruolo flogistico diretto che si esacerba immediatamente dopo l'esposizione, ma i cui effetti permangono anche a distanza di 24 ore (figura 3). Se dunque l'azione è di tipo flogistico diretto come spiegare le risposte immunitarie che si osservano nell'Uomo che vengono ricer-

cate clinicamente con le IgE specifiche? Una serie di esperimenti condotti su animali sensibilizzati ad ovalbumina e sottoposti a challenge inalatorio con ovalbumina e somministrazione di farina di frumento, endotossine, estratti di farina e farine trattate in modo da risultare non contaminate da endotossine hanno evidenziato quanto sintetizzato

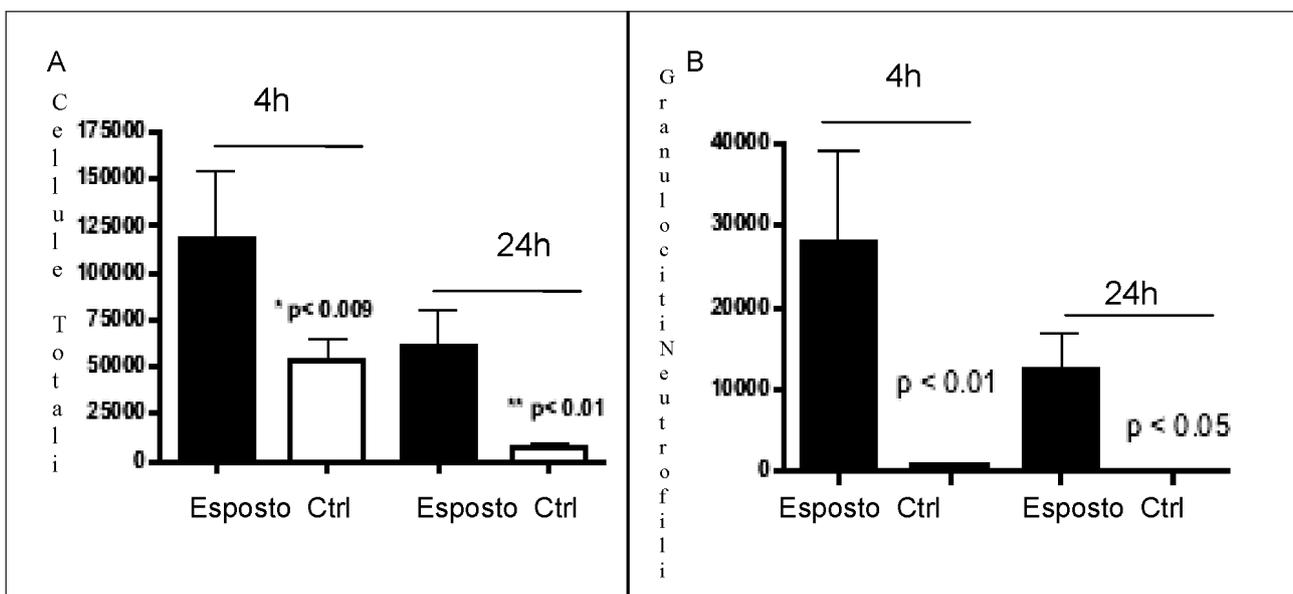


Figura 3. Somministrazione di farina di frumento (1mg) negli animali da esperimento in acuto. Si osserva un aumento statisticamente significativo della cellularità (A) e dei neutrofilii a (B) 4 e a 24 ore nel gruppo trattato con farina di frumento (esposto) rispetto al gruppo di controllo (Ctrl) a cui è stata somministrata una soluzione salina

Tabella I. Determinazione nel liquido bronchiale e nei campioni ematici di parametri di flogosi allergica sia nel gruppo di controllo (non sensibilizzati ad ovalbumina e trattati solo con soluzione salina) sia nel gruppo sensibilizzato ad ovalbumina e negli animali sensibilizzati e trattati con endotossine, farina di frumento tal quale, senza endotossine, o con il solo estratto di farina a basso contenuto di endotossine. Le risposte sono espresse in termini di incremento (+/-), incremento ai limiti della significatività statistica (+), incremento statisticamente significativo (++)

	Cellularità totale	Eosinofili	TNF	IL-5	IgE totali
Controllo negativo	=	=	=	=	=
Controllo positivo	+	+/-	=	+/-	++
LPS (endotossine)	=	=	+	++	++
Farina di frumento	++	++	++	++	++
Farina di frumento senza endotossine	+	++	+	++	++
Estratto di farina	++	+	=	=	++

nella tabella I. In definitiva l'esposizione a in animali già sensibilizzati ad ovalbumina e stimolati con farina di frumento od estratto di farina di determina una maggiore risposta immunitaria con incremento significativo sia di eosinofili, IgE totali e citochine.

Conclusioni

La farina di frumento, analogamente a quanto realizzato per sostanze ad alto peso molecolare quali *blatella germanica* ed ovalbumina (4,19), sembra offrire la possibilità di sviluppare un modello sperimentale sull'animale. Un elemento di confondimento, ed al contempo intrigante per le implicazioni ed interazioni nella genesi delle patologie allergiche respiratorie, è la loro contaminazione da endotossine che, per il possibile ruolo, sono oggetto di indagini cliniche e di studi epidemiologici (13). In particolare le endotossine batteriche svolgono nell'età pediatrica un effetto protettivo nello sviluppo di patologie allergiche (11), tuttavia tale effetto è alquanto discusso e controverso negli adulti (15, 21). Vi è da notare che su questa linea diversi studi, per altro, evidenziano un minor numero di atopici tra gli esposti a polveri organiche (22), confutando il concetto di "healthy workers effect", ossia quel fenomeno per cui i lavoratori hanno un tasso di morbilità/mortalità inferiore a quello della popolazione generale dovuto in parte alla selezione sanitaria sia per l'autoesclusione del lavoratore stesso. Infatti l'alta concentrazione di endotossine ambientali potrebbe svolgere un'azione protettiva, realizzandosi uno viraggio nei lavoratori esposti verso una risposta immunitaria di tipo Th1, non IgE mediata. Nelle indagini rivolte a valutare il ruolo preminente nell'infiammazione delle endotossine si è evidenziato nel modello sperimentale come la risposta flogistica sia legata principalmente alle farina, persistente anche dopo 24 ore. Dunque, la farina di frumento a concentrazioni ambientali mediamente riscontrate nei panifici, innesca meccanismi infiammatori a carico delle vie respiratorie nei lavoratori esposti, indipendentemente dall'avvenuta sensibilizzazione. Ciò pone maggiormente il problema del contenimento dei livelli di esposizione. Nelle nostre osservazioni sperimentali sono state effettuate esposizioni sovrapponibili a quelle professionali che hanno riguardato gli animali sen-

sibilizzati ad ovalbumina, ed esposti acutamente alle farine con diverse modalità (presenza di endotossine, rimozione delle endotossine, estratti di farina di frumento). In conclusione la farina di frumento, che stimola di per sé una risposta flogistica, può determinare un incremento dell'asma bronchiale in soggetti atopici e/o affetti da allergopatia. Il ruolo nella genesi dell'asma del panificatore va quindi valutata ben più complessivamente nei termini di sensibilizzazione e sviluppo di allergia verso la componente proteica, non escludendo altri fattori, presumibilmente non proteici, che possono avere un ruolo nello sviluppo della patologia. In definitiva il modello animale, pur con i limiti segnalati in letteratura e la difficoltà di riprodurre il modello nell'uomo, permette tuttavia di studiare e delineare possibili meccanismi patogenetici, non sempre chiaramente identificabili, orientando nelle osservazioni cliniche e nelle indagini alla luce anche di nuove acquisizioni metodologiche.

Bibliografia

- 1) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. In: Documentation on flour dust. Cincinnati (OH); 1999.
- 2) Baur X, respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (2): 984-997.
- 3) Baur X. Baker's asthma: causes and prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 292-296.
- 4) Berlin AA, Lukacs NW. Treatment of cockroach allergen asthma model with imatinib attenuates airway response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 35-39.
- 5) Bogdanovich J, Dr Pater AJ, Doekes G, Wouters IM, Heederick DJJ. Application of porous foams for size-selective measurements of airborne wheat allergen. *Ann Occup Hyg* 2005: 1-16.
- 6) Braun A, Tschernig T, Groneberg DA. Editorial:experimental models of asthma. *J Occup Med Toxicol* 2008; <http://www.occup-med.com/content/3/S1>.
- 7) Brisman: Baker's asthma. *Occup Environ Med* 2002; 59:498-502.
- 8) De Zotti R, Bovenzi M, Negro C, Cirila A, Innocenti A, Lorusso A, et al. Specific inhalation challenge with wheat flour in workers with suspected baker's asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72 (5): 335-337.
- 9) De Zotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S: Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med.* 1994; 51(8): 548-52.
- 10) Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational and pastry makers. *Occup Environ Med* (1994); 51(8): 548-52.

- 11) Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr; 4(2): 113-7.
- 12) Heederik D, Houba R. An exploratory quantitative risk assessment for high molecular weight sensitizers: wheat flour. *Ann Occup Hyg* 2001; 3: 175-185.
- 13) Hollingsworth JW, Cook DN, Schwartz DA. Toll-like receptors and airway disease. In *Toll-like receptors in inflammation*. O' Neill LAJ, Brint E. Birkhäuser Verlag Basel/Switzerland 2006; 63-85.
- 14) Marraccini P, Hollingsworth J W, Brass DM, Maruoka S, Garantzio-tis S, and Schwartz DA. Bakery flour dust exposure causes non - allergic inflammation and enhances allergic airway inflammation un mice. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1526-1535.
- 15) Michel O, LE Van TD, Stern D, Dentner M, Thorn J et al. Systemic responsiveness to lipopolysaccharide and polymorphism in the toll - like receptor 4 gene in humans beings. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (5): 923-929.
- 16) Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, Tee RD, Venables KM, Newman Taylor AJ. Letter to Editor. *Ann Occup Hyg* 1995; 40 (6): 719-722.
- 17) Pipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005 Dec; 35(12): 1632-7.
- 18) Ramazzini B: *De morbis artificum diatriba*, Padova 1700.
- 19) Schramm CM, Puddington L, Wu C, Guernsey L, Gharaee - Kermani M, Phan SH, Thrall RS. Chronic inhaled ovoalbumine exposure induces antigen-dependent but not antigen specific inhalation tolerance in a murine model of allergic airway disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 295-304.
- 20) Schwartz DA, Thorne PS, Jagielo PJ, White GE, Bleuer SA, Frees KL. Endotoxin responsiveness and grain dust - induced inflammation in the lower respiratory tract. *Am J Physiol* 1994; 267: L 609-L 617.
- 21) Werner M, Topp R, Wimmer K, Richter K, et al. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma. *J Allergy Clin Immunology* 2003; 112 (2): 323-330.
- 22) Zhong Y, LI D, Ma Q, et al. Lung function and symptoms among cotton workers and dropouts three years after the start of work. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 297.

Richiesta estratti: *Paolo Marraccini - Centro di Allergologia Ambientale - Dipartimento di Medicina del Lavoro, IRCCS Ospedale Maggiore, Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Via San Barnaba n. 8, 20122 Milano, Italy - Tel + 39.0255032692, E-mail: paolo.marraccini@policlinico.mi.it*

D.A. Schwartz

Environmental Genomics and Human Health

Professor of Medicine, Pediatrics, and Immunology - Director, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine - Director, Center of Genetics and Therapeutics National Jewish Health

ABSTRACT. Most diseases represent several or many specific pathophysiologic processes that can only be fully understood by focusing on the genetic and environmental contributions to etiology and pathogenesis. Environmental health research and genomic research are logical, even necessary, partners. Despite the difficulties inherent in teasing apart environmental contributions to human disease, a number of studies have shown both that non-genetic factors are significant components of disease risk and that environmental exposures, particularly during fetal development, can profoundly affect subsequent genetic expression. A comparative genomics approach among species using microarray analysis and bioinformatics approaches that allow the hypothetical creation of pathways should allow one to determine the functional homology of these different regulatory genes. However, performing such analyses across species requires a considerable collaborative effort between laboratories having expertise in human conditions and a working knowledge with each model system being compared. The vision of environmental genomics is to define the gene-environment underpinnings of human disease in ways that can lead to improved human health. Improved exposure assessment technology would allow researchers to decipher the environmental and genetic risk factors for disease development and progression, specifically the interaction between environmental exposures and gene sequence differences. It would provide a means to determine very early pathophysiologic measures of disease initiation, thus allowing for better screening and intervention strategies.

Key words. environment, epigenetic, human genome, occupational diseases, occupational asthma, toll like receptors.

RIASSUNTO. Una lettura di ampio respiro viene data delle problematiche inerenti l'interazione tra geni ed ambiente. Sebbene gli studi su tali interazioni siano solo agli inizi, nuovi strumenti sono stati affinati, e promettenti studi sperimentali e clinici sono in grado ora di delineare l'eziologia e la patogenesi di diverse patologie comuni. In particolare, lo studio dei recettori nei sistemi biologici può essere utilizzato quale essenziale strumento atto a rilevare le modifiche indotte dall'ambiente, mentre lo studio genetico comparativo tra specie può permettere di studiare omologie funzionali di diversi geni regolatori. Lo sviluppo di metodiche analitiche quali il microarray e l'approccio bioinformatico, applicate comparativamente a specie diverse, richiede una problematica multidisciplinarietà tra laboratori e professionalità diverse, necessitando sia di buona pratica clinica, sia di una notevole conoscenza delle condizioni degli ambienti di lavoro e degli stili di vita. Sebbene non sia di facile risoluzione, tuttavia la progressiva adozione di sistemi personalizzati, volti a rilevare l'esposizione personale a xenobiotici ambientali, può portare, anche attraverso lo sviluppo di nuovi sistemi, a decifrare il ruolo dei fattori ambientali/occupazionali e di quelli genetici, essenziali nello sviluppo delle patologie, nello screening e negli interventi preventivo/terapeutici. La possibilità di sviluppare, validare e correlare l'esposizione alla risposta, misurate attraverso indicatori e correlati a variazioni genetiche, rappresenterà la criticità dei prossimi anni nella sfida alla riduzione di patologie sociali quali l'obesità, l'asma, le malattie neurodegenerative ed il cancro.

Parole chiave: epigenetica, medicina del lavoro, malattie professionali, recettori endotossine, asma occupazionale.

Completed in 2003, the Human Genome Project (HGP) is by all measures a resounding success. The HGP achieved its mission of producing an accurate and complete sequence of the human genome and did it two years early with costs substantially less than the original estimate. Yet despite this enormous achievement, we are still far from the original purpose of the HGP: being better able to diagnose, treat, and prevent disease through an improved knowledge of the genetic underpinnings of disease.

Although the Human Genome Project has successfully mapped the human genome and has developed innovative technology for genomic studies, we remain limited in how this information can be used to improve clinical medicine and public health. This limitation arises from the simple fact that genetics is not the sole determinant of health or disease. In fact, although an emerging consensus suggests that many of the complex and prevalent diseases that humans develop occur as a result of multiple biologically unique gene-gene and gene-environment interactions, even this conceptual framework is limited. The development of disease in humans, environmental and otherwise, is simply far more complex. Environmental exposures affect those that are vulnerable temporally (age), spatially (geographically), and by unique circumstance (co-morbid disease, nutritional status, economic status, race, and genetics). Even this paradigm fails to address the complex interaction of endogenous and exogenous risks that ultimately interact to cause disease. Moreover, diseases are not usually single entities; rather, most diseases represent several or many specific pathophysiologic processes that can only be fully understood by focusing on the genetic and environmental contributions to etiology and pathogenesis. Environmental health research and genomic research are logical, even necessary, partners. Ultimately, the discoveries that are made in environmental genomics will lead to better diagnosis, treatment, and prevention of these common, complex human diseases.

Importance of Environmental Exposures in Human Health

Individual variation in response to environmental exposures is a major impediment to understanding the environmental contribution to disease. These variations in

response arise from different susceptibilities, including genetic susceptibilities, susceptibilities arising from developmental stages of life, co-morbidity with other diseases or other exposures, and lifestyle differences such as varying nutritional status and physical activity levels. Despite the difficulties inherent in teasing apart environmental contributions to human disease, a number of studies have shown both that non-genetic factors are significant components of disease risk and that environmental exposures, particularly during fetal development, can profoundly affect subsequent genetic expression.

Comparing disease risk in monozygotic and dizygotic twins provides some of the most compelling evidence of the importance of environment in human health. In one study evaluating risk for developing several types of cancer, genes accounted for less than 50% of disease risk; environmental factors presumably played a role in the remaining cancer cases (Lichtenstein et al., 2000). In a review of autoimmune diseases, genetics appeared to account for 25% - 40% of disease risk, with environment accounting for the remaining 60% - 75% or risk (Powell et al., 1999). In a study of Parkinson's Disease, early onset (before age 50) appeared to be controlled predominantly by genetic factors. In the more common late onset cases, however, an environmental trigger was suspected of accounting for roughly 85% of the cases (Tanner et al., 1999). None of these studies identified any specific environmental agents that were important for these diseases. In fact, for the purpose of these studies, the "environment" would include diet and other broad environmental factors. Nonetheless, they serve to highlight the importance of gene-environment interaction in disease etiology and the need to better capture the environmental components of disease if we are to advance public health.

The influence of environmental exposures on transcriptional regulation of genes is clearly highlighted by the field of epigenetics. Michael Skinner at Washington State University and colleagues recently demonstrated the potential transgenerational adverse effects of intrauterine exposure to endocrine-disrupting pesticides on male fertility (Anway et al., 2005). Exposure of pregnant mice to either an antiandrogenic compound, vinclozolin, or an estrogenic compound, methoxychlor, both decreased spermatogenic capacity and increased infertility in the males exposed *in utero*. Furthermore, these effects were passed through the male germ line through all generations studied (F_1 - F_4). The effects on reproduction correlated with altered DNA methylation patterns in the germ line. Findings from Randy Jirtle's laboratory at Duke University indicate that exposure through maternal diet to common methylating agents found in vegetables and vitamin supplements can have profound effects on gene expression in offspring and these effects on gene expression continue to be inherited in subsequent generations (Waterland and Jirtle, 2003). Moreover, since monozygotic twins diverge in the concordance of methylation as a function of age (Fraga et al., 2005), it is abundantly clear that methylation is a dynamic process, subject to a lifetime of environmental influences.

These findings underscore the role that intrauterine exposures could potentially have on common complex diseases that involve developmentally vulnerable organ systems. Such research also indicates that environmental exposures may serve as biological clues to understanding the regulation of gene expression and the role that transcriptional regulation may have on the risk of developing disease, as well as point to novel therapeutic interventions.

Importance of Environmental Exposures in Studying Disease Processes

Environmental exposures provide a controlled method for targeting and manipulating cellular machinery in ways that provide insight into both basic biology and the mechanistic events leading to clinical disease. Because environmental agents can operate early in the disease process, they provide a useful technique for uncovering very early events in disease pathogenesis that can be used to identify methods to diagnose diseases before they are clinically evident, to develop early interventions that prevent progression to end-stage disease, and to identify targets for screening additional environmental agents. In this way, environmental agents have tremendous potential for use as probes in understanding the processes of common chronic diseases, as well as suggesting possible routes for intervention.

For instance, the discovery of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) occurred as a direct result of the known toxicity of dioxin and polycyclic aromatic hydrocarbons. Not only did this discovery demonstrate the biological role of the AhR in mediating the toxicity to these agents, it also revealed the role of the AhR in homeostasis and basic pathophysiologic processes. Most importantly, however, the identification of the AhR led to the ultimate discovery of the PAS (PER-ARNT-SIMS) superfamily of receptors that mediate response to various forms of environmental stress such as hypoxemia and circadian rhythm, and control basic physiologic activities such as vascular development, learning, and neurogenesis (Kewley et al., 2004; Nebert et al., 2004).

Likewise, environmental exposures can be used to simplify complex disease processes by narrowing the pathophysiologic phenotype to elucidate the genetics and biology that underlie a particular condition. For example, diseases such as asthma arise from dozens of etiologic agents. Since asthma caused or exacerbated by dust mites, endotoxin, or ozone involves different genes and different biological mechanisms, the disease can be better studied by focusing the investigation on a specific etiologic type of asthma.

Comparative Environmental Genomics

Identifying and studying environmentally responsive genes across animal species is one of the most powerful tools in environmental genomics research. Given that an extensive number of animal genomes have been se-

quenced and have demonstrated the evolutionary conservation of biology and genetic structure, comparative environmental genomics will be an important tool for identifying the genes that control response to specific environmental agents, which in turn will accelerate our discoveries in environmental health sciences. For instance, the discovery of the importance of the toll-like receptors in innate immunity in mammals occurred as a direct result of the observation that a defective receptor in flies caused them to be much more susceptible to *Aspergillus fumigatus* (Lemaitre et al., 1996; Medzhitov et al., 1997). The importance of this finding is clearly illustrated in the variations in the toll-like receptors that alter the response to microbial pathogens (Arbour et al., 2000) and modify the risk of developing a variety of diseases that are associated with innate immunity (Cook et al., 2004). The ease with which we can observe and apply knowledge across model systems must be exploited so that we can efficiently understand the biological and clinical importance of environmentally responsive genes.

The field of comparative genomics is at a very early stage of development (Kruglyak and Nickerson, 2001) and characterization systems like Gene Ontology functional classifications (Harris et al., 2004) are helping us to make these comparisons between species. In mice, recombinant inbred strains (Snell, 1978) between two different strains that vary considerably between their phenotype and response to environmental insult allow one to map quantitative trait loci (QTLs) so that one has the ability to identify and localize on the genome different regions of genes that affect the characteristic being explored. In addition, screening large numbers of inbred strains of mice has facilitated the identification of disease modifying and disease causing genes (Grupe, 2001). These represent powerful approaches to identify the environmental and genetic contributions to disease.

However, to translate information with any confidence from one species to another requires that the species have orthologous genes and pathways. Although there are many critical genes and pathways relevant in both the developing organism and the adult, the class of ligand-induced transcription factors can conceptually intersect many pathways in an organism. In this respect, one finds considerable homology between human, mouse, zebrafish, and even *Caenorhaiditis elegans* for those factors (e.g., humans, mice and zebrafish have estrogen receptors that can be responsive to environmental estrogen-like compounds; aryl hydrocarbon receptors that can use PCBs and TCDD as ligands for inducing a variety of cytochrome p450s involved in the processing of foreign molecules in the body; and retinoic acid receptors which play significant roles in the development of their embryos). In addition, *C. elegans* possesses orthologs of many of the receptor and cognate signal transduction pathways present in higher organisms. Biological and mutant evidence with these receptor systems in the different species confirm the overlap in functions. As each of these receptor systems can serve as "sensors" for an environmental challenge, the homology among species then allows one to use each species to its own technical advantage.

As an example, the neural tube of humans, mice, and zebrafish is generated during the segmentation phase of embryonic development. Transient structures, somites, form from paraxial mesoderm and give rise to vertebrae and ribs, skeletal muscle and dermis of the skin. They also provide the migration paths of neural crest cells and axons from spinal nerves. Somitic segments are added on caudally and the neural tube develops in this caudal fashion flanked by the somites. In retinoid signaling, a crucial enzyme, Raldh2 is expressed in the somites and is responsible for converting retinal to retinoic acid. This small ligand can then be transferred to the developing neural tube to signal events in its differentiation. At the growing caudal end of the organism, another enzyme, cytochrome p450RAI (or *cyp26a1*) is synthesized and can metabolize retinoic acid providing a retinoic acid-free zone at the growing caudal end near the neural tube. Mouse mutants of *cyp26a1* produce phenotypes which include an open caudal neural tube (spina bifida) and, are at a lower risk of caudal fusions and truncations (Abu-Abed et al., 2001; Sakai et al., 2001). Crossing a heterozygous Raldh2 mutant allele into this homozygous mutant *cyp26a1* background suppresses these phenotypes (Neiderreither et al., 2002). This fact suggests that lowering the retinoic acid concentration 50% during the development of the neural tube can have a significant effect. In zebrafish, Linney and others have shown that the *Raldh2* gene is itself repressed by retinoic acid and the *cyp26a1* gene is induced by retinoic acid (Dobbs-McAuliffe et al., 2004).

Anterior to the developing trunk neural tube, retinoid signaling also plays significant roles. As the hindbrain begins to segment into structures (rhombomeres) another retinoid metabolizing enzyme *cyp26b1* appears (Abu-Abed et al., 2002) and basically creates a retinoid-free zone in the middle of the hindbrain that can play a significant role both in the expression of retinoid responsive genes such as the homebox genes and also in the derived neural crest cells that migrate from the hindbrain region.

Therefore, these retinoid pathway genes, plus additional ones yet to be as closely studied, could be genes involved in neural tube defects or genes whose expression might be affected by environmental toxicants. Within this context, there is developing evidence of potential intersection of retinoid events and those mediated by the aryl hydrocarbon receptor (AhR). Although this has yet to be developed in embryos, in human airway epithelial cells exposed to the AhR ligand TCDD, a series of genes within the retinoid pathway are affected (Martinez et al., 2002) though synthetic retinoids have been shown to have an impact upon AhR driven gene expression (Gambone et al., 2002). A genomic approach using microarray analysis in different species is currently the best way to examine these interactions between these two receptor pathways and ligands the affect them.

With transcription factors such as these ligand inducible receptors, the complete molecular repertoire of interacting genes in any one species has yet to be completely defined. Therefore, a comparative genomics approach among species using microarray analysis and bioinformatics approaches

that allow the hypothetical creation of pathways should allow one to determine the functional homology of these different regulatory genes. The zebrafish model then allows one to efficiently knock-down individual genes in the pathway to test its efficacy. This type of approach has been elegantly used to dissect developmental pathways in the sea urchin (Davidson et al., 2002a; 2002b). However, performing such analyses across species requires a considerable collaborative effort between laboratories having expertise in human conditions and a working knowledge with each model system being compared.

Conclusion

The vision of environmental genomics is to define the gene-environment underpinnings of human disease in ways that can lead to improved human health. Although in its infancy, new genomic tools have helped this field make significant contributions to our understanding of common diseases. Its full potential, however, will only be realized when the methodology for assessment of individual exposures can achieve the level of precision currently available for the assessment of individual genetic susceptibilities. While this will not be easy, the impact of advancing personalized exposure assessment would be profound. Improved exposure assessment technology would allow researchers to decipher the environmental and genetic risk factors for disease development and progression, specifically the interaction between environmental exposures and gene sequence differences. It would provide a means to determine very early pathophysiologic measures of disease initiation, thus allowing for better screening and intervention strategies. Ultimately, the ability to develop, validate, and correlate exposure-response indicators with genetic variation will be critical to the medical community's success in reducing the burden of common diseases such as obesity, asthma, neurodegenerative diseases, and cancer.

References

- 1) Abu-Abed S, Dolle P, Metzger D, Beckett B, Chambon P, Petkovich M. The retinoic acid-metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes Dev* 2001; 15: 226-240.
- 2) Abu-Abed S, MacLean G, Fraulob V, Chambon P, Petkovich M, Dolle P. Differential expression of the retinoic acid-metabolizing enzymes CYP26A1 and CYP26B1 during murine organogenesis. *Mech Dev* 2002; 110: 173-177.
- 3) Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308: 1466-1469.
- 4) Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Freese K, Watt JL, Schwartz DA. TLR4 mutation is associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genetics* 2000; 25: 187-191.
- 5) Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol* 2004; 5: 975-979.
- 6) Davidson EH, Rast JP, Oliveri P, Ransick A, Calestani C, Yuh CH, Minokawa T, Amore G, Hinman V, Arenas-Mena C, et al. A genomic regulatory network for development. *Science* 2002a; 295: 1669-1678.
- 7) Davidson EH, Rast JP, Oliveri P, Ransick A, Calestani C, Yuh CH, Minokawa T, Amore G, Hinman V, Arenas-Mena C, et al. A provisional regulatory gene network for specification of endomesoderm in the sea urchin embryo. *Dev Biol* 2002b; 246: 162-190.
- 8) Dobbs-McAuliffe B, Zhao Q, Linney E. Feedback mechanisms regulate retinoic acid production and degradation in the zebrafish embryo. *Mech Dev* 2004; 121: 339-350.
- 9) Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setin F, Ballestar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10604-10609.
- 10) Gambone CJ, Hutcheson JM, Gabriel JL, Beard RL, Chandraratna R.A, Soprano KJ, Soprano D.R. Unique property of some synthetic retinoids: activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 334-342.
- 11) Grupe A, Germer S, Usuka J, Aud D, Belknap JK, Klein RF, Ahluwalia MK, Higuchi R, Peltz G. In silico mapping of complex disease-related traits in mice. *Science* 2001; 292: 1915-1918.
- 12) Harris MA, Clark J, Ireland A, Lomax J, Ashburner M, Foulger R, Eilbeck K, Lewis S, Marshall B, Mungall C, et al. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res* 2004; 32 Database issue, D258-261.
- 13) Kewley RJ, Whitelaw ML, Chapman-Smit, A. The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 189-204.
- 14) Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001; 27: 234-236.
- 15) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973-983.
- 16) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- 17) Martinez JM, Afshari CA, Bushel PR, Masuda A, Takahashi T, Walker NJ. Differential toxicogenomic responses to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in malignant and nonmalignant human airway epithelial cells. *Toxicol Sci* 2002; 69: 409-423.
- 18) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397.
- 19) Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem* 2004; 279: 23847-23850.
- 20) Niederreither K, Abu-Abed S, Schuhbaur B, Petkovich M, Chambon P, Dolle P. Genetic evidence that oxidative derivatives of retinoic acid are not involved in retinoid signaling during mouse development. *Nat Genet* 2002; 31: 84-88.
- 21) Powell JJ, Van de Water J, Gershwin ME. Evidence for the role of environmental agents in the initiation or progression of autoimmune conditions. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 667-672.
- 22) Sakai Y, Meno C, Fujii H, Nishino J, Shiratori H, Saijoh Y, Rossant J, Hamada H. The retinoic acid-inactivating enzyme CYP26 is essential for establishing an uneven distribution of retinoic acid along the anterior-posterior axis within the mouse embryo. *Genes Dev* 2001; 15: 213-225.
- 23) Snell G. Congenic resistant strains of mice. In: "Origins of inbred mice." H. Morse, ed, pp. 119-155. Academic Press, New York. 1978;
- 24) Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-346.
- 25) Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5293-5300.

Reprint request: David A. Schwartz, M.D. - Center of Genetics and Therapeutics National Jewish Health - 1400 Jackson Street - Smith Building, A648 - Denver, CO 80206 - E-mail: schwartzd@njc.org

G. Saretto, M. Salamana, L. Zerbi

Tavola rotonda "Linee Guida regionali nel settore della panificazione artigianale"

Unità Organizzativa Governo della Prevenzione, tutela sanitaria, piano sicurezza luoghi di lavoro e emergenze sanitarie - Direzione Generale Sanità - Regione Lombardia

Un saluto particolare della Direzione Generale Sanità - Unità Operativa Prevenzione al nostro ospite internazionale Prof. D. A. Schwartz del National Heart, Lung, Blood del Institute di Duram North Caroline, che ha portato un contributo sul tema dell'asma occupazionale concorrendo ad assicurare al nostro incontro un ottimo livello scientifico.

Il Convegno, secondo quanto voluto dagli organizzatori, integra gli aspetti di aggiornamento con quelli operativi, dedicati alla presentazione delle linee guida per la prevenzione dei rischi nel comparto della panificazione artigianale in Regione Lombardia, aggiornate e pubblicate in tempo record proprio per renderle disponibili per questo momento di confronto (Decreto n. 1083 del 27/09/2007 pubblicato sul BURL del 23/10/2007).

La Direzione Generale Sanità ringrazia tutti gli operatori che si sono presi in carico il compito di questa revisione rivisitando sotto il profilo tecnico le linee guida del 2002.

L'aggiornamento è stato realizzato grazie al concorso di funzionari e tecnici operanti in settori diversi della prevenzione e con la collaborazione di dirigenti delle Associazioni Regionali dei Panificatori.

Si è sviluppato un positivo confronto per la ricerca di soluzioni concrete di miglioramento: esperti della qualità del pane (tecnici e dirigenti dell'Associazione panificatori), esperti d'igiene degli alimenti, di igiene pubblica, di medicina del lavoro (tecnici della regione, delle ASL, di Enti sanitari e scientifici) e rappresentanti dei lavoratori (organizzazioni sindacali) hanno concorso alla individuazione dei problemi e alla definizione delle soluzioni adeguate.

Le ipotesi di lavoro sono state le seguenti:

1. ritenere che dalla collaborazione degli esperti di questi tre diversi settori fosse possibile arrivare ad una conoscenza corretta dei problemi ed alla condivisione di protocolli operativi;
2. definire buone prassi condivise da mettere a disposizione delle aziende;
3. trattare il tema della panificazione sotto tutti gli aspetti della prevenzione, chiedendo sull'argomento il confronto di tutte le discipline e servizi che fanno parte del Dipartimento di Prevenzione medico delle ASL.

La realizzazione di questo percorso attribuisce originalità e valore al prodotto ottenuto; un metodo coerente rispetto alle strategie che nel 2007 la Regione Lombardia ha

sviluppato in materia di prevenzione generale e nello specifico dei luoghi di lavoro.

Ci si riferisce alla l.r. 1/07 (competitività), alla l.r. 8/07 (semplificazione) ed alla successiva D.g.r. 30 maggio 2007, n. 8/4799.

Queste nuove normative regionali perseguono la semplificazione e la razionalizzazione delle procedure legislative d'avvio delle attività produttive, con sostituzione degli atti tradizionali d'autorizzazione amministrativa con denunce d'inizio attività e auto certificazioni d'avvenuta osservanza ai requisiti di legge.

Introducono così forme di autoregolazione laddove queste non risultano in contrasto con gli interessi pubblici primari, valorizzando quanto stabilito nella D.g.r. del 30 maggio n. 4799 "favorire la libera iniziativa economica secondo il principio che è legittimo non solo quello che è permesso, ma soprattutto quello che non è proibito".

Principi pienamente aderenti alle Direttive europee in materia di sicurezza del lavoro e degli alimenti, recepite in Italia negli anni novanta.

Con queste stesse logiche, per il prossimo triennio 2008 - 2010, la Regione Lombardia conta d'implementare un programma di miglioramento della sicurezza e della salute nei luoghi di lavoro con l'obiettivo strategico di conseguire una riduzione del 15% del tasso complessivo d'incidenza degli infortuni sul lavoro denunciati nel triennio.

In termini di copertura si pretende di eseguire il controllo in 47.000 aziende lombarde.

La strategia è quella dell'integrazione delle risorse necessarie alla realizzazione delle azioni definite, all'interno e all'esterno del Servizio Sanitario Regionale; si chiede d'incrementare il numero di aziende che si avvalgono di un Sistema di Gestione della Sicurezza (SGS) o che aderiscono a modelli di comportamento etico riconosciute dagli Enti bilaterali o dalle parti sociali.

Anche in questo le linee guida aggiornate per il comparto della panificazione rappresentano un positivo esempio, nella direzione sia dell'azione integrata, sia dell'individuazione di soluzioni concordate dall'organo di vigilanza e dalla parti sociali.

Peraltro le previsioni del Testo Unico sulla Sicurezza, in questo momento in discussione a livello nazionale, contengono definizioni innovative riferite alle "buone prassi" e "linee guida" totalmente aderenti all'esperienza che oggi si presenta (nel nuovo Testo si definiscono buone prassi le

“soluzioni organizzative o procedurali coerenti con la normativa vigente e con le norme di buona tecnica, adottate volontariamente e finalizzate a promuovere la salute e sicurezza sui luoghi di lavoro attraverso la riduzione dei rischi e il miglioramento delle condizioni di lavoro, elaborate e raccolte dalle regioni, ...e dagli organismi paritetici).

Le linee guida hanno alla base il corretto principio di coniugare la salute dell'operatore, l'igiene degli alimenti e la qualità del pane. La qualità, la sicurezza e la salubrità della produzione non può prescindere dalla genuinità delle materie prime e dalle corrette modalità di lavorazione. Si richiede un'attenzione sia alla salute dell'artigiano e dei suoi collaboratori nel momento produttivo, sia della salute dei clienti nel momento del consumo.

Il Decreto Legislativo 626/94 e 155/97 coniugano peraltro gli aspetti di sicurezza con quelli della qualità, affrontando l'igiene e la sicurezza con metodologie speculari, con un approccio per il quale le finalità dell'igiene degli alimenti e della qualità del prodotto trascina con sé le misure di sicurezza.

Le linee guida aggiornate sono composte dalle seguenti parti.

La parte I ha l'obiettivo di riportare una sintesi dei diversi rischi, d'individuare le criticità per l'igiene degli alimenti ed i fattori di rischio per gli infortuni in generale, e in particolare per gli apparati respiratorio e osteo-articolare.

Per ogni rischio figurano, in modo riassuntivo, i dati epidemiologici, i risultati d'indagini ambientali, i fattori ritenuti critici, le indicazioni per la valutazione dell'ambiente, le indicazioni d'intervento ambientale e sanitario.

Tra i rischi per i consumatori sono stati considerati quelli relativi all'inquinamento del prodotto da agenti di natura microbiologica (muffe, tossine, batteri), fisica (corpi estranei) e chimica (residui di pesticidi, di disinfettanti, di additivi). L'eventualità che negli impasti di panificazione finiscano corpi estranei di diversa natura deve essere sempre tenuta in considerazione.

Il rischio chimico influisce direttamente sugli aspetti nutrizionali e quindi di salute dei consumatori.

L'attenzione rivolta ad una produzione di qualità potrà garantire la riduzione di questo rischio, a partire da una scelta accurata e consapevole delle materie prime e da attenti criteri di produzione e di lavorazione dei prodotti.

A tal fine è stato introdotto il programma di autocontrollo, come insieme di procedure prestabilite dal responsabile dell'Azienda per individuare ogni fase della propria attività che potrebbe rivelarsi critica per la sicurezza igienica degli alimenti.

La parte II tratta delle buone prassi riferite all'igiene dei prodotti - Capitolo I - e al miglioramento delle condi-

zioni di sicurezza degli operatori - Capitolo II. Sono presentati alcuni protocolli per l'autocontrollo e le modalità per la loro implementazione.

Nella parte riferita alla corretta prassi igienica, per la salvaguardia degli aspetti attinenti l'igiene dei prodotti e le condizioni di sicurezza per la manodopera operante nel settore della panificazione artigianale sono stati considerati:

- struttura e locali;
 - attrezzature e impianti;
 - personale;
 - piani di sanificazione e disinfestazione.
- Tra i rischi per gli operatori sono stati considerati:
- rischio infortunistico, in particolare le cadute dovute al pavimento reso scivoloso dalla presenza di polvere di farina;
 - inalazione di farina;
 - movimentazione manuale dei carichi;
 - lavoro notturno;
 - rumore;
 - microclima;
 - movimenti ripetitivi.

Per le condizioni di sicurezza dei lavoratori sono state fornite procedure per implementare quanto previsto dal D.Lgs. 626/94:

- organizzazione e gestione della sicurezza;
- valutazione dei rischi;
- documento di valutazione dei rischi o autocertificazione;
- formazione e informazione;
- gestione delle emergenze;
- controllo e revisione del sistema.

Le parti III e IV presentano un protocollo per la Sorveglianza sanitaria degli operatori con riferimento ai rischi:

- agenti chimici (polvere di farina intesa come agente sensibilizzante);
- lavoro notturno (più di 3 ore tra le 22 e le 5, per almeno 80 giorni all'anno);
- movimentazione manuale dei carichi;
- rumore.

Anche in questo capitolo, a fronte del dato che il rischio più rilevante è rappresentato dalle patologie da sensibilizzazione, si propone un approccio innovativo, ispirato dal principio della personalizzazione della sorveglianza sanitaria.

In una logica di efficacia delle attività sanitarie, vengono così previsti esami specialistici e strumentali sulla base alle caratteristiche dell'individuo e vengono stabilite delle periodicità dei controlli anch'esse modulate e differenziate, sulla base della patologia riscontrata; s'introducono, infine, in alternativa alla visita medica, accertamenti medico strumentali più specifici e sensibili (monitoraggio ambientale e biologico periodico).