

RISCHIO AFLATOSSINE PER I LAVORATORI : una esperienza nei luoghi di lavoro

Dr. Fulvio Ferri - medico del lavoro - SPSAL , AUSL di Reggio Emilia

***Milano 18 settembre
Clinica del Lavoro***



www.snop.it

Hanno partecipato allo studio sull'esposizione ad Af. :

- Bedogni Lorena
- Capanni Sauro
- Crespi Enrica
- Ferdenzi Patrizia
- Magnani Massimo
- Olmi Milva
- Ombrini Giuseppe

del SPSAL AUSL RE



Giorgio Fedrizzi e Simonetta Menotta

dell' I.Z.S. , sede di BO

Si ringraziano per la collaborazione, inoltre :

- Gargano A., Gattei D., Magnani I., Mozzanica S., Infermieri del DSP, AUSL RE
- Collini Giorgia, Giorgi Rossi Paolo, Luberto Ferdinando, Mancuso Pamela
Servizio di Epidemiologia dell'AUSL di RE
- gli operatori di ARPA di RE,
- Carlo Brera e Barbara Desantis , Laboratorio MICOTOSSINE , I.S.S. , Roma

per il supporto e il confronto assicurato in varie fasi dell'indagine.₂

Bibliografia essenziale:



AA.VV. 1[^] Congresso Nazionale, **Le Micotossine nella Filiera Agroalimentare** Atti a cura di Marina Miraglia e Carlo Brera, ISS, Roma , 29-30 Novembre 2004

AA.VV. **Aflatossine: conoscenza e prevenzione** Regione Emilia Romagna: Ass.to Sanità, Servizio Veterinario e Igiene degli Alimenti, Servizio di Sanità Pubblica – 2015

Brera C., Caputi R., Miraglia M., Iavicoli I, Salerno A., Carelli G. **Exposure assessment to mycotoxins in workplaces: aflatoxins and ochratoxin A occurrence in airborne dusts and human sera** - Microchemical Journal 73 (2002) 167–173

G. Brochard, C. Le Bâcle **Mycotoxines en milieu du travail. II. Exposition, risques, prévention** in INRS, Documents pour le Médecin Du Travail, n[^] 121, 1[^] trim. 2010

Hayes RB, Van Nieuwenhuize JP e Al. **Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiologic study of mortality.** Food Chem Toxicol. 1984 ; 22 (1): 39-43

Hui-Chen Wu e al. **Aflatoxin B1 Exposure, Hepatitis B Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan** – Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(3); March 2009

Li-Yu.Wang, M. Hatch e Al. **Aflatoxin Exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan** Int J. Cancer: 67, 620-625 (1966)

J.H. Olsen, L. Dragsted and H. Autrup **Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark** Br. J. Cancer 1988, 58, 392-396

WHO, IARC **Aflatoxins, in Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene** Vol 82, IARC Press 2002, LYON France

Xiao-Yang He e al. **Efficient activation of aflatoxin B1 by cytochrome P450 2[^]13, an enzyme predominantly expressed in human respiratory tract** - Int. J. Cancer: 118, 2665-2671 , 2006

Cosa sono le aflatossine

Le aflatossine sono **micotossine**, rintracciabili su alcuni alimenti, prodotte principalmente da due specie di ***Aspergillus [flavus e parasiticus]***, un fungo che si trova, in particolare, nelle aree caratterizzate da un clima caldo e umido.

Importante anche l'A. ***australis*** (solo nell'emisfero australe).

Formano cristalli trasparenti o giallo pallidi .

Illuminate con raggi U.V. (360 nm) **emettono intensa fluorescenza:**

- **BLU** (aflatossine B1 e B2)
- **VERDE** o **VERDE-BLU** (aflatossine G1 e G2) (Green)
- **BLU-VIOLETTO** (aflatossina M1) (da Milk)



A.Flavus:

abbondante ai tropici nel S.E. asiatico. Presente anche nelle zone temperate , praticamente assente nelle aree “fredde” :

produce solo **Aflat. B1-B2** e talora un'altra micotossina (acido Ciclopiazonico, CPA)

A.Parasiticus:

meno rappresentato del *Flavus*, lo si trova nelle stesse aree.

Produce sia **Aflat. B1-B2** che **Aflat. G1-G2** e non produce CPA

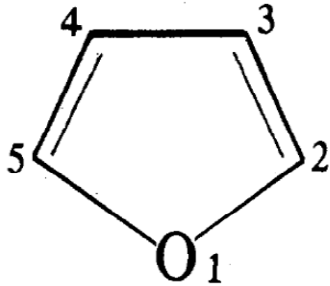
L'Aflatoss. M1 e' un derivato metabolico dell' **Aflat. B1** che troviamo nel latte (e derivati) degli animali nutriti con cibi inquinati da Aflatossina B1, nel siero e nelle urine

Qual'e' il problema?

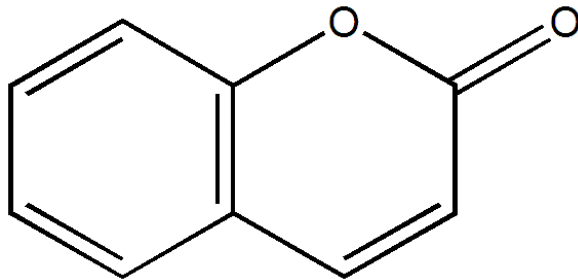
Alcune AFLATOSSINE

sono potenti cancerogeni

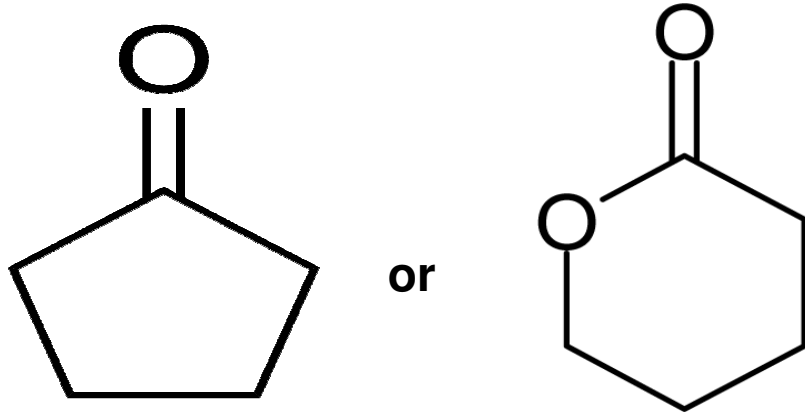
Caratteristiche strutturali delle AFLATOSSINE: molecole complesse composte da



Furano (x 2)



Gruppo cumarinico (x 1)

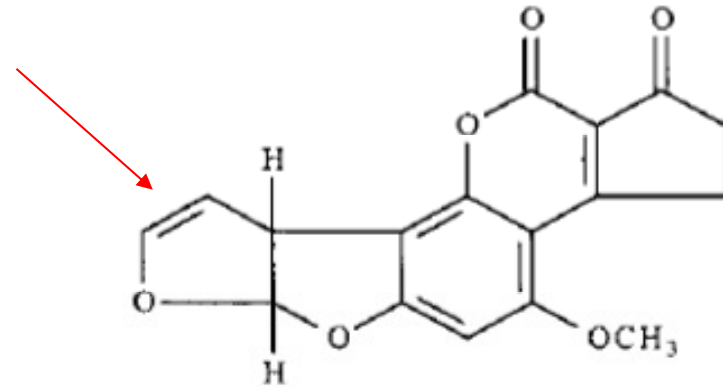


Ciclopentanone (x 1)

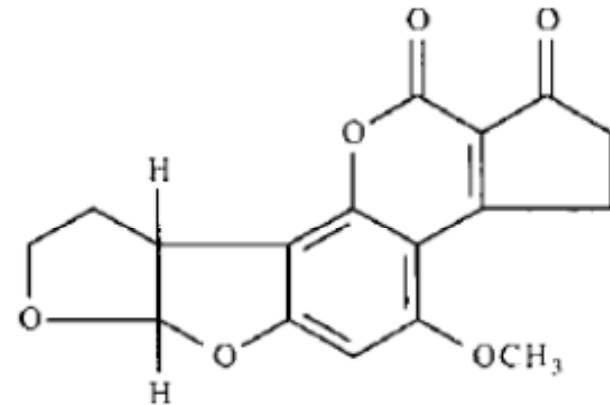
(o, in alternativa, delta-Lattone)(x 1)



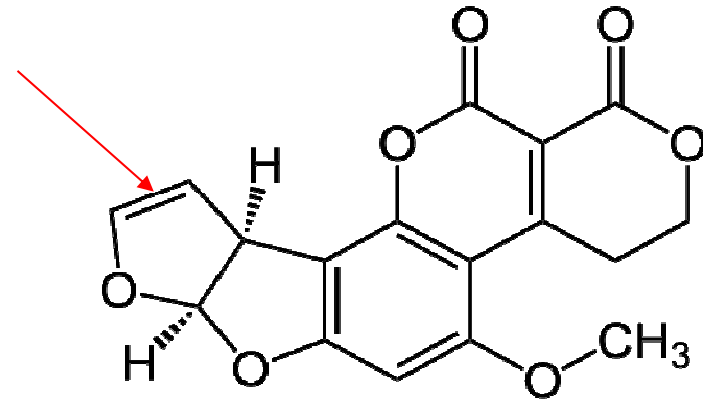
Aflatossina B1



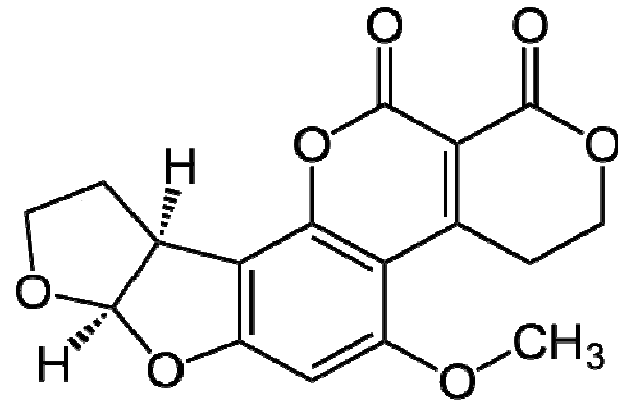
Aflatoossina B2



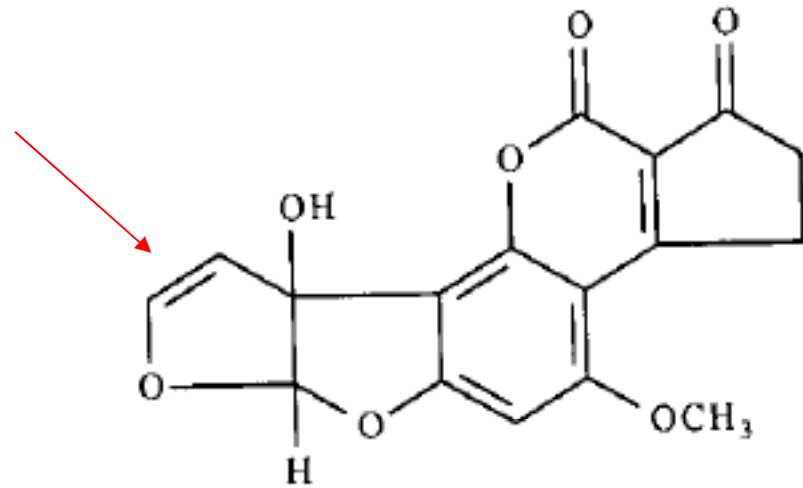
Aflatossina G1



Aflatossina G2



Aflatossina M1



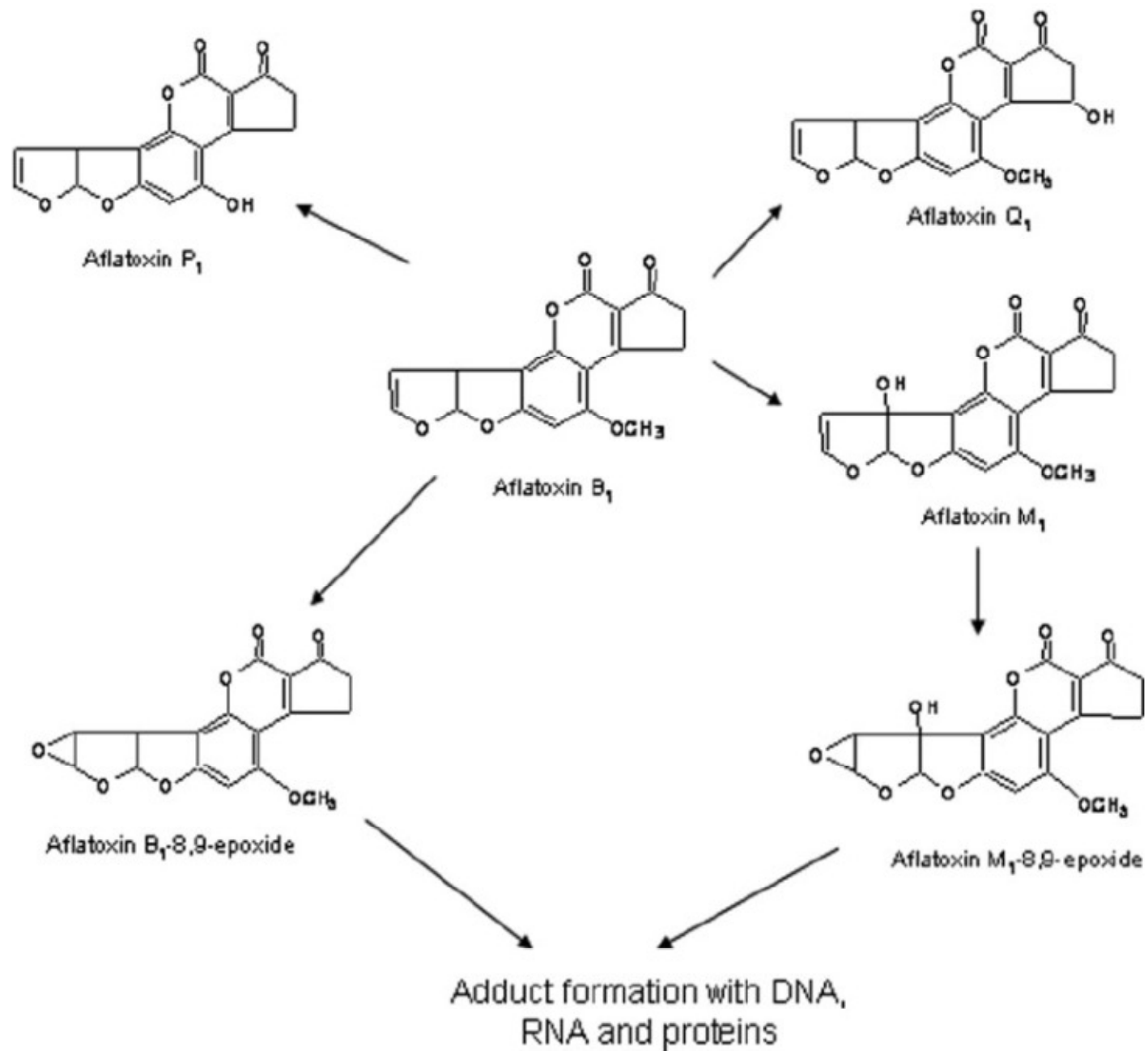


FIGURE 1 – Major metabolic pathways of CYP-catalyzed AFB₁ metabolism. While AFM₁ is a toxic metabolite, formation of AFQ₁ and AFP₁ is considered as detoxification. Both AFB₁ and AFM₁ can be metabolized to the proximate carcinogens, the 8,9-epoxides.



PRINCIPALI EFFETTI

[oltre a quello cancerogeno : **Epatocarcinoma (HCC) , Tumore Polmonare (?)]**

Sull'animale:

Immunosoppressione, tassi di crescita ridotti, riduzione della produzione di uova e di latte, anemia, ridotta produttività alimentare.

Animali piu' sensibili:

Pesci: trota iridea, salmone. Volatili: anatre, oche, tacchini , molto più resistenti le galline. Primati: Rhesus, african green. Roditori vari (tupaie)

Sull'Uomo :

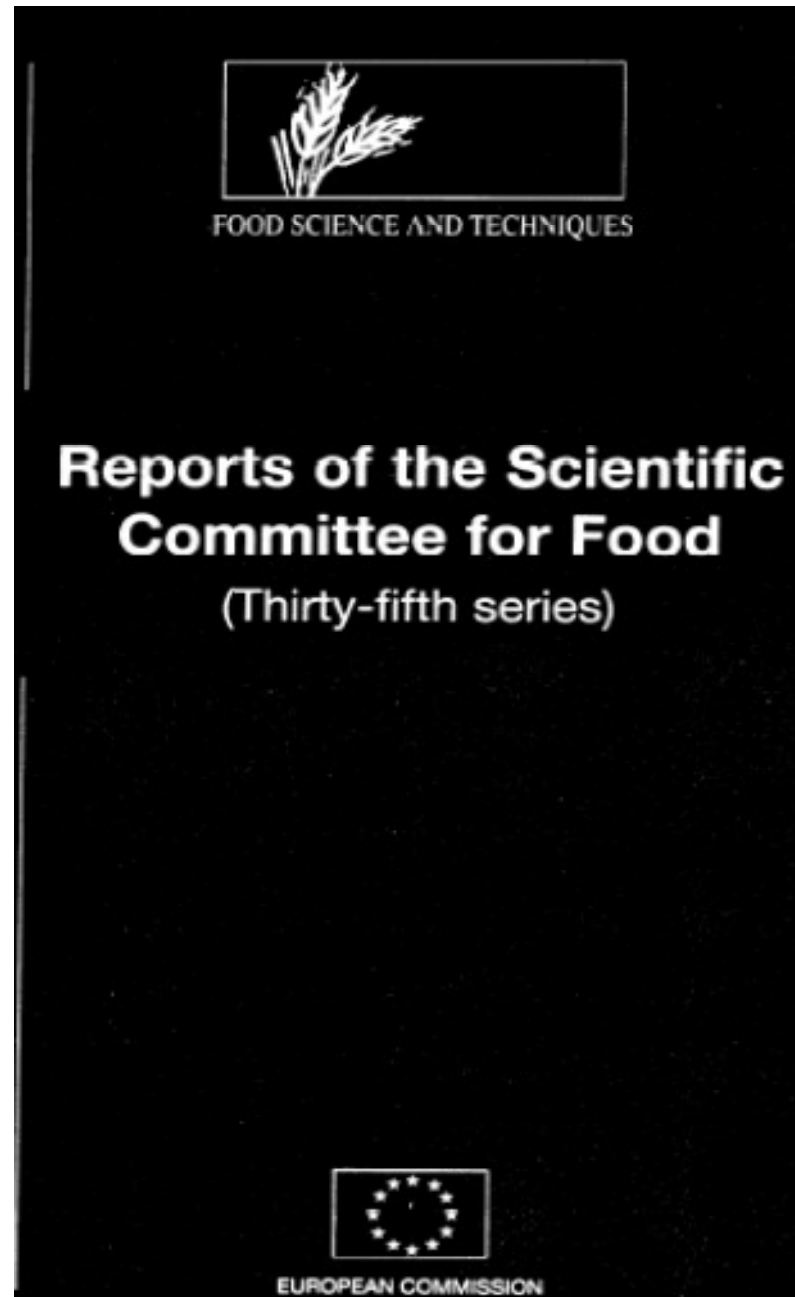
Effetti acuti : vomito , dolore addominale, edema polmonare, coma . convulsioni. Degenerazione grassa del fegato , del rene e del cuore.

QUALI EFFETTI DANNOSI SUI LAVORATORI ESPOSTI ?

Pochi dati certi:

- Nei Paesi Bassi (lavorazioni di Arachidi) : aumento mortalità per ca. vie respiratorie in gruppi di lavoratori esposti ad AFLATOSSINE vs. gruppo di non esposti (Hayes RB, 1984)
- In mangimifici di Danimarca, in addetti più anziani (> 10 aa.) : eccesso di tumori a fegato , vie biliari, ghiandole salivari e mediastino , rispetto a popolaz. generale (Olsen J.H. 1988)

**Directorate-General Industry
1996**



(Pagg. 45 e segg.)

“Aflatoxins are extremely potent carcinogens in animal experiments and they are potent in all animal species investigated, i.e. mice, rats, hamsters, fish, duck, tree shrews [tupaie] and monkeys, and in several organs, the liver being the primary target.

A linear dose-response relationship has been demonstrated for aflatoxin B1 in at least two animal species down to doses of less than 0.1 pg/kg b.w./day. Although aflatoxin G1 has been tested less extensively, it appeared to be toxicologically similar to aflatoxin B1. It is a slightly less potent liver carcinogen, with a comparable carcinogenic potency to aflatoxin B1, i.e. within a factor of 10. “

(Pagg. 45 e segg.)

“**Aflatoxins are genotoxic carcinogens.** For this type of carcinogen, it is generally felt that there is no threshold dose below which no tumour formation would occur. In other words, **only a zero level of exposure will result in no risk.**”

Several mathematical and biological models have been used by different organisations to approximate the risk of tumour formation at low levels of aflatoxin exposure, based on human and animal data primarily for aflatoxin B1. It should be noted that **the decision as to which risk level is judged to be acceptable or tolerable is socio-political** and goes beyond scientific assessment.”

**... DA CIO' DERIVANO LE VARIE LEGGI E
REGOLAMENTI PER LIMITARE IL CONTENUTO DI AFLA**

- NEGLI ALIMENTI PER ANIMALI E**
- PER USO ALIMENTARE UMANO**

IL QUADRO NORMATIVO (1)



Dir.2002/32/CE

relativa alle sostanze indesiderabili
nell'alimentazione degli animali

D.M 21.05.99

REGOLAMENTO INTERMINISTERIALE RECANTE NORME DI ATTUAZIONE
DELLA DIRETTIVA 1999/29/CE, RELATIVA ALLE SOSTANZE ED AI PRODOTTI
INDESIDERABILI NELL'ALIMENTAZIONE DEGLI ANIMALI.

Matrice	Limite mg/kg ml/l (ppm)	Limite microg/kg (ppb)	Limite nanog/kg (ppt)	Riferimenti normativi
Mangimi completi per bovini ovini e caprini	0,05	50	50.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Mangimi completi per animali da latte	0,005	5	5.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Mangimi completi per vitelli, agnelli capretti	0,01	10	10.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Mangimi completi per suini e pollame (salvo animali giovani)	0,02	20	20.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Altri Mangimi completi	0,01	10	10.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Mangimi complementari per bovini, ovini e caprini (tranne animali da latte, vitelli, agnelli e capretti)	0,05	50	50.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Mangimi complementari per suini e pollame (salvo animali giovani)	0,03	30	30.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Altri Mangimi complementari	0,005	5	5.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Arachidi, copra palmisti semi di cotone, babassu granturco e derivati	0,02	20	20.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Materie prime (altre)	0,05	50	50.000	D.M 21.05.99 Dir.2002/32/CE
Latte (Aflatossina M1)	0,00005	0,05	50	Reg.466/2001/C E
Alimenti per l'infanzia (Aflatossina M1)	0,00001	0,01	10	Circ.Min.San n° 10 del 9/6/99




In base al **Regolamento CE n° 1881/2006**,
dove si cercano le Aflatossine ?

Aflatossine (B1 e totali) : sono ricercate x legge in

- . Mais e derivati
- . Cereali e derivati
- . Arachidi
- . Frutta secca (pistacchi, fichi secchi, datteri,)
- . Spezie (peperonc.rosso, pepe Caienna, paprica, pepe nero e bianco, noce moscata, zenzero, curcuma , ...)

L'Aflatossina M1 si cerca

- . nel latte e derivati

	PRODOTTO ALIMENTARE			
2.1	Aflatossine	LIMITI PER AFLATOSSINE (tenori massimi in µg/kg)		
		B1	TOTALI B1, B2, G1, G2	M1
2.1.1	ARACHIDI (da cernita , trattamento,)	8,0	15,0	
2.1.2	FRUTTA a GUSCIO (da cernita , trattamento,)	5,0	10,0	
2.1.3	ARACHIDI e FRUTTA a GUSCIO (x aliment. Umana)	2,0	4,0	
2.1.4	FRUTTA SECCA (fichi, prugne, datteri, ecc) da cernita, trattamento, ..	5,0	10,0	
2.1.5	FRUTTA SECCA E DERIVATI per consumo umano	2,0	4,0	
2.1.6	TUTTI I CEREALI E DERIVATI eccetto i successivi	2,0	4,0	
2.1.7	GRANOTURCO (da cernita , trattamento,)	5,0	10,0	
2.1.8	LATTE CRUDO			0,05
2.1.9	Capsicum, Pepe, Noce Moscata, zenzero, curcuma	5,0	10,0	
2.1.10	ALIMENTI PER LATTANTI E BAMBINI E DIETETICI CON LATTE	0,1		0,025

Regol.CE 1881/2006. Autocontrolli obbligatori per i produttori

QUINDI, ANCHE PER LA COMMISSIONE EUROPEA, LE AFLATOSSINE SONO **CANCEROGENI POTENTI**. INOLTRE SONO **GENOTOSSICHE, TERATOGENE**. MA

Solo se le si considera nell' ambito alimentare !!!! ●

Le norme europee che le considerano tali, cioè, valgono solo nell'ambito della tutela dei **consumatori di alimenti** (umani o da allevamento, che siano)

!!!! Non c'è alcuna norma di prevenzione **specificata** che tuteli i lavoratori esposti:

le Aflatossine **NON** sono comprese nella lista europea dei cancerogeni professionali !!!!

.... EPPURE

Le Aflatossine si assorbono benissimo anche per via respiratoria (non solo per via digerente!) :

L' assorbimento per via respiratoria, anzi, e' piu' rapido che per via digerente:

infatti

-il 2% della Q. di AFB1 instillata in trachea si trova legata al DNA delle cellule epatiche dopo 30'

- i polmoni sono (solo) il secondo organo in ordine di importanza, dopo il fegato, ad accumulare AFB1 **dopo instillazione endotracheale**

-Il livello massimo nel sangue di AFB1 si riscontra **dopo 1 ora** quando e' instillata per via intratracheale e **dopo 3 ore** per somministrazione per via orale

- l'emivita plasmatica dell'AFB1 e' di **87,5 ore** dopo una somministrazione per via endotracheale e di **91,8 ore** dopo una sommin. X OS.



Gli unici riferimenti “normativi” che richiamano un rischio professionale dei lavoratori esposti ad aflatossine sono i seguenti:

Carcinoma epatocellulare :

Patologia tabellata come Mal. Prof.le!

dal giugno 2014, il Decreto Min.Lav. 10.06.14 ha inserito l'EPATOCARCINOMA come Malattia Professionale, con obbligo di denuncia (art. 139 DPR 1124/'65), in caso di precedente esposizione professionale ad Aflatossina B1

(codice I.6.45 – C22.0)

Un richiamo all'uso dei DPI tra i lavoratori addetti ai trattamenti del mais contaminato e' presente nella Circolare Min. Salute del 16.1.'13 (*“Procedure operative straordinarie per la prevenzione e la gestione del rischio da contaminazione da aflatossine “*)

Quali comparti / lavorazioni interessati?

Soprattutto comparto agroalimentare, ma non solo:

Raccolta (mais,)

Carico e scarico (porti, autotrasportatori, ...)

Deposito / insilamento

Trattamenti meccanici

Essiccazione

Produzione mangimi

Distribuzione agli animali da allevamento

Seconda Lavorazione delle M.P.

.....

Laboratori analisi

Produzione di BIOGAS

Incenerimento

DEPOSITO ORIZZONTALE DEL MAIS SELEZIONATO



Parte scartata del mais dopo selezione



**POLVERE DEPOSITATA SU IMPIANTI O
SUL PAVIMENTO**

(mangimificio)



PULIZIE CARENTI O ASSENTI





**MODALITA' INCONGRUE DI
PULIZIA , IN MANGIMIFICIO**



BUCA DI SCARICO





Vaglio vibrante: dispersione e accumuli di polvere



Pulizia buca di scarico



CARICO ALLA RINFUSA

**CARICO ALLA
RINFUSA**



In ESSICCATOIO:

**Macinazione di mais inquinato e
carico su carro (x conferimento
ad az. Produz. BIOGAS)**



06/18/2013 10:20

**In ESSICCATOIO: Macinazione di mais inquinato e carico su carro
(x conferimento ad az. Produz. BIOGAS) : particolare**



In ESSICCATOIO

**Macinazione di mais inquinato (x conferimento ad az. Produz. BIOGAS) :
carico mais macinato su carro**



LE NOSTRE INDAGINI (AUSL RE + IZS BO) :

UN APPROCCIO PROGRESSIVO

Prima : il problema POLVERE

- **Concentrazione delle polveri aerodisperse (da cereali e da farine) e livelli di esposizione personale alle stesse Valutaz. Ex UNI EN 689 1997**

Poi : ci sono AFLATOSSINE ?

- **Contenuto di Aflatossine nelle materie prime in ingresso (dati aziendali)**
- **Contenuto di Aflatossine nelle polveri depositate sugli impianti o a terra**
- **Inquinamento da Aflatossine aerodisperse**
- **Esposizione personale ad aflatossine (su polveri totali)**

.... INOLTRE in collaborazione con

- I.S.S. (dr. C.Brera e Coll.),

- Equipe del Serv. Di Epidemiologia dell'AUSL di RE

. **Analisi della concentrazione serica ed urinaria di AF. M1 e altre, su campioni di inizio e fine settimana, in un gruppo di lavoratori (maschi) professionalmente esposti e in un gruppo di controllo NON professionalmente esposto**

. **Raccolta delle informazioni sull'eventuale assunzione di cibi "a rischio" (potenzialmente contaminati) negli ultimi 4 giorni prima dei prelievi , in entrambi i gruppi .**

ANALISI DEI DATI BIOLOGICI e CONFRONTO DEI RISULTATI *inter e intra* gruppi sia in rapporto all'esposizione professionale che in relazione all'assunzione di cibi a rischio .

Di questi risultati

.parleremo un'altra volta .

Valori Limite di Esposizione Professionale a polveri di origine vegetale proposti da alcuni Enti / Organizzazioni (mg/m³)

ENTE	Polvere inerte	Polvere di cereali	Farine	anno
HSE (GB)		10	10	2004
CTN CNAMTS (Fr)		5		2004
SCOEL (EU)			1 (**)	2008
ACGIH (USA)	10	4	0,5 (*)	2013
SUVA (CH)		(S) (per polveri di cereali: frumento, segale,...)	1 (raccomandato per frumento e segale)	2014

(S): fattore sensibilizzante: impossibile stabilire un NOAEL (No Observable Adverse Effect Level)

(*): Documentation ACGIH 2014

(**): Raccomandazione SCOEL/SUM/123, Dicembre 2008

SCOEL: Scientific Committee on Occupational Exposure Level, EU

HSE: Health and Safety Executive, Gran Bretagna

SUVA: Schweizerische Unfallversicherungsanstalt [Istituto Nazionale Svizzero di Assicurazione contro gli Infortuni] , Svizzera

CTN CNAMTS: Comité Technique National - Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Francia

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, USA

Dati di polverosità ambientale

Tipo Aziende	Aree / reparti	N [^] campioni Polverosità (media o range valori medi)	N [^] campioni. Esposizione personale media (o range)
Mangimificio n [^] 45 lav. exp	Rep. Vari Prod.ne	N [^] 36 1,1 – 4,1 mg/m ³	N [^] 18 1,6 – 7,3 mg/m ³
	Scarico M.P.	N [^] 16 2,4 - 6,9 mg/m ³	N [^] 7 9.4 mg/m ³ (1,3 – 25,6)
Essicc. / cernita n [^] 3 lav. exp	Zona Cernita	N [^] 11 6,6 mg/m ³ (1,4 – 14,5)	(3 filtri accorpati) 1,8 mg/m ³ (pala meccanica)

Dati di inquinamento / esposizione ad AFLATOSSINE

Tipo Aziende	Range delle Conc.ni di AF.B1 e AF.TOT. (B1, B2, G1, G2) in polvere depositata (in PPB: range)	Aree / reparti	Inquin.to amb.le da AFLA B1 e TOT.li aerodisperse (pg / m ³)	<u>Esposizione personale ad AFLA B1 e Totali</u> (pg / m ³)
Mangimificio n [^] 45 lav. exp	AF.B1: n.r. – 18,1 AF.TOT. : n.r. – 19,1	Rep. Vari Prod.ne	AF.B1: 4,8 (*) AF. Totali : 6,1	AF.B1: 16,4 (\$) AF. Totali : (16,4)
		Scarico MP	AF.B1 : 27,0 (**) AF. Totali : 38,3	AF.B1 : 51,5 (\$\$) AF. Totali : 91,5
Essicc. / cernita n [^] 3 lav. exp	AF.B1: n.r. – 171,3 AF.TOT. : n.r. – 195,6	Zona Cernita	AF.B1 : 88 - 1505 (in 4 postaz.ni diverse) AF. Tot.: 88 – 1679	Uso di pala meccanica : n.r.

Su polvere di (*) 14 filtri aggregati (**) 6 filtri aggregati (\$) 18 filtri aggregati (\$\$) 7 filtri aggregati

ALCUNE DOMANDE ESSENZIALI :

QUANTE SONO LE AZIENDE POTENZIALMENTE INTERESSATE ?

QUANTI SONO I LAVORATORI POTENZIALMENTE ESPOSTI ?

..... E A QUALI LIVELLI DI ESPOSIZIONE ?

**Aziende industriali e lavoratori
potenzialmente a rischio AFLATOSSINE** (Flussi INAIL 2013)

Aziende 19.892 Occupati : 122.848

(Flussi INAIL 2013)

Gruppi ATECO considerati : 66 (solo industriali) (Flussi INAIL 2013)

NON COMPRESI LE AZIENDE AGRICOLE

Sintesi dei livelli di inquinamento da AFLA aerodisperse in ambienti di lavoro (in ng/m³) : ricognizione da 22 diversi studi internazionali

Tratto da “Aflatossine: conoscenza e prevenzione” Reg. E.R. , 2015, con integrazioni)

COMPARTI PRODUTTIVI
Agricoltura cerealicola (*) (<i>sprtt mais</i>) (6 studi 31 dati)
Mangimifici (5 studi 14 dati)
Lavorazione Arachidi (4 studi 15 dati)
Caffè, cacao e spezie (2 studi 6 dati)
Lavorazione / Macinazione Riso o Mais (2 studi 8 dati)
Allevamenti (Suini e Avicoli) (2 studi 5 dati)
Rifiuti (1 studio 12 dati)

AFLA-TOSSINE	AFLATOSSINE aerodisperse MEDIANE <u>valori minimi</u> (ng/ m ³)	AFLATOSSINE aerodisperse MEDIANE <u>VALORI MASSIMI</u> (ng/ m ³)
B1 – B2	nd – 64,5	0,40 - 421
TOTALI	nd – 8	1,55 - 1680

(*) Raccolta, Carico, Scarico, Stoccaggio, Pulizia ambienti di stoccaggio, Essiccatoi, Contenitori vari , ...

CHE FARE

(per tutelare la salute dei lavoratori) ?

A) Informazione dei lavoratori (non “eventuale” : obbligatoria !!):

se anche le A. non sono nella lista dei Cancerogeni professionali ,
sono *comunque* Cancerogeni , riconosciuti tali dalla scienza e da
altre leggi:

da cio' obbligo di

- VALUTAZIONE del RISCHIO (ex DL. 81/'08) e di

- INFORMAZIONE per i lavoratori
(v. codice ICOH x Medico Competente

CHE FARE

(segue 2)

(per tutelare la salute dei lavoratori) ?

B) Applicazione delle buone prassi di prevenzione per

- evitare / limitare la contaminazione di prodotti
- risanare i prodotti contaminati (cernita efficace)
- limitare la dispersione / inquinamento da polveri contaminate (aspirazione e ventilazione degli amb. di lavoro)
- proteggere al meglio ogni individuo esposto (DPI)

C) MISURARE per valutare

- il rischio residuo e/o
- l'efficacia delle misure adottate

D) Sorveglianza sanitaria specifica (!?) :

eventuale monitoraggio biologico (?) con associata valutazione delle abitudini alimentari individuali

E) Obbligo di denuncia (ex art 139 , DPR 1124/'65) ,

in caso di epatocarcinoma, in esposto (attuale o ex esposto) , come da Decreto Min.Lav. 10.06.14 .

**.... e, naturalmente, una adeguata integrazione
alla normativa attuale**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE