

Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale

LINEE GUIDA

per la sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti ad irritanti e tossici per l'apparato respiratorio

P. Maestrelli (*coordinatore*)

P. Boschetto, P. Carta, M. Corradi, R. De Zotti, L. Di Lorenzo, M. Ferrari, G. Guarnieri, M. Imbriani, A. Innocenti, C. Mapp, N. Murgia, G. Muzi, L. Patrini, A. Quercia, L. Riboldi, C. Romano, L. Soleo

Parole chiave: valutazione del rischio, rinite, sinusite, laringite, disfunzione delle corde vocali, tracheobronchite, polmonite chimica, edema polmonare, tosse, broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, bronchite cronica, bronchiolite, enfisema polmonare, sindrome da polveri organiche, questionari, spirometria, broncoostruzione, iperresponsività bronchiale, diffusione polmonare, diagnostica per immagini, giudizio di idoneità, malattie professionali, respiratori a filtro, disassuefazione al fumo.

Data prossima revisione

Dicembre 2011

INDICE

1. Razionale e definizione dell'argomento	pag 3
2. Glossario	pag 5
3. Valutazione del rischio	pag 10
4. Meccanismi fisiopatologici	pag 30
5. Evidenze patologiche	pag 38
6. Sorveglianza sanitaria	
- aspetti generali	pag 68
- questionari e scale di valutazione	pag 71
- esami di funzionalità respiratoria	pag 78
7. Protocolli di sorveglianza sanitaria	pag 110
8. Giudizio di idoneità	pag 121
9. Aspetti medico-legali	pag 128
10. Misure di protezione individuale	pag 143
11. Informazione, formazione e promozione salute	pag 150
12. Ricerca	pag 153
Appendice I– Elenco di irritanti e tossici	elettronica
Appendice II – Valori teorici per la spirometria	pag 156
Appendice III– Esami strumentali integrativi	pag 157

1. RAZIONALE E DEFINIZIONE DELL'ARGOMENTO.

L'esposizione professionale è in grado di provocare gran parte dei quadri nosologici che caratterizzano le malattie dell'apparato respiratorio. Patologie respiratorie acute come la bronchite o l'edema polmonare possono conseguire all'inalazione di elevate concentrazioni di sostanze irritanti come il cloro, l'ammoniaca, i fumi di incendi. Lavorazioni comportanti l'esposizione a rischio biologico possono essere responsabili di infezioni polmonari come la tubercolosi in operatori sanitari o le polmoniti virali (SARS in operatori sanitari, influenza aviaria in lavoratori avicoli e veterinari), o infezioni batteriche (legionellosi negli uffici), o fungine (aspergillosi in mugnai). Più frequentemente, fattori di rischio professionali sono in grado di determinare patologie respiratorie croniche. Alcune di queste come le pneumoconiosi, l'alveolite allergica estrinseca e il mesotelioma sono malattie esclusivamente, o prevalentemente, di origine professionale. In altre ad eziologia multifattoriale, spesso non professionale, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma bronchiale, la bronchiolite obliterante e il cancro polmonare, la frazione eziologica occupazionale può essere più o meno rilevante.

Alcune di queste malattie hanno un'elevata frequenza nella popolazione. Infatti, è stato rilevato che la prevalenza dell'asma bronchiale nei soggetti in età lavorativa (25-64 anni) in Italia sia 5-7% (1) e che il 4-6% degli adulti europei soffra di BPCO clinicamente rilevante (2).

Da fonti EUROSTAT, comprendenti dati forniti da 12 Stati membri dell'Unione Europea U.E., nell'ultimo anno di rilevazione, il 2005, le malattie professionali riconosciute nella U.E. sono poco più di 90.000 (3). Il gruppo di malattie più consistente (oltre il 70%) è quello da agenti fisici, come l'ipoacusia da rumore; seguono le malattie respiratorie, con circa il 19% dei casi, e quelle cutanee (6.6%). In Italia, su un totale di 24673 malattie professionali denunciate all'INAIL nel 2006 circa il 13% è costituito da malattie respiratorie, tra cui 111 casi di asma bronchiale, 7 alveoliti allergiche, 407 casi di pneumoconiosi, 4 casi di bissinosi, 55 casi di bronchite cronica, 21 casi di neoplasie da polveri di legno, 1259 casi di patologie amianto-correlate e ben 1450 casi di malattie respiratorie non incluse nella tabella delle malattie professionali (3). Se si considera che la proporzione di casi di asma e di BPCO nel cui sviluppo l'esposizione professionale ha un ruolo causale è stata stimata attorno al 15% (4), si nota come il numero di malattie respiratorie professionali che risultano dalle statistiche europee e italiane risulti inferiore all'atteso. D'altra parte è noto che le malattie professionali o correlate con il lavoro sono largamente sottostimate, come emerge da recenti revisioni della letteratura anche nel nostro Paese (5).

Nella valutazione individuale esistono spesso difficoltà nell'accertare il ruolo causale dell'esposizione professionale. Le caratteristiche cliniche, funzionali e anatomopatologiche di molte malattie respiratorie professionali non hanno alcun carattere peculiare che ne favorisca l'identificazione eziologica. La maggior parte di queste malattie ha spesso una eziologia multi-fattoriale, per cui non è agevole discriminare il ruolo dell'esposizione lavorativa rispetto a fattori comuni, come il fumo, l'inquinamento atmosferico o l'atopia. Va considerato, inoltre, che alcune di queste patologie hanno lunga latenza e possono manifestarsi in individui relativamente anziani esposti precedentemente in ambienti con fattori di rischio rilevanti per l'apparato respiratorio (6-7).

Queste LG prendono in considerazione le patologie delle vie aeree nel loro complesso, che possono essere interessate dall'azione di irritanti e tossici inalabili, incluse quindi le prime vie aeree, al fine di fornire un inquadramento generale, pur non entrando in dettagli ultraspecialistici. Altresì, non vengono trattate in modo sistematico le pneumoconiosi; tuttavia sono descritte entità nosologiche correlate all'esposizione a polveri minerali (come la bronchite cronica o la BPCO), od a gas e fumi (come "il Polmone del saldatore"). Sono invece escluse le patologie allergiche e da ipersensibilità, le

pneumopatie da metalli duri, berilliosi, l'alveolite allergica estrinseca (AAE) e l'asma bronchiale già trattate in altre LG. Viene considerata tuttavia l'asma da agenti irritanti ed l'asma esacerbato dal lavoro.

Lo scopo delle LG è quello di fornire al medico competente evidenze scientifiche e indicazioni aggiornate per valutare il rischio da inalazione di irritanti e tossici per l'apparato respiratorio e predisporre adeguate misure di prevenzione e di controllo sanitario e per favorire l'emersione di patologie professionali respiratorie. Verranno evidenziati elementi utili all'attuazione della sorveglianza sanitaria e alla formulazione di giudizi di idoneità specifica al lavoro partendo da una corretta diagnosi di malattia che deve considerare sia fattori eziopatogenetici professionali che, molto frequentemente, extra-professionali.

Le indicazioni che vengono formulate derivano dalla revisione della letteratura scientifica fino al 2008, dal recepimento di raccomandazioni contenute in documenti di consenso internazionali, dalla applicazione dei comportamenti raccomandati in altre linee guida della SIMLII, in particolare quelle sulla Valutazione del Rischio e la Sorveglianza Sanitaria, e dalle prescrizioni di legge. Le fonti di riferimento sono riportate in dettaglio nel testo dei singoli capitoli. Il metodo per formulare le indicazioni si è basato sulla migliore evidenza disponibile secondo il consenso del gruppo di lavoro SIMLII.

Bibliografia

1. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:1034-42.
2. goldbpco.it
3. www.inail.it
4. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 787-97.
5. Porru S, Muzi G, Alessio L. Le malattie da lavoro perdute. *G Ital Med Lav Erg* 2008; 30: 1, Suppl, 49-55.
6. Kajekar R. Environmental factors and development outcomes in the lung. *Pharmacol Ther* 2007;114:129-45.
7. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.

2. GLOSSARIO

Definizioni di irritanti e tossici per l'apparato respiratorio

Esistono vari criteri per definire e classificare gli agenti tossici e irritanti, correlati ad interessi e ad esigenze-specifiche.

La definizione di agente tossico come 'sostanza che per le sue proprietà chimico-fisiche è capace di alterare più o meno gravemente la struttura anatomica o l'attività funzionale degli elementi cellulari viventi di un organismo animale, col quale viene a contatto' è poco utile dal punto di vista operativo perchè il concetto di tossico non può essere separato da quello di dose. In natura, infatti, praticamente tutte le sostanze possono provocare un danno su un organismo vivente, quello che permette di identificare una sostanza come tossica è la dose a cui provoca effetti dannosi (1). Uno di questi effetti è l'irritazione, cioè la reazione infiammatoria locale indotta dal contatto (immediato, ripetuto o prolungato) di una sostanza con un tessuto vivente.

Per le finalità della presente LG vengono adottate le definizioni dell'International Labour Organization (ILO)(2):

Irritanti respiratori: sostanze che causano infiammazione non-specifica (cioè al di sopra di un certo livello di esposizione virtualmente tutte le persone sono interessate) delle vie aeree in seguito ad inalazione.

Tossici inalatori: sostanze che possono causare un danno al parenchima polmonare.

Molti tossici inalatori sono anche irritanti respiratori e molti irritanti respiratori se inalati in quantità sufficienti sono anche tossici per il parenchima. Tuttavia alcuni agenti chimici che causano danno parenchimale possiedono solo lievi proprietà irritanti.

Nomenclatura degli agenti aerodispersi

Gas	elemento monoatomico (Argon), biatomico (Cl_2), triatomico (O_3) o composto chimico (CO) disperso in un mezzo (aria ambiente) con lo stesso stato fisico
Aerosol	Sistema colloidale in cui le particelle liquide o solide sono sospese in un gas
Vapori	Stato fisico di un liquido vaporizzato ad una temperatura inferiore alla propria temperatura critica
Nebbie	Sospensione di minute particelle liquide disperse nell'aria
Fibre	Particelle presenti in aria nelle quali il rapporto fra lunghezza e diametro medio (larghezza) è superiore a 3:1.
Polveri	Nome generico attribuito alla materia suddivisa in piccolissime particelle di diametro compreso indicativamente fra 0,25 e 500 μm
Fumi	Dispersione colloidale di particelle solide in un gas con dimensioni inferiori ad 1 μm , formate in genere dalla condensazione di prodotti della combustione

Polveri: nomenclatura e classificazione granulometrica (diametro aerodinamico equivalente, d_{ae})(*)

Polveri atmosferiche (adottata da Agenzia Regionale Prevenzione e Protezione Ambientale, ARPA):

- Polveri Totali Sospese (PTS)
- Polveri inalabili (PM_{10}), $d_{ae} < 10 \mu m$
- Polveri fini ($PM_{2.5}$), $d_{ae} < 2.5 \mu m$
- Polveri ultrafini o nanoparticelle, ($PM_{0.1}$), $d_{ae} < 0.1 \mu m$

Classificazione delle polveri dell'American Conference Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

- Frazione inalabile, 50% delle particelle con $d_{ae} < 100 \mu m$ (range 0-100)
- Frazione toracica, 50% delle particelle con $d_{ae} < 10 \mu m$ (range 0-25)
- Frazione respirabile, 50% delle particelle con $d_{ae} < 4 \mu m$ (range 0-10)

(*) Diametro aerodinamico equivalente = diametro di una particella sferica, di densità unitaria, che ha lo stesso comportamento aerodinamico della particella in esame.

Pressioni

PB: pressione barometrica (mmHg, KPa)

PH₂O: pressione parziale del vapore acqueo

ATPS: pressione barometrica e temperatura ambiente, in condizioni di saturazione con vapore acqueo

BTPS: pressione barometrica e temperatura corporea, in condizioni di saturazione con vapore acqueo

Spirometria – Volumi e Capacità Polmonari (in litri o millilitri)

VC - Volume Corrente: volume d'aria inspirato ed espirato nel corso della respirazione di riposo

VRI - Volume di Riserva Inspiratoria: massimo volume d'aria che può essere inspirato a partire dal livello di fine inspirazione di riposo

VRE - Volume di Riserva Espiratoria: massimo volume d'aria che può essere espirato a partire dal livello di fine espirazione di riposo

CI - Capacità Inspiratoria: massima quantità d'aria che può essere inspirato a partire dal livello di fine espirazione di riposo

CV (CVL) - Capacità Vitale (Capacità Vitale Lenta): massima quantità d'aria che può essere mobilizzata nel corso di un ciclo respiratorio massimale

CVF – Capacità Vitale Forzata: massima quantità d'aria che può essere espirata con una manovra forzata a partire dal livello di massima inspirazione

VEMS – Volume Espiratorio Massimo al Secondo: massima quantità d'aria che può essere espirata nel primo secondo con una manovra forzata a partire dal livello di massima inspirazione

Rapporto VEMS/CV % (Indice di Tiffeneau): percentuale della Capacità Vitale che può essere espirata nel primo secondo con una manovra forzata

Rapporto VEMS/CVF % : percentuale della Capacità Vitale Forzata che può essere espirata nel primo secondo con una manovra forzata

CFR – Capacità Funzionale Residua: volume d'aria contenuto nei polmoni a fine espirazione di riposo

VR – Volume Residuo: volume d'aria contenuto nei polmoni a fine espirazione massimale (VR = CFR-VRE)

CPT – Capacità Polmonare Totale: massima quantità d'aria che può essere contenuta nei polmoni alla fine di una inspirazione massimale (CPT = CV+VR)

Rapporto VR/CPT % (Indice di Motley): percentuale della Capacità Polmonare Totale rappresentata da Volume Residuo

MVV – Massima Ventilazione Volontaria: massima quantità d'aria mobilizzabile al minuto (litri/minuto) determinata tramite misura spirometria diretta protratta per 10-15 secondi

MVI – Massima Ventilazione Indiretta: massima quantità d'aria potenzialmente mobilizzabile al minuto (litri/minuto) determinata moltiplicando il valore del VEMS per 35

Curva Flusso-Volume (in litri per secondo-lps)

PEF – Picco di Flusso Espiratorio: flusso massimo espiratorio ottenuto con un'espirazione forzata a partire dal livello di massima inspirazione (lps)

FMEF (FEF₂₅₋₇₅) – Flusso Medio Espiratorio Forzato: flusso espiratorio medio misurato tra il 25% e il 75% della Capacità Vitale Forzata (lps)

FEF_{25%CVF}: flusso espiratorio massimo misurato al 25% della Capacità Vitale Forzata (lps)

FEF_{50%CVF}: flusso espiratorio massimo misurato al 50% della Capacità Vitale Forzata (lps)

FEF_{75%CVF}: flusso espiratorio massimo misurato al 75% della Capacità Vitale Forzata

Transfer del CO

T_LCO (D_LCO) : Capacità di diffusione del monossido di carbonio (ml/min/mmHg)

T_LCO_{RS} (D_LCO_{RS}) : Capacità di diffusione del monossido di carbonio con il metodo del respiro singolo a livello di massima inspirazione (ml/min/mmHg)

T_LCO/VA : Capacità di diffusione del monossido di carbonio per unità di Volume Alveolare a livello di massima inspirazione (ml/min/mmHg/litro)

Misure Pletismografiche

VGT – Volume Gassoso Toracico: volume d'aria contenuto nei polmoni a livello di fine espirazione di riposo (CFR) determinato tramite Pletismografia Corporea Totale (litri)

Raw – Resistenze delle vie aeree: misura alla bocca delle resistenze delle vie aeree tramite Pletismografia Corporea Totale (cmH₂O/lps)

Prove da sforzo

V'E – Ventilazione: quantità d'aria ventilata al minuto determinata con misura istantanea e in continuo del flusso alla bocca (inspiratorio e/o espiratorio) tramite sistema pneumotacografico o a turbina o a filo caldo (litri/minuto)

PetO₂: pressione parziale di ossigeno di fine espirazione (mmHg)

PetCO₂: pressione parziale della CO₂ di fine espirazione (mmHg)

V'O₂: consumo di ossigeno al minuto misurato alla bocca (litri/minuto)

V'CO₂: quantità di CO₂ prodotta al minuto misurata alla bocca (litri/minuto)

QRE – Quoziente Respiratorio Esterno: $V'CO_2 / V'O_2$

Emogasanalisi Arteriosa

PIO₂: pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata (mmHg)

PAO₂, PACO₂: pressione parziale alveolare di O₂ e di CO₂ (mmHg)

PaO₂, PaCO₂: pressione parziale arteriosa di O₂ e di CO₂ (mmHg)

SaO₂: saturazione ossiemoglobinica (%)

pH: unità di misura della concentrazione idrogenionica $[H^+]$ nel sangue arterioso

$H_2CO_3^-$: bicarbonati ematici (mEq/litro)

Bibliografia

1. Casarett and Doull's Toxicology, CD Klaassen Ed, McGraw-Hill, 6th Edition 2001.
2. Enciclopedia of Occupational Health and Safety, JM Stellman Ed., 4th Edition 1998.

3. VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Le attività connesse con la Valutazione del Rischio comprendono, secondo la schematizzazione proposta dalla S.I.M.L.I.I. (1), quattro blocchi di attività principali, rappresentate da: *accertamento del pericolo*, *accertamento del rischio*, *analisi del rischio*, *gestione del rischio*, ognuno dei quali si articola in un percorso che, per i primi due, può essere così descritto: A] per l'accertamento del pericolo: 1) identificazione del pericolo, 2) caratterizzazione del pericolo, 3) quantificazione del pericolo; B] per l'accertamento del rischio: 1) identificazione del pericolo, 2) stima curva dose-risposta, 3) stima dell'esposizione, 4) caratterizzazione del rischio. È attraverso questi passi che la valutazione del rischio deve muovere anche nell'ambito oggetto delle presenti Linee Guida.

L'accertamento del pericolo

Tale processo che si articola nei passaggi A] 1 e 2, potrà svolgersi attraverso percorsi che saranno necessariamente differenti, a seconda che ci si trovi a valutare una **esposizione in atto**, o invece una **esposizione pregressa** (si veda la Figura 1).

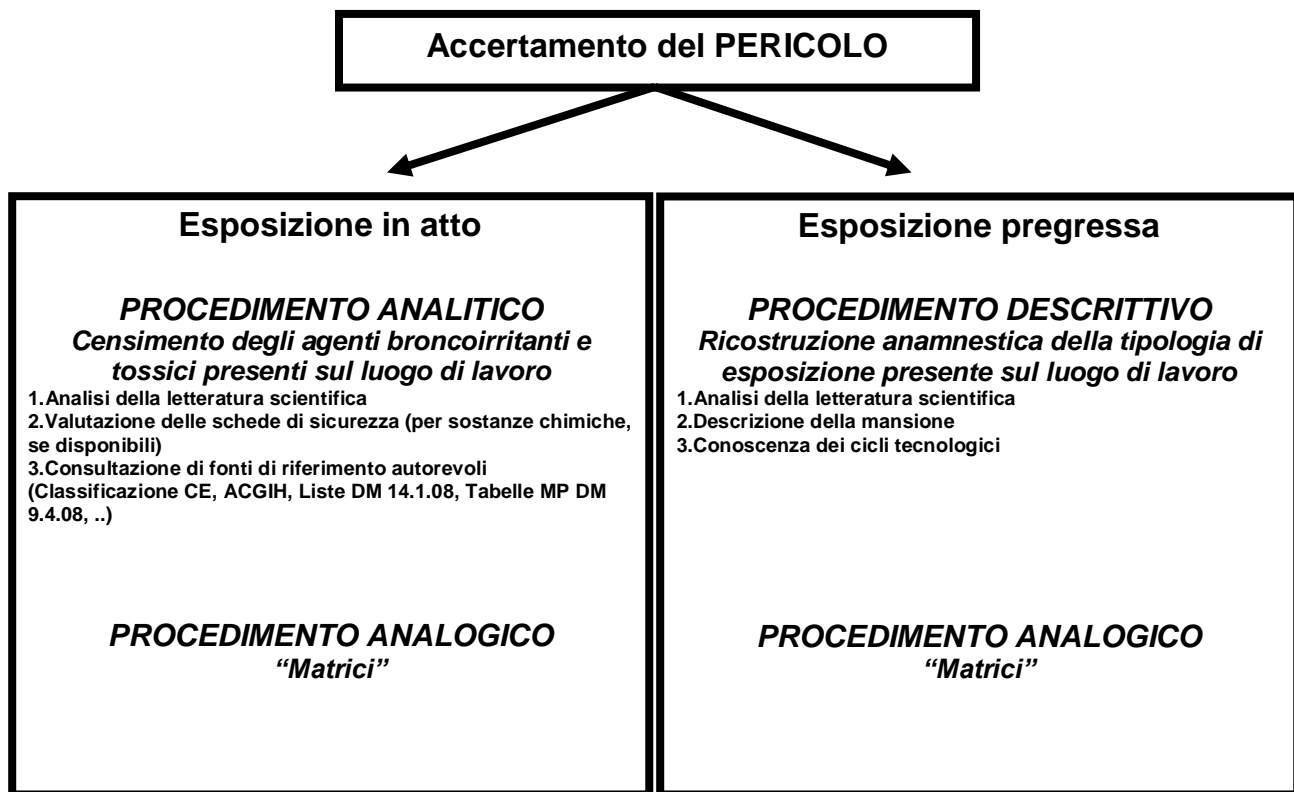


Figura 1 – Accertamento del Pericolo

Nel caso di una esposizione in atto, il valutatore potrà percorrere un procedimento di tipo realmente **ANALITICO**, mentre nel caso di una esposizione pregressa si dovrà spesso limitare (per mancanza di dati diretti) ad un procedimento di tipo **DESCRITTIVO**.

In entrambi i casi, il valutatore (ed in particolare il Medico Competente) potrà e dovrà fare inizialmente riferimento a quanto noto dalla **letteratura scientifica in argomento**. L'esame di testi di riferimento (2,3) permette di ottenere indicazioni sufficientemente univoche in merito agli agenti noti per la loro **azione acuta** sull'apparato respiratorio.

Si può proporre, al riguardo, il ricorso a banche-dati reperibili nel web, come ad esempio TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) che fornisce una gamma di collegamenti a banche dati chimico-tossicologiche (tra cui TOXLINE, HSDB, IRIS) nelle quali sono disponibili i dati relativi ad un'ampia serie di sostanze chimiche.

Altre Banche Dati di rilievo sono le seguenti:

Istituto Superiore di Sanità: <http://www.dbisp.iss.it/4daction/WebEntra>

ICSC – International Chemical Safety Card: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/italian.html>

NIOSH: <http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>

NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazard: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/>

Chemical in the Environment OPPT Chemical Fact Sheet: <http://www.epa.gov/chemfact>

Hazardous Chemical Database: <http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>

Più difficile appare l'individuazione di dati tossicologici relativi alle sostanze organiche (come ad esempio le endotossine batteriche) potenzialmente coinvolte nel determinismo di insulti acuti all'apparato respiratorio, per le quali sarà necessario ricorrere a specifiche pubblicazioni scientifiche.

Per quanto riguarda gli **effetti di tipo cronico**, le posizioni della letteratura sono meno univoche (4,5). I testi consultabili, ad esempio il già citato volume di Rosenstock e collaboratori (4), riferiscono la possibile azione di polveri e fibre minerali, fumi metallici, gas irritanti, prodotti di combustione, e polveri organiche nello sviluppo di bronchite cronica e di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Informazioni sugli agenti e i settori produttivi a rischio aumentato per BPCO sono riportate in maggior dettaglio nel capitolo 5 delle presenti Linee Guida.

Nel caso di **esposizioni in atto**, un'esatta conoscenza di sostanze e preparati primariamente utilizzati costituirà comunque una ineludibile base per l'individuazione dei pericoli, per cui dovrà essere disponibile un accurato censimento delle sostanze e dei preparati presenti nel ciclo tecnologico. L'analisi andrà integrata con la conoscenza delle sostanze che dalla lavorazione possono derivare come prodotti secondari (si pensi alla contaminazione batterica dei *fluidi per lavorazioni metalmeccaniche (MWFs)*, o agli ossidi di azoto generati in occasione delle operazioni di saldatura).

Almeno per le sostanze chimiche, tale conoscenza si dovrà affiancare all'esame delle **schede di sicurezza** delle sostanze o preparati.

Le schede di sicurezza, al momento della redazione delle presenti Linee Guida, devono essere compilate secondo quanto previsto dal Decreto 52/97 (sostanze) e dal Decreto 65/03 (preparati), che recepiscono rispettivamente le Direttive comunitarie 92/32/CEE il primo, 99/45/CE e 2001/60/CE il secondo. Le schede devono essere redatte in 16 punti.

In esse potranno essere reperite informazioni tossicologiche relative alle sostanze/preparati (al punto 11), e informazioni in merito al controllo dell'esposizione ed alla protezione individuale mediante DPI (Dispositivi di Protezione Individuale) idonei per la prevenzione specifica (al punto 8), ma soprattutto la classificazione di pericolo fornita al punto 15 (classificazione relativa a sostanze/preparati) ma anche al punto 2 (identificazione quali-quantitativa dei componenti dei preparati e loro classificazione).

La classificazione è espressa mediante "frasi di rischio", rappresentate dalla lettera R seguita da un numero.

La frase di rischio che inequivocabilmente indica un effetto sull'apparato respiratorio è quella denominata "R 37" = "Irritante per le vie respiratorie" (che può essere isolata o variamente associata

alle frasi R36 = Irritante per gli occhi e R 38 = Irritante per la pelle), in quanto in essa è formalmente indicato l'organo bersaglio, che nel caso specifico è per l'appunto l'apparato respiratorio, oggetto di queste Linee Guida.

Altre frasi di rischio, come ad esempio: R20 (Nocivo per inalazione), R23 (Tossico per inalazione), R26 (Molto tossico per inalazione) non sono di per sé indicative di un effetto nocivo sull'apparato respiratorio, in quanto il concetto di "inalazione" incluso nella frase di rischio si riferisce alla via di penetrazione nell'organismo, e non necessariamente all'organo bersaglio dell'effetto dannoso. A titolo esemplificativo, si cita il piombo, che prevede la seguente etichettatura: R 61-62-20/22-33-50/53, dove R 20 significa "Nocivo per inalazione", mentre il piombo non svolge una apprezzabile azione irritativa o tossica sull'apparato respiratorio.

In alcuni casi, la classificazione è legata alla concentrazione della sostanza pericolosa.

Ad esempio, per l'acido cloridrico come tale (e comunque a concentrazioni uguali o superiori al 5%) è prevista la classificazione: R 23-35, dove R23 corrisponde a "Tossico per inalazione" (con i limiti interpretativi già evidenziati) e R35 corrisponde a "Provoca gravi ustioni" (quindi una classificazione che non riconduce in prima istanza ad un effetto sull'apparato respiratorio); l'esame completo delle caratteristiche tossicologiche della sostanza, alle varie concentrazioni, informerà sul fatto che per l'Acido cloridrico a concentrazioni comprese fra lo 0,02% e lo 0,2% è prevista la classificazione R 36/37/38, vale a dire "Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle". Se, quindi, tale sostanza è irritante per le vie respiratorie a concentrazioni molto basse, a maggior ragione lo sarà a concentrazioni più elevate.

Un altro caso di questa impostazione della classificazione è dato, ad esempio, dall'ammoniaca come tale (e comunque a concentrazioni uguali o superiori al 25%), per la quale è prevista la classificazione R 23-34-50 dove R23 corrisponde a "Tossico per inalazione" (con i limiti interpretativi già evidenziati), R34 corrisponde a "Provoca ustioni" (quindi una classificazione che non riconduce in prima istanza ad un effetto sull'apparato respiratorio) e R 50 "Altamente tossico per gli organismi acquatici" (non pertinente agli scopi di questa valutazione); anche in questo caso, l'esame completo delle caratteristiche tossicologiche della sostanza, alle varie concentrazioni, informerà sul fatto che per l'ammoniaca a concentrazioni comprese fra lo 0,5% e il 5% è prevista la classificazione R 20-36/37/38, vale a dire "Nocivo per inalazione" e "Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle". Quindi, nuovamente, a prescindere dalla frase R 20 (che non informa esplicitamente sull'organo bersaglio), se tale sostanza è irritante per le vie respiratorie a concentrazioni basse, a maggior ragione lo sarà a concentrazioni più elevate.

Gli esempi potrebbero essere molteplici e inducono alla necessità di una valutazione ragionata e completa delle caratteristiche tossicologiche delle varie sostanze, allo scopo di non trascurare i possibili effetti a carico dell'apparato respiratorio, anche per quelle sostanze che, come tali, non sono etichettate con l'unica frase di rischio che in modo esplicito fa riferimento all'effetto irritativo su tale apparato (vale a dire la frase R 37). Questo principio vale in particolare per sostanze e preparati etichettati come R 34 (Provoca ustioni) e R 35 (Provoca gravi ustioni), perché queste frasi di rischio per lo più implicano anche un effetto irritativo a carico delle vie respiratorie.

Un caso particolare è rappresentato dalla frase di rischio R65 ("Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione"). Tale frase, di recente introduzione, è stata assegnata a numerose nafte e derivati del petrolio e ad alcuni solventi (si veda l'Allegato 1) ed è riferita alla possibilità di induzione di polmonite chimica in caso di ingestione, per la penetrazione nelle vie aeree delle sostanze così etichettate, a seguito di vomito.

Nell'incertezza in merito alla completezza delle schede di sicurezza (di cui dovrà essere verificata la data di redazione, in riferimento agli aggiornamenti della normativa), sarà comunque sempre opportuno fare riferimento alla classificazione CE, tenendo conto dei più recenti Adeguamenti alla normativa. Al

momento di stesura di queste Linee Guida è stato emanato il XXXI° Adeguamento, che non è ancora stato recepito a livello nazionale italiano, ma che dovrà essere tenuto presente nella valutazione della pericolosità delle sostanze (così come quelli che progressivamente lo seguiranno).

Oltre alla classificazione prevista dalla normativa Comunitaria, anche altre fonti possono rappresentare un autorevole punto di riferimento per l'accertamento del Pericolo specifico.

Fra queste è ineludibile il ricorso alla pubblicazione relativa ai **TLV** annualmente edita dalla **ACGIH** (6). In tale pubblicazione infatti, oltre alla indicazione dei livelli di esposizione accettabili (che saranno utili nell'accertamento del Rischio), da alcuni anni la ACGIH segnala (sia pure non in tutti i casi) l'effetto o gli effetti sugli organi bersaglio che (quando sufficientemente documentati) hanno portato alla definizione del TLV proposto.

Ai fini delle presenti Linee Guida, appaiono rilevanti le sigle

URT irr	irritazione – tratto respiratorio superiore
LRT irr	irritazione – tratto respiratorio inferiore
pulm dam	danno polmonare
pulm func	alterazione della funzione polmonare
pulm edema	edema polmonare
pulm emphysema	enfisema polmonare
metal fume fever	febbre da fumi metallici

Nell'Allegato 1 sono riportate, in un unico elenco, le sostanze per le quali è prevista una classificazione CE (XXXI adeguamento) pertinente ai fini dell'apparato respiratorio e/o una indicazione di effetto sul medesimo apparato da parte della ACGIH.

È da sottolineare che la CE classificava nel 2008 con la frase di rischio R37 (sola o associata ad altre frasi di rischio: R36/37, R36/37/38, R37/38) 318 sostanze, mentre la ACGIH proponeva, sempre nel 2008, la nota URT irr per 359 sostanze, alle quali assegnava un TLV. Ed ancora che solo 87 delle 318 sostanze irritanti respiratorie secondo l'UE/CE erano considerate "URT irr", con TLV, dall'ACGIH (si veda la Tabella 1), mentre diverse sostanze considerate attive sull'apparato respiratorio dalla ACGIH non hanno etichettatura CE/UE come irritanti (si veda la Tabella 2).

Tabella 1 - Elenco dalle sostanze classificate come irritanti respiratori dell'UE e considerate URT irr, con TLV, dall'ACGIH, nel 2008.

Acetaldeide
Acido 2,4-diclorofenossiacetico
Acido acrilico
Acido bromidrico
Acido cloridrico
Acido cloroacetico
Acido propionico
Acido tricloroacetico
Acrilato di etile
Acrilato di metile
Acrilato di n-butile
Alcol allilico
Alcol furfurilico

Aldeide Propionica
Allilglicil etere
Ammoniaca, anidra
Anidride acetica
Anidride italica
Benomil
Benzotricloruro
N-butanolo
Butan-2-olo
Butilamina
Calcicocianammide
E-Caprolattame
2-Cianoacrilato di etile
2-Cianoacrilato di metile
Cloro
Cloroacetaldeide
Cloroprene
Cloruro di allile
Cloruro di benzile
Cloruro di zinco
Cromato di potassio
Cromato di sodio
Crotonaldeide
Cumene
Diciclopentadiene
1,2-Diclorobenzene
1,1-dicloroetano
1-4 diclorobut-2-ene
Dicloruro di cromile
Dicloruro di tienile
Dicromato di ammonio
Dicromato di potassio
Dicromato di sodio
Dicromato di sodio, diidrato
Dietilamina
2-dietilaminoetanolo
Diisocianato di esametilene
Diisopropilamina
2,6-dimetil-eptan-4-one; diisobutilchetone
Dimetilamina
Dimetilcarbamoil cloruro
Diossido di azoto
Esametilendiamina
Etile silicato
Ferbam
Formaldeide
Formiato di etile
Formiato di metile

Fosgene
2-furaldeide
Glicidolo
Glutaraldeide
Isocianato di metile
Isoforone
Isopropilammina
Metacrilato di metile
Metilamil alcool
Metilbromuro
Metilisobutilchetone
Alfa-metilstirene
Monometilamina
Ossido di propilene
Pentaclorofenolo
Pentacloruro di antimonio
Pentan-3-one; dietilchetone
Perossido di idrogeno
Rotenone
Subtilisina
Tetracloruro di stagno
Tetraidrofurano
Tricloruro di antimonio
Trimetilamina
Triossido di cromo
Zolfo monocloruro

Tabella 2 - Sostanze con TLV ACGIH “attive” sull’apparato respiratorio (pulm func, pulm dam, pulm edema, pulm emphysema, metal fume fever), non segnalate come irritanti dalla classificazione CE

ALTERAZIONE DELLA FUNZIONE POLMONARE

Acido acetico
Acido solforico
Bifenile
Cereali, polvere (avena, grano, orzo)
Cobalto
Cobalto, composti inorganici
Criofluorano
Etilterbutiletere
Fibre ceramiche refrattarie
Metilpropilchetone
Ozono
Polivinilcloruro
Polveri di legno (specie non allergeniche)

DANNO POLMONARE

Azoturo di sodio
Bromo
Cobalto idrocarbonile
Fenolo
1-metilnaftalene
2-metilnaftalene
2-metilciclopentadienil-manganese tricarbonile
Nichel, composti inorganici solubili
Nitrometano
Oli minerali, nebbie
Paraquat
Pin-2(3)-ene
Pin-2(10)-ene
Pentafluoruro di zolfo
Tetrafluoruro di zolfo
Trifluoruro di zolfo
Polvere di carbone, antracite
Polvere di carbone, bituminoso
Sodio azide (come acido idrazonico), vapore
Tellururo di bismuto
Trementina, olio
3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]ept-3-ene
Vanadio Pentossido

EDEMA POLMONARE

Acroleina
Chetene
1-cloro-1-nitropropano

Cloropicrina
Cloruro di cianogeno
Cobalto carbonile
Cobalto idrocarbonile
Difluoruro di ossigeno
Ferro pentacarbonile
Fluoruro di zinco
Indio e composti
Selenio esafluoruro
1,1,2,2 tetrabromoetano

ENFISEMA POLMONARE

Acroleina

FEBBRE DA FUMI METALLICI

Ossido di zinco
Rame

Appare pertanto evidente che un accertamento attendibile del Pericolo dovrà prudenzialmente fare riferimento almeno all'insieme delle informazioni derivanti da entrambe le fonti citate.

Al di là della già ripetutamente citata necessità di fare riferimento anche alla letteratura specializzata, una fonte che assume rilievo anche legale in Italia è rappresentata dalle voci riguardanti le broncopneumopatie contemplate nelle Liste del **DM 14.1.08** (che prevede le malattie per le quali vige l'obbligo di denuncia all'ASL) e del **DM 9.4.08** (che prevede le nuove Tabelle delle Malattie Professionali). Per i contenuti di tali norme si rimanda al capitolo di queste Linee Guida relativo agli Adempimenti Medico-legali. Qui si osserva la discrepanza fra le voci riportate nei due testi di legge (oggetto di oramai tanto consolidate quanto inutili considerazioni critiche) ed il substrato scientifico non sempre ineccepibile di alcune delle voci stesse. Appare tuttavia raccomandabile non trascurare di fare riferimento anche a queste fonti nel percorso di accertamento del Pericolo, tenuto conto delle ricadute medico-legali di tali indicazioni ministeriali.

Nel caso di ***esposizioni pregresse***, dovrà essere tentato un analogo processo di identificazione dei pericoli, che, tuttavia, solo raramente potrà basarsi su un affidabile censimento delle sostanze e dei preparati utilizzati nel ciclo tecnologico e si dovrà quindi fondare essenzialmente su una più approssimativa descrizione della mansione, e, naturalmente, sulla conoscenza almeno generale dei cicli tecnologici coinvolti.

In ogni caso, ma particolarmente nel caso di esposizioni pregresse, spesso non si potrà prescindere dal ricorso ad un processo analogico, basato sull'impiego di **matrici esposizione-lavoro**.

Nella pratica clinica, infatti, il Medico Competente deve ricostruire la storia occupazionale di gruppi di lavoratori, talvolta senza l'ausilio dei rispettivi documenti di valutazione del rischio, da cui evincere i dati qualitativi e quantitativi delle pregresse esposizioni ad agenti irritativi e tossici per l'apparato respiratorio.

La mancanza di informazioni oggettive, basate su misure analitiche delle concentrazioni ambientali, o almeno sulla descrizione qualitativa circa la presenza di polveri, fumi, gas e agenti biologici a cui possono essere stati esposti in passato i lavoratori, può essere almeno in parte colmata mediante

l'utilizzo di adeguate metodiche, fruttuosamente impiegate in importanti indagini epidemiologiche sulla popolazione generale negli ultimi decenni (7).

Queste metodiche, pur basandosi su dati anamnestici, permettono di definire con una certa accuratezza l'esposizione, facendo ricorso a fonti codificate e internazionalmente riconosciute, al parere di esperti dei settori produttivi interessati, alle conoscenze e all'esperienza degli stessi lavoratori in esame (8).

La codifica dell'esposizione deve far riferimento a una delle liste delle professioni redatte da Enti nazionali (9) e internazionali (10). La corretta classificazione della o delle professioni svolte dal lavoratore è essenziale per lo sviluppo dei punti successivi, vale a dire per la formulazione di una *matrice esposizione-lavoro* (*Job-Exposure Matrix: JEM*). Esperti in Igiene Industriale e in Medicina del Lavoro in base alle caratteristiche delle mansioni, precedentemente classificate, e alle diverse patologie respiratorie occupazionali che si intende studiare, sviluppano ad hoc questionari da sottoporre ai lavoratori. Pertanto le JEM dovranno derivare da domande specifiche sugli agenti e le lavorazioni note per essere capaci di determinare le diverse patologie durante l'espletamento di quelle specifiche mansioni (JEM specifiche) (8).

Le JEM specifiche possono così aiutare nella definizione qualitativa di esposizioni auto-risportate a polveri, fumi, gas ed agenti biologici di gruppi di lavoratori. Inoltre è possibile utilizzare le JEM per una stima semiquantitativa (nessuna, bassa, media, alta) dell'esposizione a irritanti e tossici respiratori per ciascuna professione (11). Infatti, utilizzando la frequenza delle risposte e l'intensità dell'esposizione riferita per ciascuna mansione, è possibile inserire i lavoratori in categorie di esposizione.

Accertamento del rischio

La definizione di *categorie di esposizione*, di fatto, attiene già all'accertamento del rischio, che è direttamente connesso alla *valutazione dei livelli di esposizione*, oltre che alla *valutazione del potenziale nocivo* e, nella valutazione dei singoli casi, alla identificazione dei fattori di rischio individuali concomitanti (di cui si dirà nei capitoli dedicati ai Meccanismi fisiopatologici e al Giudizio di idoneità).

Tale approccio è ben delineato nello schema delle Linee Guida SIMLII sulla Valutazione dei Rischi (1) che si riporta in Figura 2.



Figura 4: Il rischio come possibilità di eventi indesiderati nei singoli soggetti a rischio

Figura 2 – Il rischio come possibilità di eventi indesiderati nei singoli soggetti a rischio (tratto da: Bartolucci et al. Linee Guida SIMLII sulla Valutazione del Rischio. (1))

La *valutazione del potenziale nocivo dell'agente* è fondamentalmente legata alla stima della *relazione dose-risposta*. La *stima dell'esposizione* si baserà su approcci differenziati, a seconda che si tratti di

una *esposizione in atto* o *pregressa*. L'approccio sarà diverso anche in relazione alla necessità di valutare il rischio di *effetti acuti* o *cronici*.

La trattazione che segue fa riferimento principalmente, anche se non esclusivamente, alla **valutazione del rischio di effetti cronici**.

Il processo potrà svolgersi attraverso percorsi che saranno necessariamente differenti, a seconda che ci si trovi a valutare una esposizione in atto, o invece una esposizione pregressa (si veda la Figura 3).

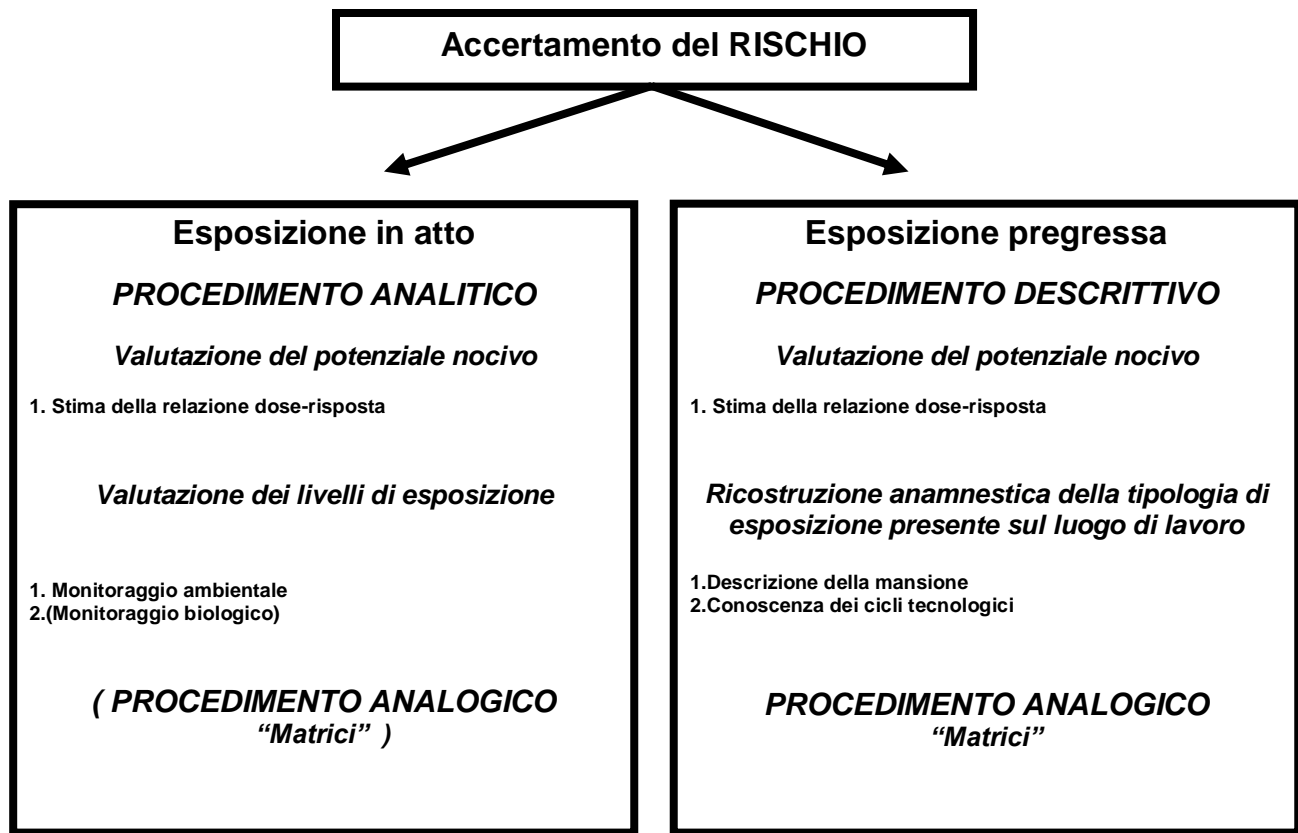


Figura 3 – Accertamento del Rischio

Per quanto riguarda la valutazione del **potenziale nocivo** degli agenti individuati, che concorrerà all'accertamento del Rischio, si dovrà fare riferimento sostanzialmente ai dati offerti dalla letteratura scientifica, spesso (ma non costantemente) riportati nelle Banche Dati, di cui si è già fatta menzione. Dati relativi agli effetti attesi alle diverse concentrazioni degli inquinanti individuati sono disponibili solo per pochi di tali agenti. Si riportano in Tabella 3 alcuni esempi.

Tabella 3 – Esempi di relazioni dose-risposta per alcuni tossici respiratori

AGENTE	RELAZIONE DOSE-EFFETTO	TLV ACGIH 2008
acroleina	odore percepito a <0.16 ppm	C: 0.1 ppm
	0.25-0.5 ppm soglia per irritazione (12)	
arsina	3-10 ppm per alcune ore sintomi minimi	TWA: 0.005 ppm
	16-300 ppm per 30-60 minuti estremamente pericoloso (13)	
biossido d'azoto	odore percepito a 1-3 ppm	TWA: 3 ppm STEL: 5 ppm
	13 ppm minima irritazione delle membrane	
	50-150 ppm sintomi irritanti lievi-moderati	
	LD50: 174 ppm per un'ora (12)	
fosgene	3-5 ppm: in acuto lievi sintomi irritanti	TWA: 0.1 ppm
	25 ppm: estremamente pericoloso o mortale, anche per brevi esposizioni (14)	
ossido di etilene	soglia olfattiva a 700 ppm (12)	TWA: 1 ppm
	200 ppm irritazione mucose alte vie aeree (15)	
	>1000 ppm per breve tempo irritazione acuta respiratoria (12)	
toluene diisocianato	odore percepito a 0.005-0.02 ppm	TWA: 0.005 ppm STEL: 0.02 ppm
	0.005-0.1 ppm sintomi irritanti	
	a 0.02 ppm broncospasmo in soggetti sensibilizzati (16)	

Per quanto riguarda la valutazione dei **livelli di esposizione** agli agenti individuati, nel caso di **esposizioni in atto**, l'approccio razionale sarà basato sul **monitoraggio ambientale**.

È da ricordare che questo dovrà rispondere ai criteri stabiliti dalla *Norma UNI EN 689 1997 (Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Guida alla valutazione dell'esposizione per inalazione a composti chimici ai fini del confronto con i valori limite e strategia di misurazione)*, che stabilisce il numero di campionamenti necessari, ai fini della corretta rappresentatività del dato, in base alla loro durata e stabilisce altresì le modalità per il calcolo della esposizione effettiva in base alla reale durata di esposizione dei lavoratori nell'ambito dei turni di lavoro.

Le metodiche analitiche dell'Igiene Industriale permettono attualmente di valutare gran parte, anche se non tutti, gli agenti chimici irritanti e tossici per l'apparato respiratorio. Per le polveri esistono consolidate metodiche in grado di campionare le diverse frazioni (inalabile, toracica e respirabile).

Nel caso si esamini il rischio dovuto a materiali in forma polverulenta usati nel processo produttivo, una loro preliminare conoscenza dal punto di vista della granulometria rappresenta un dato iniziale di valutazione del potenziale pericolo a carico dei diversi settori respiratori. Dal punto di vista della valutazione del rischio avranno interesse classi granulometriche diverse a seconda dell'effetto preso in considerazione, vale a dire effetti a carico delle prime vie aeree, dei bronchi o del parenchima (e quindi anche dell'interstizio) polmonare.

È oramai emersa una notevole attenzione verso gli effetti sull'uomo delle **particelle fini e ultrafini**.

Le attività industriali ed i processi di combustione generano, oltre alle particelle comprese nelle classi granulometriche tradizionalmente considerate dall'Igiene Industriale (di cui si è detto in precedenza), altre di diametro inferiore, e a volte nettamente inferiore. La ricerca si è da tempo concentrata sulle cosiddette PM₁₀ (dove PM sta per Particulate Matter), particelle di diametro aerodinamico inferiore ai

10 μm , al cui interno sono distinte quelle con diametro aerodinamico compreso fra 0.1 e 2.5 μm (PM_{2.5}), definite “fini”, e quelle con diametro inferiore a 0.1 μm , definite “ultrafini” o “nanoparticelle”. La composizione di tali particelle è estremamente eterogenea, dipendendo dall’area geografica (urbana-rurale), dalle attività produttive presenti, dal livello e dal tipo di eventuali processi combustivi.

Le polveri fini e ultrafini sono oggetto di sempre maggiore ricerca, tenuto conto della possibilità di una loro azione patogena non solo a carico dell’apparato respiratorio (luogo di contatto con l’organismo), ma anche a carico di altri organi (in particolare l’apparato cardio-vascolare).

Una attenzione particolare è attualmente rivolta alle nanoparticelle, anche a causa di un progressivo aumento della produzione deliberata di svariati tipi di tali particelle, con fini applicativi nei più svariati settori. La natura chimica delle nanoparticelle può essere molto diversa per cui diversi gli effetti indotti della loro inalazione. Esistono tipologie assai diverse di nanoparticelle:

- nanoparticelle di origine naturale derivanti da incendi, emissioni vulcaniche, condensazione di gas, formazione “biogenica”, fibre di varia natura, etc...
- nanoparticelle di origine antropica deliberata, sintetizzate per diversi scopi (farmacologici, cosmetici, industriali, etc...)
- nanoparticelle di origine antropica indesiderate derivanti da inceneritori, motori a combustione, centrali termoelettriche, riscaldamento di metalli, lavorazione di minerali, etc...

L’attenzione maggiore della ricerca sulle nanoparticelle è stata sino ad oggi rivolta ai loro effetti sistemici, in particolare sull’apparato cardiocircolatorio (con effetti degenerativi), sulla coagulazione e sul Sistema Nervoso Centrale (con un sospettato ruolo nello sviluppo di patologie degenerative come il Parkinson o l’Alzheimer).

Più scarse sono le conoscenze circa gli effetti sull’apparato respiratorio, che rappresenta in primo luogo il sito di penetrazione nell’organismo delle nanoparticelle che svolgeranno poi il loro effetto a distanza (17). Incominciano comunque ad accumularsi evidenze sperimentali circa la capacità delle nanoparticelle di indurre uno stress ossidativo nettamente maggiore nei confronti di particelle di analoga composizione (e spesso classicamente considerate prive di effetti nocivi, come il biossido di titanio, TiO₂) ma di dimensioni maggiori, anche a carico dell’apparato respiratorio. Al momento sono state testate solo poche tipologie di materiali e di dimensioni. Alcune evidenze sono state raccolte su tipi di nanoparticelle deliberatamente prodotte dall’uomo, come i nanotubi di carbonio (18) e di titanio (19). Non tutte le formulazioni di nanoparticelle hanno indotto effetti tossici più pronunciati di quelli osservati con le formulazioni della stessa sostanza in forma massiva. Ciò suggerisce che la valutazione delle nanoparticelle dovrebbe essere condotta sulla base *del caso per caso*. Tuttavia, i dati oggi disponibili in merito agli effetti delle nanoparticelle sull’apparato respiratorio appaiono insufficienti a sistematizzarne il potenziale di rischio. In particolare, sono ancora carenti dati affidabili di tipo dosimetrico (20, 21). Mentre per le particelle fini è oggi possibile procedere a misure dei loro livelli aerodispersi mediante contatori in continuo di particelle basati su tecnologia laser, l’individuazione delle nanoparticelle richiede per il momento l’impiego della Microscopia Elettronica sulla polvere raccolta su appositi filtri e rappresenta pertanto una metodica di indagine che non può evidentemente essere generalizzata e proposta come di impiego routinario. Se ne può suggerire l’impiego negli ambiti industriali in cui le nanoparticelle siano deliberatamente prodotte o utilizzate, anche se risulterà comunque problematica l’interpretazione dei dati analitici, in assenza di valori accettabili.

Ritornando alle prassi di valutazione del rischio consolidate, il procedimento più affidabile di valutazione quantitativa è rappresentato dal *confronto fra i livelli ambientali misurati ed i valori accettabili della sostanza*.

Sono tuttavia necessarie alcune precisazioni.

- Solo una parte degli agenti pneumotossici hanno un valore accettabile stabilito dalla CE o dalla ACGIH (si veda l'Allegato 1).
- Alcune di tali sostanze hanno un TLV Ceiling (si veda per tutte la formaldeide), o STEL; questo comporta problemi interpretativi quando il livello ambientale misurato sia (come per lo più avviene) il risultato di monitoraggi ambientali protratti per un arco di tempo più o meno prolungato e non derivino invece da monitoraggi in continuo, in grado di fornire indicazioni su eventuali picchi istantanei di esposizione (i soli che possono essere confrontati con un TLV Ceiling). La pratica della Igiene Industriale, comunque, insegna che in presenza di livelli medi molto contenuti risulta altamente improbabile che si siano verificati superamenti del TLV Ceiling significativi per numero, entità o durata.
- Il confronto del valore misurato con il valore accettabile pone comunque problemi interpretativi. Appare evidente che un superamento del TLV non sarà mai accettabile e costituirà un inequivocabile indicatore di un rischio manifesto. Il rispetto del TLV, tuttavia, non costituirà di per sé elemento sufficiente ad escludere il rischio. Nella prassi consolidata, un valore superiore al 50% del TLV stabilirà comunque la presenza di un rischio apprezzabile (e fornirà precisa indicazione ad una correzione delle condizioni di esposizione). Solo valori inferiori al 10% del TLV potranno rappresentare indicazione della presenza di un rischio basso (forse “irrilevante”, secondo la dizione adottata dal D.Lgs 81/08), se non per soggetti con particolari elementi di ipersuscettibilità. In effetti, mentre la maggior parte delle ricerche indica che esposizioni di durata rilevante per determinare la BPCO si misurano in anni (o anche in decenni), non è stato stabilito l'entità di esposizione necessaria per sospettare un contributo dell'attività lavorativa alla BPCO.
- Infine, i valori dei TLV della ACGIH sono stabiliti in relazione a turni di lavoro di 8 ore, in attività con regimi ventilatori polmonari “normali”. Mentre per turni di durata inferiore, o tempi ridotti di esposizione nel turno, il rispetto delle indicazioni fornite dalla Norma UNI EN 689 1977 permette di ottenere dati ambientali correttamente confrontabili con i TLV TWA, nella eventualità di attività lavorative che comportino turni di durata superiore alle 8 ore o una ventilazione polmonare significativamente maggiore, si dovrà tenere conto di tali fattori che determineranno, ovviamente, un aumento dell'esposizione. Al proposito, l'ACGIH (per quanto di interesse in queste Linee Guida) differenzia il TLV solo per l'ozono, per il quale propone 4 differenti TLV TWA: 0.05 ppm per lavori pesanti; 0.08 ppm per lavori moderati; 0.10 ppm per lavori leggeri; 0.20 ppm per lavori pesanti, moderati o leggeri, ma di durata inferiore alle 2 ore.
- Nel caso di esposizione a più agenti dotati di effetto irritativo o tossico sull'apparato respiratorio, la valutazione del livello di esposizione dovrà essere condotta attraverso il confronto del rapporto dei livelli misurati con i livelli accettabili eseguito non nei confronti delle singole sostanze, ma del loro insieme, attraverso la ben nota formula proposta dalla ACGIH, nella quale vengono sommati i rapporti fra le concentrazioni misurate ($C_1, C_2... C_n$) e i rispettivi valori soglia ($T_1, T_2... T_n$): $C_1/T_1 + C_2/T_2 + ... C_n/T_n$. Il valore risultante rappresenterà la condizione di esposizione globale alla miscela, essendo il valore 1 pari al 100% del valore limite, mentre valori superiori ad 1 indicano un superamento del TLV globale e valori inferiori ad 1 sono da valutare con la stessa logica prima delineata (<0.1 = del tutto accettabile; >0.5 = rischio comunque apprezzabile). Questo approccio, raccomandato dalla ACGIH per l'appunto per esposizioni multiple a sostanze attive sul medesimo organo bersaglio, presuppone un meccanismo di azione additivo, che potrebbe non necessariamente essere sempre quello reale, ma che rappresenta un approccio ragionevole in assenza di diverse informazioni tossicologiche (ad esempio in merito a meccanismi moltiplicativi).
- Nel caso di valutazione di xenobionti in forma particolare o veicolati da particolato, il confronto della concentrazione misurata con il TLV potrà presentare problemi metodologici ed interpretativi,

a causa del diverso livello di azione, nell'ambito dell'apparato respiratorio, delle particelle di diversa granulometria.

Nel caso di *esposizioni pregresse*, sarà assai spesso impossibile fare riferimento a misure ambientali e si dovrà ricorrere a **stime dell'esposizione**, basate sulla ricostruzione anamnestica della tipologia di esposizione presente sul luogo di lavoro. In tal caso potrà nuovamente tornare utile il ricorso a **matrici esposizione-lavoro**, come già descritto per l'accertamento del Pericolo, ricorso che non può che essere scoraggiato, nel caso di *esposizioni in atto*, se non nella eventualità di esposizioni a *sostanze non esattamente codificate o non determinabili con le tecniche dell'Igiene Industriale*.

La valutazione del rischio in relazione ai **danni acuti** per l'apparato respiratorio non potrà a sua volta prescindere dai parametri sin qui esposti con riferimento principale agli effetti cronici, ma sono maggiormente rilevanti i livelli di esposizione in stretta relazione temporale con la manifestazione clinica. Tali dati sono raramente disponibili, ma quando presenti (nel caso di impianti con monitoraggio in continuo degli inquinanti) possono fornire indicazioni in merito alla possibilità e frequenza di condizioni ambientali in grado di produrre effetti acuti e possono altresì essere preziosi per la valutazione di singoli eventuali casi clinici occorsi.

Parte integrante della valutazione del rischio sarà la conoscenza dell'organizzazione dei processi lavorativi, in termini di manutenzione degli impianti, di procedure operative in sicurezza, di controllo dell'efficienza dei DPT (Dispositivi di Prevenzione Tecnica) e dei DPI (Dispositivi di Protezione Individuale). Infine, sarà elemento utile alla valutazione anche la conoscenza di eventuali pregressi eventi accidentali e/o di casi clinici.

L'uso di **Dispositivi di Protezione Individuale (DPI)** è in grado di interferire significativamente con l'esposizione, potendo pertanto modificare in modo sostanziale il rischio desumibile dalla valutazione derivante da misure ambientali o da una stima basata sulla tipologia del processo produttivo di per sé.

L'uso dei DPI dovrà pertanto essere valutato e ne dovranno essere prese in considerazione: la disponibilità; l'adeguatezza al rischio specifico; il grado di manutenzione e sostituzione; l'effettivo utilizzo da parte dei lavoratori; le procedure stabilite per garantire l'applicazione degli ultimi due punti; l'adeguatezza dello specifico DPI al singolo lavoratore (in funzione delle caratteristiche anatomiche e funzionali del soggetto).

È opportuno che la considerazione dei DPI nella valutazione del rischio sia comunque sempre prudentiale, poiché non si potrà fare un affidamento totale e acritico sulla loro efficienza ed efficacia e sulla regolarità del loro utilizzo.

Un approccio alternativo al monitoraggio ambientale è fornito dal **monitoraggio biologico**. Anche nel caso degli indicatori biologici la valutazione necessiterà del confronto con i relativi valori accettabili. La serie di valori più comunemente usata è quella dei BEIs[®] (Biological Exposure Indices: Indici di Biologici di Esposizione) riportata dalla ACGIH, che corrisponde sostanzialmente ad una esposizione pari al TLV (con l'eccezione delle sostanze potenzialmente assorbite anche per via cutanea o gastroenterica).

Nell'elenco di BEIs prodotto nel 2009, compaiono quelli relativi alle seguenti sostanze formalmente caratterizzate dall'ACGIH per avere una azione sull'apparato respiratorio: acetone, 2-butossietanolo, cromo esavalente, cobalto, cicloesanone, etilbenzene, furfurale, metiletilchetone, metilisobutilchetone, pentaclorofenolo, fenolo, 2-propanolo, stirene, tetraidrofurano, pentossido di vanadio, xileni.

Anche altri BEIs possono tuttavia essere di utilità, essendo riferiti a sostanze che, pur non avendo avuto i loro effetti respiratori un ruolo nella definizione del TLV, sono comunque dotati di azione irritativa o tossica sull'apparato respiratorio (si veda ad esempio il toluene).

Questo approccio ha il vantaggio di offrire, per una serie di sostanze chimiche, una indicazione sintetica della dose globale di sostanza effettivamente assorbita dai singoli lavoratori (in relazione agli effettivi tempi di esposizione a livelli ambientali potenzialmente variabili ed all'effetto protettivo eventualmente svolto dai DPI). Nel caso di sostanze con assorbimento possibile anche per vie alternative a quella respiratoria (essenzialmente quella cutanea) la corrispondenza fra il valore biologico e quello ambientale può risultare falsata (con un valore biologico maggiore di quello derivante dalla sola esposizione inalatoria); e ove l'interesse sia concentrato sugli effetti respiratori degli inquinanti il dato biologico rischia di essere almeno in parte fuorviante. Gli indicatori biologici, inoltre, riflettono la dose cumulativa assorbita, rispecchiando eventualmente anche quella dovuta ad esposizioni non professionali.

In sintesi, nel caso di sostanze broncoirritanti o tossiche per l'apparato respiratorio il monitoraggio biologico può rappresentare un'utile integrazione al monitoraggio ambientale, ma non potrà sostituirlo ai fini della valutazione del rischio.

Il ruolo del medico competente nella valutazione del rischio.

È previsto formalmente dal D.Lgs 81/08 che il Medico Competente: “collabora con il datore di lavoro e con il servizio di prevenzione e protezione alla valutazione dei rischi” (Art. 25, comma 1, lettera a).

Il Medico Competente potrà e dovrà collaborare ai vari passaggi valutativi sin qui descritti, alcuni dei quali comportano conoscenze specifiche proprie della sua formazione medica e igienistica-ambientale.

Egli potrà però anche contribuire ad eventuali integrazioni della formale valutazione del rischio attraverso le informazioni ottenute in occasione dell'anamnesi raccolta durante la sorveglianza sanitaria, in merito sia alle esposizioni in atto, sia (per quanto riguarda specifici casi di singoli lavoratori, ma anche di gruppi omogenei di lavoratori) alle eventuali esposizioni pregresse.

L'approccio anamnestico lavorativo si differenzia a seconda che siano in esame patologie con latenza lunga o breve. Nel primo caso è rilevante il livello cumulativo di esposizione. Per una valutazione (anche solo stimata) dell'esposizione cumulativa, l'anamnesi lavorativa dovrà prendere in considerazione tutte le attività svolte dall'inizio della carriera lavorativa del soggetto. A volte potrà essere importante raccogliere informazioni anche su eventuali fonti di esposizione alternative a quelle professionali ufficiali (attività hobbistiche o secondo lavoro, queste ultime abitualmente molto difficili da ottenere).

Nel secondo caso è maggiormente rilevante la relazione temporale tra l'esposizione (e la sua entità) e la manifestazione clinica. L'anamnesi lavorativa (che sarà in tal caso svolta su lavoratori che hanno presentato la sintomatologia) dovrà concentrarsi sulle esposizioni verificatesi al momento di comparsa dei primi sintomi e, orientativamente, nelle 12-48 ore precedenti; ma in alcuni casi potranno essere di rilievo anche i giorni, settimane o pochi mesi precedenti, avendo cura di indagare, anche con la collaborazione del Servizio Prevenzione e Protezione (SPP), eventuali anomalie verificatesi nella conduzione degli impianti o eventi accidentali noti.

Inoltre, è da sottolineare che è valido per l'argomento oggetto di queste Linee Guida un principio universale della Medicina del Lavoro: i risultati della sorveglianza sanitaria possono essere una preziosa fonte di integrazione alla valutazione del rischio. Il riscontro, in un gruppo di lavoratori, della presenza significativa di sintomi o segni respiratori, o di alterazioni funzionali, o di un apprezzabile

decadimento funzionale nel tempo dovrà indurre il Medico Competente a rivedere, in collaborazione con il SPP, la valutazione del rischio, per accertare la presenza di un rischio respiratorio non evidenziato all'atto della valutazione formale, o anche una sua entità maggiore di quella valutata. In certe situazioni, questo potrà essere valido anche nel caso del riscontro isolato degli elementi citati, anche in singoli lavoratori, che potrebbero rappresentare un "evento sentinella", elemento prezioso della prevenzione secondaria in Medicina del Lavoro.

Aspetti particolari della valutazione del rischio

Il D.Lgs 81/08, all'art. 28, comma 2, prevede che la valutazione dei rischi riguardi tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori, ivi compresi quelli relativi a gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari, tra cui anche *"quelli connessi alle differenze di genere, all'età, alla provenienza da altri Paesi"*.

La pneumologia (e quindi anche la pneumologia occupazionale) da diversi decenni tiene conto (per la determinazione dei valori di riferimento) del sesso, dell'età, ed anche (sia pure in modo meno univoco) della diversa origine etnica dei soggetti in esame.

La differenza di genere.

È intanto da precisare che la differenza di "genere" non è esattamente sovrapponibile alla differenza di sesso. Il *sesso* è una categoria che classifica gli esseri viventi sulla base di fattori biologici (come gli organi sessuali e l'assetto cromosomico), mentre il *genere* distingue gli esseri umani sulla base di fattori comportamentali socialmente determinati (come la rappresentazione di se stessi, l'atteggiamento delle istituzioni sociali nei confronti degli individui e gli stili di vita) (22). Le differenze di rischio legate al genere possono derivare da differenze nei livelli di esposizione, nel grado di suscettibilità e nell'entità della risposta ad un dato agente.

Per quanto riguarda l'apparato respiratorio, non si hanno dati affidabili in merito ad eventuali differenze nei livelli di esposizione ambientale, mentre alcune considerazioni sono state fatte a proposito di una diversa entità di esposizione "interna" dell'organo bersaglio a parità di esposizione ambientale, a causa della diversità del volume polmonare, del volume corrente e della ventilazione polmonare.

Dati relativamente recenti deporrebbero per una minore protezione delle vie aeree nei soggetti di sesso femminile da parte di tre diversi tipi di maschere protettive (23).

Per quanto riguarda la suscettibilità nei confronti degli agenti nocivi, è da sottolineare che appare sufficientemente dimostrato che le femmine presentano iperresponsività bronchiale aspecifica più frequentemente dei maschi e che questo eccesso di iperresponsività non appare giustificato da una maggior prevalenza di asma e atopia, e nemmeno da volumi polmonari o da calibri bronchiali inferiori nei confronti del sesso maschile (24). Poiché è stato dimostrato che l'iperresponsività bronchiale aspecifica rappresenta un fattore indipendente di rischio per un declino accelerato del FEV₁ e lo sviluppo della BPCO (25) e per una maggiore suscettibilità verso gli inquinanti aerodispersi (26), il dato riportato non deve essere trascurato nell'ambito di attività lavorative che comportino l'esposizione a fattori ambientali a loro volta in grado di provocare BPCO. È da notare che nella fase pre-mestruale si registra un aumento della responsività bronchiale alla metacolina, un aumento della ventilazione polmonare e una riduzione dei volumi polmonari statici e dinamici e della diffusione alveolo-capillare. In menopausa, la responsività bronchiale aspecifica diminuisce (a meno che non venga instaurata una terapia ormonale sostitutiva) (27).

Scarsi e contrastanti sono anche i dati disponibili in merito ad eventuali differenze di genere nella risposta clinica alla esposizione ai tossici respiratori (28). Infatti non è stato chiarito se le differenze

dipendano da una diversa entità di deposizione polmonare nei due sessi, oppure da una diversa suscettibilità. In un recente studio sull'effetto dell'esposizione ad aerosol organici (29), sia pure con i limiti metodologici segnalati dagli stessi Autori, è stato riscontrato che esposizioni a polveri organiche nel settore tessile, alimentare e agricolo producevano nelle femmine meno sintomi irritativi a carico delle vie aeree toraciche ed una minore compromissione funzionale respiratoria nel settore tessile. Gli Autori concludono che non vi sono indicazioni a porre limitazioni specifiche di idoneità per le femmine nell'ambito dei settori produttivi considerati, anche se la maggior prevalenza di sintomi irritativi alle vie aeree superiori richiede ulteriori studi ed attenzioni.

Alla luce degli elementi esposti, si può concordare con Becklake sulla inopportunità di generalizzazioni a proposito di un'influenza del genere sull'entità del rischio respiratorio occupazionale (27); si deve tuttavia altresì concordare sul fatto che tali (possibili) influenze non devono essere trascurate nella valutazione clinica.

La differenza di età.

È un dato di comune dominio il decadimento della funzione respiratoria con il progredire dell'età.

Assai meno studiati sono gli effetti sull'apparato respiratorio dell'esposizione a bronco irritanti e tossici polmonari, anche se si può supporre che i mutamenti fisici e biochimici che si verificano durante il normale processo di invecchiamento possano alterare la risposta dell'apparato respiratorio nei confronti degli agenti inalati.

Sono disponibili al riguardo alcuni dati sperimentali in modelli animali (30-33). E' stato epidemiologicamente dimostrato nel genere umano che i soggetti anziani sono più suscettibili della popolazione generale ad elevati livelli ambientali ubiquitari di particolato (34). Un dato relativamente recente di letteratura (35) sembra solo confermare che soggetti anziani (50 – 70 anni) portatori sia di iperresponsività bronchiale aspecifica sia di atopia sono particolarmente suscettibili agli effetti dell'inquinamento, peraltro urbano, non occupazionale.

I dati disponibili sono veramente così esigui da non permettere di trarre conclusioni definitive in merito ad un diverso livello di rischio respiratorio professionale nei soggetti non giovani, al di là della considerazione dettata dal buon senso comune per cui nei lavoratori al di sopra dei 50 anni di età appare raccomandabile una sorveglianza sanitaria particolarmente accurata.

La provenienza da altri Paesi.

Non sono disponibili dati utili in merito ad una diversa suscettibilità o risposta clinica in relazione alla diversa origine etnica dei lavoratori.

Sommario

- ***È previsto formalmente dal D.Lgs 81/08 che il Medico Competente: “collabora con il datore di lavoro e con il servizio di prevenzione e protezione alla valutazione dei rischi” (Art. 25, comma 1, lettera a).***
- ***La Valutazione del Rischio comprende le seguenti attività: 1) identificazione del pericolo, 2) valutazione del potenziale nocivo, 3) stima dell’esposizione, 4) caratterizzazione del rischio.***
- ***Nel caso di esposizioni in atto può essere applicato un procedimento analitico:***
 - 1) ***Identificazione del pericolo:***
 - *Analisi della letteratura scientifica e banche dati*
 - *Valutazione delle schede di sicurezza per sostanze chimiche (frase di rischio R 37= Irritante per le vie respiratorie)*
 - *Consultazione di fonti di riferimento autorevoli (Classificazione CE, ACGIH, Liste DM 14.1.08, Tabelle MP DM 9.4.08)*
 - 2) ***Valutazione del potenziale nocivo: stima della curva dose –risposta***
 - 3) ***Stima dell’esposizione:***
 - *monitoraggio ambientale*
 - *monitoraggio biologico*
 - 4) ***Caratterizzazione del rischio:***
 - *confronto fra i livelli ambientali o personali misurati ed i valori accettabili della sostanza*
 - *uso di Dispositivi di Protezione Individuale (DPI)*
- ***Nel caso di esposizioni pregresse si applicherà un procedimento descrittivo o analogico (matrici esposizione lavoro):***
 - 1) ***Identificazione del pericolo:***
 - *analisi della letteratura scientifica e banche dati*
 - *descrizione della mansione*
 - *conoscenza dei cicli tecnologici*
 - 2) ***Valutazione del potenziale nocivo: stima della curva dose –risposta***
 - 3) ***Stima dell’esposizione:***
 - *descrizione anamnestica della mansione*
 - *conoscenza dei cicli tecnologici*
 - 4) ***Caratterizzazione del rischio:***
 - *matrici esposizione-lavoro*
- ***I risultati della sorveglianza sanitaria possono essere utilizzati per integrare la valutazione del rischio. Il riscontro, in un gruppo di lavoratori o in un singolo lavoratore (evento sentinella), di eventi patologici o di un apprezzabile decadimento funzionale nel tempo dovrà indurre una revisione della valutazione del rischio.***
- ***Vi sono insufficienti evidenze in letteratura che permettano di stabilire se differenze di genere, di età, o di provenienza da altri Paesi determinino differenze nei livelli di assorbimento, nel grado di suscettibilità e nell’entità della risposta ad irritanti e tossici per l’apparato respiratorio.***

Bibliografia

1. Bartolucci GB, Bovenzi M, Cassano F, Cortesi I, Cottica D, Giachino GM, Manno M, Mutti A, Nano G, Pira E, Scapellato ML, Selis L, Soleo L, Apostoli P. Linee Guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro - Linee Guida per la valutazione del rischio. Tipografia PI-ME Editrice, Pavia, 2004. ISBN 88-7963-165-9
2. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin CA, Redich CA. Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
3. Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A. Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention. WB Saunders, Edinburgh, 2002
4. Kennedy SM. Chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. In Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin CA, Redich CA. Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005 Cap. 19.4, 322-328
5. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the U.S. population: a study on data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-746
6. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (TLVs® and BEIs® based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH. Signature Publications
7. Heederik D, Kromhout H, Burema J, et al. Occupational exposure and 25 years incidence rate of non specific lung disease: The Zutphen Study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 945-52
8. Kogevinas M, et Al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370:336-41
9. ISTAT. Classificazione delle Professioni: Metodi e norme. Nuova serie n. 12. Edizione 2001
10. International Labour Organization. International Standard Classification of Occupations. 1998 Edition: International Labour Organization, 1991 - Office of Population Censuses and Surveys. 1980. Classification of Occupations. HMSO. London
11. Zock JP, et Al. Occupation, Chronic Bronchitis, and Lung Function in Young Adults. An International Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1572-7
12. Cosentino DM, Cosentino MC, Bayer MJ: Inhalation: gases with delayed toxicity. In Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T (eds): Clinical Toxicology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 683-694
13. Coles GA, Daley D, Davies JH, et Al: Acute intravascular haemolysis and renal failure due to arsine poisoning. *Postgrad Med J* 1969; 45: 170-172
14. Sax NI, Lewis RJ: Dangerous properties of industrial materials. New York, Litton Educational Publishing, 1979
15. International Programme on Chemical Safety: Environmental Health Criteria 55: Ethylene Oxide. Geneva, World Health Organization, 1985
16. Butcher BT, Karr RM, O'Neil CE, et Al: Inhalation challenge and pharmacological studies of Toluene diisocyanate (TDI) sensitive workers. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:146-152
17. Mossman BT, Borm PJ, Castranova V, Costa DL, Donaldson K, Kleeberger SR. Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases. *Particle and Fibre Toxicology* 2007; 4: 4
18. Bergamaschi E, Bussolanti O, Magrini A, Bottini M, Migliore L, Bellocchi S, Iavicoli I, Bergamaschi A. Nanomaterials and lung toxicity: interactions with airways cells and relevance for occupational health risk assessment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19, suppl 4: 3-1
19. Park E-J, Yoon J, Choi K, Yi J, Park K. Induction of chronic inflammation in mice treated with titanium dioxide nanoparticles by intratracheal instillation. *Toxicology* 2009; 260: 37-46
20. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller. Ultrafine particle-lung interactions: does size matter? *J Aerosol Med* 2006; 19: 74-83
21. Kuempel ED, Tran CL, Castranova V, Boiler AJ. Lung dosimetry and risk assessment of nanoparticles; evaluating and extending current models in rats and humans. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 717-724
22. Arbuckle TE. Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same settings? *Environ Res* 2006; 101: 195-204
23. Han DH. Fit factors for quarter masks and facial size categories. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 227-234
24. Leynaert B, Bousquet J, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1413-1420.
25. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine air way responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the normative aging study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 87-92
26. Boezen M, Schouten J, Rijcken B. Peak expiratory flow variability, bronchial responsiveness, and susceptibility to ambient air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1848-1854

27. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in air way behaviour over the human life span. *Thorax*, 1999; 54: 1119-1139
28. Kennedy SM, Chambers R, Du W, Dimich-Ward H. Environmental and occupational exposures. Do they affect Chronic Obstructive Pulmonary Disease differently in women and men? *Proc Am Thorac Soc*, 2007; 4: 692-694
29. Schachter EN, Zuskin E, Moshier EL, Godbold J, Mustajbegovic J, Pucaric-Cvetkovic J, Chiarelli A. Gender and respiratory findings in workers occupationally exposed to organic aerosols: a meta analysis of 12 cross-sectional studies. *Environ Health* 2009; 8: 1-16
30. Evans MJ, Cabral-Anderson LJ, Freeman G. Effects of NO₂ on the lungs of aging rats: II. Cell proliferation. *Exp Mol Pathol* 1977; 27: 366-376
31. Vincent R, Adamson IYR. Cellular kinetics in the lungs of aging Fischer 344 rats after acute exposure to ozone. *Am J Pathol* 1995; 146: 1008-1016.
32. Elder AC, Gelein R, Finkelstein JN, et al. Endotoxin priming affects the lung response to ultrafine particles and ozone in young and old rats. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 85-98.
33. Elder AC, Finkelstein J, Johnston C, et al. Induction of adaption to inhaled lipopolysaccharide in young and old rats and mice. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 225-243.
34. Pope CA, Dockery DW, Schwartz J. Review of epidemiologic evidence of health effects of particulate air pollution. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 1-18.
35. Boezen HM, Vonk JM, van der Zee SC, Gerritsen J, Hoek G, Brunekreef B, Schouten JP, Postma DS. Susceptibility to air pollution in elderly males and females. *Eur Respir J* 2005; 25: 1018-1024

4. MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E FATTORI DI RISCHIO

In questo capitolo verranno riportati gli effetti a carico dell'apparato respiratorio, ritenuto il principale, anche se non unico, organo bersaglio di inquinanti aerodispersi. E' stato recentemente evidenziato che irritanti di origine ambientale e/o voluttuaria, ad esempio il particolato ed il fumo di tabacco, hanno azioni anche a livello sistemico. Risulta quindi legittimo chiedersi se anche l'esposizione a tossici e/o irritanti professionali possa avere simili conseguenze. Infine, in questo capitolo sono considerati alcuni fattori di rischio di natura extraprofessionale che hanno particolare importanza nello sviluppo di patologie ostruttive croniche delle vie aeree.

EFFETTI SULL'APPARATO RESPIRATORIO

Lo spettro delle manifestazioni cliniche può essere assai diversificato, immediato o ritardato rispetto all'esposizione, in relazione alla sede/i del danno prevalente e alla possibile concomitanza di alterazioni a carico delle vie di conduzione e/o del parenchima polmonare.

I fattori in grado di influenzare la risposta dell'apparato respiratorio includono le caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, la presenza e le dimensioni di particelle, l'entità e la durata dell'esposizione, le condizioni ambientali e fattori individuali (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori in grado di influenzare la risposta polmonare all'esposizione ad irritanti aerodispersi

FATTORI AMBIENTALI	FATTORI INDIVIDUALI
Proprietà tossicologiche	Età e sesso
Concentrazione - Dose	Caratteristiche antropometriche
pH	Suscettibilità genetica
Presenza e dimensione di particelle	Impegno ventilatorio
Solubilità in acqua	Sistemi di protezione individuale
Durata dell'esposizione	Abitudini voluttuarie
	Patologie concomitanti

In generale, i meccanismi patogenetici indotti dalle sostanze tossiche inalate possono venire così sintetizzati (1):

- 1) azione ossidante e formazione di radicali liberi (ozono, ossidi di azoto, anidride solforosa, cloro, paraquat);
- 2) formazione di acidi (anidride solforosa, cloro, fosgene);
- 3) formazione di alcali (ammoniaca, ossido di calcio, idrossidi);
- 4) denaturazione di proteine (formaldeide);
- 5) stimolazione di terminazioni nervose (ammoniaca, formaldeide, anidride solforosa)
- 6) alterazione della clearance muco-ciliare (polveri)

L'epitelio delle vie aeree rappresenta la prima barriera per la protezione delle sottostanti strutture mucose e sottomucose dalla diretta esposizione a questi irritanti atmosferici. In particolare, le giunzioni tra le cellule epiteliali (tight junctions) sembrano essere il primo bersaglio di una varietà di gas ed aerosol inalabili (2).

Alcune sostanze (cloro, ozono, ossidi di azoto) agiscono come ossidanti esogeni. Gli ossidanti esogeni, in genere allo stato di gas o di vapore, agiscono determinando la perossidazione dei lipidi di membrana, inibendo attività enzimatiche ed alterando la struttura degli acidi nucleici. Inoltre, le sostanze ossidanti esogene sono in grado di attivare la catena ciclo-lipossogenasica, con liberazione dei metaboliti pro-infiammatori dell'acido arachidonico (3).

Altri agenti, come il particolato, inducono la produzione di ossidanti endogeni da parte di cellule infiammatorie reclutate nelle vie aeree, i quali favoriscono la formazione di radicali liberi tipo l'anione superossido (O_2^-), il perossido di idrogeno (H_2O_2), il radicale idrossilico (OH^\cdot). Inoltre, quando le cellule infiammatorie, in particolare macrofagi e granulociti neutrofili, vengono attivate, possono secernere enzimi proteolitici, quali le elastasi e le collagenasi, in grado di danneggiare la struttura del parenchima polmonare. Alcune sostanze, soprattutto quando inalate in concentrazioni elevate, sono in grado di indurre un massivo danno di tipo coagulativo (in caso di sostanze acide) o colliquativo (in caso di sostanze alcaline) dei sottostanti tessuti mucosi e sottomucosi (4).

La distruzione dell'integrità delle vie aeree può indurre edema, infiammazione, contrazione diretta della muscolatura liscia e stimolazione delle terminazioni nervose afferenti. Infine, l'alterata permeabilità delle vie aeree espone i recettori sottoepiteliali alla successiva azione di irritanti o altri stimoli come l'aria fredda, umidità, l'esercizio fisico ed il fumo di sigaretta. Le conseguenze di questi meccanismi sono la broncoostruzione e/o l'iperresponsività bronchiale. Nel caso di coinvolgimento dei bronchioli e/o parenchima polmonare (bronchiolite obliterante, polmonite) il danno ventilatorio sarà di tipo restrittivo o misto e vi potrà essere alterazione degli scambi gassosi. In generale le manifestazioni clinico-funzionali delle patologie a carico dei bronchioli e parenchima polmonare sono tardive rispetto all'esposizione acuta e dovute a sostanze poco idrosolubili (5).

Infine gas, vapori, fumi irritanti e polveri possono esercitare un'azione sulla clearance mucociliare inibendo la motilità delle ciglia vibratili e determinando un'ipertrofia delle ghiandole mucose con conseguente aumento della produzione di muco (6). Questo meccanismo assieme al reclutamento di cellule infiammatorie nel lume delle vie aeree è responsabile della formazione di catarro.

Vie aeree extra-toraciche

La patogenesi del danno da irritanti sulle vie respiratorie extratoraciche è strettamente dipendente dalle caratteristiche chimico-fisiche di tali sostanze. Le sostanze fortemente irritanti come l'ozono in elevate concentrazioni, alcune aldeidi, e i cloruri determinano effetti tossici primariamente sulle prime strutture incontrate come l'epitelio nasale vestibolare e di transizione (7). Altre sostanze lasciano inalterato l'epitelio respiratorio andando a colpire elettivamente l'epitelio olfattorio, come il metil-bromuro (8).

Gli irritanti possono agire attraverso un meccanismo citotossico diretto (etil-t-butiletere) (9), o l'induzione dell'apoptosi sulle cellule della mucosa nasale (fumo di sigaretta) (10). Quando il danno citotossico non è completo, l'epitelio nasale, in particolare quello olfattivo, può rispondere con fenomeni di degenerazione vacuolare cellulare, rigenerazione con restitutio ad integrum o riparazione con fenomeni di metaplasia squamosa o epiteliale (11).

Un altro effetto delle sostanze irritanti è la stimolazione diretta sulle terminazioni nervose del I, del V, del IX e del X nervo cranico mediata in parte dalla sostanza P (12) che determina le sensazioni olfattive e sensoriali tipiche degli irritanti, ma mentre nel primo caso (olfatto) la stimolazione ripetuta, anche a dosi crescenti, determina un fenomeno di adattamento, nel secondo caso (fibre sensoriali) maggiore è il tempo e la concentrazione alla quale il lavoratore viene esposto, maggiore è la sensazione sgradevole che ne scaturisce. La stimolazione neurosensoriale determina degli effetti generali ben noti, come reazione di evitamento/fuga e tachicardia, e locali come la vasodilatazione, la sensazione di irritazione fino al dolore (13, 14).

La sostanza tossica può inoltre interagire direttamente con il sistema immunitario nasale, determinando una risposta allergica o infiammatoria; in alcuni casi la risposta ad allergeni può essere modulata in senso peggiorativo dalla coesposizione con sostanze tossiche immunologicamente attive come il particolato diesel (15).

Vie aeree intratoraciche e polmone

Il grado di solubilità in acqua delle sostanze aerodisperse e la loro dimensione, sono due fattori che ne condizionano l'effetto polmonare (16). Le sostanze molto solubili in acqua, come aldeidi (formaldeide, acetaldeide, acroleina ecc.), sostanze acide e alcaline (ammoniaca, anidride solforosa, acido cloridrico, acido fluoridrico, acido solforico) possono causare un immediato danno irritativo a carico delle prime vie bronchiali, spesso accompagnato da manifestazioni anche a carico delle mucose del naso, della bocca e delle congiuntive. La conseguenza clinica di tale effetto fisiopatologico sono i sintomi che, insorgendo subito dopo l'esposizione, inducono spesso il paziente ad allontanarsi dalla fonte di esposizione, riducendo il rischio di un danno ulteriore. Sostanze poco solubili in acqua come il fosgene, l'idrogeno solforato e gli ossidi di azoto, a parte il caso di esposizioni massive, non producono sintomi irritativi immediati, o li determinano in maniera molto modesta. L'esposizione può prolungarsi nel tempo proprio perchè il lavoratore non è allertato dai primi segni di tossicità. In assenza di informazioni sulle caratteristiche delle sostanze inalate, il quadro clinico e sintomatologico può comportare una sottostima del danno anche da parte dei sanitari. Le manifestazioni clinico-radiologico-funzionali sono, infatti, tardive rispetto all'esposizione acuta e riflettono il danno a carico dei bronchioli e parenchima polmonare. Il danno funzionale ventilatorio sarà di tipo restrittivo o misto e ci potrà essere alterazione degli scambi gassosi. Sostanze a solubilità intermedia come gli alogeni (cloro, fluoro, bromo), ossidi di cloro, ozono e composti del fosforo, possono avere un effetto patogeno lungo l'intero albero respiratorio.

La tabella 2 riassume alcune proprietà fisiche ed i relativi effetti di gas irritanti.

Tabella 2. Proprietà fisiche ed effetti di alcuni gas irritanti

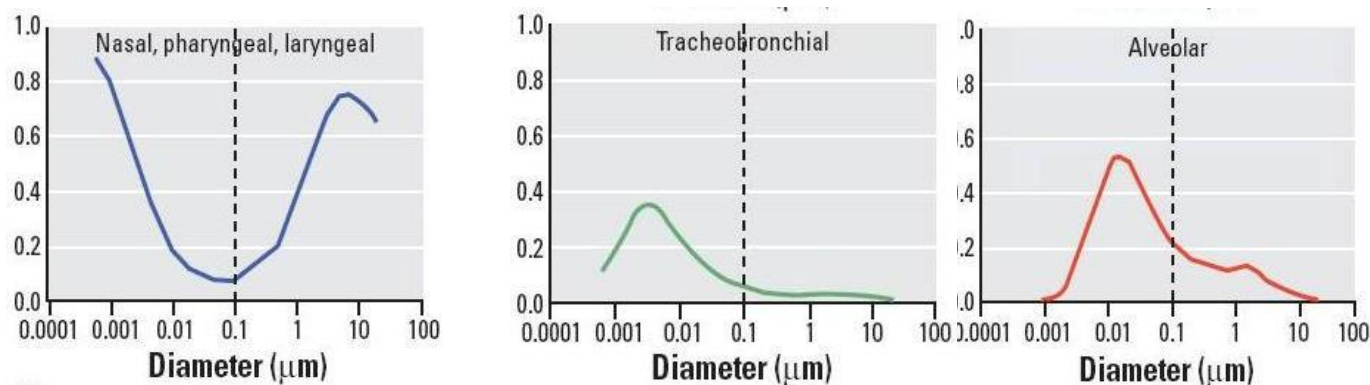
GAS IRRITANTE	SOLUBILITÀ IN ACQUA	EFFETTI
Ammoniaca	Alta	Irritazione occhi e prime vie aeree
Anidride solforosa	Alta	Infiammazione prime vie aeree, broncoostruzione
Cloro	Intermedia	Infiammazione vie aeree superiori e inferiori, polmonite
Ozono	Intermedia	Infiammazione vie aeree superiori e inferiori
Fosgene	Bassa	Edema polmoare
Ossidi di azoto	Bassa	Edema polmonare

Adattato da: Enciclopedia of Occupational Health and Safety, JM Stellman Ed., 4th Edition 1998

In presenza di aerodispersi particolati, il grado di penetrabilità del tossico nelle vie aeree dipende dalla dimensione delle particelle inalate (17). Particelle di diametro $\geq 10 \mu\text{m}$ si depositano per impatto nelle vie aeree più prossimali, come naso ed orofaringe, quelle con diametro inferiore a $5 \mu\text{m}$, possono raggiungere la zona più periferica del polmone. Particelle ultrafini (diametro $<0.1 \mu\text{m}$) si depositano prevalentemente a livello alveolare ($0.1-0.01 \mu\text{m}$) o nelle prime vie aeree e nell'albero

tracheobronchiale (0.01-0.001 μm) (Tabella 3). Una volta depositate nelle vie aeree, gli aerosoli sono in grado di esercitare direttamente un'azione dannosa propria, ma sono anche in grado di interferire con i meccanismi di difesa cellulari, immunitari e biochimici dell'apparato respiratorio (18)

Tabella 3: Frazione di particelle deposte nei tratti orofaringeo, tracheo-bronchiale e alveolare in funzione della loro dimensione ((*International commission on Radiological Protection, 1994*))



EFFETTI SISTEMICI

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze sempre maggiori di un effetto sistemico degli irritanti e tossici dell'apparato respiratorio.

L'esposizione acuta ad elevati livelli di inquinanti atmosferici è stata, ad esempio, messa in relazione ad eventi cardiovascolari avversi. Un documento recente dell'American Heart Association conclude che cambiamenti transitori dell'inquinamento atmosferico sono associati con un aumentato rischio, a breve termine, di malattia e morte per patologie cardiovascolari (19). Ci sono anche evidenze di associazione tra esposizione ad inquinanti atmosferici ed ischemia o infarto miocardico, aritmia ventricolare, riacutizzazione dello scompenso cardiaco ed ictus (19-21). I meccanismi proposti per spiegare questa associazione sono molteplici ed includono un effetto diretto di gas e costituenti solubili di particelle, ad es. metalli di transizione, che penetrano in circolo attraverso l'epitelio polmonare (19). L'attivazione di riflessi polmonari può portare ad alterazioni dell'equilibrio autonomico con conseguenti modificazioni del tono coronarico ed aumentato rischio di aritmia e frammentazione di placche instabili (22). L'aumentato rischio di eventi cardiovascolari, che inizia precocemente dopo l'esposizione ad elevati livelli di particolato e persiste per giorni, potrebbe, inoltre, essere legato allo stress ossidativo polmonare. Quest'ultimo, infatti, potenzia l'infiammazione sistemica con liberazione di citochine che alterano l'equilibrio emostatico-fibrinolitico, determinando un aumento nel sangue delle concentrazioni di fattori pro-coagulativi. Tali ipotetici meccanismi potrebbero agire separatamente od in concerto, essere associati ad outcomes diversi ed essere attivati da componenti differenti dell'inquinamento ambientale.

Gli effetti acuti e transitori del particolato atmosferico dovrebbero essere distinti dall'aumentato rischio a lungo termine di patologie cardiovascolari associate al vivere in aeree con livelli medi elevati di inquinamento ambientale. Questo rischio, dovuto ad esposizione cronica, è stato dimostrato in numerosi studi di coorte (23), e si è tentato di spiegarlo con meccanismi di natura ischemica e/o trombotica (24).

Più scarse sono invece le evidenze per l'associazione tra esposizione professionale ad irritanti e tossici respiratori ed aumentato rischio di malattia e morte per patologie cardiovascolari. Gli studi condotti

sono pochi e, per la maggior parte, con importanti limiti metodologici. Uno dei maggiori problemi è il bias dovuto all'effetto "lavoratore sano". Le corti esposte sono spesso paragonate alla popolazione nazionale, il che comporta una sottostima del "rischio reale", in quanto la popolazione generale include persone malate ed invalidi che hanno un rischio aumentato per patologie cardiovascolari. Questo spiega il dato riscontrato in alcune indagini del rischio diminuito di lavoratori esposti professionalmente a particolato. Ci sono, tuttavia, studi che evidenziano un rischio aumentato negli esposti in ambiente occupazionale (25), ma, purtroppo, in questi casi non è stata fatta la correzione per i noti fattori di rischio della patologia cardiovascolare, quali elevati livelli di pressione arteriosa sistemica, colesterolo, indice di massa corporea ed abitudine al fumo. Altri limiti sono legati alla natura retrospettiva dei report pubblicati ed al metodo d'indagine dell'esposizione lavorativa, spesso basato su una stima dell'esposizione interamente dipendente dalla memoria del lavoratore.

Uno studio che vale la pena di segnalare è stato recentemente pubblicato su *Occup Environ Med* (26) ed evidenzia un aumentato rischio di cardiopatia ischemica per lavoratori edili esposti a particolato e prodotti di combustione del diesel. Questo è uno studio prospettico con un gruppo di controllo interno (addetti alle costruzioni teoricamente non esposti). Presenta, però, anch'esso dei limiti dovuti alla quantificazione incompleta dell'abitudine al fumo ed alla mancata determinazione della colesterolemia di base dei soggetti esaminati.

Inoltre è stato segnalato che le donne che sviluppano asma nell'età adulta hanno un aumento di 2 volte di incidenza per malattia coronarica e ictus, indipendentemente da altri fattori di rischio quali fumo, indice di massa corporea e attività fisica. Infine, la donna ha anche un rischio di 4 volte maggiore di sviluppare ipertensione polmonare.

In conclusione, allo stato attuale, non sono presenti in letteratura sufficienti evidenze che l'esposizione ad irritanti e/o tossici respiratori professionali abbia effetti cardiovascolari/sistemici. Ciò è probabilmente da imputare alla limitata considerazione di questo aspetto della patologia professionale da irritanti respiratori. E' auspicabile, quindi, da un lato che l'argomento venga indagato con disegni di studio appropriati e dall'altro che il medico competente abbia presente il possibile coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare nella buona pratica della sorveglianza sanitaria negli esposti ad irritanti e/o tossici respiratori professionali.

FATTORI DI RISCHIO

Intossicazioni da irritanti e tossici per il sistema respiratorio possono avvenire sia nell'industria che nell'agricoltura e possono conseguire all'esposizione più o meno acuta e protratta nel tempo ad un solo tossico o a più agenti chimici associati. Gli effetti sono dose-dipendenti, ma risentono anche della vulnerabilità dell'organo bersaglio principale, che è il polmone e dalla pre-esistenza di altre patologie a carico delle vie aeree. Nel caso di effetti acuti, il fattore eziologico professionale è facilmente identificabile come unica o prevalente causa del danno polmonare, mentre per gli effetti cronici l'eziologia occupazionale del danno è difficilmente dimostrabile, a causa di vari fattori confondenti legati a caratteristiche della persona e dell'ambiente di vita (27).

Tra i possibili effetti permanenti derivanti da esposizioni acute e/o subacute a questa classe di sostanze, c'è anche la BPCO nella cui eziopatogenesi, però, hanno un ruolo determinante il fumo di tabacco, l'età avanzata, l'inquinamento atmosferico e dell'ambiente domestico. Come già descritto, sono ben dimostrati gli effetti dovuti all'inquinamento ambientale da gas (NO_x, SO₂, ozono) e particolato respirabile, fine ed ultrafine (PM₁₀, PM_{2.5} e PM_{0.1}) sulla mortalità per cause non solo cardiache ma anche polmonari nella popolazione generale (28, 29).

Anche se si tratta di dati che richiedono ulteriore conferma, alcuni studi hanno ipotizzato una relazione tra inquinamento domestico da uso frequente di prodotti chimici per le pulizie, durante la gravidanza, e sintomi respiratori nei figli, basso peso alla nascita, prematurità, aborto e morte neonatale. Non è noto

se a queste osservazioni corrispondano effetti a lungo termine sulla funzionalità respiratoria, la cui alterazione è noto fattore di rischio associato aumento di mortalità cardiovascolare.

Il modello di esposizione a fumo di sigaretta evidenzia che gli effetti del fumo non sono solo a carico dell'apparato respiratorio, ma anche sistemici, in particolare riguardano le malattie cardiovascolari. L'analogia tra componenti del fumo di sigaretta con gli inquinanti ambientali e quelli professionali fornisce il razionale per indagini su effetti sistemici dell'esposizione a irritanti e tossici respiratori nel posto di lavoro. E' stato infatti dimostrato che alterazioni dei parametri di funzione ventilatoria, specialmente di tipo ostruttivo, ma anche di tipo restrittivo, sono associate indipendentemente da altri fattori di rischio, come il fumo di tabacco, ad un maggior rischio per patologie respiratorie invalidanti e sono predittive di un più elevato rischio di mortalità per tutte le cause e in particolare per patologie respiratorie e cardiovascolari. In particolare, pazienti con BPCO avrebbero un rischio 2-3 volte maggiore di morire per cause cardiovascolari, e le morti per questa causa sono all'incirca il 50% di tutte le morti nei pazienti con BPCO.

Il più alto tasso di ricoveri ospedalieri e di decessi per BPCO tra le donne (30) suggerisce che vi siano differenze di suscettibilità legate al genere anche per esposizioni professionali ad irritanti. La donna infatti, a parità di sigarette consumate, sviluppa più precocemente BPCO, e la malattia è più grave. Tra le cause possibili per questa maggior suscettibilità femminile al fumo di sigaretta sono stati chiamati in causa le dimensioni del polmone, più piccolo nella donna; l'eseguire meno controlli spirometrici rispetto all'uomo; e fattori ormonali, in particolare gli estrogeni.

Va ricordato che, per il genere femminile, è molto frequente l'esposizione ad irritanti respiratori contenuti in prodotti per la pulizia ambientale e che l'esposizione in questi casi oltre che professionale è anche domestica. Una aumentata incidenza di asma occupazionale e anche di bronchite cronica è segnalata tra gli addetti alle pulizie, che utilizzano, fra le altre sostanze, candeggina e ammoniaca. L'associazione tra l'uso di prodotti di pulizia sotto forma di spray e l'incidenza di asma probabilmente irritativa è stata recentemente confermata da Zock et al.(31).

Sommario

- *Gli effetti di irritanti e/o tossici a carico dell'apparato respiratorio riconoscono vari meccanismi patogenetici tra cui i principali sono: 1) azione ossidante e formazione di radicali liberi, 2) formazione di acidi, 3) formazione di alcali, 4) denaturazione di proteine, 5) stimolazione di terminazioni nervose, 6) alterazione della clearance muco-ciliare.*
- *I fattori in grado di influenzare la risposta dell'apparato respiratorio all'esposizione ad irritanti e/o tossici includono le caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, la presenza e la dimensione di particelle, l'entità e la durata dell'esposizione, le condizioni ambientali ed i fattori individuali.*
- *Il danno a carico delle vie aeree extratoraciche (epitelio nasale, terminazioni nervose dei nervi cranici e sistema immunitario nasale) dipende prevalentemente dalle caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, mentre quello a carico delle vie aeree intratoraciche (albero bronchiale e parenchima polmonare) è legato soprattutto alla loro dimensione e solubilità in acqua.*
- *Infine, l'analogia dei componenti del fumo di sigaretta con gli inquinanti ambientali e quelli professionali fornisce il razionale per indagini su effetti sistemici dell'esposizione a irritanti e/o tossici respiratori nel posto di lavoro.*

Bibliografia

1. Schwartz DA. Acute inhalation injury, pp. 329-345. In: Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine, L Rosenstock, Elsevier 2005.
2. Kizer KW. Toxic inhalations. Emerg Med Clin North Am 1984; 2:649-66.
3. Mohsenin V. Human exposure to oxides of nitrogen at ambient and supra-ambient concentrations. Toxicology 1994; 89:301-12.
4. Baeza-Squiban A, Bonvallet V, Boland S, Marano F. Airborne particles evoke an inflammatory response in human airway epithelium. Activation of transcription factors. Cell Biol Toxicol. 1999; 15:375-80.
5. Bhalla DK. Ozone-induced lung inflammation and mucosal barrier disruption: toxicology, mechanisms, and implications. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 1999; 2:31-86.
6. Hurg A, Brauer M. Ambient atmospheric particles in the airways of human lungs. Ultrastruct Pathol 2000; 24:353-61.
7. Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, Barrow C, Moss OR, James RA, Popp JA. Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. Fundam Appl Toxicol 1995; 24:111-31.
8. Gaskell BA, Hext PM, Pigott GH, Doe JE, Hodge MC. Olfactory and hepatic changes following a single inhalation exposure of 3-trifluoromethyl pyridine in rats: concentration and temporal aspects. Toxicology 1990; 62:35-51.
9. Nihlén A, Wålinder R, Löf A, Johanson G. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 148:281-7.
10. Lan MY, Ho CY, Lee TC, Yang AH. Cigarette smoke extract induces cytotoxicity on human nasal epithelial cells. Am J Rhinol 2007; 21:218-23.
11. Hardisty JF, Garman RH, Harkema JR, Lomax LG, Morgan KT. Histopathology of nasal olfactory mucosa from selected inhalation toxicity studies conducted with volatile chemicals. Toxicol Pathol 1999; 27:618-27.
12. Finger TE, St Jeor VL, Kinnamon JC, Silver WL. Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. J Comp Neurol 1990; 294:293-305.

13. Arito H, Takahashi M, Iwasaki T, Uchiyama I. Age-related changes in ventilatory and heart rate responses to acute ozone exposure in the conscious rat. *Ind Health* 1997;35:78-86.
14. Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1993; 101:234-8.
15. Takafuji S, Suzuki S, Muranaka M, Miyamoto T. Influence of environmental factors on IgE production. *Ciba Found Symp* 1989;147:188-201; discussion 201-4.
16. Schwartz DA "Toxic tracheitis, bronchitis and bronchiolitis" in "Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention". Hendrick DJ et al Editors 2002 p:93-103.
17. Varghese SK, Gangamma S. Particle deposition in human respiratory system: deposition of concentrated hygroscopic aerosols. *Inhal Toxicol* 2009; 21:619-30.
18. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26:339-62.
19. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109: 2655-71.
20. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006; 295: 1127-34.
21. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-15.
22. Devlin RB, Ghio AJ, Kehrl H, Sanders G, Cascio W. Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur Respir J Suppl* 2003; 40: 76s-80s.
23. Miller KA, Siscovick DS, Shepard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447-58.
24. Mills NL, Tornqvist H, Gonzales MC, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1075-82.
25. Hammar N, Alfredsson L, Smedberg M, et al. Large differences in the incidence of myocardial infarction among occupational groups. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 178-85.
26. Toren K, Bergdahl IA, Nilsson T, Jarvholm B. Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischaemic heart disease and cerebrovascular disease. *Occup Environ Med* 2007; 64: 515-19.
27. Stenton C. Chronic obstructive pulmonary disease. *Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention*. Hendrick DJ et al Editors 2002 p:77-91.
28. Pope CA 3rd, Verrier RL, LOvett EG, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999;138:890-9.
29. Pope CA 3rd. Mortality and air pollution: associations persist with continued advances in research methodology. *Environ Health Perspect* 1999;107:613-4.
30. Greaves LJ, Richardson LA. Tobacco use, women, gender, and chronic obstructive pulmonary disease: are the connections being adequately made? *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:675-9.
31. Zock JP, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Kennedy SM, Künzli N, Villani S, Olivieri M, Torén K, Radon K, Sunyer J, Dahlman-Hoglund A, Norbäck D, Kogevinas M. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:735-41.

5. EVIDENZE PATOLOGICHE

L'inalazione di agenti irritanti e tossici può provocare un ampio spettro di disturbi a carico delle vie aeree e/o del parenchima polmonare, che possono manifestarsi in forma acuta o cronica (Tabella 1).

Tabella 1. Elenco dei possibili effetti sull'apparato respiratorio conseguenti all'esposizione ad irritanti e tossici per via inalatoria

Riniti, sinusiti, laringiti, disfunzione delle corde vocali
Tracheo-bronchiti
Polmonite chimica
Edema polmonare acuto non cardiogeno
Tosse cronica
Asma correlato al lavoro: a) causato dal lavoro (da irritanti - RADS), b) aggravato dal lavoro
Bronchite cronica
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Bronchiolite obliterante e polmonite organizzativa (BO – BOOP – COP)
Febbre da inalazione
Sindrome da polveri organiche (ODTS)

VIE AEREE EXTRATORACICHE

Le patologie non neoplastiche delle vie aeree superiori che sono state associate ad una esposizione professionale a sostanze tossiche/irritanti sono:

- Rinite professionale non allergica
 - Reactive upper airways dysfunction syndrome (RUADS) da singola esposizione
 - da sostanze irritanti (da esposizioni multiple)
 - corrosiva (complicata da perforazione del setto nasale)
- Sinusite professionale
- Laringite professionale
- Disfunzione delle Corde Vocali (VCD) professionale

In Italia l'INAIL riconosce esclusivamente le riniti professionali ed in particolare, secondo la nuova tabella delle malattie professionali (DM 14.1.2008), quelle causate da Arsenico, leghe e composti, da Cadmio leghe e composti, da Cromo leghe e composti, da Rame leghe e composti, da polveri di origine vegetale (farina e cereali, semi, polveri di legno, enzimi, lattice, ecc.) e di origine animale (derivati dermici, liquidi biologici, acari, enzimi, ecc.). Molte altre sostanze chimiche notoriamente irritanti sono inspiegabilmente escluse dall'elenco degli agenti in grado di determinare rinite e prevedono il riconoscimento solo nel caso di tracheo-bronchite (ad esempio le aldeidi). Non a caso il NIOSH classifica come tossiche per l'apparato respiratorio superiore (tossiche per il naso, il faringe, il laringe o le vie respiratorie in toto) più di 100 sostanze chimiche (Allegato 1)

Rinite professionale

La rinite professionale è una malattia infiammatoria nasale, caratterizzata da sintomatologia intermittente o persistente e/o limitazione del flusso aereo nasale e/o ipersecrezione nasale derivanti da cause presenti nel luogo di lavoro. La sua prevalenza è compresa tra il 2 e 87% nei lavoratori esposti ad allergeni a basso peso molecolare e tra il 3 e il 48% per quelli esposti ad agenti ad alto peso molecolare

(1). I dati riportati in letteratura evidenziano che la rinite professionale ha una prevalenza 2-4 volte maggiore dell'asma professionale (1,2).

Si distingue la rinite professionale dalla rinite esacerbata dal lavoro, caratterizzata quest'ultima dalla presenza di una rinite non professionale pre-esistente o intercorrente (tabella 2) (1,2).



Figura 1 Classificazione della Rinite Professionale (modificato da Moscato G et al. Respir Research 2009)

La rinite può essere distinta in allergica e non allergica in relazione al meccanismo di azione della sostanza e alla presenza nel primo caso di un periodo di latenza tra l'inizio dell'esposizione e l'inizio della sintomatologia. La rinite professionale allergica può essere **IgE mediata**, quando nel caso di composto ad alto peso (polveri vegetali ed animali, ecc) o basso peso molecolare viene dimostrata la produzione di IgE specifiche (anidridi acide, ecc.) o **non IgE mediata**, il cui meccanismo allergico non è stato completamente chiarito (ad esempio isocianati, polveri di legno, sali di persolfato).

La rinite professionale non allergica si manifesta quando il lavoratore viene esposto ad una sostanza nota per determinare rinite con meccanismo irritativo. Nel caso di una singola esposizione ad elevate concentrazioni con conseguente rinite, vista l'analogia con la Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS), è stato proposto il nome di reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome (RUDS) (3). Una rinite non allergica è stata evidenziata per alcune sostanze anche per esposizioni ripetute nel tempo a concentrazioni relativamente più basse rispetto alla RUDS (4). Nel caso di una infiammazione permanente della mucosa nasale causata dall'esposizione ad una sostanza particolarmente irritante è

stato coniato il termine di rinite corrosiva, che ha come complicanza la perforazione del setto nasale (5).

Le metodiche utili per la diagnosi di rinite professionale vengono riassunte nella flow-chart proposta dal position paper EAACI (1), riportata nel capitolo relativo alla sorveglianza sanitaria.

Sinusite

Molti autori considerano la sinusite professionale un interessamento sinusale della rinite professionale, preferendo in questi casi il nome di rinosinusite (6).

Questa posizione è la stessa di questa linea guida e quindi si rimanda alla trattazione della rinite per maggiori dettagli.

In realtà alcuni rari studi hanno evidenziato casi di sinusite professionale isolata in cui l'agente causale era rappresentato da un microrganismo, generalmente miceti, presenti nei luoghi di lavoro, ad esempio nei fluidi lubrorefrigeranti (7) e pertanto non sono oggetto di questa linea guida.

Laringite

La laringite professionale è estremamente rara, non è riconosciuta dall'INAIL nella tabella delle malattie professionali e in letteratura i casi sono rari e prevalentemente riportati da autori finlandesi. Il meccanismo attraverso il quale si può manifestare una laringite professionale può essere, analogamente alla rinite, di natura allergica o non allergica. Si manifesta con disfonia, mal di gola o senso di secchezza e/o tosse secca.

Casi di laringite professionale sono stati evidenziati e confermati dopo un test di esposizione specifico in laboratorio in lavoratori esposti a formaldeide, anidridi acide, farina, acrilati, liquidi lubrorefrigeranti, sostanze utilizzate da parrucchieri (8,9). Nessuna indicazione è stata proposta per la gestione dei rari casi che si sono verificati e su un eventuale protocollo di sorveglianza sanitaria.

Disfunzione delle corde vocali (VCD)

La disfunzione delle corde vocali (Vocal Cord Dysfunction - VCD) è una condizione caratterizzata da una parziale adduzione paradossa delle corde vocali durante l'inspirazione e determina attacchi dispnoici, associati talvolta a respiro sibilante. Questa patologia disfunzionale entra in diagnosi differenziale con altre cause di dispnea accessoriale come l'asma bronchiale.

Recentemente un'elevata prevalenza di VCD è stata documentata nei soccorritori dell'attentato del 11.9.2001 alle torri gemelle di New York che si erano sottoposti ad indagini respiratorie (10). Casi di VCD sono stati documentati in lavoratori esposti a polvere di cedro rosso (11), a gas clorurati (12), a glutaraldeide (13).

VIE AEREE INTRATORACICHE E PARENCHIMA POLMONARE

Tracheo-bronchiti

L'effetto a carico della trachea e delle prime diramazioni bronchiali può derivare dall'esposizione acuta a sostanze altamente solubili in acqua, quali l'acido acetico, l'ammoniaca, il cloruro di idrogeno, la formaldeide ed il biossido di zolfo. I gas irritanti più solubili possono causare anche gravi ustioni e altre manifestazioni irritative di occhi, naso, gola, trachea e bronchi principali. La gravità delle manifestazioni è generalmente correlata con la dose.

Il lavoratore può quindi sviluppare una sintomatologia acuta a carico di trachea e prime vie bronchiali (tracheo-bronchite acuta) caratterizzata da tosse, dispnea e senso di costrizione toracica, a cui possono associarsi emottisi, respiro sibilante e talvolta vomito.

E' presente iperemia delle mucose respiratorie a cui fanno seguito desquamazione, edema, infiltrazione leucocitaria della sottomucosa e produzione di essudato vischioso e mucopurulento. Poiché le funzioni protettive dell'epitelio ciliato bronchiale, dei fagociti e dei linfatici sono compromesse e si determinano edema delle pareti bronchiali, ristagno delle secrezioni e, in qualche caso, spasmo della muscolatura bronchiale, si può verificare, in un limitato numero di casi una bronchite da sovrainfezione batterica. Nella maggior parte dei casi, la bronchite acuta non si associa ad alterazioni funzionali.

Se l'esposizione è rilevante si passa insensibilmente, attraverso un progressivo aggravamento delle condizioni generali, dai sintomi precoci di flogosi delle vie aeree a quelli tardivi dell'edema polmonare a focolai. È questo il caso, ad esempio, delle esposizioni ad acido solforico, anidride solforosa, ammoniaca e cloro. Nel caso di esposizione a sostanze poco solubili in acqua questa evenienza si può verificare con più facilità, come ad esempio nel caso di esposizione ad ozono o ossidi di azoto (NOx).

Polmonite chimica

L'inalazione acuta e ad elevate concentrazioni di numerosi agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, come ad esempio i composti gassosi degli idrocarburi (metano, etano, propano, butano ecc.), i metalli ed i metalloidi (cadmio, manganese, vapori di mercurio, ossido di berillio, ecc.), i solventi (formaldeide (14), xilene (15), stirene (16), tricloroetilene (17), cloruro di metilene (18), tetracloroetilene (19), ecc.), è in grado di indurre polmonite chimica.

Le caratteristiche chimico fisiche dell'agente tossico inalato influiscono sia sui sintomi, che precedono o accompagnano la comparsa del quadro polmonare, sia sul tempo di latenza con cui tale sintomatologia si presenta. Le polmoniti causate da sostanze molto idrosolubili come l'anidride solforosa, l'ammoniaca (NH₃) e il cloro sono di solito precedute, per il loro effetto irritante per le mucose, da sintomi oculorinitali e bronchiali. Al contrario quelle causate da agenti poco solubili in acqua come il fosgene, il biossido di azoto (NO₂) e l'ozono possono insorgere in maniera subdola anche ore o giorni dopo l'esposizione, senza essere precedute da importanti sintomi a carico delle prime vie respiratorie.

Il paziente si presenta con dispnea, tosse talvolta produttiva, tachipnea e tachicardia. Segni comuni sono rappresentati da cianosi, broncospasmo, febbre ed escreato spesso rosa e schiumoso. Il quadro radiologico è caratterizzato da infiltrati polmonari spesso associati ad aspetti simil edematosi, caratteristicamente più estesi nelle aree periferiche del polmone (a differenza di quanto avviene per l'edema cardiogeno) di solito in uno o entrambi i lobi inferiori. L'emogasanalisi arteriosa dimostra ipossiemia. Il più importante approccio terapeutico è rappresentato dal supporto respiratorio, con ossigenoterapia e, se necessario, ventilazione assistita.

L'entità e la durata dell'esposizione giocano un ruolo importante per la gravità del quadro clinico, che per dosi elevate spesso si complica con la comparsa di edema polmonare (acuto o tardivo). Nei casi meno gravi si può avere una completa guarigione con restituito ad integrum, in altri casi vi possono essere esiti di tipo fibrotico, bronchiolite obliterante, o enfisema.

Nel caso di esposizione acuta ed intensa ad acido solfidrico la morte spesso avviene per asfissia nel luogo di intossicazione, anche se la sostanza è fortemente irritante. I pazienti che arrivano con segni vitali in ospedale di solito sopravvivono, a meno che non siano intervenuti danni cerebrali. L'acido solfidrico è assorbito essenzialmente per via inalatoria e viene eliminato molto rapidamente (emivita inferiore ad un'ora nell'animale da esperimento). La soglia olfattiva è intorno a 0,5 ppm, l'odore è chiaramente identificabile a 20-30 ppm mentre la paralisi olfattiva si ha a 100-150 ppm. Fra 150 e 300 ppm compare irritazione oculare e delle vie aeree (con edema polmonare nei casi più gravi).

Sopra le 500 ppm si sviluppa tossicità sistemica grave con cefalea, nausea, vomito, disorientamento e coma, e l'arresto respiratorio compare intorno alle 700 ppm. (20-22).

Nelle intossicazioni da inalazione di mercurio elementare o metallico la manifestazione più grave della fase acuta è la polmonite chimica con tosse ed emoftoe e possibile insorgenza di edema polmonare.

Seguono l'interessamento cutaneo, renale e gastroenterico che sono peraltro di minore gravità. L'escrezione del mercurio è prevalentemente renale e si realizza in 2-3 giorni. Le cause di morte sono legate all'insufficienza respiratoria ed allo shock, quasi sempre presente nelle forme più gravi. Esiste una forma "minore" di intossicazione chiamata "febbre da mercurio", dovuta alla esposizione a vapori per tempi brevi e caratterizzata da febbre, emoftoe e dispnea. La terapia rivolta al mantenimento dei parametri vitali deve essere iniziata rapidamente. Sono quadri però conseguenti solo ad elevate esposizioni oggi normalmente non più presenti negli ambienti di lavoro.

Un quadro particolare di polmonite da inalazione di sostanze tossiche è la polmonite lipidica. Il termine polmonite lipidica (lipoidea) è qui riservato alla patologia determinata dall'inalazione di olio minerale o di oli di origine vegetale o animale, ed è stata associata anche alla loro inalazione in forma nebulizzata. L'aspirazione di aerosol è stata descritta in un'ampia varietà di attività lavorative, tra cui la riduzione a freddo con acqua di strisce d'acciaio ricoperte d'olio minerale (23), la pulizia o la lubrificazione di congegni come il carrello di atterraggio degli aerei (24), la prevenzione della ruggine, l'allentamento dei bulloni delle automobili e la manipolazione di cavi impregnati di olio (25).

Molti pazienti con inalazione di olio minerale sono asintomatici e l'anomalia viene scoperta casualmente a seguito di una radiografia di screening del torace. Sebbene i quadri radiologici siano variabili, l'aspetto più comune è il consolidamento relativamente omogeneo di uno o più segmenti, spesso in una distribuzione segmentaria precisa.

Il reperto di goccioline di grasso nei macrofagi del BAL supporta la diagnosi (26,27); tuttavia l'agobiopsia transtoracica o transbronchiale conferma generalmente la diagnosi nei casi in cui i risultati del BAL siano incerti (28,29). Dal punto di vista funzionale si può osservare una riduzione dei volumi polmonari e della diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO).

La storia naturale e gli effetti a lungo termine dell'inalazione di olio minerale sono variabili. Alcune prove indicano che la presenza di olio minerale nei polmoni è associata a un più alto rischio di sviluppo di carcinoma polmonare e di infezione da parte di alcune specie di micobatteri non tubercolari (30).

Edema polmonare acuto non cardiogeno

Una manifestazione comune dovuta all'inalazione acuta di agenti lesivi è l'edema polmonare non cardiogeno, conseguente al danno alveolare diretto. Sinonimi frequentemente utilizzati per sottolineare la differenza con l'edema cardiogeno sono ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) o Sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

Diverse sostanze infatti, quali ad esempio acetaldeide, idruro di boro (borano), cobalto, idruro di litio, biossido di manganese, nichel, fosfina, prodotti di combustione del fumo (acroleina, ammoniaca, cadmio, cloro, anidride solforosa, biossido di azoto, fosgene, acido cloridrico, cianidrico e solfidrico, metilisocianato) possono danneggiare direttamente il parenchima polmonare determinando un'elevata permeabilità capillare polmonare, da cui deriva l'edema con infiltrati polmonari bilaterali estesi, associati a grave ipossiemia difficilmente correggibile, a bassa compliance polmonare ed a bassa capacità funzionale residua.

Si presenta con sintomi e segni caratteristici (dispnea e tosse, a volte associata ad espettorato schiumoso rosa) che possono essere preceduti da sintomi di tipo irritativo (fase flogistica precoce), quando vi sia stata esposizione a sostanze idrosolubili, ma anche insorgere in maniera subdola per mancanza di una fase flogistica precoce, o quando questa sia di entità molto modesta, in caso di esposizione a sostanze poco idrosolubili.

Il soggetto è tachipnoico, può essere cianotico, a seconda della gravità dell'episodio, e sono presenti i segni dell'attivazione dei muscoli respiratori accessori, a volte associata a respiro paradossso. Non sono invece presenti i classici segni da sovraccarico che accompagnano l'edema polmonare cardiogeno, ma spesso compaiono segni di disidratazione come ipotensione, sete e tachicardia. All'auscultazione toracica si possono riscontrare rantoli, sia fini che grossolani, in relazione con il grado dell'edema.

polmonare. La diagnosi viene formulata di solito in base all'anamnesi di esposizione ad agenti tossici associata a segni clinici tipici ed evidenza radiografica di edema polmonare.

Una delle esposizioni più complesse riguarda il fumo degli incendi, che può contenere più di 25 prodotti tossici derivanti dalla combustione quali ammoniaca, acido cloridrico, cloro, acido cianidrico, fosgene, acroleina, zolfo e ossidi d'azoto (31). L'esposizione in un ambiente confinato o scarsamente ventilato (per esempio silos, cisterne, sotterranei, navi) aumenta la possibilità della comparsa di lesioni inalatorie acute.

Un esempio tipico di esposizione in grado di provocare i quadri descritti è quella ad ossidi di azoto.

Gli ossidi di azoto (NO_x) sono gas relativamente insolubili nei fluidi che rivestono le vie aeree e si trovano in natura in tracce, come prodotti del metabolismo batterico. Il pericolo di esposizione ad alte concentrazioni di NO_2 è riconosciuto da anni in diversi ambienti industriali, compresi quelli in cui vi sono esalazioni di acido nitrico (32,33), in cui si bruciano le vernici per scarpe (34) e in cui si usano esplosivi per l'estrazione di minerali (32-35). Gli ossidi di azoto sono componenti dello smog fotochimico. I vari processi di combustione determinano l'aumento della concentrazione di NO_x nelle aree industriali urbane di 10-100 volte rispetto a quelle rurali (0.5 ppm contro 0.005 ppm). Il biossido d'azoto deve essere metabolizzato per esplicare la sua azione tossica; la fase flogistica precoce quindi è assente o minima così che compare da subito, insidiosamente, l'edema polmonare non preceduto da sintomi di rilievo. È da ricordare che la presenza di edema polmonare sembra che rallenti il metabolismo del tossico nell'organismo, aggravando il danno da esso prodotto per il protrarsi del contatto.

La più frequente occasione professionale di inalazione di NO_2 è descritta nei riempitori di silos (36,37). In uno studio condotto nello Stato di New York, basato sulle diagnosi di dimissione ospedaliera, si è stimato che l'incidenza della malattia dei riempitori di silos era di 5 casi/anno per 100.000 contadini a contatto con un silos (38). Per 3-10 giorni dopo che un silos è stato riempito, il foraggio fresco produce ossido nitrico che, a contatto con l'aria, si ossida formando NO_2 e il suo polimero, il tetrossido di azoto (39,40). Questi due gas sono più pesanti dell'aria e possono apparire come una "nube" marrone-gialla al di sopra del foraggio. Chiunque entri nel silos durante questo periodo inala NO_2 ; la gravità dei conseguenti effetti tossici è proporzionale alla durata e al grado di esposizione. La mortalità stimata per i pazienti con malattia dei riempitori di silos è del 29%; nello studio dello Stato di New York citato in precedenza è stato del 20% (38). Si valuta che per la comparsa di un quadro polmonare acuto occorra una concentrazione ambientale di biossido d'azoto tra 100 e 500 ppm; con concentrazioni pari o inferiori a 50 ppm è improbabile l'insorgenza di una forma acuta. Peraltro in un gruppo di 19 soggetti esposti per 2 ore a 0.2 ppm è stato riscontrato un significativo incremento dei livelli ematici di glutatione, situazione indicativa di un possibile danno tissutale (41).

Accanto a rare forme acutissime, a decorso fulminante con imponente sintomatologia asfittica e convulsiva seguite da morte per paralisi cardiaca o respiratoria, vi sono forme, più frequenti, conseguenti ad esposizioni moderate-severe con decorso temporalmente suddivisibile in tre fasi: di irritazione, di latenza e di asfissia progressiva.

Durante la fase iniziale, il danno polmonare si manifesta, da un punto di vista anatomopatologico, principalmente con bronchiolite e peribronchiolite, talvolta accompagnate da perdita dell'epitelio; in alcuni pazienti è stato segnalato anche un danno alveolare diffuso (37). Il quadro clinico è immediato, con segni di moderata irritazione delle mucose congiuntivali, nasali e faringee, costrizione retrosternale, tosse spasmodica con escreato giallastro od ematico, dispnea, astenia e sensazione di soffocamento. Entro 4-24 ore può svilupparsi edema polmonare (42), che però di solito scompare senza lesioni polmonari residue, se il paziente sopravvive.

Questa fase si esaurisce in breve ed è seguita generalmente da una fase di relativa mancanza di sintomi di durata variabile da 2 a 5 settimane, molto pericolosa poiché porta il malato, e talvolta anche il medico, a sottovalutare la gravità della intossicazione. Durante la seconda fase i sintomi tipicamente

regrediscono, sebbene possano persistere tosse, malessere ed “affanno respiratorio” di grado meno severo e l'astenia possa peggiorare. La radiografia del torace è normale.

La terza fase si manifesta dopo 4-5 settimane dall'esposizione iniziale ed è caratterizzata, da un punto di vista anatomopatologico, dalla bronchiolite obliterante (40,43,44). Alla radiografia del torace sono presenti "noduli miliari" che tendono a comparire un po' più tardi rispetto alla recidiva dei sintomi. Opacità nodulari multiple di dimensioni variabili sono disseminate diffusamente in tutti e due i polmoni (fino al punto da confluire nei casi più gravi) (35,45). I noduli possono scomparire quando il decorso clinico evolve verso una fase di insufficienza polmonare cronica, sebbene di solito persistano per molto tempo dopo la risoluzione dei sintomi acuti (45). Clinicamente, questa fase è caratterizzata da febbre, brividi, dispnea progressiva, tosse e cianosi. All'auscultazione si possono rilevare crepitii umidi e ronchi. In molti casi si sviluppa una leucocitosi neutrofila e la PaCO_2 può essere elevata (46).

La prognosi dell'esposizione acuta all' NO_2 è variabile: alcuni pazienti muoiono per insufficienza respiratoria alcuni guariscono più o meno completamente ed altri vanno incontro a un residuo deterioramento di tipo ostruttivo della funzionalità polmonare (45,47).

Un altro esempio tipico di esposizione in grado di provocare un quadro di edema polmonare acuto è quello a composti del cloro. In base ai differenti livelli di concentrazione ambientale di cloro si possono schematicamente definire i seguenti livelli di gravità (25), tenendo conto che gli effetti lesivi iniziano a manifestarsi anche a dosi molto basse:

- dopo esposizione ad una dose bassa (1-3 ppm) compare immediatamente irritazione oculare seguita da tosse spasmodica e senso di costrizione toracica con dispnea e minima o modesta cianosi;
- se la dose è moderata (4-6 ppm) è immediata la tosse con costrizione toracica, dolore retrosternale e grave sensazione di soffocamento. I sintomi di edema polmonare appaiono dopo 24 ore, è frequente il vomito di materiale gastrico con odore di cloro;
- se la dose è elevata (oltre le 15-20 ppm) l'edema polmonare compare ancora più precocemente, le secrezioni tracheobronchiali sono imponenti e la dispnea gravissima; a causa della sovradistensione polmonare si può determinare enfisema sottocutaneo. Si può arrivare al coma e alla morte entro 1-2 giorni;
- se la dose è massiva (oltre 50 ppm) la morte può essere immediata senza chiari segni di lesioni polmonari all'esame autoptico; la morte sembra da attribuirsi al laringospasmo.

Se non è comparso l'exitus precoce, nel decorso clinico diventa importante (dopo circa 12 ore dall'intossicazione) il broncospasmo, che risulta tanto più evidente quanto più a rischio è il soggetto (precedenti di bronchite cronica o asma). In questi soggetti a rischio il broncospasmo può comparire anche dopo basse concentrazioni di cloro.

La risoluzione dell'insufficienza respiratoria compare entro due settimane ed è tanto più tardiva quanto più il soggetto era compromesso sul piano respiratorio prima dell'esposizione; permangono sequele costituite da tosse e cianosi con dispnea per alcune settimane.

Tosse cronica

Per convenzione la tosse viene definita cronica se persiste più di tre settimane. Alcuni Autori spostano tale limite alle otto settimane, riservando alla tosse di durata inferiore alle tre settimane il termine di tosse acuta e a quelle di durata compresa tra le tre e le otto settimane, il termine di tosse subacuta.

L'incidenza del sintomo tosse varia nella popolazione generale dal 5 al 40% in base alle caratteristiche ambientali, all'età della popolazione, alla stagione e all'abitudine al fumo (48). In Italia la tosse costituisce, in ordine di frequenza, la terza causa che induce un paziente a consultare il proprio Medico di base, mentre, in ambito specialistico, la tosse persistente ad eziologia sconosciuta rappresenta il 10-35% della normale pratica ambulatoriale (49).

La tosse cronica o persistente riconosce molteplici cause, spesso associate tra di loro, ma le più frequenti sono rappresentate dalla rinite allergica (PNDS), dall'asma (variante tosse) e dal reflusso gastroesofageo (GERD) che da sole o in associazione giustificano più del 80% dei casi (50). È noto che alcune sostanze irritanti presenti negli ambienti lavorativi o negli ambienti di vita, come le polveri fini o ultra fini (PM10 e PM2,5), l'anidride solforosa, le anidridi e gli ossidi di azoto, gli ossidi di zolfo, l'ozono possono comportare l'insorgenza di tosse cronica (51,52).

Una causa di tosse cronica più recentemente descritta in letteratura è la "bronchite eosinofila" (EB) (53), caratterizzata come entità nosologica a se stante nel 1989 da Gibson (54). Si distingue dalla variante tosse dell'asma per tre caratteristiche: assenza di broncoostruzione, negatività del test alla metacolina e insensibilità ai broncodilatatori beta 2-agonisti; come l'asma, la EB risponde favorevolmente al trattamento con corticosteroidi. La diagnosi è confermata quando la percentuale di eosinofili nell'espettorato indotto è maggiore del 3% (55-57). Casi di bronchite eosinofila correlati al lavoro sono stati descritti in soggetti esposti a lattice, spore fungine, acrilati, indurenti per resine epossidiche, isocianati, clorammina, e farina (58-65).

L'iter diagnostico (66) nelle tossi croniche deve prevedere, oltre alle indagini di base (anamnesi accurata, esame clinico, esami di laboratorio di routine, esami funzionali respiratori ed eventuale radiografia del torace), le indagini di approfondimento specifiche per PNDS, GERD, asma e bronchite eosinofila.

Asma da irritanti

L'asma secondo quanto definito dal Progetto Mondiale per l'Asma (Global Initiative for Asthma - GINA) (67) è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale molte cellule ed elementi cellulari svolgono un ruolo determinante. L'infiammazione cronica è associata ad un aumento della reattività bronchiale che porta a ricorrenti episodi di respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse, specialmente notturna o mattutina. Questi episodi sono associati di solito a diffusa, ma variabile, ostruzione del flusso aereo, spesso reversibile spontaneamente o dopo trattamento.

La prevalenza dell'asma nel mondo varia a seconda delle aree geografiche tra l'1% e il 18% (68-70); si ritiene che in alcuni paesi la sua prevalenza sia in aumento (71-73). In Italia è stimata nella popolazione generale intorno al 4%.

L'asma professionale interessa ovviamente soprattutto gli adulti (74,75) e gli agenti asmogeni professionali sono responsabili di asma in 1 caso su 10 soggetti in età lavorativa (76). L'asma è la malattia professionale respiratoria più comune nei paesi industrializzati (77).

Attualmente l'asma correlato al lavoro (work-related asma) viene classificato secondo lo schema seguente (77-78).

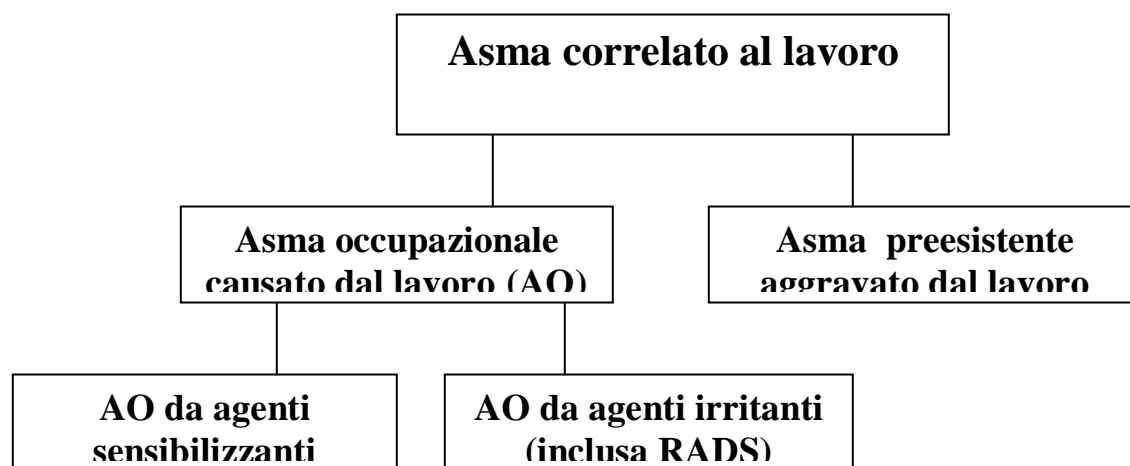


Figura 2: Classificazione dell'Asma Correlato al lavoro (modificato da Tarlo SM et al. Chest 2008)

La definizione di asma correlato al lavoro ("work-related asthma") include sia l'asma occupazionale propriamente detto, la cui eziologia è cioè direttamente attribuibile all'attività lavorativa, sia l'asma aggravato dal lavoro (work-aggravated asthma), vale a dire il caso di asma di altra origine (solitamente preesistente) per il quale l'attività lavorativa costituisce un fattore di aggravamento delle manifestazioni clinico-funzionali. (79).

Con il termine di asma professionale (occupational asthma) deve essere perciò identificato solo il primo tipo di asma, nel quale l'esposizione a specifici agenti presenti nell'ambiente di lavoro riveste un ruolo causale e scatenante nella genesi della flogosi cronica e quindi dell'ostruzione e dell'iperreattività bronchiale. In questo capitolo non viene trattato l'asma da agenti sensibilizzanti, argomento trattato in altra Linea Guida SIMLII.

Nell'asma aggravato dal lavoro, anche di recente insorgenza, la patologia è pre-esistente all'esposizione lavorativa ma è da essa aggravata (80). Per tale motivo l'asma professionale indotto da irritanti deve essere differenziato dalla transitoria comparsa dei sintomi che derivano da basse o medie esposizioni ad irritanti in un paziente affetto da asma pre-esistente non occupazionale.

Anche se le conseguenze respiratorie derivanti dall'inalazione di elevati livelli di sostanze irritanti sono state descritte fin dai primi anni del '900 (81), non è ancora nota nelle popolazioni a rischio l'esatta prevalenza e incidenza dell'asma indotto da irritanti. In letteratura sono segnalate prevalenze di asma da irritanti pari al 15% di tutti i casi di asma professionale diagnosticati nello stato dell'Ontario nel periodo 1978-87 mentre nel triennio 1990-93 in Inghilterra sono stati descritti 1.180 casi di asma da irritanti che rappresentano il 10% di tutte le pneumopatie professionali di quel periodo (82).

L'asma da irritanti è stato classificato da più autori (83-85) come una particolare forma di asma professionale che può derivare da una singola esposizione ad alti livelli di irritanti o da esposizioni multiple a livelli medio-alti. La sindrome simile all'asma indotta da una singola esposizione ad irritanti era stata definita da autori americani (86) come Sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree ("Reactive Airway Dysfunction Syndrome" - RADS), ma attualmente c'è consenso per includere la RADS nell'asma da irritanti (87).

L'asma da irritanti è caratterizzato dall'assenza del periodo di latenza o da una breve latenza tra l'esposizione e l'insorgenza dei sintomi; le manifestazioni cliniche sono assimilabili ma non sovrapponibili a quelle dell'asma professionale da sensibilizzazione e possono comparire a distanza di

poche ore, dopo una singola esposizione elevata, o a distanza di pochi giorni, dopo ripetute esposizioni medio-elevate ("asma indotto da irritanti ad inizio non improvviso")(88).

Teoricamente tutte le sostanze con proprietà irritanti possono indurre alterazioni nei parametri di funzionalità respiratoria delle vie aeree, portando ad una sintomatologia asmatica, con ostruzione reversibile delle vie aeree di solito associata ad iperresponsività (81); sono stati pubblicati gli elenchi delle sostanze più frequentemente coinvolte nei casi finora riportati (81,86,87).

Tabella 2: Agenti associati con asma da irritanti (87-90)

AGENTE	TIPO DI STUDIO	EVIDENZE*
Isocianati	Case reports + sperimentale	A, S, IB, P
Ossido di etilene	Case report	A, S, IB, P
Dietilamminoetanolo	Case report	A, S
Fumi di saldatura	Case report	A, S, IB, P
Ipoclorito di sodio	Case report	A, S, IB
Acido cloridico	Case reports	A, S, IB
Acido acetico	Case report	A, S, IB
Cloro	Case reports + epidemiologico	A, S, IB, P
Diossido di zolfo	Case reports	A, S, IB, P
Ammoniaca	Case reports	A, S, IB, P
Solfuro di idrogeno	Case report	A, S, IB
Bromo e acido bromico	Case reports	A, S, IB
Acidi (vari)	Case reports	A, S, IB, P
Ossido di calcio	Case report	A, S, IB
Ossido di etilene	Case report	A, S, IB, P
Cloropicrina	Sperimentale	P
Agenti per pulizie	Case report	A, S
Scarico motori Diesel	Case report	A, S, IB
Epicloridrina	Sperimentale	P
Idrocarburi aromatici (vapori)	Case report	A, S, IB
Formaldeide	Case report	A, S
Fumiganti	Case report	A, S, IB
Idrazina	Case report	A, S, IB
Svernicianti	Case report	A, S, IB
Metam sodium	Epidemiologico	A, S, IB
Vernici spray	Case report	A, S, IB, P
Fumi di vernici	Case report	A, S, IB
Percloroetilene	Case report	A, S, IB, P
Anidride ftalica	Case report	A, S, IB
Esafluoruro di uranio	Case report	A, S, IB
Fumi di urea	Case report	A, S, IB, P
Fumi di incendi	Case reports	A, S, IB
Fosgene e gas mostarda	Case reports	A, S, IB, P

*A: anamnesi; S: spirometria; IB: iperresponsività bronchiale; P: istologia/citologia

Non è certa l'esistenza di fattori predisponenti allo sviluppo di asma indotto da irritanti, per il quale il ruolo predominante è giocato dalle caratteristiche dell'esposizione (entità, durata, caratteristiche chimico fisiche della sostanza, ecc.). Alcuni autori suggeriscono la presenza di una possibile suscettibilità dell'ospite nel cosiddetto "asma indotto da irritanti ad esordio non improvviso", in particolare se in precedenza erano presenti atopia ed asma pregresso (88). Questo non è stato descritto per l'esordio classico ed acuto della disfunzione reattiva delle vie aeree.

La sintomatologia è caratterizzata dalla comparsa di sintomi quali dispnea e tosse (che tende ad essere il sintomo predominante), talvolta associati a respiro sibilante e spesso preceduti o accompagnati da sintomi di tipo irritativo a carico delle prime vie aeree. Insorgono di solito dopo un evento ben definito, come un incidente sul lavoro, nel quale sono state inalate alte concentrazioni di gas, vapori, fumi o esalazioni con proprietà irritanti. Questi sintomi, come pure le alterazioni della funzione respiratoria, si manifestano di solito entro 24 ore dall'esposizione acuta e possono persistere per mesi o anni, anche se il decorso è abbastanza variabile (91-92). A differenza dei casi di asma professionale dovuto ad un processo di sensibilizzazione infatti, l'allontanamento dal luogo di lavoro può non portare ad un miglioramento significativo nei sintomi. Dopo un follow-up medio di 13.6 anni nessuno dei 35 soggetti con asma da irritanti esaminati da Malo et al (93) è risultato guarito e non si evidenziava significativo miglioramento degli indici spirometrici.

La diagnosi di "asma indotto da irritanti" si basa principalmente sulla dimostrazione dell'esistenza di una relazione tra un'esposizione acuta ad alte concentrazioni di una sostanza irritante e l'insorgenza di una sintomatologia simil-asmatica associata ad iperresponsività delle vie aeree, con o senza ostruzione delle vie respiratorie (86,94). È quindi fondamentale documentare sia le caratteristiche del paziente (come la storia precedente di asma o atopia, l'abitudine al fumo, l'uso di farmaci, ecc.), sia le circostanze dell'esposizione (come la durata ed i fattori ambientali), sia la natura dei prodotti utilizzati. Devono essere eseguiti la spirometria con misura del flusso espiratorio ed il test di provocazione con metacolina.

La radiografia del torace ha un ruolo limitato nella diagnosi di asma. Spesso la radiografia è normale anche in corso di un attacco acuto; inoltre quando è anormale i reperti sono aspecifici. Le più comuni anomalie radiologiche nei pazienti asmatici con asma severo acuto sono l'iperinsufflazione e l'intrappolamento espiratorio dell'aria. Può essere presente anche ispessimento delle pareti bronchiali e, nel caso di patologia molto severa, disomogeneità nella ventilazione/perfusione, evidenziabili in espirio come "perfusione a mosaico". Mediante HRTC si ottengono immagini più dettagliate sulla localizzazione, grandezza e distribuzione dei restringimenti.

Le principali indicazioni per l'esecuzione di una radiografia del torace in un paziente asmatico sono quelle di escludere altre patologie che causano sibili diffusi (es. enfisema, scompenso cardiaco congestizio, ostruzioni della trachea e bronchi principali), identificare complicanze (pneumotorace) o escludere patologie concomitanti polmonari che possono contribuire al quadro clinico-funzionale osservato.

Addetti alle pulizie (Cleaners)

Gli addetti alle pulizie rappresentano una consistente percentuale della popolazione lavoratrice totale: ci calcola che siano il 3% in USA, il 4% in Finlandia e il 10% delle lavoratrici in Spagna. Essi utilizzano un'ampia varietà di agenti chimici che possono causare irritazione di occhi, cute e membrane mucose delle vie aeree superiori e inferiori; alcuni componenti hanno proprietà sensibilizzanti (94-95). Studi epidemiologici hanno dimostrato che gli addetti alle pulizie presentano un elevato rischio di asma, bronchite cronica e altri sintomi respiratori (96-98). L'atopia non sembra avere un ruolo importante in queste associazioni (99).

La principale funzione dei prodotti di pulizia è facilitare la rimozione di sostanze contaminanti le superfici. Questo avviene mediante processi chimici e fisici, che includono la dissoluzione di depositi di minerali, grassi e sali inorganici con reazioni acido-base o tramite la formazione di complessi (“micelle”). Certi prodotti, inoltre, disinfettano le superfici e altri possono essere usati per immettere odori gradevoli o mascherare odori sgradevoli. L’esposizione respiratoria può avvenire per evaporazione di componenti volatili che possono aumentare quando applicati su grandi superfici, come i pavimenti. Molti agenti sono corrosivi ad alte concentrazioni e irritanti a basse concentrazioni. L’uso di prodotti in spray (compresi i nebulizzatori) facilita l’inalazione di aerosol contenenti agenti volatili e non volatili (100).

Uno studio condotto in Spagna suggerisce che il rischio è prevalentemente correlato con le pulizie domestiche, in particolare con l’uso frequente di candeggina e altri agenti irritanti (96,97). Miscele di candeggina con ammoniaca liberano cloramine (101). L’inalazione di grandi quantità di cloro o cloramine può condurre a severi effetti respiratori quali l’edema polmonare acuto, la Sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree (RADS) o polmoniti tossiche/chimiche (87). Inoltre, alcune sostanze chimiche tra le quali il cloro possono indurre asma da irritanti. Thickett et al. (102) ha riportato 3 casi di asma occupazionale in lavoratori addetti alla pulizia delle piscine, ma il ruolo eziologico del tricloruro di azoto in tale caso non era chiaro.

Uno studio caso-controllo (175 esposti-70 non esposti) condotto da Massin et al. (95) in lavoratori addetti alla pulizia e alla disinfezione nell’industria alimentare (16 stabilimenti di lavorazione di bestiame bovino, ovino, suino e pollame e 1 azienda fornitrice di cibi e bevande), esposti a tricloruro di azoto e aldeidi, ha dimostrato un’elevata prevalenza di sintomi irritativi acuti (occhi, naso e faringe), ma non di sintomi respiratori cronici (tosse e/o catarro, respiro affannoso, dispnea, asma).

Uno studio di Delclos et al. (103) tra i lavoratori della sanità di un ospedale di Houston ha riportato una probabilità doppia di asma per gli addetti alla disinfezione/pulizia di strumenti e superfici, e alla somministrazione di farmaci sotto forma di aerosol. Significative associazioni sono state riscontrate tra iperreattività bronchiale e uso di prodotti di pulizia, somministrazione di aerosol, sostanze utilizzate per la cura dei pazienti, e anche esposizioni acute a sostanze chimiche o gas al lavoro. I prodotti di pulizia rappresentano, secondo uno studio recente (104), la più frequente esposizione correlata ad asma tra i lavoratori della sanità (il 24% di tutti i casi e il 21% dei casi riportati tra le infermiere professionali); in particolare, l’esposizione a solventi era correlata al 7% dei casi di asma occupazionale. La gluteraldeide, usata per la disinfezione di endoscopi, apparecchi per la dialisi e strumenti chirurgici, in radiologia per lo sviluppo di radiografie e in anatomia patologica come fissativo dei tessuti, è stata correlata ad asma occupazionale in molti studi (105-107).

Bronchite cronica

La bronchite cronica è definita dalla presenza di tosse produttiva quasi quotidiana per almeno tre mesi l’anno per due anni consecutivi, con quadro funzionale respiratorio nella norma, quando altre cause di tosse produttiva sono state escluse (108).

La bronchite cronica non viene considerata come uno stadio iniziale della BPCO, perché non vi sono sufficienti evidenze che essa necessariamente evolva verso lo sviluppo di limitazione del flusso aereo (109). Tuttavia questa condizione è spesso presente in soggetti con BPCO.

Le caratteristiche cliniche e fisiopatologiche della bronchite cronica da irritanti di uso professionale non sono diverse da quelle riscontrabili nelle bronchiti croniche da causa non lavorativa. La mucosa bronchiale, quando è esposta ad agenti irritativi a basse concentrazioni e per un periodo di tempo prolungato, va incontro ad uno stato infiammatorio cronico che interessa le vie aeree di calibro maggiore, vale a dire trachea e bronchi cartilaginei.

Il quadro clinico della bronchite cronica è caratterizzato da tosse con espettorazione a carattere mucoso o siero-mucoso che mostra un andamento persistente nel tempo e periodiche riacutizzazioni spesso

legate all'esposizione a maggiore carico di irritanti o a infezioni, sia virali che batteriche, delle vie aeree. All'esordio la tosse produttiva è avvertita soprattutto al risveglio, con il cambiamento del decubito, perché il muco tende ad accumularsi durante la notte a causa dell'abbassamento della soglia dello stimolo della tosse e della maggior densità delle secrezioni. Il muco emesso conserva la sua elasticità, ma è maggiormente vischioso ed adesivo per il prevalere di mucine neutre su quelle acide.

Caratteristicamente non sono presenti alterazioni spirometriche né radiologiche. La diagnosi si basa sulla ricerca attiva dei sintomi nel corso dell'indagine anamnestica; se essa non è accurata, questi pazienti non vengono identificati.

Esposizioni professionali implicate nello sviluppo di bronchite cronica sono quelle a polveri minerali (carbone, ferro, cemento) e vegetali (lino, cotone, cereali), a gas e prodotti chimici (vapori metallici, prodotti della combustione dei materiali plastici, ecc.) (110).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica prevenibile e trattabile associata a significativi effetti e comorbidità extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità. Le alterazioni broncopolmonari sono costituite da una ostruzione al flusso persistente ed evolutiva, legata a rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema dovuti ad una abnorme risposta infiammatoria delle vie aeree, del parenchima polmonare e sistemica all'inalazione di fumo di sigaretta o di altri inquinanti (109).

E' una delle maggiori cause di morbidità e mortalità in tutto il mondo. A differenza di altre patologie quali ictus, infarto miocardico e tumori, la BPCO è in continua crescita: secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) (109), nei prossimi anni è destinata a diventare la terza causa di malattia cronica nel mondo. La morbidità è prevista in notevole aumento soprattutto nei paesi più industrializzati, con uno spostamento dal 12° al 6° posto. In Italia è la quarta causa di malattia cronica, colpisce circa il 4,5% della popolazione (2,5 milioni di persone) ed è causa di oltre 18000 decessi l'anno; si stima però che solo il 25% dei casi venga diagnosticato, spesso con grave ritardo, allontanando nel tempo le possibilità di terapia e prevenzione delle complicanze. In termini di ricoveri ospedalieri i casi di BPCO risultano al 7° posto (fonte ISTAT 2003), con circa 100.000 ricoveri all'anno, peraltro in costante aumento nel tempo.

Le patologie respiratorie figurano al terzo posto tra le cause di assenza dal lavoro per malattia: tra queste, la BPCO è responsabile del 56% dei casi per il sesso maschile e del 24% per quello femminile. Analizzando i dati forniti dall'INAIL (111) riguardanti le denunce di malattie professionali tabellate pervenute nel periodo 2003-2007, che non prevedono comunque la voce "BPCO" ma soltanto "Bronchite cronica", si può osservare che il totale delle denunce per bronchite cronica nel comparto dell'industria è di 238 con una tendenza alla diminuzione del numero delle denunce/anno (Tabella n. 3).

Anche ipotizzando che tutte le denunce per malattie respiratorie non tabellate, pervenute nello stesso periodo, fossero da considerarsi bronchiti croniche ostruttive il numero complessivo che se ne ricava rimane certamente molto al disotto dell'atteso considerando che, secondo le linee guida GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Diseases) (109), circa il 15-19% delle BPCO può essere riconducibile ad esposizioni professionali, percentuale che sale al 30% nei soggetti non fumatori che sviluppano BPCO.

Tabella 3. Numero di denunce per anno per bronchite cronica nel periodo 2003-2007 (Report INAIL 2007)

Malattie denunciate all'INAIL (123)	Anno				
	2003	2004	2005	2006	2007
Bronchite cronica	70	45	51	50	22
Malattie dell'apparato respiratorio (non tabellate)	1664	1568	1800	1582	1461

Il punto chiave della patogenesi della BPCO è rappresentato dalla persistente infiammazione che interessa le vie aeree ed il parenchima polmonare. Un gran numero di tipi cellulari concorrono a tale infiammazione, in particolare macrofagi, T-linfociti (soprattutto CD8+) e neutrofili. Una volta attivati, questi elementi cellulari producono un gran numero di mediatori chimici, come leucotriene B₄, IL-8, TNF-α ed altri fattori in grado di danneggiare il parenchima polmonare, come l'elastasi neutrofila e le metallo-proteasi, o di amplificare e mantenere il network dell'infiammazione (Figura 3) (112).

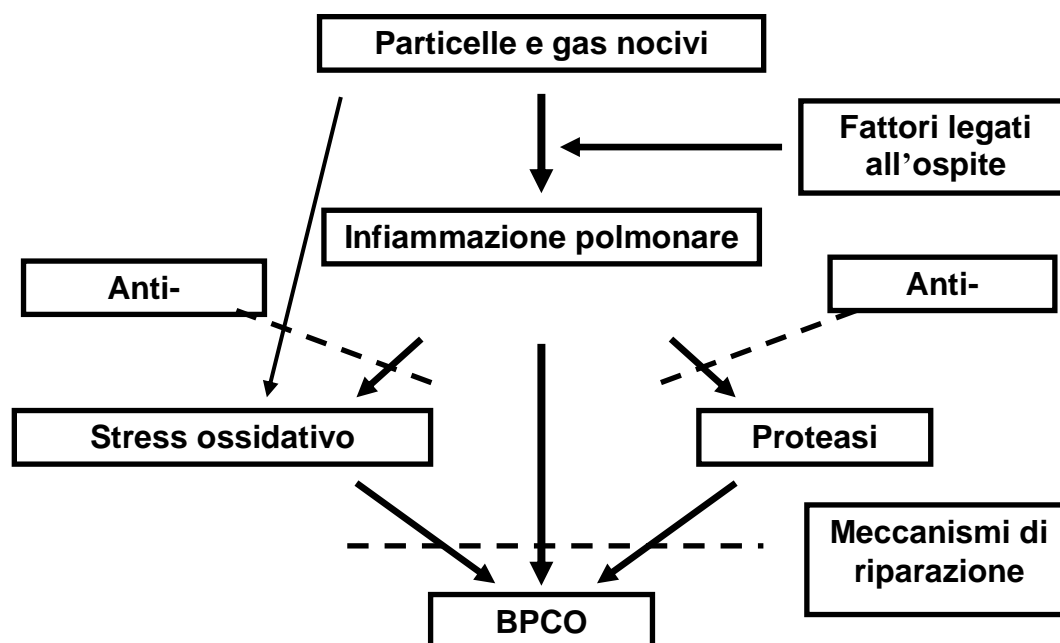


Figura 3. Meccanismi patogenetici nella BPCO

L'infiammazione è a sua volta sostenuta da numerosi fattori di origine lavorativa, ambientale o voluttuaria: fumo di sigaretta, inalazione di sostanze inorganiche, inquinanti atmosferici. L'ostruzione delle vie aeree, che rappresenta l'aspetto fisiopatologico tipico della BPCO, è dovuta a più fattori (figure 4, 5): alcuni di questi fattori sono irreversibili (fibrosi della parete bronchiolare, riduzione

del ritorno elastico, distruzione del supporto alveolare) mentre altri (accumulo di cellule infiammatorie, muco ed essudato nei bronchioli, contrazione della muscolatura liscia bronchiolare, iperinsufflazione dinamica durante l'esercizio fisico) possono essere parzialmente reversibili.



Figura 4. Meccanismi in grado di determinare la riduzione del flusso aereo nella BPCO

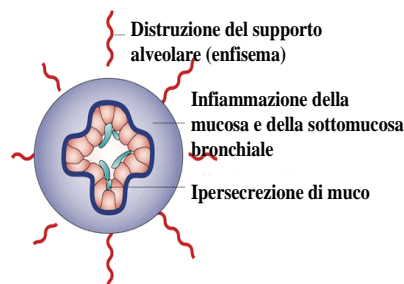


Figura 5. Meccanismi in grado di determinare la riduzione del flusso aereo nella BPCO

La relazione tra esposizione occupazionale e sviluppo di patologie respiratorie è stata approfondita nello studio ECRHS, realizzato in 14 paesi industrializzati, su un campione di 13253 soggetti d'età compresa tra 20 e 44 anni (113). In questa ricerca è stata evidenziata una significativa associazione tra esposizione a polveri, fumi e gas in alcune particolari attività lavorative e sviluppo di bronchite cronica. Già uno studio precedente aveva evidenziato, in soggetti esposti a polveri (esposizione rilevata tramite questionario), un accelerato declino della funzione polmonare oltre che un incremento della prevalenza di sintomi e/o malattie respiratorie croniche (114).

Molto recentemente due lavori di Blanc (115) e Rodriguez (116) hanno permesso di confermare queste osservazioni, dimostrando una associazione ritenuta causale tra esposizione professionale a gas, polveri, fumi e vapori ed insorgenza e gravità della BPCO.

Lavoratori particolarmente esposti a tale rischio appartengono, tradizionalmente, ai settori metallurgico e minerario (assai importante è l'esposizione ad inquinanti quali cadmio, silice, carbone e berillio), edile, agricolo (esposizione a polvere di granaglie), tessile e chimico (esposizione a solventi organici come formaldeide o stirene) oltre a quello delle cartiere (117-125). Anche tra i dipendenti delle industrie alimentari, gli addetti al trasporto di merci ed il personale militare sembra dimostrato un aumentato rischio di sviluppare patologie respiratorie ostruttive (117,118) (Tabella n. 4).

Tabella 4. Esposizione lavorativa correlata allo sviluppo di BPCO (126)

Contaminante ambientale	Settore lavorativo
Cristalli di silice, carbone	Settore estrattivo
Vapori di cadmio	Industria metallurgica (leghe in rame-cadmio)
Berillio	Settore estrattivo
Isocianati	Produzione di sostanze isolanti, plastica, vernici
Polveri	Escavazione di tunnel
Legno/carta	Cartiere

Polvere di cotone	Settore tessile
Polvere di grano, cereali	Agricoltori, lavoratori del settore alimentare
Prodotti ammoniacali	Produzione di ammoniaca
Solventi organici (formaldeide, stirene)	Settore chimico

È stato calcolato che la percentuale del rischio attribuibile di popolazione dovuto all'esposizione professionale è di circa il 15% per la bronchite cronica e del 18% per la presenza di alterazioni della funzione polmonare compatibili con un quadro di BPCO (119-121).

Nelle fasi iniziali della BPCO la sintomatologia può essere assente e la malattia può essere diagnosticata solo con la spirometria. Vi può essere tosse ed espettorazione e/o dispnea che si presenta inizialmente sotto sforzo e diviene col tempo continua mano a mano che procede il deterioramento del quadro funzionale. La dispnea può farsi accessionale e divenire sibilante, con caratteri simil-asmatici, in occasione di riacutizzazioni infettive. All'esame obiettivo i rilievi sono variabili in funzione dello stadio evolutivo della malattia. Il torace all'ispezione può essere iperespanso; il fremito vocale tattile (FVT) può essere ridotto in relazione all'iperinflazione polmonare che comporta inoltre iperfonesi plessica. Può essere evidenziata la modificazione del pattern ventilatorio con allungamento della fase espiratoria. L'auscultazione consente di apprezzare su uno sfondo di rantoli e ronchi, sibili espiratori; il murmure vescicolare (MV) è di norma ridotto.

Le prove di funzionalità respiratoria mostrano un'insufficienza ventilatoria "ostruttiva" (riduzione del VEMS prevalente su quella della CV) determinata sia dall'ostruzione anatomica dei bronchi e bronchioli (da ipersecrezione e broncospasmo), sia dalla ridotta elasticità del polmone (enfisema) che diminuisce la "vis a tergo" nella fase espiratoria.

Negli stadi precoci, il quadro polmonare alla radiografia del torace è normale, successivamente può comparire un rinforzo della trama. Le alterazioni radiologiche dell'enfisema riflettono la distruzione del parenchima polmonare e si associano ad alterazioni secondarie del disegno vascolare e a quelle legate all'aumento del volume polmonare.

Nella fase più avanzata la malattia è caratterizzata da insufficienza respiratoria cronica e può evolvere verso il cuore polmonare.

Polmone del saldatore

L'inalazione prolungata di alte concentrazioni di polveri, fumi e gas metallici originati dalle operazioni di saldatura elettrica può determinare a livello polmonare una rara forma di pneumoconiosi da accumulo di ossidi metallici, spesso accompagnata da lesioni bronchiolitiche ed enfisematose, detta Polmone del Saldatore (127,128).

Tale patologia, di per sé, non determina alterazioni clinico-funzionali rilevanti. La frequente coesistenza dell'abitudine tabagica e/o l'esposizione professionale a polveri minerali può favorire la comparsa di sintomatologia e di alterazioni funzionali respiratorie (129).

Il riscontro del Polmone del Saldatore avviene generalmente in seguito all'esecuzione di esami radiologici del torace e/o istologici.

In effetti, in questa malattia la Radiografia e soprattutto la Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione (HRTC) del torace evidenziano la presenza, in sede bilaterale e simmetrica nelle zone polmonari medio-superiori, di una profusione di minuscole alterazioni densitometriche di tipo simil-micronodulare, a margini netti, situate principalmente al centro di piccoli fasci bronco-vascolari (130).

Le caratteristiche istopatologiche del Polmone del Saldatore sono difficilmente definibili in maniera univoca, a causa della complessa e variabile composizione degli aerosol di saldatura, a sua volta dipendente dai metalli da saldare e dal tipo di saldatura elettrica impiegata. Questi aerosol, infatti, sono

costituiti principalmente da ossidi di Fe (25-70%), in particolare magnetite, ma anche da ossidi di Al, Ti, Mg, Mn, Cr, Ni, Cd, Cu, Pb, Be, ecc., da ozono e ossidi di azoto, da prodotti di pirolisi delle vernici anticorrosive e da altri materiali che possono inquinare le superfici metalliche (127,131,132). Di conseguenza, il polmone può reagire alla deposizione peribronchiolare e periarteriolare dei diversi aerosol di saldatura, il cui diametro aerodinamico medio di massa è di soli 0.5 µm (131), in maniera non univoca. Le lesioni istologiche sono altresì influenzate sinergicamente, nelle loro caratteristiche e nella loro gravità, dalla prolungata e intensa abitudine tabagica (133).

Oltre alla caratteristica presenza di macrofagi alveolari e interstiziali aumentati di numero e contenenti particelle di ferro, le più frequenti, ma non sempre contemporanee, lesioni istologiche riscontrate nel Polmone del Saldatore sono (127):

- infiltrati cellulari, di tipo prevalentemente linfocitario o linfoplasmacellulare o di tipo prevalentemente istiocitario, con macrofagi carichi di pigmento;
- fibrosclerosi interstiziale, a volte focale e di lieve entità, a volte diffusa e rilevante;
- lesioni alveolari, con ispessimento dei setti, alveolite desquamativa, “epitelizzazione alveolare”;
- alterazioni di tipo bronchiolitico e peribronchiolitico, talvolta complicate da enfisema centrolobulare, perifocale o panacinoso.

La gravità e l'estensione delle lesioni istologiche determinano la differente evidenza di piccole radiopacità nodulari centrolobulari, ben definite soprattutto alla HRTC del torace (130).

E' stato da tempo proposto che una eventuale fibrosi focale localizzata intorno alle zone di deposito sia innescata in maniera dose dipendente dagli ossidi di ferro (134). Questa ulteriore rarissima evenienza è stata riscontrata in saldatori, generalmente fumatori, che presentavano un gran numero di macrofagi alveolari particolarmente carichi di particelle ferrose, in seguito ad esposizioni a elevate concentrazioni di fumi di saldatura e a una prolungata ritenzione di particelle di ossidi di ferro nel polmone (135). Pertanto nel caso si riscontri nel liquido di lavaggio bronco-alveolare di un saldatore un alto numero di macrofagi alveolari carichi di pigmento metallico, specie in assenza di fibrosi del parenchima polmonare, è opportuno valutare la possibilità di far sottoporre il lavoratore al lavaggio bronco-alveolare dell'intero polmone per rimuovere gli stessi macrofagi e prevenire così l'eventuale sviluppo di fibrosi polmonare (136).

L'allontanamento dall'esposizione permette la depurazione polmonare delle particelle ferrose depositate e una risoluzione del quadro radiologico polmonare (137).

Bronchiolite obliterante (BO); Polmonite organizzativa (Organizing Pneumonia - OP); Bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia - BOOP); Polmonite criptogenetica organizzativa (Cryptogenetic Organizing Pneumonia - COP)

Si tratta di un insieme di patologie fortunatamente non frequenti anche in ambito non professionale e segnalate, in ambito professionale, come conseguenza di esposizioni acute e/o subacute a vari tossici. Il danno, in relazione alle caratteristiche dell'esposizione e del tossico, può riguardare i bronchioli, con flogosi e/o ostruzione, oppure gli alveoli.

La Bronchiolite Obliterante (BO) è l'esito di un processo infiammatorio delle strutture bronchiolari, a cui fa seguito una risposta fibroproliferativa prevalentemente concentrica, che conduce all'ostruzione progressiva delle vie aeree e all'insufficienza polmonare. Può essere isolata o associata a Polmonite Organizzativa (OP) nel caso in cui concomiti consolidamento degli spazi aerei, conseguente alla formazione di tessuto di granulazione tra il lume dei bronchioli terminali, con vari gradi di interessamento del parenchima polmonare. Questa condizione viene definita anche Bronchiolite Obliterante con Polmonite Organizzativa (BOOP). Le alterazioni anatomiche sono caratterizzate da formazioni polipoidi di tessuto connettivo all'interno dei bronchioli terminali o respiratori (BO) e/o nei

dotti alveolari e negli alveoli circostanti (OP). I setti interalveolari sono spesso sede di infiltrato infiammatorio cronico linfocitario e plasmacellulare con macrofagi schiumosi (138).

L'opinione corrente più diffusa è che l'evento iniziale sia l'interessamento alveolare, che va incontro ad "organizzazione" e quindi che la bronchiolite sia un evento non sempre presente, tanto che la malattia è attualmente denominata anche Polmonite Criptogenetica Organizzativa (COP).

La BO e la COP/BOOP possono essere idiopatiche o secondarie; tra i numerosi fattori causali vi sono anche i tossici respiratori.

L'eziopatogenesi della forma idiopatica è sconosciuta; si ipotizza che possa essere secondaria ad un danno dell'epitelio alveolo-bronchiale da causa non nota in grado di scatenare una risposta riparativa abnorme (139).

Nelle forme secondarie (Tabella n. 5) si osserva un identico pattern istologico e radiologico (BOOP reaction pattern) indipendentemente dal tipo di noxa in questione, compresi i tossici respiratori; sarebbe quindi espressione di una modalità di risposta aspecifica del polmone conseguente a stimoli differenti (140).

Tabella 5. BOOP-REACTION PATTERN

Il pattern istologico e radiologico chiamato "BOOP-reaction pattern" è espressione di una modalità peculiare di risposta aspecifica del polmone a noxae diverse; conseguentemente, lo si trova in molteplici malattie nelle quali si esprime con variabile entità e importanza	
BOOP come malattia	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Tossici respiratori • Droghe e farmaci • Altre connettiviti • Infezioni, sia virali che batteriche • Radioterapia
BOOP come reazione associata in concomitanza di	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie • Granulomi infettivi • Vasculiti • Infarto polmonare
BOOP come elemento minore d'accompagnamento a	<ul style="list-style-type: none"> • AAE • NSIP • Istiocitosi X • Trapianto di midollo allogenico • Trapianto polmonare

Esiste un gran numero di sostanze inorganiche ed organiche (141) capaci di provocare un danno polmonare acuto da inalazione caratterizzato da un quadro di edema polmonare acuto (142).

E' possibile, ma non noto con quale frequenza, che il danno alveolare ed interstiziale acuto evolva verso la OP o verso la BOOP. Vi sono infatti alcuni casi in cui la OP e la BOOP sono state descritte quali conseguenze evolutive di inalazione acuta di tossici respiratori. I più noti sono quelli conseguenti ad esposizione, di solito accidentale, a NO₂, a metil isocianati (disastro di Bophal)(143) e in reduci di guerra esposti a gas mostrada.

La fase che segue quella acuta, descritta nei paragrafi precedenti, si può presentare clinicamente con febbre associata a brividi, tosse, dispnea e cianosi (38,43,44). L'obiettività toracica può essere normale

(30% dei casi) o mettere in evidenza rantoli crepitanti teleinspiratori soprattutto in sede basale. I dati di laboratorio non sono specifici: una leucocitosi è stata osservata in una minoranza di casi mentre è quasi costante l'aumento degli indici di flogosi. In alcuni casi sono presenti indici di colestasi (aumento della fosfatasi alcalina e della γ GT) o appare aumentata la LDH. Il quadro anatomopatologico corrispondente è prevalentemente quello della bronchiolite obliterativa (144).

E' possibile che anche inalazioni sub-acute o croniche di tossici (picchi ripetuti o esposizioni prolungate per settimane o mesi) siano responsabili di BO o BOOP. L'esposizione prolungata a basse dosi può condurre a infiammazione bronchiolare cronica e ad ostruzione progressiva delle vie aeree.

E' un evento professionale raramente riportato con l'eccezione delle esperienze, degli ultimi decenni, dei casi di "Ardystil disease" (145), "popcorn workers'lung" (146,147), e "flock disease" (produzione di fibre sintetiche) (148,149).

Nel primo caso si tratta di esposizione ad acramina occorsa durante operazioni di stampa e colorazione di tessuti. La prima segnalazione del 1992 riguarda un'azienda spagnola (Ardystil) dove 6 operai sono morti ed oltre 80 altri hanno sofferto di danni polmonari gravi in conseguenza dell'utilizzo dell'acramina in forma liquida anziché solida, come sempre impiegata prima di allora. Successivamente un caso simile è stato descritto in Algeria, dove 3 lavoratrici di una piccola fabbrica tessile che utilizzavano acramina per la stampa in aerografia dei tessuti hanno sviluppato una polmonite interstiziale severa con insufficienza respiratoria grave, che ha portato alla morte di una di esse.

Il secondo caso riguarda lavoratori dell'industria alimentare addetti alla produzione del popcorn esposti a vapori di aromi a base di grassi artificiali. La sostanza identificata come tossico respiratorio è il diacetile. La prima segnalazione di correlazione tra questa esposizione e comparsa di BO è del 2000; negli anni successivi vi sono state nuove segnalazioni di casi di BO sempre nei lavoratori del pop-corn ma anche nella produzione di aromi (ciliegia, mandorla, pralina, jalapeno e arancia) e in lavoratori dell'industria chimica addetti alla sintesi del diacetile..

Nel terzo caso si tratta di esposizione a fibre sintetiche. Con il termine flock si indicano fibre piccole e corte (0,2-5 mm) utilizzate in vari ambiti lavorativi (es. industria tessile, automobilistica, dei giocattoli di peluche). Secondo recenti evidenze, l'inalazione di tali fibre tagliate in modo non netto e con estremità irregolari può causare quadri patologici di varia gravità a carico dell'apparato respiratorio: dalla semplice irritazione delle vie aeree superiori fino a interstiziopatie polmonari evolventi verso la fibrosi.

Alle prove di funzionalità respiratoria nella BO si osserva spesso un quadro di tipo ostruttivo ma, se prevalgono le aree di consolidamento polmonare (BOOP), può presentarsi un quadro di tipo restrittivo con riduzione della diffusione del CO e un quadro ipossiémico (che appare sproporzionato rispetto al quadro radiografico), presente sia a riposo che dopo sforzo. In circa il 2-5% dei pazienti che necessitano di ricovero si sviluppano gravi alterazioni dello scambio gassoso e insufficienza ventilatorio-respiratoria. La capacità funzionale residua è aumentata durante gli episodi acuti e poi, man mano che avviene il miglioramento, ritorna ai valori normali (150). La pulsossimetria e la presenza di cianosi all'esame clinico hanno un valore predittivo sulla gravità della malattia e sul decorso clinico successivo (151).

Alla radiografia standard del torace si apprezzano lesioni di aspetto consolidativo e più raramente interstiziale, con distribuzione periferica, mono o bilaterali. L'aspetto all'HRCT è quello di opacità a vetro smerigliato o consolidazioni parenchimali a localizzazione peribronchiale o subpleurica, spesso ai campi polmonari inferiori, con caratteristica presenza di broncogrammi aerei. Un quadro peculiare è la presenza del cosiddetto "segno dell'atollo": un'area rotondeggiante centrale a vetro smerigliato circondata da un alone di densità maggiore.

Il BAL evidenzia un incremento della cellularità totale, dei linfociti CD3+ (45% in media) con riduzione del rapporto CD4/CD8, incremento dei linfociti attivati (HLA+DR+), lieve incremento dei neutrofili (circa 10%) e degli eosinofili (5%) e presenza di mastociti e plasmacellule. I macrofagi hanno

spesso citoplasma abbondante e vacuolizzato (macrofagi schiumosi). Tale quadro nel giusto contesto clinico può ritenersi suggestivo per una diagnosi di COP.

La biopsia polmonare transbronchiale è in genere sufficiente per confermare la diagnosi; raramente si rende necessaria la biopsia polmonare chirurgica. Poiché la COP è definita da elementi di per se poco specifici (clinica, radiologia, anatomia patologica, BAL) una diagnosi è proponibile solo se tutti i dati raccolti sono fra di loro in armonia (un BAL non compatibile rende una diagnosi di COP discutibile anche se nei frammenti biotici sono presenti i tipici bottoni di Masson).

La terapia a base di corticosteroidi e di immunosoppressori può portare alla guarigione ma un significativo numero di ricadute (fin oltre il 50%) si ha dopo la riduzione o la sospensione del trattamento. In una certa percentuale dei casi può evolvere verso l'insufficienza respiratoria, rendendo quindi necessario il trapianto polmonare.

ALTRE MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE

Febbre da inalazione

La febbre da inalazione è una sindrome acuta (esordio entro 4-8 ore dopo una importante esposizione all'agente causale), con sintomi pseudo influenzali autolimitanti, presenza di leucocitosi ematica e di marcatori di flogosi (quali leucociti e citochine nel BAL), causato dall'inalazione di fumi di differente origine e natura, contenenti ad esempio ossidi di metallo appena formati, micotossine, derivati di polimeri, composti nitrosi.

Non sono ancora stati completamente chiariti i meccanismi della sindrome. L'organo bersaglio nella febbre da inalazione sembra essere il polmone, come viene suggerito da studi fatti sia su modelli animali che nell'uomo. E' stata infatti riscontrata la presenza nel liquido di lavaggio bronco alveolare di numerose citochine pro-infiammatorie (TNF - tumor necrosis factor, interleuchina 6 e interleuchina 8) associate ad un elevato numero di neutrofili (152-156). Le citochine pro-infiammatorie rilasciate nel polmone sono probabilmente responsabili dei sintomi sistemici (157). La reazione non si basa su una precedente sensibilizzazione e anzi, dopo frequenti e ripetute esposizioni, si manifesta solitamente con una risposta attenuata.

I primi casi derivanti da esposizione sul luogo di lavoro sono stati descritti nelle fonderie di ottone (158). In seguito sono stati descritti con vari altri agenti: a) fumi metallici, b) foraggio depositato nei silos (malattia dei riempitori di silos), c) prodotti di decadimento del politetrafluoroetilene "Teflon" (febbre da fumo di polimeri) (159), d) aria umidificata (polmone da umidificatore).

Nonostante le loro differenti cause queste sindromi sembrano avere caratteri epidemiologici, patogenetici e clinici comuni, ed il termine "febbre da inalazione" ha guadagnato un più ampio impiego in riferimento alle varie condizioni.

I principali metalli i cui ossidi sono in grado di determinare tale quadro sono: zinco, rame e magnesio. La causa più comune è l'inalazione di **ossido di zinco** (fusione del bronzo, saldatura di acciaio sottoposto a processi di rivestimento galvanico). Il meccanismo patogenetico di questa malattia non è ancora stato del tutto chiarito, tuttavia vi è l'evidenza che gli ossidi di zinco inalati determinano un accumulo di leucociti a livello polmonare, cui consegue il rilascio di citochine responsabili della sintomatologia sistemica. La sintomatologia inizia da 3 a 10 ore dall'inizio dell'esposizione. All'inizio vi può essere sensazione di sapore metallico in bocca ed irritazione della gola; dopo diverse ore comparsa di febbre, brividi, mialgia, malessere e tosse secca. Più rara la presenza di nausea, vomito e cefalea. Il quadro clinico raggiunge il suo acme dopo circa 18 ore e si risolve entro 1 o 2 giorni. Non vi sono dati su possibili sequele di ripetuti episodi di febbre da fumi metallici. Gli esami ematochimici possono evidenziare una leucocitosi talvolta associata ad un incremento dell'LDH. La radiografia del torace, le PFR e l'emogasanalisi arteriosa in genere sono normali; nei casi più gravi sono segnalati

quadri radiologici di infiltrati polmonari, riduzione dei volumi polmonari e della DLCO. La terapia è solo sintomatica.

La febbre da **fumi di polimeri** è descritta in lavoratori esposti ai fumi che si sviluppano da prodotti di degradazione quando materiale plastico, in particolare il politetrafluoroetilene (Fluon, Teflon), viene riscaldato ad alte temperature. (superiori a 250° C) (159). Non sono stati identificati i prodotti di pirolisi di questa materia plastica. I sintomi sono simili a quelli della febbre da fumi di metalli e includono oppressione toracica, cefalea, tremori, febbre, dolori, debolezza e occasionalmente dispnea. Alcuni pazienti hanno sviluppato edema polmonare (159,160)

La febbre da **umidificatore** detta anche “malattia del lunedì” ha come agenti patogeni i miceti del genere *Actinomyces* e come serbatoio ambientale gli impianti di umidificazione dell’aria. I microrganismi si moltiplicano quando, durante il fine settimana, l’impianto resta inattivo, e vengono liberati nell’ambiente quando l’impianto viene riacceso. I sintomi consistono in uno stato febbrile acuto, malessere generale, tosse e talvolta dispnea che compaiono 4-8 ore dopo l’esposizione e regrediscono completamente entro 24 ore senza ripresentarsi nei rimanenti giorni della settimana (161-163).

Le differenze cliniche tra questa sindrome ed una lesione polmonare acuta sono che:

- la febbre da inalazione è autolimitante e benigna
- raramente vi è compromissione respiratoria significativa, con alterazioni radiologiche o ipossiemia

La presenza di queste condizioni dovrebbero suggerire altre diagnosi come polmonite infettiva, alveolite allergica estrinseca o lesioni polmonari acute dovute alle sostanze tossiche precedentemente menzionate.

Sindrome tossica da polvere organica (Organic Dust Toxic Syndrome - ODS)

La sindrome tossica da polvere organica è una malattia febbrile che si sviluppa dopo esposizione a polvere organica in individui senza evidenza di alveolite allergica estrinseca. Si presenta con febbre, tosse secca, senso di affaticamento, brivido scuotente (tanto grave da costringere a letto il lavoratore). Sembra essere causata dall'inalazione di alte dosi di spore fungine o di endotossine batteriche di germi Gram negativi presenti in materiali organici ammuffiti. E' stata segnalata nei contadini, negli utilizzatori di farina di grano, negli allevatori, negli esposti a polveri di legno. Sono state descritte frequenze fino al 10% tra gli agricoltori (164) e al 35% tra gli allevatori di animali (165). Le più comuni sostanze implicate sono la polvere di cotone (bissinosi), quella del grano o altri cereali (febbre da cereali), quella di legno (febbre da legno) (166-167) e le esalazioni nocive presenti negli allevamenti di bestiame al chiuso, in particolare negli allevamenti avicoli e di suini (febbre da maiale) ove talvolta la concentrazione dei fumi tossici possono essere così elevate da poter evocare una sindrome da alta reattività delle vie aeree (RADS)(165, 168, 169).

L'esposizione a polvere di cotone e di altre fibre tessili vegetali (lino, canapa, juta, sisal) può determinare la «febbre del lunedì» e la bissinosi. Un'indagine epidemiologica del 1955 condotta su 4656 lavoratori di 31 industrie tessili del Lancashire ha dimostrato come in questa popolazione 182 lavoratori (0.64%) presentavano i classici sintomi della bissinosi, mentre più del 30% dei lavoratori soffriva di tosse persistente e il 70% di questi aveva tosse produttiva cronica. Col progredire della prevenzione primaria questa patologia è diventata, già da alcuni decenni, meno frequente che in passato. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza della malattia è continuamente diminuita da quando gli studi iniziali di Schilling e coll. (170) registrarono un tasso di circa il 50% nei lavoratori degli ambienti più polverosi durante il processo di filatura del cotone. Gli studi più recenti hanno evidenziato una prevalenza del 10% tra i lavoratori ad alto rischio (171,172) e di circa il 4% tra tutti i lavoratori del cotone. Questa forma di ODS è difficilmente riscontrabile nel nostro paese; va

comunque considerata in relazione alla presenza, sempre più numerosa, di lavoratori extracomunitari provenienti da paesi in cui tale patologia potrebbe ancora essere presente in maniera significativa.

Patologie respiratorie in ambienti di lavoro *indoor*

Nei paesi industrializzati la maggior parte delle attività lavorative viene svolta in ambienti confinati non-industriali quali uffici, ospedali, scuole, ambienti ricreativi (cinema, bar, piscine), mezzi di trasporto, spesso costruiti con largo uso di materiali sintetici e dotati di impianti di ventilazione artificiale (173).

Negli ambienti di lavoro confinati non industriali attenzione sempre maggiore è stata dedicata, per i loro riflessi sulla salute e sul benessere degli occupanti, alla ventilazione, alla temperatura, all'umidità e alla qualità dell'aria interna (174-177). La ventilazione può essere definita come il processo di scambio dell'aria interna (presumibilmente inquinata) con aria esterna (presumibilmente fresca e pulita). Diverse review sono state pubblicate sul rapporto tra ventilazione, salute e benessere degli occupanti edifici adibiti ad uffici o scuole (173). La loro principale e comune conclusione è stata che un tasso di ventilazione uguale o inferiore a 10 l/sec per persona può significativamente aggravare i sintomi irritativi e generali degli occupanti, principalmente quelli assimilabili alla cosiddetta Sick Building Syndrome (SBS), attenuati invece da un incremento della ventilazione a 20 l/sec per persona. Una recente rivalutazione critica della letteratura, ha indicato che percentuali di aria esterna inferiori ai 25 l/sec per persona negli uffici aumentano il rischio di sviluppo di sintomi tipo SBS negli occupanti e di brevi assenze per malattia; causano inoltre riduzione della produttività. Lo standard ASHRAE (American Society of Heating Refrigerating and Air Conditioning Engineers) proposto per gli uffici in cui non vi siano fumatori è di 10 l/sec per persona e tiene conto del numero di occupanti per ambiente. La temperatura ottimale negli ambienti condizionati adibiti ad uffici è stata stabilita mediante osservazioni sperimentali, condotte variando artificialmente i parametri microclimatici e verificando gli effetti delle variazioni sulla salute e sul benessere degli occupanti. In condizioni di temperatura più elevata, specie se superiore a 21-22 °C, aumentano i sintomi simili alla SBS e la sensazione di aria secca. Più controversi sono gli effetti legati all'umidità dell'aria. Infatti negli studi eseguiti con l'aumento controllato dell'umidità i sintomi di secchezza, in particolare delle vie aeree, si riducono in alcuni casi, aumentano o non si modificano in altri.

Le sorgenti di inquinanti dell'aria (di natura fisica, biologica o chimica) degli ambienti di lavoro indoor sono numerose (174,177): aria proveniente dall'esterno, impianti di condizionamento e di ventilazione, umidificatori, materiali di costruzione, mobilio e arredamento, apparecchiature tra cui computers e fotocopiatrici, attività svolte dagli occupanti o loro abitudini voluttuarie.

La concentrazione indoor di alcuni di questi inquinanti, è spesso uguale o superiore alla concentrazione nell'aria esterna, ma soprattutto la durata dell'esposizione indoor è di gran lunga maggiore di quella outdoor.

Fra gli inquinanti fisici è necessario ricordare le radiazioni ionizzanti α emesse dai prodotti di decadimento del Radon (Polonium 218 e Polonium 214), un gas radioattivo derivante dal Radium e quindi dall'Uranio, costituenti naturali di rocce e suolo. Il gas Radon presente nell'aria interna degli edifici, proviene principalmente dal suolo, dai materiali di costruzione (es. tufo) e dagli impianti idrici e può rappresentare un rischio significativo per lo sviluppo di cancro del polmone, soprattutto nei fumatori.

Gli inquinanti biologici degli ambienti confinati sono molto numerosi e possono provocare malattie ben caratterizzate dal punto di vista nosologico, come ad esempio la polmonite da *Legionella Pneumophila*, infezioni virali, micosi. Le fonti di inquinamento da agenti biologici negli edifici sono per lo più note ed identificabili nei sistemi di raffreddamento e di umidificazione degli impianti di condizionamento dell'aria, negli impianti idrici, nella polvere di tappeti, poltrone, moquettes.

Tra gli inquinanti chimici maggiore rilevanza hanno i prodotti di combustione (ossidi di azoto, monossido di carbonio) in ambito domestico, i composti organici volatili, la formaldeide, l'ozono, il particolato, le fibre e il fumo di tabacco ambientale sia in ambito domestico che negli edifici commerciali e pubblici.

L'apparato respiratorio è esposto agli effetti nocivi degli inquinanti che possono causare processi patologici acuti e cronici, aggravamento di affezioni respiratorie pre-esistenti, sensibilizzazione ad allergeni (178). Nell'ambito delle affezioni respiratorie riportate con maggior frequenza, hanno particolare rilievo le malattie delle vie aeree superiori, l'asma bronchiale, le polmoniti da ipersensibilità o alveoliti allergiche estrinseche (AAE) e alcune malattie infettive (178,179).

Vie aeree superiori. L'esposizione ad inquinanti aerodispersi può comportare disfunzioni dell'olfatto, "irritazione sensoriale", riniti allergiche e irritative, sinusiti (180). Le riniti allergiche in ambiente lavorativo possono essere causate da sostanze ad alto peso molecolare come derivati proteici di animali, piante o microrganismi ovvero a basso peso molecolare, legate a proteine per formare complessi in grado di indurre una risposta IgE-mediata (181). Sostanze chimiche di diversa natura o lavorazioni particolari sono state associate a rinite e/o sinusite irritative, a patogenesi non allergica, talvolta indicate come "reactive upper airways dysfunction syndrome" o RUDS. Alterazioni flogistiche delle vie aeree superiori sono state rilevate dopo esposizione controllata a polvere prelevata da uffici, muffe e a miscele di particolato ed ozono. L'uso di fotocopiatrici o stampanti laser in ufficio – che può comportare esposizione ad ozono – e di carte autocopianti, ha indotto in lavoratori irritazione nasale, rinorrea, congestione e secrezione rinofaringea (180,182). L'esistenza di rinosinusite da miceti è discussa ed il riscontro di miceti nelle cavità nasali potrebbe riflettere soltanto un'esposizione ambientale, senza avere alcuna responsabilità eziopatogenetica (183).

Asma bronchiale. Numerosi agenti irritanti o sensibilizzanti di natura chimica o biologica, sono in grado di causare o di scatenare una crisi bronco-ostruttiva con meccanismo immunologico IgE-mediato, mediante flogosi neurogenica o irritazione diretta delle vie aeree (184). L'esposizione a formaldeide, fumo di tabacco ambientale, clorammina e ad altri composti organici volatili (VOCs), singolarmente o in miscele, è stata associata ad un'aumentata prevalenza di sintomi respiratori suggestivi di asma o a diagnosi di asma sia in ambito domiciliare che lavorativo (174,176,177). L'esposizione a polvere di carta e l'uso di carta autocopiante in uffici sembrano essere un fattore di rischio per l'insorgenza di asma in età adulta (185); gli inquinanti derivanti da fotocopiatrici e stampanti sono stati anche associati ad una maggiore prevalenza di sintomi irritativi respiratori (186). Gli acari della polvere, gli animali domestici e microrganismi come funghi e batteri rappresentano le principali fonti di allergeni biologici indoor, comunemente reperibili sia nelle abitazioni che in edifici commerciali o adibiti ad uffici (175). Le specie fungine che sono state più spesso correlate con l'insorgenza di sintomi asmatici sono *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* e *Trichoderma*. I funghi potrebbero avere un ruolo anche nell'induzione dell'asma (187), oltretutto, così come gli altri allergeni biologici, nella riesacerbazione e/o aggravamento della malattia. Una correlazione lineare sembra rilevabile tra livelli ambientali di muffe e batteri, gravità delle crisi di broncospasmo e ricorso a visite di pronto soccorso (188).

Alveoliti allergiche estrinseche o polmoniti da ipersensibilità e Malattie Infettive sono descritte ma non saranno trattate in quanto non oggetto della seguente LG.

Sommario

- ***L'inalazione di agenti irritanti e tossici può provocare i seguenti effetti a carico delle vie aeree extratoraciche, intratoraciche e/o del parenchima polmonare, che possono manifestarsi in forma acuta o cronica***
 - *Riniti, sinusiti, laringiti, disfunzione delle corde vocali*
 - *Tracheo-bronchiti*
 - *Polmonite chimica*
 - *Edema polmonare acuto non cardiogeno*
 - *Tosse cronica*
 - *Asma correlato al lavoro: a) causato dal lavoro (da irritanti - RADS), b) aggravato dal lavoro*
 - *Bronchite cronica*
 - *Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*
 - *Bronchiolite obliterante e polmonite organizzativa (BO – BOOP – COP)*
 - *Febbre da inalazione*
 - *Sindrome da polveri organiche (ODTS)*

Bibliografia

1. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J, Castano R, De Groot H, Folletti I, Gautrin D, Yacoub MR, Perfetti L, Siracusa A. EAACI Task Force on Occupational Rhinitis Occupational rhinitis. *Allergy*. 2008; 63(8):969-80.
2. Moscato G et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respiratory Research* 2009;10:6.
3. Meggs WJ. RADS and RUDS-the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(5):487-501.
4. Hellgren J, Karlsson G, Torén K. The dilemma of occupational rhinitis: management options. *Am J Respir Med*. 2003;2(4):333-41.
5. Castano R, Thériault G, Gautrin D. Categorizing nasal septal perforations of occupational origin as cases of corrosive rhinitis. *Am J Ind Med*. 2007;50(2):150-3.
6. Hellgren J. Occupational rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(3):234-9.
7. Park D, Choi B, Kim S, Kwag H, Joo K, Jeong J. Exposure assessment to suggest the cause of sinusitis developed in grinding operations utilizing soluble metalworking fluids. *J Occup Health*. 2005;47(4):319-26.
8. Hannu T, Sala E, Toskala E. Long-term prognosis of immediate hypersensitivity type of occupational laryngitis. *Respir Med*. 2008 Aug 27
9. Sala E, Hytönen M, Tupasela O, Estlander T. Occupational laryngitis with immediate allergic or immediate type specific chemical hypersensitivity. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996;21(1):42-8.
10. de la Hoz RE, Shohet MR, Bienenfeld LA, Afilaka AA, Levin SM, Herbert R. Vocal cord dysfunction in former World Trade Center (WTC) rescue and recovery workers and volunteers. *Am J Ind Med*. 2008;51(3):161-5.
11. Muñoz X, Roger A, De la Rosa D, Morell F, Cruz MJ Occupational vocal cord dysfunction due to exposure to wood dust and xerographic toner. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33(2):153-8.
12. Allan PF, Abouchahine S, Harvis L, Morris MJ. Progressive vocal cord dysfunction subsequent to a chlorine gas exposure. *J Voice*. 2006;20(2):291-6.
13. Galdi E, Perfetti L, Pagella F, Bertino G, Ferrari M, Moscato G. Irritant vocal cord dysfunction at first misdiagnosed as reactive airway dysfunction syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(3):224-6.
14. Porter IAH. Acute respiratory distress following formalin inhalation. *Lancet* 1975; 2(7935): 603-604.
15. Morley R, Eccleston DW, Douglas CP, Greville WE, Scoti DI, Andersen I. Xylene poisoning: a report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. *Br Med J* 1970; 3: 442-443.
16. Shields PG, McCunney RJ, Chase KH. Confined space hazards: combined exposure to styrene, fiber-glass, and silica. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 185-188.
17. Seage AJ, Burns MW. Pulmonary edema following exposure to trichloroethylene. *Med J Aust* 1971; 2: 484-486.

18. Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC. Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest* 1992; 102: 1921.
19. Patel R, Janakiraman N, Towne WD. Pulmonary edema due to tetrachloroethylene. *Environ Health Perspect* 1977; 21: 247-249.
20. Osborn LN, Crapo RO. Dung lung: A report of toxic exposure to liquid manure. *Ann Intern Med* 1981;95:312.
21. Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH. Toxicology of hydrogen sulfide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:109.
22. Burnett WW, King EG, Grace M, et al. Hydrogen sulfide poisoning: Review of 5 years experience. *Can Med Assoc J* 1977;117:1277.
23. Cullen MR, Balmes JR, Robins JM, et al. Lipoid pneumonia caused by oil mist exposure from a steel rolling tandem mill. *Am J Ind Med* 1981;2(1):51-8.
24. Spickard A, Hirschmann JV. Exogenous lipoid pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154:686.
25. Lowry WT, Juarez L, Petty CS, Roberts B. Studies of toxic gas production during actual structural fires in the Dallas area. *J Forensic Sci* 1985;30(1):59-72.
26. Silverman JF, Turner RC, West RL, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lipoid pneumonia. *Diag Cytopathol* 1989; 5 (1):3-8.
27. Lauque D, Dongay G, Levade T, et al. Bronchoalveolar lavage in liquid paraffin pneumonitis. *Chest* 1990; 98:1149.
28. Wheeler PS, Stitik FP, Hutchins GM, et al. Diagnosis of lipoid pneumonia by computed tomography. *JAMA* 1981;245:65.
29. Lee KS, Muller NL, Hale V, et al. Lipoid pneumonia: CT findings. *Comput Assist Tomogr* 1995;19:48.
30. Hutchins GM, Boitnott JK. Atypical mycobacterial infection complicating mineral oil pneumonia. *JAMA*. 1978;240(6):539-41.
31. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning. A review - epidemiology, pathophysiology, clinical findings and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989; 27: 141-156.
32. Becklake MR, Goldman HI, Bosman AR, et al. The long-term effects of exposure to nitrous fumes. *Am Rev Tuberc* 1957;76:398.
33. Pfitzer EA, Yevich PP, Greene EA, et al. Acute toxicity of red fuming nitric acid-hydrofluoric acid vapor mixture. *AMA Arch Ind Health* 1958;18:218.
34. Lafleche LR, Boivin C, Leonard C. Nitrogen dioxide: A respiratory irritant. *Can Med Assoc J* 1961;84:1438.
35. Miiller B. Nitrogen dioxide intoxication after a mining accident. *Respiration* 1969;26:249.
36. Horvath EP, doPico GA, Barbee RA, et al. Nitrogen dioxide-induced pulmonary disease: five new cases and a review of the literature. *J Occup Med* 1978;20(2):103-10.
37. Fleetham JA, Munt PW, Tunnicliffe BW. Silo-filler's disease. *Can Med Assoc J* 1978;119:482.
38. Ramirez RJ, Dowell AR. Silo-filler's disease: Nitrogen dioxide-induced lung injury. Long-term follow-up and review of the literature. *Ann Internal Med* 1971;74:569.
39. Scoti EG, Hunt WB Jr. Silo-filler's disease. *Chest* 1973;63:701.
40. Douglas WW, Hepper NG, Colby TV. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989;64:291.
41. Chaney S, Blomquist D, DeWilt P, et al. Biochemical changes in humans upon exposure to nitrogen dioxide while at rest. *Arch Environ Health* 1981;36(2):53-8.
42. Ramirez FJ. The first death from nitrogen dioxide fumes: the story of a man and his dog. *JAMA* 1974;229(9):1181-2.
43. Tse RL, Bockman AA. Nitrogen dioxide toxicity: Report of four cases in firemen. *JAMA* 1970;212:1341.
44. Jones GR, Proudfoot AT, Hall JJ. Pulmonary effects of acute exposure to nitrous fumes. *Thorax* 1973;28:61.
45. Cornelius EA, Bellach EH. Silo-filler's disease. *Radiology* 74:232, 1960.
46. Lowry T, Schuman LM. Silo-filler's disease: A syndrome caused by nitrogen dioxide. *JAMA* 1956;162(3):153-60.
47. Fleming GM, Chester EH, Montenegro HD. Dysfunction of small airways following pulmonary injury due to nitrogen dioxide. *Chest* 1979;75:720.
48. Morice AH, Kastelik JA. Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58: 901-7.
49. Zanasi A. II Congresso nazionale AIST. Tosse per saperne di più. Bologna, 4-5 Febbraio 2000.
50. Melillo G, Melillo E. Tosse cronica degli adulti. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, 2004;19:35-44.
51. Brightling CE. Cough: occupational and environmental considerations: Review. *Chest* 2006;129(1 Suppl):116S-121S.
52. Tarlo SM. Cough: occupational and environmental considerations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):186S-196S.
53. Rutila P, Metso T, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation in primary health-care patients with prolonged cough. *Eur Respir J* 2000;16(31):99s-P773 [13].

54. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1(8651):1346-8.
55. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic non-productive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 1994; 31 (6): 463-72.
56. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;41:640-7.
57. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation. Airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-6.
58. Quirce S, Nieto MF, de Miguel J, et al. Chronic cough due to latex induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:143.
59. Lemièrre C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:852-3.
60. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al. Workplace related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002;122:1080-5.
61. Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, Cartier A, Lemièrre C: Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005;60:1542-4.
62. Krakowiak AM, Dudek W, Ruta U, Palczynski C Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup Med (Lond)*. 2005;55(5):396-8.
63. Di Stefano F, Di Giampaolo L, Verna N, Di Gioacchino M Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007;62(4):368-70.
64. Haynes JM. Non asthmatic eosinophilic bronchitis mimics asthma. *Respir Care* 2008;53(9):1230.
65. Gonlugur U, Gonlugur TE. Eosinophilic Bronchitis without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:1-5.
66. Irwin RS et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129.1 Suppl 1s.
67. www.ginasthma.com
68. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-299.
69. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-478.
70. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-66.
71. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, Olivieri M, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005;60:165-70.
72. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-85.
73. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, Blanco-Quiros A, Lopez-Silvarrey A, Garcia-Hernandez G, Guillen-Grimaj F, Gonzalez-Diaz C, Bellido-Blasco J. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):659-66.
74. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
75. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(2):346-71.
76. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
77. Tarlo S et al. Diagnosis and management of work-related asthma. *Chest* 2008;134:1S-41S.
78. Vandenplas O., Malo J.L. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003;21:706-12.
79. Lemièrre C, Malo JL, Gautrin D. Nonsensitizing causes of occupational asthma. *Med Clin North Am* 1996;80: 749-774.
80. Sallie B, McDonald JC. Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990-1993. *Ann Occup Hyg* 1996;40:211-21.
81. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88:376-84.

82. Brooks SM, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993; pp. 533-549.
83. Alberts WM, de Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996;109:1618-26.
84. Brooks SM. Occupational asthma. *Toxicol Lett.* 1995 Dec; 82-83.
85. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
86. Brooks SM, Hammad Y, Richard I, et al. The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest* 1998;113:42-9.
87. Gautrin D, Bernstein IL, Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL et al. *Asthma in the workplace*, 3rd edn. New York: Marcel Dekker, 2006: 581-630.
88. Burns MJ, Linden CH: Another hot tub hazard. Toxicity secondary to bromine and hydrobromic acid exposure. *Chest* 1997;111:816.
89. Bh  rer L, Cushman R, Courteau JP, et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulp mill: II. Follow up of affected workers by questionnaire, spirometry and assessment of bronchial responsiveness 10 to 24 months after exposure. *Occup Environ Med* 1994; 51: 225- 228.
90. Harkonen H, Nordman H, Korhonen O, et al. Long-term effects from exposure to sulfur dioxide: lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:840-7.
91. Malo JL, Cartier A, Boulet LP, et al. Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1142-5.
92. Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Chest Med* 1992;13: 281-302.
93. Malo JL, L'archev  que J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzi H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:923-8.
94. Balmes JR. Occupational airways diseases from chronic low-level exposure to irritants. *Clin Chest Med* 2002;23(4):727-35.
95. Massin N, Hecht G, Ambroise D, H  ry M, Toamain JP, Hubert G, Dorotte M, Bianchi B. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness among clearing and disinfecting workers in the food industry. *Occup Environ Med* 2006;64(2):75-81.
96. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Ant   JM. Asthma symptoms in women employed in domestic clearing: a community based study. *Thorax* 2003;58(11):950-4.
97. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, Burgos, Ant   JM. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic clearing: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005;62(9):598-606.
98. Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basaga  a X, Schwartz J, Burge PS, Moore V, Ant   JM. Short-term respiratory effects of clearing exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J* 2006;27(6):1196-203.
99. Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Jarvis D, Tor  n K, Ant   JM. Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers. *Eur Respir J* 2002;20(3):679-85.
100. Zock JP. World at work: cleaners. *Occup Environ Med* 2005;62(8):581-4.
101. Pascuzzi TA, Storror AB. Mass casualties from acute inhalation of chloramine gas. *Mil Med* 1998; 163: 102-104.
102. Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J* 2002;19(5):827-32.
103. Delclos GL, Gimeno D, Arif AA, Burau KD, Carson A, Lusk C, Stock T, Symanski E, Whitehead LW, Zock JP, Benavides FG, Ant   JM. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):667-75.
104. Pechter E, Davis LK, Tumpowsky C, Flattery J, Harrison R, Reinisch F, Reilly MJ, Rosenman KD, Schill DP, Valiante D, Filios M. Work-related asthma among health care workers: surveillance data from California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-1997. *Am J Ind Med* 2005;47(3):265-75.
105. Gannon PF, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray departments. *Thorax* 1995;50(2):156-9.
106. Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, Francis HC, Fletcher AM, Merrett T, Niven RM. Survey of symptoms, respiratory functions, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med* 2000;57(11):752-9.
107. McDonald JC, Chen Y, Zelveld C, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005;62(12):836-42.

108. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008 Apr 19;371(9621):1364-74.
109. www.goldcopd.com
110. Parkes W.R. Occupational lung disorders Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994.
111. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro - Rapporto Annuale 2007 pubblicato nel mese di luglio - 2008 INAIL – Milano.
112. Sarir H, Henricks PA, van Houwelingen AH, Nijkamp FP, Folkerts G. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD. *Eur J Pharmacol*. 2008;13;585(2-3):346-53.
113. Zock JP, Sunjer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antò JM, and The ECRHS Study Group. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1572-7.
114. Beeckman LA, Wang ML, Petsonk EL, Wagner GR. Rapid declines in FEV1 and subsequent respiratory symptoms, illnesses, and mortality in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:633-9.
115. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, Sidney S, Eisner MD. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64;6-12.
116. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of Occupational Exposure on Severity of COPD. *Chest* 2008;134;1237-1243.
117. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep; 140 (3 Pt 2):S85-91.
118. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS on behalf of the European Respiratory Society Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
119. Viegi G, Di Pede C. Chronic obstructive lung disease and occupational exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:115-21.
120. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
121. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society Statement. Occupational contribution to the burden of the airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
122. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Natural history of occupational lung diseases. In: Occupational lung disorders. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Monograph* 1999;4(11):46-63.
123. Newman Taylor AJ, Cullinan P. Diagnosis of occupational lung disease. In: Occupational lung disorders. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Monograph* 1999;4(11):64-105.
124. De Raeve H, Nemery B. Lung diseases induced by metals and organic solvents. In: Occupational lung disorders. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Monograph* 1999;4(11):178-213.
125. Burge PS. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. In: Occupational lung disorders. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Monograph* 1999;4(11):242-54.
126. Scognamiglio A, Matteelli G, Pistelli F, Baldacci S, Carrozzi L, Viegi G. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva *Ann Ist Super Sanità* 2003;39(4):467-484
127. Gobbato F, Melato M, Bocconi S. Il polmone del saldatore dei cantieri navali: aspetti istopatologici e possibili complicazioni neoplastiche. *Med Lav* 1980; 2: 132-140.
128. Parkes WR. Occupational Lung Disorders. London, 1982, 113-117.
129. Billings CG, Howard P Occupational siderosis and welder's lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48(4): 303-314.
130. Akira M. Uncommon Pneumoconiosis: CT and Pathologic Findings. *Radiology* 1995; 197: 403-409.
131. Kalliomaki PL, Alanko K, Korhonen O, Mattsson T, Vaaranen V, Kaponen M. Amount and distribution of welding fume lung contaminants among arc welders. *Scand J Work Environ Health*. 1978; 4: 122-130.
132. Antonini JM. Health effect of welding. *Crit Rev Toxicol*. 2003; 3: 61-103.
133. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
134. Charr R. Respiratory disorders among welders. *Am Rev Tuberc* 1955; 71: 877-884.
135. Sano T. Pathology of welder's lung and its malignancy. *J Science Labour*. 1965; 41: 213-238.
136. Yamada G, Igarashi T, Sonoda H, Morita S, Suzuki K, Yoshida Y, Abe S. Use of bronchopulmonary lavage for eliminate inhaled fume particles from a patient with arc welder's lung. *Internal Medicine* 1998; 37:962-964.
137. Doig AT, McLaughlin AIG. Cleaning of X-ray shadows in welders' siderosis, *Lancet* 1948; 1: 789-791.

138. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 277-304.
139. Nagal S. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:419.
140. Katzenstein AL. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. WB Saunders, 1997.
141. Kirkpatrick B, Bass JB. Severe obstructive lung disease after smoke inhalation. *Chest* 1979;76:108.
142. Wright JL: Inhalational lung injury causing bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:635.
143. Weill H Disaster at Bhopal: the accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1987;23 (6):587-90.
144. Wright JL, Cagle P, Churg A, et al. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:240.
145. Solé A, Cordero PJ, Morales P, Martínez ME, Vera F, Moya C. Epidemic outbreak of interstitial lung disease in aerographics textile workers--the "Ardystil syndrome": a first year follow up. *Thorax.* 1996 J;51(1):94-5.
146. Kreiss K. Flavoring-related bronchiolitis obliterans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(2):162-7
147. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry--California, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;27;56(16):389-93.
148. Kern DG, Crausman RS, Durand KT, Nayer A, Kuhn C 3rd: Flock worker's lung: chronic interstitial lung disease in the nylon flocking industry. *Ann Intern Med* 1998; 129: 261-272.
149. Washko RM, Day B, Parker JE, Castellan RM, Kreiss K. Epidemiologic investigation of respiratory morbidity at a nylon flock plant. *Am J Ind Med.* 2000; 38: 628-638.
150. Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, et al: Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax* 44:660, 1989.
151. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 335:1259, 1990. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, et al. Neutrophilic respiratory tract inflammation and the peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract exposure. *Chest* 1995; 108:425-33.
153. Blanc P, Boushey HA, Wong H, et al. Cytokines and metal fume fever. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:134-9.
154. Wang Z, Malmberg P, Larsson P, et al. Time course of interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha increase in serum following inhalation of swine dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;143:147-52.
155. Clapp WD, Becker S, Quay J, et al. Grain induced-airflow obstruction and inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:611-7.
156. Hutchins GM, Boitnott JK. Atypical mycobacterium infection complicating mineral oil pneumonia. *JAMA* 1978; 240(6):539-41.
157. Blanc P, Boushey HA. The lung in metal fume fever. *Semin Respir Med* 1993;14:212-25.
158. Turner JA, Thompson LR. Health hazards of brass foundries. *Pub Health Bull* 1925;157.
159. Robbins JJ, Ware RL: Pulmonary edema from Teflon fumes. *N Engl J Med* 1964;271:360.
160. Evans EA: Pulmonary edema after inhalation of fumes from polytetra fluoroethylene (PTFE). *J Occup Med* 1973;15:599.
161. Baur Humidifier lung and humidifier fever. *Lung.* 1988;166(2):113-24.
162. Anderson k Climate, intermittent humidification, and humidifier fever. *Br J Ind Med.* 1989; 46(9):671-4.
163. Muller [Humidifier-associated disease in the general population] *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Mar 10; 131 (10):491-6.
164. Rask-Andersen A: Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med* 1989;46:233.
165. Donham KJ: Respiratory disease hazards to workers in livestock and poultry confinement structures. *Semin Respir Med* 1993;14:49.
166. do Pico GA: Hazardous exposure and lung disease among farm workers. *Clin Chest Med* 1992;13(2):311.
167. Wintermeyer SF, Kuschner WG, Wong H, et al: Pulmonary responses after wood chip mulch exposure. *J Occup Environ Med* 1997;39:308.
168. Cormier Y, Boulet LP, Bedard G, Tremblay G: Respiratory health of workers exposed to swine confinement buildings only or to both swine confinement buildings and dairy barns. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:269.
169. Choudat D, Goehen M, Korobaef M, et al: Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:45.
170. Schilling RSF, Hughes JPW, Dingwall-Fordyce I, Gilson JC. An epidemiological survey of byssinosis among- st cotton workers. *Br J Ind Med* 1955;12:217-27.
171. Fishwick D, Fletcher AM, Pickering CAC, Niven RMCL, Faragher EB. Lung function, bronchial reactivity, atopic status and dust exposure in Lancashire cotton and man-made fibre mill operatives. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1103-8.
172. Cinkotai FF, Rigby A, Pickering CAC, Seaborn D, Faragher EB. Recent trends in the prevalence of byssinotic symptoms in the Lancashire textile industry. *Br J Ind Med* 1988;45: 782-9.

173. Abbritti G, Muzi G. Indoor air quality and health in offices and other non-industrial working environments. *Med Lav* 2006; 2(97):410-417.
174. Muzi G, dell'Omo M, Murgia N, Abbritti G. Inquinanti chimici dell'aria interna ed effetti sulla salute. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26(4):364-369.
175. Carrer P, Moscato G. Inquinamento biologico e allergopatie. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 4(26):370-374.
176. Vieg G, Simoni M, Scognamiglio A, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(12):1401-1415.
177. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, et al. The health effects of nonindustrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:585-591.
178. Hodgson M. Building-related diseases. *Indoor Air Quality Handbook*. New York , Mc Graw Hill, 2001, 54.1-54.24.
179. Nawrot TS, Alfaro-Moreno E, Nemery B. Update in occupational and environmental respiratory disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 696-700.
180. Shusterman D. Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 258-265.
181. Gautrin D, Desrosiers M, Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Immunol* 2006; 6(2):77-84.
182. Smedbold HT, Ahlen C, Unimed S, et al. Relationships between indoor environments and nasal inflammation in nursing personnel. *Arch Environ Health* 2002; 57(2):155-161.
183. Kostamo K, Richardson M, Malmberg J, et al. Does the triad of fungi, bacteria and exposure to moisture have an impact on chronic hyperplastic sinusitis? *Indoor Air* 2004; 15:112-119.
184. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:280-305.
185. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Office work exposure and adult-onset asthma. *Environ Helth Perspect* 2007; 115: 1007-1011.
186. Jaakkola MS, Yang L, Ieromnimon A, Jaakkola JJK. Office work exposure and respiratory and sick building syndrome symptoms. *Occup Environ Med* 2007; 64: 178-184.
187. Park JH, Cox-Ganser J., Rao C, Kreiss K. Fungal and endotoxin measurements in dust associated with respiratory symptoms in a water-damaged office building. *Indoor Air* 2006; 16:192-203.
188. Ross MA, Curtis L, Scheff DO, et al. Association of asthma symptoms and severity with indoor bioaerosols. *Allergy* 2000; 55:705-711.

6. SORVEGLIANZA SANITARIA

ASPETTI GENERALI

La sorveglianza sanitaria in Medicina del Lavoro ha lo scopo di prevenire le malattie professionali e le malattie correlate al lavoro, di impedire che malattie dovute a qualsiasi causa possano peggiorare per effetto del lavoro e di contribuire alla prevenzione degli infortuni sul lavoro. Gli aspetti generali dell'argomento sono stati estesamente trattati nelle Linee guida sulla Sorveglianza Sanitaria (1), cui si rimanda, anche se quelle Linee guida non sono state ancora aggiornate rispetto ai contenuti del D. Lgs 81/08 modificato dal D. Lgs 106/09.

Il D. Lgs 81/08 modificato (art. 2, comma 1, lettera m) definisce la sorveglianza sanitaria *"insieme degli atti medici, finalizzati alla tutela dello stato di salute e sicurezza dei lavoratori, in relazione all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali e alle modalità di svolgimento dell'attività lavorativa"*. Questa definizione è sostanzialmente in linea con quella ad essa attribuita dalla disciplina Medicina del Lavoro, con la differenza che dopo le parole attività lavorativa questa aggiunge *"ed alla formulazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica"*.

Come per tutti gli altri fattori di rischio professionali, lo svolgimento della sorveglianza sanitaria per gli esposti a broncoirritanti e ad agenti tossici per l'apparato respiratorio, secondo quanto riportato nel D. Lgs 81/08 modificato (art. 41, comma 1), deve essere effettuata *"nei casi previsti dalla normativa vigente, dalle indicazioni fornite dalla Commissione consultiva di cui all'articolo 6"* e *"qualora il lavoratore ne faccia richiesta e la stessa sia ritenuta dal medico competente correlata ai rischi lavorativi"*. La disciplina Medicina del Lavoro ritiene che la sorveglianza sanitaria vada anche svolta in ogni caso ne venga individuata la necessità all'esito della valutazione dei rischi. Questa impostazione rappresenta la pratica applicazione del principio secondo il quale se il punto di riferimento per l'attività del medico competente è la valutazione dei rischi, la sorveglianza sanitaria va effettuata in ogni caso di "rischio valutato" indipendentemente se il fattore di rischio sia normato o meno, laddove essa sia in grado di contribuire ad una effettiva attività di prevenzione nei confronti della salute e della sicurezza dei lavoratori.

Ai sensi dell'art. 41 del D.Lgs 81/08 modificato, la sorveglianza sanitaria comprende accertamenti sanitari da effettuare dall'inizio alla cessazione dell'attività lavorativa che espone al rischio specifico.

ACCERTAMENTI PREVENTIVI PRIMA O DOPO L'ASSUNZIONE

La visita medica preventiva prima o dopo l'assunzione comprende accertamenti di tipo clinico, strumentale e di laboratorio volti a valutare lo stato di salute prima dell'esposizione a rischi lavorativi e ad identificare eventuali alterazioni congenite o acquisite che possono rappresentare una condizione clinica di maggiore suscettibilità dell'apparato respiratorio nei riguardi delle sostanze irritanti e tossiche, cui sarà esposto il lavoratore, ed ha lo scopo di definire l'idoneità di questi alla mansione specifica. Durante la visita medica il medico del lavoro competente dovrà informare il lavoratore sui rischi specifici cui sarà esposto, sull'importanza di sottoporsi alle visite mediche periodiche e ai diversi accertamenti sanitari ai fini preventivi e sulla necessità di indossare appropriati dispositivi personali individuali di protezione quando indicato e/o prescritto.

ACCERTAMENTI PERIODICI

La visita medica periodica consiste in accertamenti clinici, strumentali e di laboratorio intesi a controllare, alla luce delle condizioni di effettiva esposizione (desumibili dal Documento di Valutazione dei Rischi e, quando pertinente, dai risultati del monitoraggio ambientale e biologico,

anche degli altri lavoratori che eseguono la stessa mansione), l'insorgenza di eventuali modificazioni precoci e reversibili in senso peggiorativo dell'apparato respiratorio, causati dall'esposizione ad agenti irritanti e tossici durante lo svolgimento dell'attività lavorativa. Essa si conclude con il giudizio di idoneità alla mansione specifica. Anche durante gli accertamenti periodici il medico competente dovrà effettuare informazione e formazione nei confronti del lavoratore, come anzidetto.

Per gli agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio la periodicità è, secondo il D. Lgs 81/08 modificato (art. 229, comma 2, lettera b), "di norma annuale". Una periodicità diversa, decisa dal medico competente, deve essere riportata nel documento di valutazione dei rischi e resa nota ai rappresentanti per la sicurezza dei lavoratori. Essa deve essere adeguatamente motivata in funzione dei risultati della valutazione del rischio e della sorveglianza sanitaria effettuata in precedenza.

L'art. 224, comma 2, del D.Lgs. 81/08 modificato, così come è scritto, di fatto escluderebbe la sorveglianza sanitaria in caso di "rischio irrilevante" per la salute da agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio. Quindi, se si seguisse la logica secondo la quale ciò che non è prescritto non sarebbe lecito, la sorveglianza sanitaria in tali casi non sarebbe legittima. Inoltre, il medico competente dovrebbe giustificare al Datore di lavoro la necessità di una sorveglianza sanitaria condotta quando i livelli di esposizione agli agenti lesivi professionali di tipo chimico sono al di sotto del limite che definisce il rischio come irrilevante. La mancata esecuzione di sorveglianza sanitaria, in tali casi, tuttavia, da un lato comporterebbe la perdita di un importante elemento valutativo del rischio, derivante dall'esito epidemiologico della sorveglianza stessa. Dall'altro, occorre anche considerare che la esposizione a concentrazioni dei fattori di rischio professionali al di sotto dei livelli che definiscono il rischio come "irrilevante" non è da considerare sempre automaticamente sicura. Invero, è poco noto l'effetto sull'apparato respiratorio di basse o bassissime esposizioni professionali prolungate ad agenti irritanti o tossici per questo apparato, in particolare sull'insorgenza di malattie ad eziopatogenesi multifattoriale come la BPCO, né disponiamo di indicatori di effetto sensibili e specifici per poterlo rilevare. Probabilmente solo la esecuzione di una sorveglianza sanitaria comunque instaurata e protratta nel tempo, modulata alla luce dell'entità del rischio, potrà dare una risposta sugli effetti a lungo termine dell'esposizione a basse dosi di agenti irritanti e tossici sull'apparato respiratorio.

Appare, pertanto, poco opportuno negare la possibilità di eseguire la sorveglianza sanitaria solo sulla base dell'affermata esistenza nel Documento di Valutazione del Rischio di un rischio irrilevante da agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, in mancanza di criteri effettivamente validati per la sua definizione. Esiste, inoltre, il problema dei soggetti ipersuscettibili (che potrebbero avere manifestazioni cliniche anche a fronte di un rischio statisticamente "irrilevante"). Si può pertanto sostenere l'opportunità di effettuare la sorveglianza sanitaria, pur modulandone la periodicità, anche in presenza di rischio irrilevante (tenuto, tra l'altro, conto della perdurante incertezza su come si debba arrivare a quantificare il rischio chimico come irrilevante).

ACCERTAMENTI A RICHIESTA DEL LAVORATORE

La visita medica su richiesta del lavoratore va eseguita, qualora sia ritenuta dal medico competente correlata al rischio da agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio o alle sue condizioni di salute, suscettibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa svolta, al fine di esprimere il giudizio di idoneità alla mansione specifica. Questa si conclude sempre con il giudizio di idoneità alla mansione specifica. La visita eseguita a seguito della richiesta di un lavoratore già sottoposto a sorveglianza sanitaria costituisce di fatto una "visita periodica anticipata", con accertamenti clinici, strumentali e di laboratorio, che permetterà al medico competente di intervenire tempestivamente, al di fuori della periodicità standard stabilita per le visite periodiche, a fronte di una sintomatologia potenzialmente correlata ai rischi lavorativi, segnalata dal lavoratore che sia stato opportunamente informato sui possibili effetti respiratori dell'esposizione lavorativa.

Analoghe considerazioni valgono, ovviamente, anche per lavoratori non sottoposti a sorveglianza sanitaria perché non considerati a rischio. In questi casi (nei quali ovviamente non sarà stato possibile effettuare una informazione specifica) l'esito delle visite a richiesta potrà eventualmente permettere di aggiornare ed integrare la Valutazione dei Rischi.

ACCERTAMENTI IN OCCASIONE DI CAMBIO MANSIONE

La visita medica in occasione del cambio della mansione rappresenta una visita medica preventiva cui il medico competente deve sottoporre il lavoratore già assunto, che viene adibito ad una nuova mansione, per rivalutare la compatibilità delle sue condizioni di salute con gli eventuali nuovi fattori di rischio cui sarà esposto. Questi accertamenti si concludono con la definizione del giudizio di idoneità alla mansione specifica.

ACCERTAMENTI A FINE RAPPORTO DI LAVORO

La visita medica alla cessazione del rapporto di lavoro non ha una collocazione sistematica nella legislazione vigente, ma viene prescritto esplicitamente per talune fattispecie di rischio, tra cui gli agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio (art. 229, comma 2, lettera c)). Essa si prefigge un duplice obiettivo: 1) accertare lo stato di salute effettivo al cessare di un rapporto di lavoro e della esposizione professionale a rischio fino a quel momento subita; 2) sensibilizzare il lavoratore a sottoporsi ad una qualche forma di controllo sanitario futuro, in previsione della possibile insorgenza di effetti avversi a distanza, dopo la cessazione del rapporto di lavoro. Per una trattazione completa dell'argomento si rimanda alle già citate Linee Guida SIMLII sulla Sorveglianza Sanitaria.

ACCERTAMENTI SANITARI PRECEDENTI LA RIPRESA DEL LAVORO

Il D. Lgs 81/08, modificato dal D. Lgs 106/09, prevede all'art. 41, comma 2, lettera e-ter) la "visita medica precedente alla ripresa del lavoro, a seguito di assenza per motivi di salute di durata superiore a sessanta giorni continuativi, al fine di verificare l'idoneità alla mansione". I motivi di salute sono rappresentati da malattia comune, infortunio sul lavoro o incidente extralavorativo e malattie professionali. Con l'introduzione di questo tipo di accertamenti sanitari la normativa nazionale di prevenzione e sicurezza sul lavoro si allinea con gli orientamenti dell'ILO e dell'ACQEM. Nel caso specifico questi accertamenti hanno lo scopo di verificare la situazione sanitaria respiratoria del lavoratore esposto ad agenti irritanti e tossici in rapporto alle operazioni che la mansione svolta in precedenza comporta e confermare o meno il giudizio di idoneità alla mansione specifica.

ACCERTAMENTI E VISITE SPECIALISTICHE INTEGRATIVE

La esecuzione di esami clinici e biologici e indagini diagnostiche, mirati al rischio e ritenuti necessari dal medico competente per lo studio della funzionalità respiratoria dei lavoratori esposti ad agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, e la collaborazione di medici specialisti scelti in accordo con il datore di lavoro per necessità di approfondimento diagnostico, sono previsti negli artt. 41, comma 4, e, rispettivamente, 39, comma 5 del D. Lgs 81/08 modificato. Questi accertamenti consentono al medico competente di effettuare una valutazione clinica più approfondita dello stato di salute dell'apparato respiratorio, di formulare una diagnosi clinica più precisa e di emettere con maggior appropriatezza il giudizio di idoneità alla mansione specifica. È da sottolineare tuttavia che la responsabilità del giudizio di idoneità rimane a carico del Medico Competente (che rappresenta la sola figura sanitaria che, al termine dell'iter diagnostico, potrà conoscere con completezza i due termini necessari alla formulazione: il lavoratore e la mansione specifica) e non può e non deve essere demandata allo specialista chiamato a supporto.

QUESTIONARI E SCALE DI VALUTAZIONE

Lo scopo dei questionari e delle scale di valutazione proposti è quello di fornire uno strumento strutturato e standardizzato per identificare i sintomi caratteristici della rinite, della bronchite cronica, dell'asma bronchiale e per classificare il grado di dispnea, la gravità della rinite e della rinosinusite e il carico di lavoro percepito.

Il primo questionario è costituito da 4 domande, indirizzate alla diagnosi di rinite, alla sua classificazione in intermittente (IAR) o persistente (PER) e all'individuazione dell'entità lieve o moderata/grave, in accordo con quanto indicato nelle linee guida ARIA 2009 (2). Per la rinosinusite e la poliposi nasale viene proposta la scala analogico visuale (VAS) raccomandata dall'European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 (3).

Il secondo questionario è estratto dal questionario CECA 1987 utilizzato per lo studio dei sintomi respiratori (4). Nella prima pagina sono indagati i sintomi caratteristici della bronchite cronica, ed in particolare per la tosse e l'espettorazione viene indagata sia la frequenza quotidiana che la presenza per almeno 3 mesi all'anno. Relativamente alla dispnea sono riportate 6 domande finalizzate alla valutazione del grado di gravità della stessa, che è molto simile a quello del questionario Medical Research Council (MRC). Nella seconda pagina vengono considerati i sintomi suggestivi di asma bronchiale, quali sibili respiratori, sensazione di oppressione toracica e dispnea da sforzo, a riposo e notturna. Sono presenti inoltre 4 domande sull'abitudine al fumo.

Per la gravità della dispnea viene consigliata, così come riportato nelle linee guida GOLD 2009, la classificazione secondo la scala MRC modificata (5). I gradi sono compresi tra 0 e 4 ed all'aumentare del grado di dispnea aumenta la rilevanza clinica del sintomo. La stessa classificazione viene adottata nelle tabelle 3 e 4 dell'allegato 2 del DM 12 luglio 2000 (S.O. G.U. n. 172 del 25.7.2000) utilizzate dall'INAIL per la valutazione dell'entità della menomazione in funzione della percentuale di danno (vedi capitolo 9), ma i descrittori sono numerati da 1 a 5, invece che da 0 a 4.

Per valutare l'intensità del carico di lavoro percepito può essere usata la scala di Borg (1970) (6).

QUESTIONARIO PER LA RINITE
(estrapolato DA LINEE GUIDA ARIA 2009)(2)

1. Ha **almeno uno** di questi sintomi?

- Rinorrea
- Ostruzione nasale
- Starnutazioni
- Prurito nasale

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

2. Se ha risposto **si** ad almeno un sintomo con quale frequenza?

- < 4 giorni/settimana o < 4 settimane consecutive
- > 4 giorni/settimana e > 4 settimane consecutive

☐ =rinite intermittente

☐ =rinite persistente

3. Ha una rinite **lieve** se sono vere tutte le seguenti affermazioni:

Si ☐ No ☐

- sonno conservato
- nessuna limitazione nelle attività quotidiane
- normale attività lavorativa
- non sintomi fastidiosi

4. Ha una rinite **moderata/grave** se è vera almeno una delle seguenti affermazioni:

- alterazione del sonno
- limitazione nelle attività quotidiane
- riduzione dell'attività lavorativa
- sintomi gravi

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

Si ☐ No ☐

**SCALA ANALOGICO VISUALE (VAS) PER CLASSIFICARE LA GRAVITA' DELLA
RINUSINUSITE E DELLA POLIPOS NASALE**

(da European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 (3)).

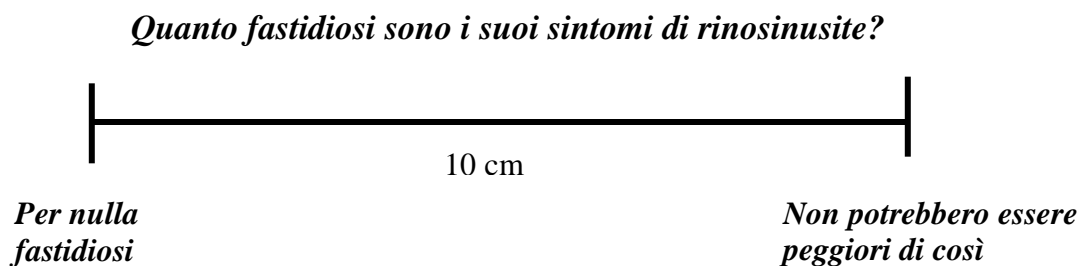
Al paziente viene chiesto di rispondere alla domanda indicata sotto sulla VAS.

Classificazione della VAS (0-10 cm):

LIEVE = 0-3 cm

MEDIA = >3-7 cm

GRAVE = >7-10 cm



QUESTIONARIO PER DIAGNOSI DI BRONCHITE CRONICA

(estratto da Questionario CECA 1987)(4)

Tosse

Tossisce abitualmente quando si alza? Si ☐ No ☐

Tossisce abitualmente di giorno o di notte? Si ☐ No ☐

Tossisce in tal modo quasi tutti i giorni/notti per 3 mesi all'anno ? Si ☐ No ☐

A che età ha cominciato a tossire _____ (anni)

Espettorazione

Espettora abitualmente quando si alza? Si ☐ No ☐

Espettora abitualmente di giorno o di notte ? Si ☐ No ☐

Espettora in tal modo quasi tutti i giorni/notti per 3 mesi all'anno ? Si ☐ No ☐

A che età ha incominciato ad espettorare _____ (anni)

Negli ultimi 3 anni, ha dovuto interrompere le sue normali attività
per almeno 3 settimane a causa di un eccesso di tosse o di espettorazione? Si ☐ No ☐

Dispnea

Ha problemi a camminare per un'altra causa che non sia un'affezione
cardiaca o polmonare? Si ☐ No ☐

Ha difficoltà di respirazione quando sale una rampa di scale
al suo passo normale? Si ☐ No ☐

Ha difficoltà di respiro quando cammina con altre persone della sua età
ad un passo normale in pianura ? Si ☐ No ☐

Deve fermarsi per riprendere fiato quando cammina in pianura
al suo passo normale? Si ☐ No ☐

Ha difficoltà di respirazione quando si veste o si sveste? Si ☐ No ☐

A che età ha osservato che il suo respiro non era più normale _____ (anni)

Sibili respiratori ed oppressione toracica

Ha mai avuto sibili respiratori? Si ☐ No ☐
Si è mai svegliato al mattino con una sensazione di oppressione toracica? Si ☐ No ☐

Crisi d'asma

Ha mai avuto mancanza di respiro durante il giorno mentre a riposo? Si ☐ No ☐
Ha mai avuto mancanza di respiro dopo uno sforzo fisico? Si ☐ No ☐
È stato mai svegliato da una crisi di mancanza di respiro? Si ☐ No ☐
Un medico le ha mai detto che soffre d'asma? Si ☐ No ☐

A che età ha presentato la prima crisi? (in anni) _____

A che età ha presentato l'ultima crisi? (in anni) _____

Che lei sappia ha qualche parente che soffre d'asma? Si ☐ No ☐

Fumo

Fuma abitualmente o ha fumato in passato ? Si ☐ No ☐
Se Sì, n° sigarette al giorno ? _____
A che età ha cominciato a fumare regolarmente ? _____
Se ha smesso di fumare definitivamente, da quando tempo ha smesso _____ (anni)

**QUESTIONARIO MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFICATO
PER LA VALUTAZIONE DI GRAVITA' DELLA DISPNEA
(da GOLD 2009)(5)**

Barrare la casella che corrisponde meglio al vostro caso (rispondere ad una sola domanda)

GRADO 0: Presenta dispnea solo per sforzo submassimale ☐

GRADO 1: Presenta dispnea solo quando cammina in fretta
in pianura o su una piccola salita ☐

GRADO 2: Cammina più lentamente rispetto agli altri coetanei,
su tragitti in piano, a causa della dispnea oppure si deve fermare
a prender fiato quando cammina normalmente in piano ☐

GRADO 3: Si ferma perché fa fatica a respirare dopo 100 m
o dopo pochi minuti di cammino normale in piano ☐

GRADO 4: Non esce di casa per mancanza di respiro o presenta
dispnea quando si veste o si spoglia ☐

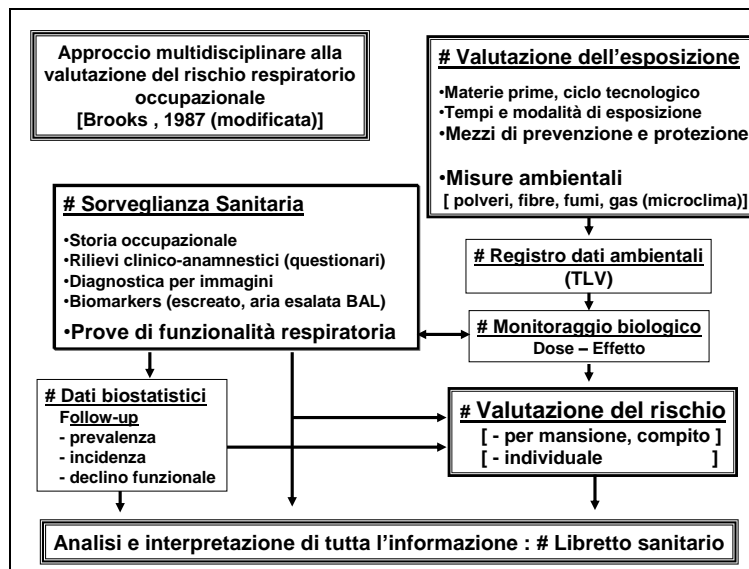
SCALA RPE (BORG 1970)(6)
PER L'INTENSITÀ DEL CARICO DI LAVORO PERCEPITO

6	nessuno sforzo
7	estremamente leggero
8	
9	molto leggero
10	
11	leggero
12	
13	un po' pesante
14	
15	pesante
16	
17	molto pesante
18	
19	estremamente pesante
20	max sforzo

ESAMI DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Lo studio della funzione respiratoria è uno degli elementi essenziali per stabilire l' idoneità al lavoro di soggetti con malattie respiratorie, per la prevenzione secondaria in esposti a rischio respiratorio, per la diagnosi delle broncopneumopatie e per la valutazione del danno funzionale in caso di broncopneumopatie professionali. Le prove di funzionalità respiratoria possono essere anche uno degli elementi su cui si basa la valutazione del rischio di lavoratori esposti a irritanti e tossici per l'apparato respiratorio. Il posizionamento dei risultati dei test funzionali nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla valutazione del rischio respiratorio occupazionale è schematizzato nella tavola 1.

Tavola 1. Approccio multidisciplinare per la valutazione del rischio respiratorio occupazionale



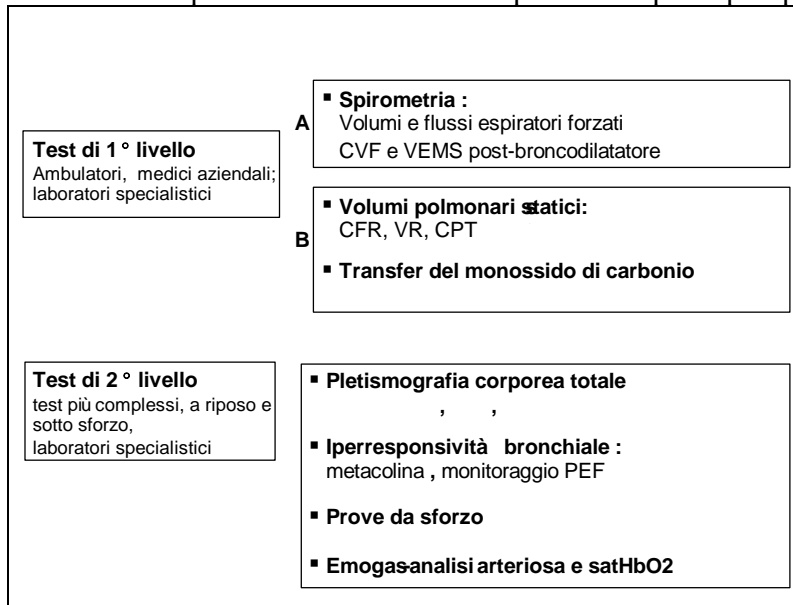
I test di funzionalità respiratoria, che verranno successivamente analizzati nel dettaglio, sono numerosi e permettono diversi livelli di approfondimento clinico-valutativo; comprendono la misura dei volumi e dei flussi forzati e degli indici dinamici tramite spirometria, la determinazione dei volumi polmonari e del transfert del CO; lo studio dell'iperresponsività bronchiale e la valutazione della dinamica degli scambi gassosi sotto sforzo.

La tavola 2 riporta una schematizzazione dei principali test e parametri generalmente utilizzati nelle diverse fasi dell'esplorazione funzionale. Le fasi sono programmabili, per lo più in modo sequenziale, dal medico competente in base alla tipologia ed entità del rischio respiratorio occupazionale ed extra professionale individuale, in rapporto ai dati clinico-anamnestici ed ai risultati dei test funzionali di primo livello. Nel caso sia ritenuto necessario espletare tutti gli esami di primo livello, la sequenza consigliata dalla task-force ATS/ERS del 2005 prevede nell'ordine:

- l'esame spirometrico (misura degli indici dinamici massimali e forzati);
- la misura dei volumi polmonari statici (volume residuo e capacità polmonare totale);
- la misura del transfert del CO (T_LCO)
- il test di broncodilatazione, ove ritenuto necessario per la valutazione della reversibilità dell'ostruzione bronchiale. In alternativa quest'ultimo test può essere eseguito prima della misura del T_LCO .

L'esecuzione degli altri esami di approfondimento clinico-funzionale, riportati in dettaglio nell'allegato, è lasciata nei singoli casi a discrezione completa del medico competente.

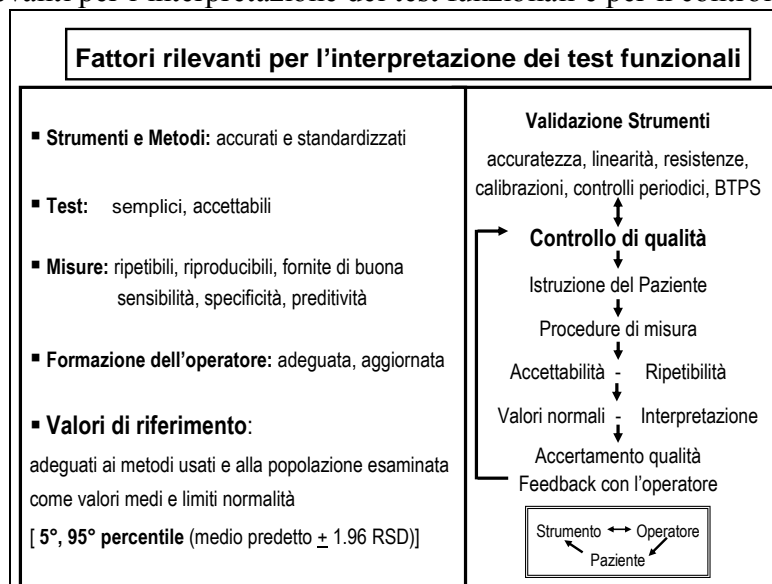
Tavola 2. Fasi dell'esplorazione funzionale respiratoria e principali parametri



L'efficacia dei test utilizzati dipende da una serie di fattori oramai ben esplicitati e normalizzati in campo internazionale. L'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Society (ERS) hanno di recente pubblicato congiuntamente una nuova revisione (7-11) delle loro precedenti linee guida (12-21) per l'esecuzione e l'interpretazione della spirometria, dei volumi polmonari statici e del transfert del monossido di carbonio a cui si rimanda per i dettagli e che vengono presi come riferimento per le raccomandazioni in questo documento.

La tavola 3 riassume i fattori rilevanti per un'ottimale esecuzione e interpretazione dei test funzionali. Questi fattori comprendono la strumentazione, le procedure di esecuzione, il controllo di qualità dei laboratori di esplorazione funzionale, la capacità e la competenza degli operatori, il tipo di test e misure utilizzati e la disponibilità di adeguati valori di riferimento.

Tavola 3. Fattori rilevanti per l'interpretazione dei test funzionali e per il controllo di qualità

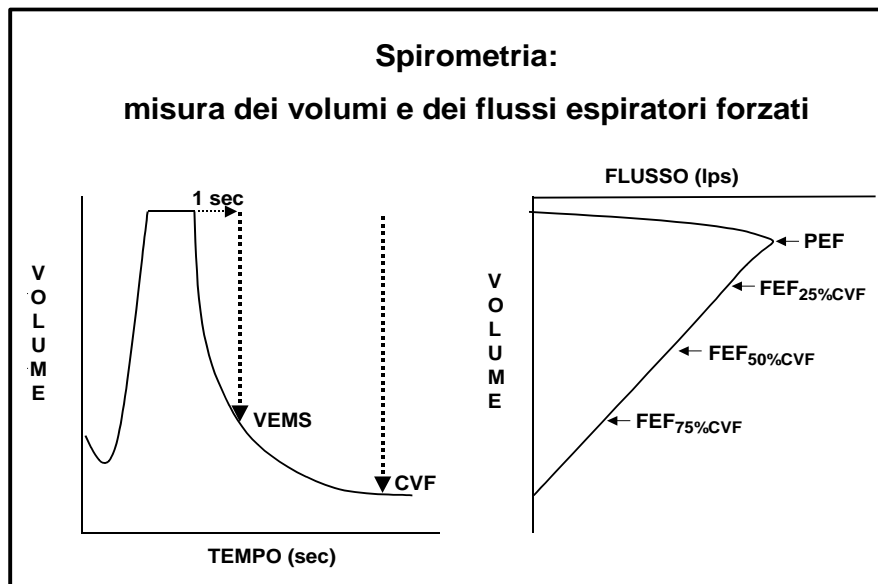


Spirometria

Indicazioni

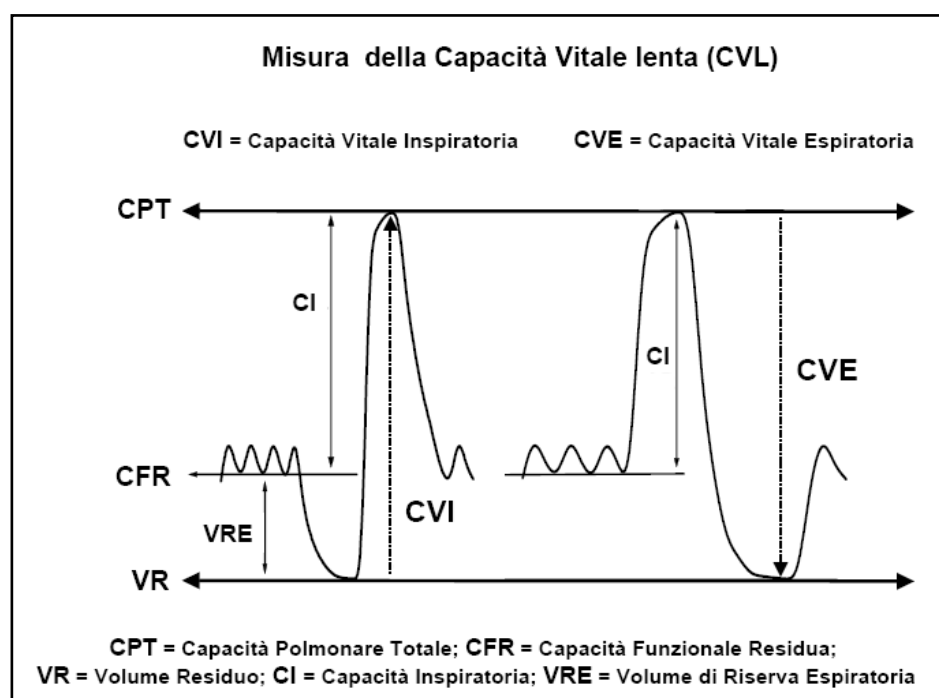
Il termine spirometria è convenzionalmente considerato sinonimo di misure derivate dall'esecuzione di manovre di espirazione forzata. I parametri ottenibili sono i volumi polmonari dinamici cioè la Capacità Vitale Forzata (CVF), il Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo (VEMS) e il rapporto $VEMS/CVF \times 100$, rispettivamente Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in one second (FEV_1) ed FEV_1/FVC percent ratio degli autori anglosassoni. Inoltre con la registrazione flusso-volume della espirazione forzata si determinano i flussi espiratori massimali all'inizio dell'espirazione [Picco Espiratorio di Flusso (PEF)] e a diversi volumi polmonari [rispettivamente al 25, 50 e 75 percento della CVF ($FEF_{25\%CVF}$, $FEF_{50\%CVF}$, $FEF_{75\%CVF}$ % CVF)] (tavola 4). Questi parametri sono alla base della sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a rischio respiratorio in quanto fondamentali per il dimensionamento della capacità polmonare e per la valutazione della pervietà delle vie aeree. Essi permettono di identificare l'esistenza di un deficit funzionale di tipo ostruttivo e di suggerire un deficit di tipo restrittivo o misto; inoltre la ripetizione periodica della spirometria consente di seguire nel tempo l'andamento della funzione ventilatoria.

Tavola 4



Oltre alla misura della Capacità Vitale Forzata, in particolare nei soggetti affetti da patologie croniche ostruttive e negli anziani, è buona norma determinare a parte anche la Capacità Vitale Lenta (CVL) con manovre massimali non forzate sia a partenza dal volume di massima espirazione [(Capacità Vitale Inspiratoria (CVI)] e/o da quello di massima inspirazione [(Capacità Vitale Espiratoria (CVE)] come illustrato nella tavola 5. In questi soggetti infatti i valori di CVL risultano generalmente superiori a quelli della CVF in quanto le manovre lente permettono di evitare fenomeni di compressione dinamica delle piccole vie aeree e quindi di “air-trapping” prima di raggiungere l’effettivo livello di fine espirazione massimale [livello di Volume Residuo (VR)] come avviene con le manovre espiratorie massimali e forzate.

Tavola 5



Per tale motivo l’uso della CVF al posto della misura della CVL per il calcolo dell’indice di Tiffenau (rapporto VEMS/CV x 100) può indurre una sottostima dell’ostruzione in particolare nei pazienti con patologia ostruttiva moderata-severa.

Esecuzione

Requisiti della strumentazione

Gli spirometri si dividono in due grandi categorie: quelli con segnale primario di volume, cioè spirometri a circuito chiuso (campane ad acqua, a pistone, a soffiutto) e quelli con segnale primario di flusso (a circuito aperto) da cui viene calcolato il volume (pneumotacografi, ventole, ...).

Le strumentazioni attualmente in commercio sono numerose, per lo più fornite di certificazione di conformità con i requisiti minimi richiesti dall’ATS/ERS del 2005 (8), cui si rimanda per i dettagli, relativamente alla resistenza del circuito (<1.5 cm H₂O per litro al secondo), accuratezza, precisione,

linearità e risoluzione dei segnali di flusso e di volume. I requisiti minimi per una idonea presentazione grafica delle curve volume-tempo e flusso volume sia nello schermo del computer che nel grafico della stampa cartacea sono riportati nella tabella seguente (Tavola 6).

Tavola 6

M.R. Miller et al. Eur Respir J 2005; 26 pag 322				
Fattori minimi di scala raccomandati per il volume, il flusso ed il tempo nell'output grafico nel monitor del computer e nella copia cartacea				
Parametro	Monitor del computer		Copia cartacea	
	Risoluzione richiesta	Fattore di scala	Risoluzione richiesta	Fattore di scala
Volume *	0.050 L	5 mm.L ⁻¹	0.025 L	10 mm.L ⁻¹
Flusso *	0.200 L.s ⁻¹	2.5 mm.L ⁻¹ .s ⁻¹	0.100 L.s ⁻¹	5 mm.L ⁻¹ .s ⁻¹
Tempo	0.2 s	10 mm.s ⁻¹	0.2 s	20 mm.s ⁻¹
*: il corretto rapporto tra segnale di flusso e di volume è di 2 unità di flusso e una di volume				

Tarature

Gli standard ATS/ERS (8) prevedono un adeguato controllo di qualità degli strumenti con periodiche verifiche, da giornaliere a settimanali a trimestrali, del volume e dei flussi e della loro linearità in un range compreso tra i zero e gli 8 litri per il volume e tra i zero e i 14 litri per secondo per il flusso. Viene raccomandato che il controllo di taratura dei volumi con siringa da 3 litri venga eseguito giornalmente; come pure, per gli strumenti a circuito chiuso, il controllo di eventuali perdite dal circuito applicando una pressione costante di 3 cmH₂O al sistema.

Per garantire la confrontabilità delle misure i volumi vanno riportati alle condizioni corporee, BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) a partire dalla pressione barometrica e dalla temperatura ambientale e/o della campana spirometrica che deve essere rilevata con l'accuratezza di ± 1 grado centigrado. Questa correzione viene fatta automaticamente dalla maggior parte degli strumenti che possiedono un idoneo software di calcolo oppure il fattore di correzione può essere desunto da apposite tabelle BTPS.

Igiene e controllo delle infezioni

Nelle stesse linee guida viene raccomandata nel dettaglio un'accurata igiene degli strumenti e dell'operatore (7).

La prevenzione della trasmissione di infezioni dal soggetto in esame all'operatore si attua con il lavaggio delle mani dopo ogni contatto diretto con boccagli, tubi, valvole respiratorie e tra un soggetto e l'altro. L'uso di guanti è consigliato se l'operatore è portatore di lesioni cutanee.

La prevenzione della trasmissione di infezione tra soggetti in esame si ottiene utilizzando boccagli monouso o sterilizzati e filtri antibatterici monouso in linea, a bassa resistenza. Gli spirografi a circuito

chiuso devono essere arieggiati 5 volte tra un soggetto e l'altro. Inoltre è consigliato il frequente ricambio e disinfezione dei tubi di connessione tra il soggetto e lo strumento

Preparazione del soggetto

Prima del test è necessaria la raccolta di una serie di informazioni e di misure antropometriche sui soggetti in esame di seguito sintetizzate:

- dati anagrafici compresi il sesso e l'etnia;
- misura del peso corporeo con vestiario non pesante tramite bilance tarate e misura dell'altezza con statimetri calibrati (soggetto in piedi senza scarpe e con la testa in posizione eretta);
- informazioni sulla residenza e sull'occupazione lavorativa, con particolare riferimento ad eventuali recenti esposizioni a broncoirritanti e tossici per l'apparato respiratorio;
- informazioni sulle abitudini di vita con particolare riguardo al fumo di tabacco, attivo e passivo, pregresso e/o attuale. Per gli ex-fumatori e per i fumatori attuali è buona norma ricostruire la dose cumulativa di sigarette fumate fin dall'inizio esprimendola sinteticamente in termini di pacchetti-anni (pack-years), valore che viene ottenuto con la sommatoria dei prodotti matematici tra numero di pacchetti (20 sigarette per pacchetto) o frazioni o multipli di esso e il numero di anni durante i quali si è fumata quella determinata quantità. Per i fumatori attuali è inoltre fondamentale quantificare anche il numero di sigarette fumate prima dell'esame ed eseguire la spirometria non prima di un'ora dall'ultima sigaretta;
- accurata, se pur sintetica, anamnesi patologica remota e attuale con particolare riguardo a patologie o disturbi cardio-respiratori e muscolo-scheletrici toraco-addominali pregressi e/o attuali al fine della valutazione di eventuali controindicazioni assolute o relative per l'esecuzione delle manovre forzate. La task-force ATS/ERS del 2005 (7) raccomanda di non eseguire test spirometrici con determinazione di volumi massimali e forzati prima di un mese da un infarto miocardico acuto. Altre condizioni che possono condizionare i risultati funzionali sono rappresentati da dolori toracici o addominali di qualsiasi genere, recenti cicatrici chirurgiche toraco-addominali, dolorabilità del cavo orale, dei denti e della faccia nell'utilizzo della boccheruola, demenza o stato confusionale.
- terapia farmacologica in atto per valutarne la possibile influenza sui risultati del test. In particolare vanno considerati i farmaci broncodilatatori.. In linea generale, in questi soggetti è preferibile eseguire l'esame spirometrico di base facendo preventivamente interrompere l'eventuale terapia con broncodilatatori: almeno 6 ore prima del test nel caso di farmaci inalatori short-acting (farmaci β_2 -agonisti short-acting come salbutamolo, terbutalina fenoterolo o agenti anticolinergici come l'ipratropio bromuro) e almeno 12 ore prima dell'esame nel caso di terapia inalatoria con β -agonisti long-acting come il salmeterolo o il formoterolo. Nel caso di terapia inalatoria con tiotropio od orale con aminofillinici o antagonisti dei leucotrieni i farmaci devono essere sospesi due giorni prima.

Esecuzione delle prove

Le procedure di esecuzione della spirometria sono ben codificate dalla task-force ATS/ERS (8). La manovra può essere eseguita in piedi o seduti, ma è preferibile la posizione seduta su sedile ergonomico per motivi di sicurezza per evitare cadute.

L'operatore, oltre a spiegare la finalità del test spirometrico, deve illustrare al soggetto in esame le modalità di corretta esecuzione delle manovre respiratorie che dovrà eseguire, eventualmente mostrandogli preliminarmente di persona le giuste modalità operative.

Durante le singole prove, l'operatore, adeguatamente formato, deve costantemente indicare con frasario semplice ed immediato al soggetto in esame cosa fare nelle diverse fasi del test, incitandolo

comunque di continuo ad eseguire manovre inspiratorie ed espiratorie massimali e forzate che l'operatore deve tenere costantemente sotto osservazione nello schermo del computer per ottenere prove accettabili.

Da un punto di vista procedurale, è raccomandato l'utilizzo di uno stringinaso ed è buona norma determinare oltre alla CVF, al VEMS e ai flussi espiratori forzati anche i volumi e i flussi massimali forzati ottenuti con manovre inspiratorie, massimali e forzate, che possono seguire e/o precedere l'esecuzione della CVF.

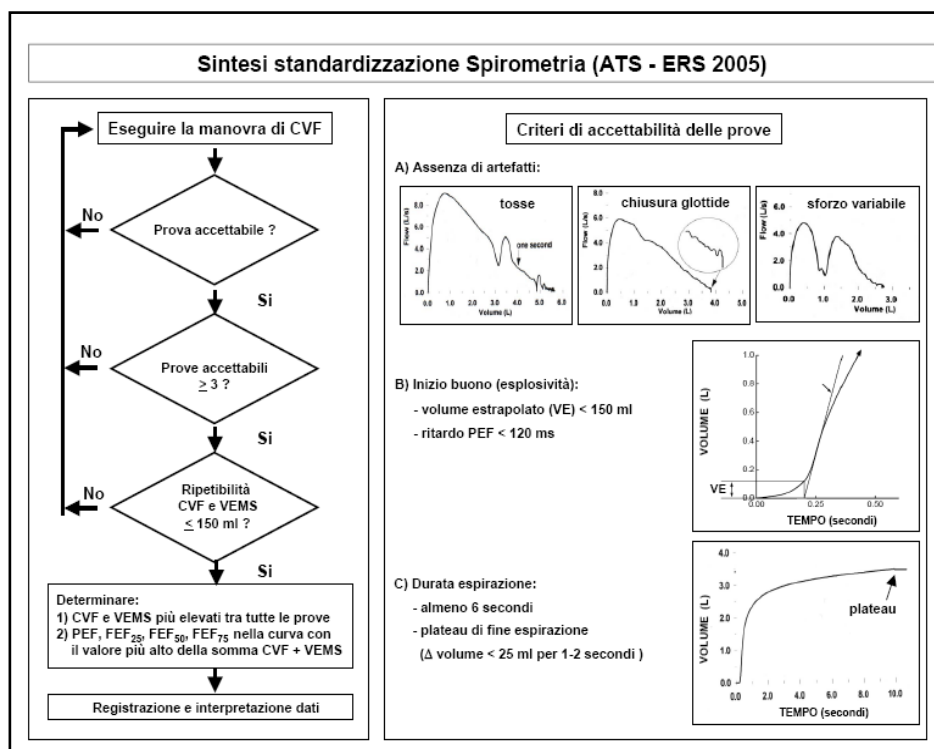
Criteri di accettabilità e ripetibilità

Per ottenere risultati validi e accurati, gli strumenti devono essere supportati da software adeguati per la visualizzazione in tempo reale dei tracciati volume-tempo e/o flusso-volume. La valutazione dell'accettabilità delle singole prove, in termini di assenza di artefatti, di forza espiratoria applicata e di completezza dell'escursione volumetrica, e della ripetibilità dei risultati tra le diverse prove eseguite nella stessa sessione di misure può essere automatica o affidata all'operatore secondo i criteri di standardizzazione aggiornati nelle recenti linee guida ATS/ERS (8) che sono sintetizzati nella tavola 8.

I valori di CV, CVF e VEMS, se determinati con strumentazioni e procedure normalizzate, sono caratterizzati da una variabilità intra individuale molto contenuta. Nel singolo caso la CVF ed il VEMS sono estremamente ripetibili nella stessa sessione di misure indipendentemente dal sesso, dall'età e dall'abitudine al fumo sia nel soggetto normale che nei pazienti affetti da broncopneumopatia anche di grado elevato (22) e altamente riproducibili nel breve e medio termine (11, 23). In una indagine del 2004 condotta su una serie di 18000 spirometrie consecutive eseguite da tecnici esperti secondo la standardizzazione ATS del 94, il 90° percentile dei valori della differenza tra la misura più elevata e la seconda più alta (ripetibilità della misura) osservata nei singoli casi, è risultata rispettivamente pari a 150 ml per la CVF e a 120 ml per il VEMS (24).

Sulla base anche di tale indagine, come riportato nella tavola 7, le attuali linee guida ATS/ERS (8) raccomandano come obiettivo da raggiungere per un giudizio di accettabile ripetibilità differenze tra le due misure più elevate inferiori ai 150 ml per entrambi i parametri. In realtà, come mostrato dallo studio precedentemente citato (24), un tecnico esperto riesce a ottenere mediamente una ripetibilità intraindividuale della CVF e del VEMS nell'ambito dei 40-50 ml (2-4% del valore più alto) anche nei pazienti con valori di VEMS inferiori al 50% del teorico.

Tavola 7. Criteri di accettabilità e ripetibilità delle manovre di espirazione forzata.



La SIMLII nelle Linee guida per la sorveglianza sanitaria ha affrontato esplicitamente il problema del rispetto dei protocolli di buona pratica nell'esecuzione della spirometria, in riferimento agli standard e alle indicazioni riportati in letteratura (25). Il problema della buona pratica nella sorveglianza sanitaria è stato oggetto di analisi nel recente passato anche da parte di un gruppo di lavoro SIMLII composto da medici competenti e da medici del lavoro dei Servizi ASL (26) che, in base alle definizioni di vigilanza e controllo fornite dal Coordinamento delle Regioni (27), ritiene che *“la buona pratica nella sorveglianza sanitaria non debba essere oggetto di vigilanza, ma di controllo”*.

Le ricadute delle nuove disposizioni normative in tema di sorveglianza sanitaria (articolo 39 del D.Lgs 81/08) comportano, per un verso, che i medici competenti devono garantire, nell'esecuzione della spirometria, il rispetto degli standard riportati in letteratura conservandone adeguata documentazione, per l'altro, che i medici del lavoro dei Servizi delle ASL devono attrezzarsi ad affrontare l'analisi della qualità delle spirometrie nella normale attività di vigilanza nei luoghi di lavoro.

Sono disponibili pochi studi che analizzano la qualità delle spirometrie effettuate in occasione della sorveglianza sanitaria dai medici competenti per confronto con i risultati spirometrici ottenuti a breve distanza di tempo negli stessi lavoratori in laboratori accreditati che utilizzavano scrupolosamente i criteri ATS/ERS del 2005 (28-30). In sintesi, i risultati ottenuti dai medici competenti mostravano una scarsa aderenza alle linee guida, una significativa sottostima dei tradizionali parametri spirometrici, più marcata per la CVF, una sottostima dei quadri ostruttivi e una sostanziale difficoltà di utilizzo delle misure spirometriche ottenute nella sorveglianza sanitaria per il follow-up dei lavoratori.

Le manovre forzate troncate ai 6 secondi

La standardizzazione ATS/ERS (8) prevede tra i criteri di accettabilità per una manovra massimale forzata, oltre al tempo di espirazione \geq ai 6 secondi nel soggetto adulto, la rilevazione per oltre un secondo di tempo di un plateau del flusso di fine espirazione. Tale criterio, di per sé empirico e non

facile da rilevare da un punto di vista strumentale, è soddisfatto con difficoltà dai pazienti più anziani e dai soggetti non particolarmente collaboranti. Il National Lung Health Education Program per lo screening della BPCO (31) ha proposto nel 2000, come surrogato della tradizionale misura della CVF, l'utilizzo di una manovra espiratoria forzata standard di 6 secondi (FEV_6) e la contemporanea valutazione del rapporto $VEMS/FEV_6$ per l'identificazione dei soggetti con patologie respiratorie ostruttive e restrittive. L'uso di tali parametri è ancora controverso in quanto, a fronte di numerosi lavori ed editoriali (32-36) che ne supportano la validità in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo, sia per il deficit ostruttivo che restrittivo, altri descrivono elevati livelli di discordanza con il metodo classico indicanti la possibilità di significativa sottostima della reale prevalenza di alterazioni ostruttive (37). A queste considerazioni si aggiunge il fatto che molti spirometri computerizzati non sono supportati da specifico software e che al momento attuale per tali parametri sono disponibili in letteratura solo i valori di riferimento di Hankinson e collaboratori (38) ottenuti dai dati derivati dal terzo NAHNES statunitense e quelli riguardanti soggetti sani ultra sessantacinquenni riportati in un recente studio europeo (39). Per questo insieme di motivi la task force ATS/ERS non avanza alcuna raccomandazione relativamente all'uso e all'interpretazione delle manovre espiratorie forzate troncate ai sei secondi.

Interpretazione

Dalla definizioni di CV, CVF e VEMS, si evince che il risultato più corretto di una prova spirometrica è il massimo valore di ciascun parametro ottenuto nel complesso delle singole prove eseguite (massimo 8), mentre i valori dei flussi espiratori forzati vanno derivati dalla manovra forzata in cui si osserva il valore più elevato della somma CVF + VEMS (8).

Seguendo le indicazioni della task-force ATS/ERS del 2005 (11), i criteri maggiori per definire l'esistenza di significative alterazioni spirometriche si devono basare sul confronto tra i valori osservati e i limiti inferiori di normalità (LIN) dei valori di riferimento adottati per il soggetto in esame. Per la maggior parte dei teorici utilizzati i LIN corrispondono convenzionalmente al 5° percentile della distribuzione ottenibile sottraendo al valore predetto medio quello della "Residual Standard Deviation" (RSD), derivata dalle equazioni di predizione dei singoli parametri, moltiplicata per 1.645 come per i teorici CECA/ERS del 1993 (21) o moltiplicata per 1.96 (1° percentile della distribuzione), come per i teorici CECA del 1971 (40).

Con la spirometria semplice è possibile mettere in evidenza un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo in presenza di un valore del rapporto $VEMS/CVF$ o meglio $VEMS/CV < LIN$. Il deficit funzionale di tipo restrittivo e quello di tipo misto possono essere solo ipotizzati sulla base dei parametri derivati dalla spirometria semplice ma necessitano di conferma tramite la misura dei volumi polmonari statici (VR e CPT). Nel dettaglio, una sindrome restrittiva può essere ipotizzata in presenza di valori di CVF o meglio di $CV < LIN$ e con valori del rapporto $VEMS/CV \geq LIN$, e confermata dall'osservazione di valori di CPT $< LIN$, mentre la sindrome mista è caratterizzata dalla contemporanea osservazione di un rapporto $VEMS/CV$ e di valori di CPT inferiori ai rispettivi $< LIN$.

Le linee guida GOLD (41,42) utilizzano un limite fisso del rapporto $VEMS/CVF$ post-broncodilatatore (<0.70) per la diagnosi di BPCO per tutte le decadi d'età. Questo criterio comporta un elevato numero di falsi positivi nei soggetti di età superiore ai 50-60 anni (43-48) in quanto i rispettivi limiti inferiori di normalità dopo i 50 anni sono per tale indice progressivamente inferiori al cut-off di 0.70 utilizzato dalla GOLD per identificare i pazienti con BPCO. Queste osservazioni sono state confermate anche di recente su ampie casistiche di popolazione generale, statunitense (49) e olandese (50), in cui viene mostrato come i criteri GOLD, a fianco ad un elevato numero di falsi positivi progressivamente crescente con l'età a partire dai 45 anni, determinino anche un discreto numero di falsi negativi tra i

soggetti di età inferiore ai 40 anni. L'analisi di oltre 40.000 spirometrie di adulti pubblicata di recente (51) mostra come i criteri GOLD causino fino al 60% di falsi positivi rispetto all'utilizzo del metodo basato sul confronto del rapporto VEMS/CVF con i rispettivi limiti inferiori di normalità.

Scelta dei valori di riferimento

I valori di riferimento generalmente utilizzati in ambito europeo per la valutazione dei volumi polmonari, oltre a quelli derivati dalle tavole CECA del 71 (40) sono quelli desunti dalle “summary equations” riportate dal gruppo della CECA nel 1983 (19) e riproposti tal quali anche nelle linee guida dell'ERS nel 1993 (20). Tra i due set di valori, CECA 1971 e CECA 1983, esistono sostanziali differenze in termini quantitativi per cui la scelta deve essere valutata con attenzione in base alle caratteristiche della popolazione da esaminare.

La scelta dei valori di riferimento tra quelli reperibili in letteratura, sia per le misure spirometriche che per i volumi polmonari che per il transfert del CO, rappresenta un aspetto cruciale per l'identificazione di alterazioni funzionali in corso di sorveglianza sanitaria. Infatti gli algoritmi delle differenti formule di predizione disponibili variano in maniera importante tra loro dando luogo, anche per i parametri con minore variabilità intra ed inter-individuale come il VEMS, a differenze significative a parità di età e di altezza, sia in termini di predetto medio che in termini di limite di normalità (20-21, 40, 52-55).

A questo proposito è noto che i teorici ERS 1983-93 (19, 20) hanno suscitato critiche nella stesso gruppo di studio della European Community Respiratory Health Survey (56) o in chi le ha comunque verificate in popolazioni locali tedesche (52), finlandesi (57), norvegesi (58), latino-americane (59), croate (60) e polacche (61), in quanto forniscono indici spirometrici sottostimati in particolare per quanto riguarda la Capacità Vitale.

a) I valori teorici di riferimento per i lavoratori italiani

Considerato che la task-force ERS-ATS ha messo in evidenza che non esistono al momento attuale dei valori teorici di riferimento validi per l'Europa (11) e che in precedenza il gruppo di studio della SIMLII (62) aveva messo a punto delle equazioni di riferimento che tenevano conto dell'*healthy worker effect* e non si discostavano sostanzialmente dai valori di riferimento CECA 1971 (40) molti medici del lavoro continuano ad utilizzare questi valori teorici di riferimento che rimangono ancora adeguati per la popolazione lavorativa italiana.

In attesa di nuovi e convincenti valori di riferimento per i laboratori italiani ed europei la procedura empirica per giustificare la scelta di un set di equazioni di riferimento è quella di confrontare i valori teorici disponibili in letteratura con casistiche interne adeguatamente numerose (almeno 100 soggetti uniformemente distribuiti nelle differenti fasce d'età e di altezza) di soggetti “normali” selezionati dalla popolazione locale che gravita nel laboratorio di esplorazione funzionale secondo la procedura esemplificata nella tavola 8.

Tavola 8. Procedura empirica per la scelta dei valori di riferimento

1. Selezionare un campione rappresentativo ($n > 100$) di soggetti “normali” (uniformemente distribuiti in rapporto ad età ed altezza) tra la popolazione che afferisce al proprio laboratorio
2. Calcolare i residui (osservato – predetto) per ciascun soggetto in rapporto ad equazioni di riferimento confacenti per etnia e derivazione geografica
3. Utilizzare i valori di riferimento che producono la somma dei residui (Σ osservato – predetto) più vicina allo zero, eventualmente aggiustandoli con fattori moltiplicativi (positivi o negativi) derivati dal campione locale studiato
4. I limiti di normalità sono rappresentati dal 95° e dal 5° percentile per età e altezza aggiungendo o sottraendo rispettivamente 1.645 RSD al valore medio predetto (RSD = Residual Standard Deviation riportata nell'equazione di predizione utilizzata)

Esempio per il VEMS utilizzando i teorici CECA 83:

VEMS predetto = $(4.30 \times \text{Altezza (metri)} - 0.029 \times \text{Età (anni)} - 2.49)$ RSD = 0.51

Limite Inferiore di Normalità = 5° percentile = Valore medio predetto - 1.645×0.51 (RSD)

b) I valori teorici di riferimento per lavoratori extra Unione Europea

Molto spesso quando si effettuano spirometrie non si tiene conto che i valori di riferimento sono influenzati non solo dal sesso, età e altezza, ma anche dalle caratteristiche etniche, oltre che socioeconomiche (63). I caucasici hanno generalmente una più ampia gabbia toracica, che condiziona un più elevato numero di alveoli (64) per cui l'utilizzo di valori teorici di riferimento ricavati da popolazioni caucasiche viventi in Europa ed America non possono essere utilizzate per valutare popolazioni di altre etnie come i cinesi, gli indiani o i neri dell'Africa. L'influenza, poi, delle condizioni socio-economiche fa sì che a queste popolazioni non possano essere applicate equazioni di riferimento ricavate da sub-popolazioni statunitensi di cinesi, indiani e neri in quanto si possono avere misclassificazioni abbastanza importanti (65-67).

Per lavoratori provenienti dai balcani, come i rumeni e gli albanesi, si possono utilizzare i valori teorici di riferimento in uso per i lavoratori italiani, mentre molta maggiore cautela ed attenzione dovrebbe essere posta per i soggetti geograficamente più lontani dall'Italia, come i cittadini ucraini o moldavi, per cui si suggerisce di aggiungere la dizione “teorici non appropriati” in quanto non esistono teorici validati per quelle popolazioni. Per lavoratori provenienti da altre etnie è necessario fare riferimento ad appropriate equazioni (vedi Appendice II).

In conclusione, molta cautela deve essere osservata nell'utilizzare qualsivoglia equazione di riferimento per valutare gli indici spirometrici osservati in lavoratori immigrati senza una preventiva verifica della bontà stessa di tali equazioni provenienti da studi lontani nello spazio e talora anche nel tempo. Le equazioni riportate in appendice, se da una parte rappresentano il superamento di qualsiasi equazione di riferimento derivata da etnia caucasica, non è detto che siano le più precise.

c) I valori teorici di riferimento per i soggetti ultrasettantenni

La maggior parte delle equazioni di riferimento per i valori spirometrici si fermano a 65 anni, anche se i teorici ERS 93 arrivano fino a 70 anni ed i teorici CECA 71 arrivano fino ad 80 anni. Il problema risulta quindi di non secondaria importanza quando si ponga in atto un programma di assistenza sanitaria ad ex-esposti ad amianto, come attualmente in atto in molte regioni italiane, o comunque si sia in presenza di ex lavoratori in età molto avanzata.

Nella occasione di uno studio condotto da Innocenti e collaboratori nel 2005 (68) sulla influenza delle placche pleuriche sui volumi polmonari di 101 ex-lavoratori di sesso maschile di età superiore o uguale a 70 anni (max 89) nati nel periodo 1912-1933 è stata documentata una buona adattabilità dei teorici CECA 71 (40) al campione degli ex-lavoratori analizzati e una discreta corrispondenza fra i valori teorici di riferimento CECA 71 e quelli derivati da 2 recenti studi di soggetti europei di età compresa fra 65 ed 85 anni (39,69).

d) I valori teorici di riferimento per i lavoratori giovani

E' noto che in media la massima crescita degli indici funzionali si ha intorno ai 20 anni (con possibili differenze secondo il sesso e l'etnia) seguita da un *plateau* grossolanamente corrispondente alla fascia di età tra i 25 e i 35 anni, dopo il quale comincia il decremento. In letteratura vi sono differenze abbastanza significative in questa fascia di età: nei teorici CECA 1971 (40) e in quelli del gruppo di studio SIMLII del 1986 (62) il decremento parte dai 18 anni mentre per i teorici CECA 1983 ed ERS 1993 (19,20) il valore degli indici funzionali tra i 18 e i 25 anni è influenzato solo dall'altezza, ma non dall'età. Di contro, le equazioni proposte da Pistelli e coll. nel 2000 (54) sono sviluppate con un modello matematico continuo dall'infanzia all'età avanzata che tiene conto dei fisiologici punti di flesso fra sviluppo, *plateau* e decadimento della funzionalità polmonare e non con un modello di regressione lineare.

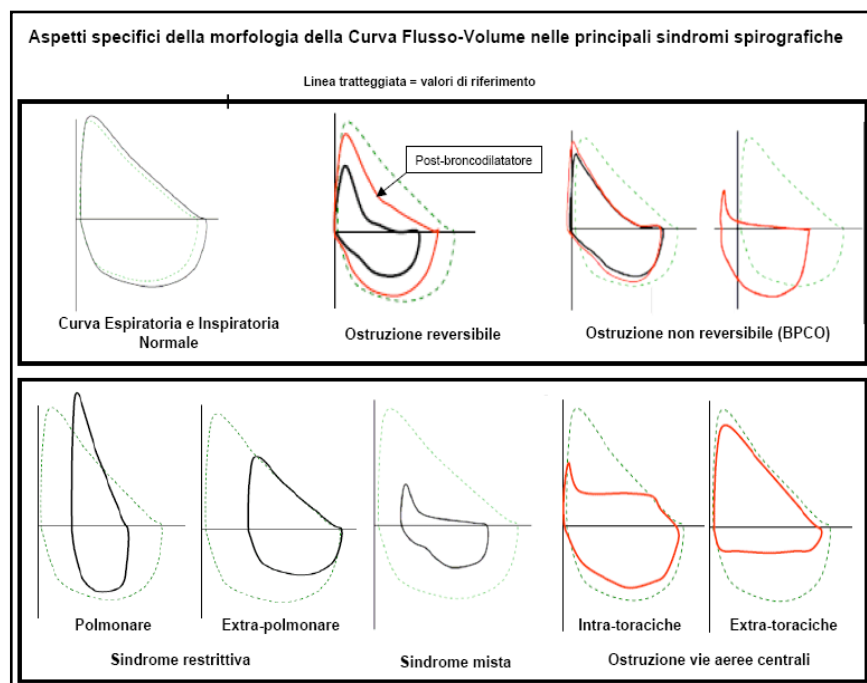
I valori degli indici spirometrici osservati in una casistica di 1319 non fumatori sani di questa fascia di età (754 maschi e 565 femmine), visitati in occasione dell'avviamento al lavoro nel periodo 1992-2006, (70) sono risultati significativamente differenti dai valori ricavati dalle equazioni ERS 1993 (20) e decisamente più vicini ai valori predetti dalle tavole CECA del 1971 per cui i valori di riferimento provenienti dalle equazioni CECA 1971 (40) possono essere utilizzati, con la dovuta cautela, anche per i lavoratori di questa fascia di età. Tuttavia, poiché nei soggetti giovani è più evidente l'*effetto coorte* in quanto le abitudini di vita (alimentazione, sedentarietà, etc.) hanno avuto notevoli cambiamenti a partire dagli anni '80, sarebbe opportuno, come già detto, procedere ad una messa a punto di nuove adeguate equazioni di riferimento per i valori polmonari o perlomeno a valutazioni e validazioni periodiche di valori teorici utilizzati nello studio delle popolazioni lavorative.

Interpretazione della morfologia della curva flusso-volume

La morfologia della curva flusso-volume può essere utile per valutare l'accettabilità della manovra di espirazione forzata e all'interpretazione della spirometria, specie in presenza di alterazioni miste, ostruttive e restrittive. Inoltre alcuni aspetti di limitazione dei flussi inspiratori maggiore di quella dei flussi espiratori suggeriscono la localizzazione dell'ostruzione nelle vie aeree extratoraciche (Tavola 9). In alcuni casi, a fronte di valori di CVF, VEMS e VEMS/CV, ancora nei limiti della norma, si può osservare, ad esempio nei fumatori, una riduzione dei flussi forzati di fine espirazione con morfologia della curva flusso-volume tendenzialmente concava nella sua parte terminale, concavità che progressivamente si accentua e si estende anche alla parte centrale della curva al progredire della patologia ostruttiva. Gli studi longitudinali mirati alla valutazione della predittività della riduzione dei flussi forzati di fine espirazione sul successivo deterioramento della funzione ventilatoria nel tempo (accelerato declino annuo del VEMS e riduzione del rapporto VEMS/CV al di sotto del rispettivo LIN) mostrano tuttavia

risultati non univoci. L'osservazione di valori di flusso forzato di fine espirazione inferiori al rispettivo LIN, in presenza di valori di VEMS e VEMS/CV nei limiti della norma, non è comunque considerato di rilevanza clinica nei singoli casi (10). Viceversa, l'analisi degli indici di flusso forzato di fine espirazione può essere utilizzato nel confronto di gruppi di soggetti fumatori o esposti ad irritanti e tossici respiratori con gruppi di riferimento non esposti a rischi per l'apparato respiratorio.

Tavola 9



Valutazione della gravità del deficit spirometrico

La gravità di qualsiasi alterazione spirometrica può essere classificata basandosi sul valore del VEMS rispetto al predetto. La giustificazione di questo approccio è che il valore del VEMS risulta il maggiore fattore predittivo indipendente di mortalità per qualsiasi causa o per malattie respiratorie (10).

Le categorie di gravità proposte dalla task-force ATS/ERS del 2005 sono definite da cut-off arbitrari basati sul valore del VEMS in percento del teorico medio, similmente a quanto proposto dalle linee guida GOLD per la classificazione di gravità della BPCO (Tavola 10).

Anche in questo caso i livelli di gravità sono arbitrari. Inoltre, è da sottolineare che per la BPCO i valori di VEMS si intendono post-broncodilatatore.

Tavola 10. Classificazione di gravità del deficit spirometrico secondo i criteri ATS/ERS 2005 e GOLD

Grado di severità	ATS/ERS, 2005	GOLD
	VEMS (% predetto)	VEMS post-broncodilatatore (% predetto)
Lieve	≥70	≥80
Moderata	60-69	50-79
Mediamente grave	50-59	-
Grave	35-49	30-49
Gravissima	<35	<30

Poiché i criteri GOLD si riferiscono solo alla BPCO e riguardano il VEMS post-broncodilatatore, per uniformare i criteri di refertazione delle spirometrie risulta preferibile usare le indicazioni della task-force ATS/ERS del 2005 (10).

Per altro, l'utilizzo del VEMS in percento del predetto medio per la classificazione di gravità del deficit funzionale come indicato sia dalla GOLD che dalla task-force ATS/ERS del 2005 (Tavola 9), rappresenta una procedura metodologicamente non perfettamente corretta in quanto porta a classificare erroneamente in categorie di deficit funzionale lieve e moderato anche casi il cui il VEMS rientra nei limiti inferiori di normalità. Infatti per i soggetti di età superiore ai 45-50 anni il 5° percentile ed ancor più il 1° percentile di normalità corrisponde per tale parametro a valori ampiamente inferiori all'80 e al 70 percento del teorico medio, valori questi riportati rispettivamente dai criteri GOLD e ATS/ERS come cut-off per identificare la presenza di un deficit di grado lieve e moderato.

A conferma della concretezza di queste critiche sono i risultati pubblicati di recente che mostrano come i criteri basati sul valore in percentuale del teorico medio causino fino al 60% di falsi positivi rispetto all'utilizzo del metodo basato sul confronto del rapporto VEMS/CV e dello stesso VEMS con i rispettivi limiti inferiori di normalità, metodo questo che nelle conclusioni del lavoro è caldamente consigliato (51).

In alternativa, secondo Quanjer e collaboratori (71) per graduare la gravità del deficit funzionale dovrebbe essere utilizzato il metodo dei residui standardizzati (SR) definiti anche Standard Deviation Score (SDS) o z-score, $[SDS = (osservato - predetto) / RSD]$, dove RSD identifica la deviazione standard residua relativa all'equazione di predizione utilizzata, significando tale indice di quante deviazioni standard il valore misurato si discosta dal predetto medio. Definiti i limiti inferiori di normalità per l'equazione di predizione prescelta, la classificazione di gravità del deficit funzionale si può basare quindi su una scala adimensionale non più influenzata dal valore assoluto del predetto medio che, come noto, si riduce progressivamente con l'età.

Un aspetto peculiare nella valutazione di gravità dell'ostruzione bronchiale è rappresentato dal deficit spirografico di tipo misto. Infatti in presenza di un concomitante deficit restrittivo il graduare la severità dell'ostruzione delle vie aeree sulla base del solo valore del VEMS potrebbe portare ad una sovrastima della gravità della sindrome funzionale ostruttiva (72). In questa situazione, per altro non infrequente nei lavoratori esposti a polveri e fibre sclerogene, in accordo con le raccomandazioni dell'Intermountain Thoracic Society (73), potrebbe essere indicato utilizzare come criterio di gravità dell'ostruzione bronchiale l'entità della riduzione del rapporto VEMS/CV al di sotto dei limiti inferiori di normalità.

La reversibilità del deficit ostruttivo.

Per la valutazione della significatività della risposta al broncodilatatore, in presenza di un deficit spirometrico di tipo ostruttivo o misto, i criteri suggeriti dalla task-force ATS/ERS (10) sono quelli più utilizzati. Nel dettaglio, la reversibilità dell'ostruzione bronchiale è documentata da una variazione assoluta del VEMS di almeno 200 ml e pari ad almeno il 12% del valore basale. La misura post-broncodilatatore viene eseguita dopo 10-15 minuti dalla somministrazione di una dose totale di 400 mg di un β_2 -agonista short-acting (salbutamolo) inalata in 4 dosi separate di 100 mg ciascuna o dopo una dose totale di 160 mg di un agente anticolinergico somministrato per via inalatoria in 4 dosi separate di 40 mg ciascuna. Per entrambi i farmaci l'inalazione delle singole dosi, intervallate di circa 30 secondi l'una dall'altra, deve essere eseguita a partire da una espirazione sub-massimale lenta con una inspirazione abbastanza rapida e massimale fino al livello di CPT e seguita da un breve periodo di apnea di 5-10 secondi a tale volume polmonare prima della espirazione successiva.

La somministrazione del broncodilatatore attraverso uno spaziatore garantisce una migliore inalazione del farmaco.

Da molti anni è in corso un ampio dibattito sulla caratterizzazione funzionale delle sindromi associate ad una limitazione cronica del flusso delle vie aeree quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'asma bronchiale (74-76).

La spirometria pre e post broncodilatatore è il metodo raccomandato dalle linee guida GINA per misurare la limitazione al flusso aereo e la reversibilità dell'ostruzione nella conferma della diagnosi di asma. Tuttavia, i pazienti asmatici non dimostrano reversibilità in ogni occasione siano testati; per cui questi test possiedono bassa sensibilità (76).

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da un punto di vista funzionale da ostruzione al flusso persistente ed evolutiva e non completamente reversibile (41,42). Secondo la GOLD (42) la diagnosi di BPCO, può essere posta nei soggetti a rischio (fumatori e/o esposti ad inquinamento aerodisperso ambientale e occupazionale), più o meno sintomatici, quando il rapporto VEMS/CVF, indipendentemente dall'età del soggetto in esame permane al di sotto del 70% anche dopo inalazione di broncodilatatori short-acting.

Una recente e consistente indagine di popolazione generale pone seri dubbi sulla reale irreversibilità dell'ostruzione al flusso aereo nei pazienti con BPCO (77). Infatti oltre il 50% dei 5756 pazienti con diagnosi di BPCO da moderata a severa secondo i criteri GOLD (rapporto VEMS/CVF inferiore al 70% dopo β_2 agonisti) presentava a distanza di due settimane dall'interruzione della terapia un significativo aumento del VEMS e/o della CVF dopo inalazione di broncodilatatori anticolinergici e β_2 adrenergici. Per tale evidenza l'assioma irreversibilità del flusso aereo-BPCO è da considerare con cautela e certamente da rivedere in maniera critica come sottolineato anche dall'editoriale pubblicato nello stesso numero della rivista (78).

I volumi polmonari statici.

Indicazioni

La misura della capacità funzionale residua (CFR) per la determinazione del volume residuo (VR) e della capacità polmonare totale (CPT), rappresenta il completamento alle misure di capacità vitale e dei parametri di espirazione forzata. La misura dei volumi polmonari statici permette una migliore definizione dell'iperinflazione polmonare e della restrizione dei volumi polmonari. La sindrome restrittiva è infatti definita dalla riduzione della CPT rispetto ai valori di predizione (11,17), piuttosto che con la sola valutazione della CV o della CVF. Infatti, una riduzione di CV o CVF può dipendere anche dal fenomeno di compressione dinamica con intrappolamento intrapolmonare di aria nell'espirazione in soggetti con alterazioni ventilatorie di tipo ostruttivo. La determinazione di CPT e VR è pertanto indicata per valutare la componente enfisematosa nelle patologie croniche ostruttive (22) o la riduzione dei volumi polmonari nelle pneumoconiosi e nelle interstiziopatie diffuse (79-81). Vari studi hanno indagato quando sia possibile escludere una componente restrittiva anche senza eseguire la misura della CPT (82,83) con risultati non univoci. Secondo Vandevorde et al. (84) la restrizione può essere esclusa nei soggetti non ostruiti se FVC è >100% nei maschi e >85% nelle femmine; mentre negli ostruiti se FVC è >85% nei maschi e >70% nelle femmine.

Esecuzione

I metodi di misura della CFR più utilizzati sono la diluizione dell'elio o la pletismografia corporea. Per entrambi esistono dettagliate e aggiornate linee guida internazionali (8,20). Il metodo della diluizione dell'elio è più diffuso anche in ambito occupazionale per la relativa economicità e trasportabilità delle apparecchiature. Il metodo pletismografico è più oneroso in termini di costi e di ingombro strumentale.

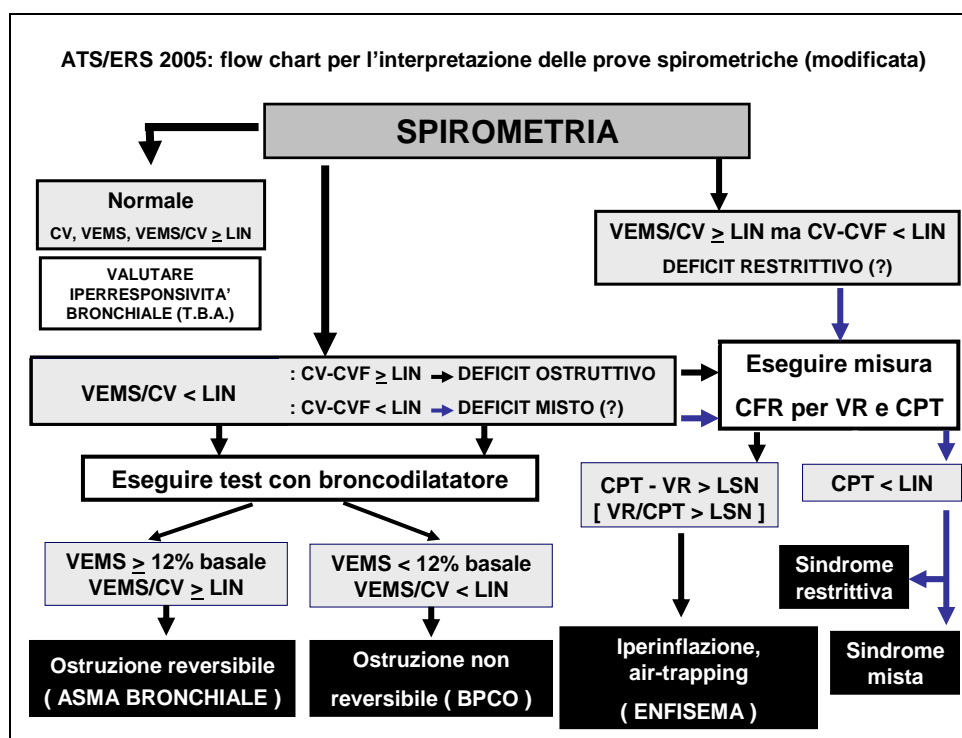
Interpretazione

Le due metodiche, diluizione dell'elio e pletismografia, comportano risultati sovrapponibili nei soggetti sani e nei pazienti con deficit restrittivo, ma mostrano differenze significative in termini di CFR e di VR nei pazienti con l'aumentare della gravità della patologia cronico ostruttiva, nell'asma e nel deficit misto. Il confronto pletismografo-elio permette una valutazione dell'entità dell'*air-trapping* e dell'accessibilità degli spazi aerei anche in fasi non avanzate di patologia ostruttiva delle vie aeree con evidenza di significative correlazioni con le risultanze della diagnostica per immagini condotta tramite HRCT. Per la scelta dei valori teorici di riferimento, valgono le considerazioni fatte per la spirometria.

Bisogna per altro ricordare che a parità di età ed altezza, sia per gli uomini che per le donne, i valori di riferimento CECA 83 per il volume residuo, la capacità polmonare totale e il rapporto VR/CPT sono significativamente più elevati rispetto a quelli riportati dalle tavole CECA del 1971. Pertanto è certamente consigliabile anche per i volumi polmonari verificare l'adattabilità dei valori di riferimento alla popolazione che gravita nel laboratorio utilizzando la procedura riportata più sopra nella tavola 8.

Nella tavola 11 è riportata la flow chart derivata dalla standardizzazione ATS/ERS 2005 (10) per l'interpretazione della spirometria e le indicazioni di quando è necessario eseguire la misura dei volumi polmonari statici da cui derivare quella della capacità polmonare totale.

Tavola 11. Schema riassuntivo per la valutazione della spirometria completa di VR



LIN = Limite Inferiore di Normalità; LSN = Limite Superiore di Normalità

Transfer polmonare del monossido di carbonio (CO)

Indicazioni

Il test del transfer del CO è chiamato anche test per lo studio della capacità di diffusione polmonare perché finalizzato alla valutazione delle caratteristiche della membrana alveolo-capillare in termini di spessore e superficie. Nella pratica clinica il fenomeno può essere valutato con semplicità e precisione utilizzando il monossido di carbonio (CO), gas che come l'O₂ si lega in modo reversibile con l'emoglobina (85). Infatti a causa dell'elevata affinità del CO per l'emoglobina la pressione parziale del CO nel plasma è assimilabile a zero per cui la capacità di diffusione (D_LCO) o meglio il transfer polmonare del monossido di carbonio (T_LCO) può essere determinato senza la necessità di conoscere la sua pressione parziale capillare media ma semplicemente determinando la concentrazione di CO nella miscela inspirata e successivamente nell'aria espirata, tenendo conto del tempo di diffusione ed del volume alveolare, secondo la formula: $T_LCO = V'CO / PACO$, dove V'CO è la quantità di CO che passa dal compartimento alveolare al sangue capillare nell'unità di tempo (mL · min⁻¹) e PACO è la pressione parziale di CO nell'aria alveolare (mmHg).

In realtà il T_LCO non dipende esclusivamente dalla resistenza di membrana legata al suo spessore ed alla superficie di scambio (1/DmCO) ma anche dalla resistenza intraeritrocitaria a sua volta dovuta alla velocità di reazione del CO con l'emoglobina (θ) ed al volume di sangue nei capillari polmonari (Vc) (1/θVc). Tralasciando gli approfondimenti teorici e pratici di tale aspetto per cui si rimanda a trattazioni più esaustive, in questa sede è sufficiente ricordare che in quanto il valore θ dipende dalla PAO₂ secondo una relazione nota, misurando il T_LCO a due livelli di FIO₂ differenti è possibile calcolare separatamente il Vc e la DmCO e quindi stimare con maggiore attendibilità le condizioni della membrana alveolo capillare in termini di spessore e di superficie di scambio, elementi di conoscenza fondamentali per la valutazione funzionale delle interstiziopatie a evoluzione fibrotica e dell'enfisema polmonare. La complessità del metodo e diverse incertezze nella misura della PAO₂ e nei valori delle costanti da utilizzare nel calcolo rendono di difficile realizzazione la misura della DmCO. In sostituzione di tale metodo è stato proposto di recente in via sperimentale lo studio della diffusione dell'ossido nitrico eseguito con il metodo del respiro singolo (D_LNO) come test di valutazione diretta della resistenza di membrana (Dm) in quanto per la sua elevatissima affinità per l'Hb (280 volte maggiore del CO) la θNO risulta molto grande e di conseguenza la resistenza intraeritrocitaria (1/θNO x Vcap) irrilevante per cui il valore della D_LNO dipende esclusivamente dalla resistenza di membrana (Dm) e non, come avviene per il T_LCO, anche dal volume del sangue capillare e dal contenuto in emoglobina (86-88).

In definitiva, la misura del T_LCO rappresenta un test globale di efficienza dei fattori ventilatori, distributivi, diffusivi e perfusionali del polmone profondo. Il test non presenta particolari difficoltà tecniche di esecuzione e di valutazione e può fornire elementi utili specie nel controllo periodico di esposti a rischio da asbesto (80,89,90) o polveri minerali (91) e nella valutazione della componente enfisematosa nelle broncopneumopatie cronico ostruttive e degli scambi gassosi nelle pneumoconiosi in associazione con adeguate tecniche di diagnostica per immagine (92-94).

Esecuzione

Il metodo più largamente utilizzato, di rapida e semplice esecuzione per la maggior parte dei soggetti e ben riproducibile è quello basato sulla manovra del respiro singolo (single-breath). Si esegue con un'inspirazione a partire dal livello di VR di una miscela contenente 0.3% di CO e 10% di elio in aria (FIO₂: 21%), un'apnea inspiratoria di circa 10 secondi a livello di capacità polmonare totale (CPT) e con la raccolta ed analisi dell'aria alveolare espirata. La procedura, calcolo e valutazione dei risultati sono state standardizzati nelle recenti linee guida ATS/ERS cui si rimanda per maggiori dettagli (9, 15, 18-20). Nella tavola 11 sono sintetizzati i controlli di qualità suggeriti per la strumentazione e le

procedura standardizzate di esecuzione del test. Poichè il transfer del CO è influenzato dalla disomogeneità della ventilazione, in presenza di broncoostruzione è preferibile eseguire il test dopo somministrazione di broncodilatatore, se indicato.

Tavola 12.

"ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" MacIntyre N et al.: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005; 26: 720-735									
Controllo di qualità degli strumenti e degli analizzatori <ul style="list-style-type: none"> - Controllo offset degli analizzatori (CO, He): Prima e dopo ogni test - Accuratezza del volume: Verifica quotidiana - Soggetto standard o test con simulatore: Verifica settimanale - Linearità degli analizzatori: Verifica ogni 3 mesi - Timer: Verifica ogni 3 mesi 	Procedura standardizzata per il test <ul style="list-style-type: none"> - Volume inspirato > 85% della CV (più elevata) in meno di 4 secondi - Apnea stabile a CPT per 10 ± 2 secondi senza segni di perdita d'aria - Fase espiratoria in meno di 4 secondi - Scarto dei primi 750 - 1000 ml di aria espirata - Tempo di raccolta del campione espiratorio (alveolare) < 3 secondi <p>[Ripetibilità (nella stessa sessione): 5-6%]</p>								
Condizioni fisiopatologiche che riducono il T_LCO									
<ul style="list-style-type: none"> • Ispezzimento della membrana A-C Edema interstiziale o alveolare Interstiziopatie, Vasculiti polmonari 	Riduzione Dm e θVc								
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della superficie di scambio Cause extrapolmonari Enfisema Embolie polmonari 	Riduzione VA Riduzione (VA) Dm e θVc Riduzione θVc								
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotto uptake degli eritrociti Anemia, (elevata COHb%) Riduzione volume ematico capillare 	Riduzione θVc								
➤ Alterazioni rapporto Ventilazione-Perfusione									
<table> <tr> <th>Grado di gravità</th><th>T_LCO (% predetto)</th></tr> <tr> <td>- Lieve</td><td>> 60% and < LIN *</td></tr> <tr> <td>- Moderato</td><td>40 - 60%</td></tr> <tr> <td>- Severo</td><td>< 40 %</td></tr> </table> <p>*LIN = Limite Inferiore di Normalità</p> <p>Valori di riferimento più utilizzati: Cotes JE et al.: Eur Respir J 1993; 6 Suppl. 16: 41-52.</p>		Grado di gravità	T_LCO (% predetto)	- Lieve	> 60% and < LIN *	- Moderato	40 - 60%	- Severo	< 40 %
Grado di gravità	T_LCO (% predetto)								
- Lieve	> 60% and < LIN *								
- Moderato	40 - 60%								
- Severo	< 40 %								

Altre procedure di valutazione, come il metodo dello steady state o quello del rebreathing, anche se presentano alcuni vantaggi come la possibilità di valutare il T_LCO durante la ventilazione di riposo o sotto sforzo, sono attualmente raramente utilizzate perché poco standardizzate (95).

Interpretazione

Il T_LCO va inteso come test di valutazione globale degli scambi gassosi, dipendenti oltre che dalle caratteristiche della membrana alveolo-capillare, in termini di spessore e superficie, anche dalla distribuzione intrapolmonare dei gas e dal rapporto ventilazione/perfusione. Le condizioni fisiopatologiche che riducono il transfer del CO sono riassunte nella tavola 12.

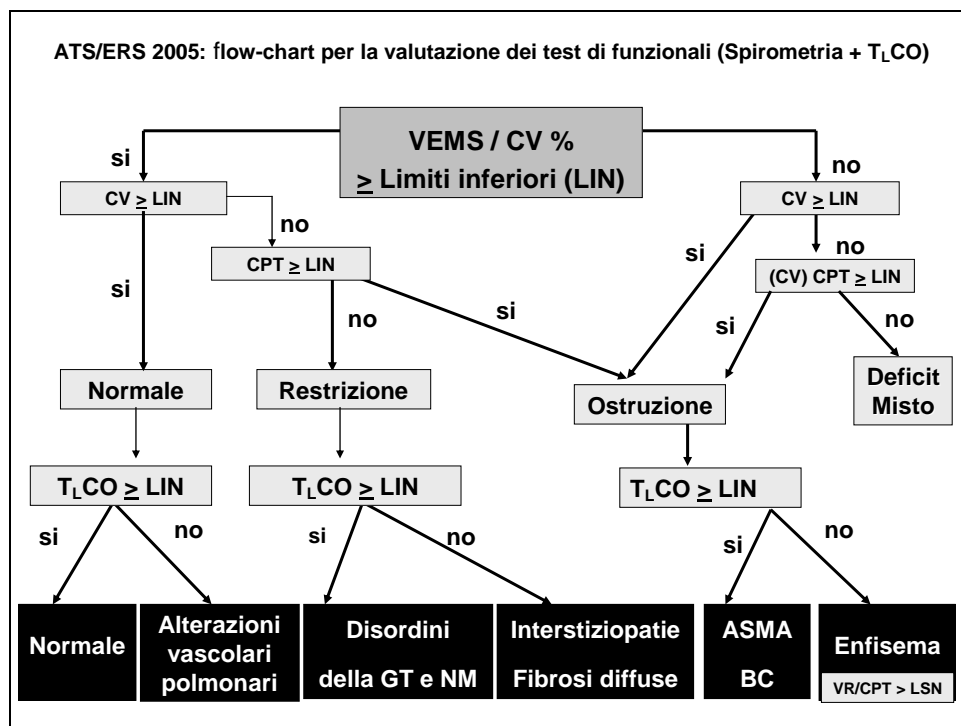
Il valore del T_LCO ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ o $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$) può essere eventualmente rapportato anche al Volume Alveolare (VA) per valutare la capacità di diffusione per unità di superficie ($KCO = T_LCO/VA$ in $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{litro}^{-1}$). E' inoltre indicato aggiustare i risultati in base ai valori di emoglobina e, nei fumatori, ai valori di carbossemoglobina.

I valori di riferimento più utilizzati sono quelli di Cotes et al. (21) con formule di predizione separate per maschi e femmine e limiti inferiori di normalità corrispondenti a valore medio predetto meno 1.645 o 1.96 RSD.

La classificazione del grado di gravità dell'alterazione del T_LCO suggerita da ATS/ERS in base alla percentuale rispetto al valore predetto è riportata nella Tavola 12.

La tavola 13 riporta la flow-chart derivata dalla standardizzazione ATS/ERS del 2005 (10) relativa alla valutazione combinata dei principali test funzionali utilizzabili in sorveglianza sanitaria dei lavoratori e nella diagnostica e valutazione clinica di base delle patologie respiratorie

Tavola 13. Schema riassuntivo per la valutazione combinata della spirometria completa e del T_LCO



LIN: limite inferiore di normalità

GT: gabbia toracica

NM: neuromuscolari

BC: bronchite cronica

Variazioni della funzione polmonare nel tempo

Indicazioni

Un peggioramento nel tempo della funzione respiratoria può verificarsi acutamente dopo un turno di lavoro oppure cronicamente nell'arco di anni.

Variazioni acute

Esse possono verificarsi per esposizione ad irritanti, tossici respiratori o agenti sensibilizzanti e sono in genere reversibili (96). L'andamento delle variazioni spirometriche durante il turno di lavoro rappresenta un elemento importante per la diagnosi di alcune condizioni come l'asma professionale e la Sindrome da polveri organiche (ODTS). Le misure spirometriche dovrebbero essere fatte immediatamente prima e dopo un turno di lavoro applicando una standardizzazione accurata della metodica; in particolare la temperatura dello spirometro dovrebbe $\geq 23^{\circ}\text{C}$ per evitare artefatti dovuti ad eccessive correzioni BTPS.

Decadimento cronico

I protocolli di valutazione della funzione respiratoria sono disegnati sia per identificare gli individui che presentano valori inferiori a quelli considerati normali sia per identificare quelli che dimostrano un eccessivo deterioramento nel tempo della funzione polmonare. Questo secondo approccio è particolarmente importante per quei lavoratori con valori spirometrici al di sopra della media dei valori normali, i quali possono perdere un grado considerevole di funzione ventilatoria prima che i loro test risultino al di sotto del LIN ricavabile dalle equazioni di predizione dei valori normali (97). Ad esempio, è stato di recente mostrato (98) come i lavoratori di un impianto chimico statunitense che mostravano un accelerato declino del VEMS nell'arco di 4-5 anni presentavano una elevata probabilità (da 3 a 18 volte superiore rispetto ai controlli) di un eccessivo decadimento funzionale nel lungo periodo, cioè da un minimo di 10 anni ad un massimo di 30 anni. Per identificare accuratamente il decremento annuo degli indici spirometrici, è raccomandato utilizzare 3 osservazioni in 5 anni, e meglio sarebbero 4 osservazioni in 6-7 anni (98). Un fattore critico per l'interpretazione del decadimento longitudinale è la qualità delle misure spirometriche, cioè la precisione dei dati (99).

Interpretazione

Variazioni acute

Il collegio americano di medicina occupazionale e ambientale (ACOEM, American College of Occupational and Environmental Medicine)(97) raccomanda che sia considerata meritevole di accertamenti più approfonditi una singola riduzione post-turno del VEMS del $\geq 10\%$; riduzioni post-turno del VEMS tra il 5-10% o ≥ 200 mL osservate in almeno due occasioni dovrebbero essere interpretate con cautela, essendo simili alla variabilità circadiana nei soggetti normali, ma meritano comunque attenzione.

Decadimento cronico

Quest'analisi comporta la necessità di avere dei valori di riferimento e limiti di normalità di tipo longitudinale per i parametri considerati. Il declino fisiologico annuale del VEMS in soggetti sani, non fumatori, adulti di 35-65 anni di età, derivato da numerosi studi longitudinali oscilla tra 25 e 30 ml/anno. Secondo l'ACOEM decrementi di 90-100 ml/anno, determinati nell'arco di 4-6 anni, sono da considerare eccessivi.

I metodi raccomandati dall'ACOEM per quantificare il decadimento longitudinale sono 3, i primi due :

1. Se il soggetto ha valori di base del VEMS o della CVF $>$ al 100% del teorico, va calcolato il limite inferiore di normalità longitudinale (longitudinal normal limit, LNL%) di VEMS o CVF: $[\% \text{ teorico di base}] \times 0.85$. Se il VEMS% teorico o la CVF% teorico a fine periodo di monitoraggio è $<$ LNL% il decadimento è significativo.

2. Se il soggetto ha valori di base del VEMS o della CVF \leq al 100% del teorico, il LNL(L) è calcolato come decremento di VEMS o CVF tra valore di base e di fine del periodo: [Valore di base x 0.85]-[Teorico di base – teorico fine periodo]. Se il VEMS o la CV a fine periodo di monitoraggio è $<$ LNL(L) il decadimento è significativo.
3. Calcolo della retta di regressione dei valori misurati nell'arco di 4-6 anni; il decadimento è significativo se la pendenza della retta è superiore a 90-100 mL/anno.

A differenza del calcolo della retta di regressione, i metodi 1 e 2 sono applicabili a periodi di monitoraggio inferiori a 4 anni; tuttavia la stima del tasso di decadimento individuale diventa meno precisa quando il periodo considerato è breve, tanto che se il periodo è <2 anni possono essere determinati in modo affidabile solo elevati declini annuali della funzione respiratoria. Il fattore 0.85 nelle formule per calcolo del LNL con i metodi 1. e 2. deriva dal limite di variabilità annuale del 15% proposto da ATS/ERS 2005 (10). Questo valore del 15%, che è probabilmente appropriato in ambiente clinico, è stato criticato in quanto eccessivamente conservativo nel monitoraggio di lavoratori sani. Infatti, è stato riscontrato che quando lavoratori maschi sani eseguono la spirometria secondo gli standard ATS/ERS il 5° percentile del decadimento annuo del VEMS corrisponde all'8% o 330 ml, in valore assoluto (100). Hnizdo et al. (101) ha sottolineato che il limite annuale del decadimento longitudinale del VEMS (LLD) dipende dalla precisione dei dati spirometrici disponibili e ha sviluppato un modo di calcolo del limite percentuale del declino annuale del VEMS (LLDr) tenendo conto di questa variabile (Tavola 13). Il LNLr variava tra 6.6% e il 15.8%, a seconda che la variabilità individuale media (Sr) fosse bassa (2.5%) o elevata (6.5%); inoltre, essendo LNLr espresso in percentuale, non necessitava di correzione per sesso o per bassi valori iniziali del VEMS. In presenza di una buona qualità dei test funzionali (variabilità individuale $<4.5\%$), può essere considerato clinicamente rilevante un decremento annuale del VEMS, pari o superiore al 10 per cento del valore di partenza.

Tavola 13. Formule per il calcolo del limite percentuale del declino annuale del VEMS (LLDr) (Hnizdo et al. (101).

$$LLD_r = t(b/\overline{FEV}_{1b} + 1.645 \times SE_r(b)) \quad [1]$$

$$SE_r(b) = S_r \sqrt{12(p-1)} / t \sqrt{p(p+1)} \quad [2]$$

$$S_r = \sqrt{\frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{FEV_{1_{1i}} - FEV_{1_{2i}}}{(FEV_{1_{1i}} + FEV_{1_{2i}})/2} \right)^2} \quad [3]$$

t = anni di follow up

b = declino fisiologico del VEMS (0.025-0.030 L/anno)

\overline{FEV}_{1b} = VEMS di base medio

$SE_r(b)$ = errore standard di b/\overline{FEV}_{1b} calcolato con la formula [2]

p = numero di misure di VEMS all'anno

S_r = stima della deviazione standard relativa (%) delle misure intraindividuali

n = numero di soggetti

FEV_{1_1} e FEV_{1_2} = misure consecutive del VEMS eseguite entro 12 mesi circa

Nella tavola 14 sono riportati i limiti proposti dalle recenti linee guida ATS/ERS per la valutazione di variazioni clinicamente significative a breve, medio e lungo termine del transfer del CO (10).

Tavola 14. Limiti per la valutazione di variazioni giornaliere, settimanali e annuali clinicamente significative del transfer del CO (10)

	Variabilità T_LCO (unità: $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$)		
	giornaliera	settimanale	annuale
Soggetti normali	$\geq 7\%$	≥ 6 unità	$\geq 10\%$
BPCO	n.d.	≥ 4 unità	n.d.

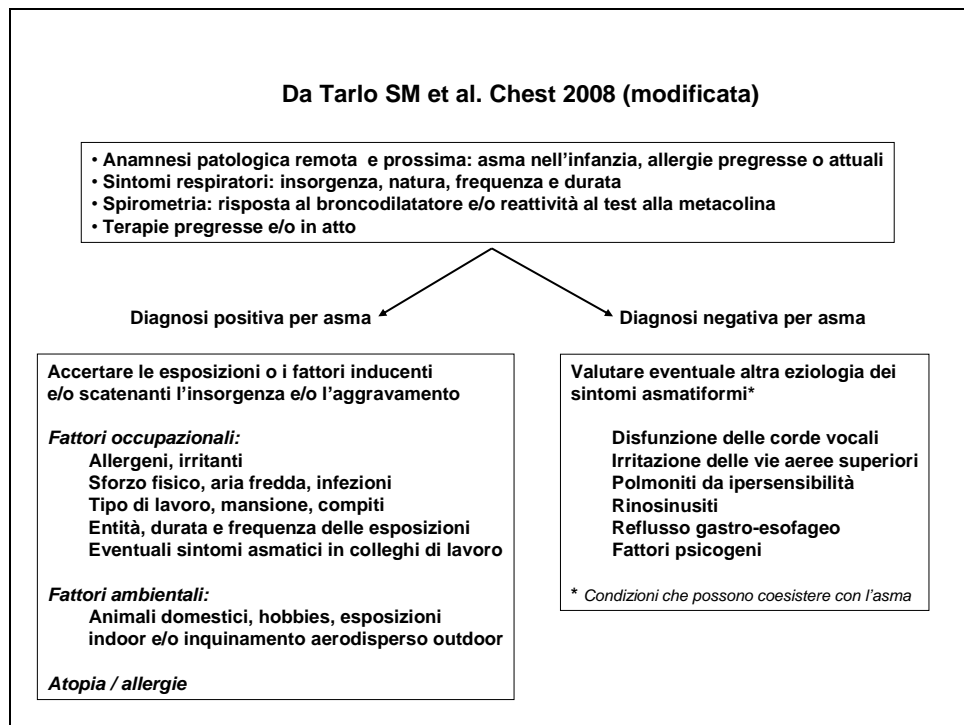
Lo studio dell'iperresponsività bronchiale

Indicazioni

Pur rappresentando un'indagine di 2° livello nelle visite preventive e nei controlli periodici dei lavoratori esposti a broncoirritanti e tossici per l'apparato respiratorio, lo studio della broncoreattività a stimoli farmacologici o fisici rappresenta una tappa fondamentale per l'identificazione dei lavoratori con iperresponsività bronchiale e per la diagnosi e il management dell'asma correlata al lavoro. Sia l'European Respiratory Society (102) che l'American Thoracic Society (103) hanno pubblicato dettagliate linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione dei test per lo studio della responsività bronchiale sia in ambito clinico che di popolazione generale o lavorativa, relativamente all'agente broncocostrittore da impiegare come stimolo, alle sue concentrazioni, alla metodica di somministrazione e all'espressione della risposta in rapporto ai parametri funzionali utilizzati per valutare l'entità della broncoostruzione indotta.

I test di broncostimolazione devono essere inseriti nell'iter diagnostico-valutativo di lavoratori con sintomi di asma correlati al lavoro (Work-Related Asthma, WRA), asma di nuova insorgenza o peggioramento di un asma preesistente come riportato nella tavola 15 (104).

Tavola 15



Esecuzione

Previo consenso informato del soggetto in esame, i test di broncostimolazione devono essere inseriti in un complesso iter diagnostico-valutativo come riportato nella tavola 16. I test vanno eseguiti in laboratori attrezzati per le emergenze, tenendo conto del quadro funzionale di base (il VEMS deve

essere superiore almeno al 70% del valore predetto), delle esposizioni recenti ad asmogeni e dell'eventuale terapia in corso.

Tavola 16.

Iter diagnostico-valutativo dei soggetti con manifestazioni asmatiche e/o esposti ad asmogeni e broncoirritanti	
- ANAMNESI E REPERTI CLINICI :	sintomi (frequenza, durata, gravità) fattori scatenanti (sforzo, irritanti, allergeni) segni di ostruzione bronchiale
- REPERTI DI LABORATORIO:	marcatori dell'infiammazione (sangue, escreato, aria esalata, NO)
- STATO IMMUNOALLERGOLOGICO:	test cutanei (Prick) IgE sieriche (totali e specifiche)
- QUADRO FUNZIONALE DI BASE:	(VEMS, VEMS/VC, MEFs) (inizio – fine turno) pre e (post) broncodilatazione (β_2 -agonisti)
- TESTS DI BRONCOSTIMOLAZIONE:	iperresponsività a stimoli specifici (Metacolina, Nebbia, Sforzo)
<ul style="list-style-type: none"> • laboratori attrezzati per le emergenze • VEMS basale > 70-80% del predetto 	
- MONITORAGGIO DEL PEF:	domicilio, posto di lavoro
- TESTS DI STIMOLAZIONE SPECIFICA:	prove occupazionali, test d'esposizione atmosfera tarate

Gli stimoli utilizzabili sono numerosi, ad azione diretta o indiretta su muscoli bronchiali, e tutti con elevata capacità di determinare una risposta significativa nei soggetti iperresponsivi (tavola 17). Il test alla metacolina è considerato come test di prima scelta perché premette di costruire agevolmente la curva dose cumulativa-risposta broncocostrittrice, ha minimi effetti indesiderati e possiede buona sensibilità. Il test alla metacolina è ben standardizzato in ambito internazionale come metodica e criteri interpretativi, e permette di definire con precisione la concentrazione o la dose cumulativa alla quale si determina una significativa risposta broncocostrittrice e quindi di quantificare il grado di responsività bronchiale. Anche il test da sforzo viene utilizzato come test di broncoreattività con metodi e criteri interpretativi standardizzati sia dall'ERS che dall'ATS (102,103).

Il test da sforzo rispetto al test con metacolina ha minore sensibilità, ma più elevata specificità nella diagnosi di asma; inoltre non consente di determinare una precisa dose provocativa.

L'uso di soluzioni ipotoniche (nebbia ultrasonica di acqua distillata) come agente provocante è sconsigliato nella pratica clinica perché l'intensità dello stimolo è difficilmente standardizzabile e la risposta bronchiale è scarsamente prevedibile; infatti è stato segnalato un caso fatale di asma durante un test con nebbia ultrasonica (105)

Tavola 17.

Meccanismi della broncocostrizione e stimoli utilizzati per misurare la responsività bronchiale aspecifica			
<ul style="list-style-type: none"> Attivazione diretta di specifici recettori (muscolo liscio) Attivazione indiretta del muscolo liscio: <ul style="list-style-type: none"> - interazione con cellule infiammatorie (mastociti) - stimolazione dei recettori nervosi (arco riflesso) 			
Stimoli	Fisici:	Aria fredda, Aria secca, Esercizio fisico	
	Fisico-chimici:	Soluzione ipertonica, Soluzione ipotonica	
	Farmacologici:	Metacolina, Carbacolo, Istamina	

Significatività e specificità della risposta			
	Asmatici	BPCO	Normali
• <u>Stimoli diretti</u>			
Metacolina	++++	++	+
Istamina	++++	+++	+
• <u>Stimoli indiretti°</u>			
Sforzo fisico	++++	++	-
Soluzione ipotonica*	++++	-	-

(+) = significatività della risposta	(*) nebbia di acqua distillata
(°) variazioni di osmolarità	

Gold standard: Metacolina : agonista muscarinico (M ₃) • Assenza di effetti sistemici • Minima produzione di muco, non tussigeno • Dose cumulativa - risposta
--

Interpretazione

La significatività della risposta si valuta con differenti cut-off di variazione percentuale, per lo più rispetto al basale, in rapporto alla variabilità intra-individuale del parametro utilizzato. Il VEMS è il parametro di scelta anche se la misura delle conduttanze specifiche determinata tramite il metodo pletismografico è meno influenzata dal volume polmonare e dal quadro funzionale di base e permette di valutare la risposta broncostruttiva senza dover ricorrere a manovre forzate.

La risposta al test con metacolina si esprime come concentrazione o dose di agente inalato che induce riduzione del VEMS rispetto al basale $\geq 20\%$ (PC20[mg/ml] o PD20[mg]). La responsività bronchiale nella popolazione ha una distribuzione normale; i soggetti iperreattivi rappresentano la coda della gaussiana. Quindi il limite tra normale e iperresponsivo è arbitrario. Nella maggior parte dei laboratori una PC20VEMS <16mg/ml o una PD20VEMS <1000µg di metacolina viene considerata indicativa di iperresponsività bronchiale. Una PC20VEMS <1mg/ml o PD20VEMS <100µg di metacolina denotano una spiccata iperresponsività bronchiale.

Il risultato del test da sforzo si esprime come riduzione percentuale del VEMS. Si calcola considerando il minimo valore di VEMS misurato nei 30 minuti successivi all'esercizio fisico e esprimendo questo valore come percentuale rispetto a quello misurato immediatamente prima del test. Una caduta del VEMS del $\geq 10\%$ è considerata positiva per broncospasmo indotto da test sforzo eseguito in laboratorio. Poiché sono stati descritti casi di asma professionale con normale responsività bronchiale dopo brevi periodi di non esposizione all'agente specifico, un test con metacolina negativo non esclude l'asma professionale. Tuttavia, il requisito dell'iperresponsività bronchiale costituisce uno dei criteri diagnostici dell'asma da irritanti.

Il ruolo dell'iperresponsività bronchiale nello sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva e nel deterioramento funzionale a medio e lungo termine è controverso.

Pur non essendo i test di broncostimolazione con stimoli aspecifici raccomandati nella valutazione funzionale della BPCO nelle linee guida GOLD (41,42), la presenza di iperresponsività bronchiale è stata documentata in diverse malattie respiratorie croniche professionali e non professionali ed in particolare nella BPCO (106). La capacità predittiva della positività dei test, indipendente e/o aggiuntivo, nel deterioramento della funzione respiratoria nel tempo è stata mostrata sia in studi di popolazione generale che in coorti occupazionali. In diverse indagini epidemiologiche di coorte basate su campioni di popolazione e su soggetti affetti da BPCO è stato posto in evidenza un ruolo significativo e indipendente dal fumo di tabacco dell'iperreattività sul decadimento della funzione respiratoria (107-111), sull'incidenza dei sintomi respiratori di dispnea, tosse ed espettorato (112,113) e sulla mortalità dei pazienti con BPCO (114) con significativo trend dei rischi relativi per patologie cronico ostruttive all'aumentare del grado di reattività bronchiale misurata all'inizio del periodo di osservazione (115). Questi studi, malgrado alcune serie obiezioni legate al fatto che un basso valore di VEMS basale, come si osserva nei pazienti con BPCO, è associato ad un maggior grado di risposta bronco-ostruttiva indipendentemente dal reale livello di iperresponsività delle vie aeree (116), suggeriscono un ruolo autonomo dell'iperreattività bronchiale, residente od acquisita, come causa di BPCO o come fattore condizionante la storia naturale della malattia (117). Questi dati sarebbero a supporto della così detta "Duct Hypothesis" (118) indicante nell'iperresponsività bronchiale, residente o acquisita, un fattore di rischio individuale, aggiuntivo all'esposizione ambientale e/o occupazionale, nello sviluppo di patologia cronico-ostruttiva e nel deterioramento funzionale nel tempo anche nei soggetti non asmatici (119-121).

Sommario

- *La sorveglianza sanitaria consiste nel controllo medico sistematico dello stato di salute dell'apparato respiratorio specificamente esposto agli agenti irritanti o tossici per l'apparato respiratorio.*
- *Il D. Lgs 81/08, così come modificato dal D. Lgs 106/09, prevede i seguenti accertamenti per i lavoratori esposti: preventivi prima o dopo l'assunzione, periodici, a richiesta del lavoratore, per cambio di mansione, a fine rapporto di lavoro, precedenti la ripresa del lavoro dopo prolungata assenza. Di ciascun tipo di accertamento ne viene illustrato il significato.*
- *Tutti i tipi di accertamenti sanitari, escluso quelli da eseguire a fine rapporto di lavoro, si concludono con l'emissione del giudizio di idoneità alla mansione specifica.*
- *Gli accertamenti sanitari consistono in visita medica ed esami strumentali, fondamentalmente gli esami di funzionalità respiratoria. Durante la visita medica il medico del lavoro competente può avvalersi di idonei questionari e scale di valutazione per meglio identificare i sintomi caratteristici della rinite, dell'asma e della bronchite cronica e per classificare il grado di dispnea, la gravità della rinite e della rinosinusite e il carico di lavoro percepito.*
- *L'efficacia degli esami di funzionalità respiratoria nella sorveglianza sanitaria dipende dalla qualità delle misure e dalla corretta interpretazione dei risultati. Vengono pertanto recepite le indicazioni di organismi internazionali sulla necessità di: strumentazione ottimale, controllo dei fattori di variabilità, standardizzazione delle procedure e di adeguati valori di riferimento.*
- *Vengono illustrati in dettaglio l'indicazione, le modalità di esecuzione e l'interpretazione dei seguenti esami di funzionalità respiratoria:*
 - *Spirometria*
 - *Test di reversibilità della broncoostruzione*
 - *Volumi polmonari statici*
 - *Transfer polmonare del monossido di carbonio*
 - *Variazioni della funzione polmonare nel tempo*
 - *Studio della responsività bronchiale*

Bibliografia

1. Soleo L. e Coll. Linee guida per la sorveglianza sanitaria. In: P. Apostoli, M. Imbriani, L. Soleo, G. Abbritti, L. Ambrosi (Eds): Linee guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro. Pavia, Tipografia PIME Editrice, 2004: 11.
2. www.progetto-aria.it
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinology 2007;45:1-36.
4. Minette A, Aresini G, Sanna-Randaccio F, Seaton A, Smoldt U, Teculescu U. Promemoria relativo al questionario della CECA. Commissione delle Comunità Europee. 3° Edizione Lussemburgo, 1988.
5. www.goldcopd.com
6. Borg, G, "Perceived Exertion as an indicator of somatic stress", Scandinavian journal of Rehabilitation Medicine 1970, 2(2), 92-98. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005;26:153-61.

7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
8. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
9. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretive strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
11. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:831–838.
12. Gardner RM, Clausen JL, Crapo RO, et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:625–627.
13. Gardner RM, Clausen JL, Epler G, et al. Pulmonary function laboratory personnel qualifications. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:623–624.
14. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285–1298.
15. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1299–307.
16. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202–18.
17. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136.
18. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185–2198.
19. Quanjer PH, ed. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: Suppl. 5, 1–95.
20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volume and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
21. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 41–52.
22. Dykstra BJ, Scanlon DS, Kester MM et al. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999;115:68–74.
23. Herpel LB, Kanner RE, Lee SM et al. Variability of spirometry in chronic obstructive pulmonary disease: results from two clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1106–1113.
24. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of Spirometry in 18,000 Adult Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;69:235–238.
25. Soleo L, Romano C, Abbritti G et al. Linee guida SIMLII per la sorveglianza sanitaria. Pavia, Fondazione Maugeri 2004.
26. Roscelli F., Frigeri G., Quercia A., De rosa A. La buona pratica nella sorveglianza sanitaria del medico competente. *G Ital Med Lav Erg* 2006; 28:3, 296–298.
27. Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome. Prime linee di indirizzo per l’attuazione del D.Lgs 626/94 di recepimento delle direttive CEE per il miglioramento della sicurezza e della sicurezza dei lavoratori sul luogo di lavoro. Roma, 2 febbraio 1995.
28. Quercia A. Esperienze di controllo di qualità delle prove spirometriche eseguite nell’ambito della sorveglianza sanitaria dei lavoratori. In: Innocenti A., Quercia A., Roscelli F. Appunti di spirometria per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori e dei fumatori. Azienda USL di Parma e Associazione Parmense dei Medici del Lavoro, 2008.
29. Raeli E. et al. Analisi della qualità delle spirometrie nella sorveglianza sanitaria di una popolazione di lavoratori edili. *G Ital Med Lav Erg* 2006; 28:3, Suppl.
30. Valenti E, Manzari G, De Angelis V et al. Controllo di qualità delle prove spirometriche eseguite nell’ambito della sorveglianza sanitaria per esposizione a rischio lavorativo, in provincia di Viterbo. *Med Lav* 2001; 92: 5–11.
31. Ferguson, G. T., P. L. Enright, A. S. Buist, and M. W. Higgins for the National Lung Health Education Program (NLHEP). 2000. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 117:1146–1161.
32. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA et al. FEV6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 917–919.

33. Vandevordej, Verbanck S, Schuermans D. FEV1/FEV6 and FEV6 as an Alternative for FEV1/FVC and FVC in the Spirometric Detection of Airway Obstruction and Restriction. *Chest* 2005;127:1560–1564.
34. Jensen RL, Crapo RO, Enright P. A Statistical Rationale for the Use of Forced Expired Volume in 6 s. *Chest* 2006;130:1650–1656.
35. Akpınar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J* 2006; 27: 374–377.
36. Pedersen OF. FEV6: a shortcut in spirometry? *Eur Respir J* 2006;27:245–247.
37. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Should forced expiratory volume in six seconds replace forced vital capacity to detect airway obstruction? *Eur Respir J*. 2006;27:1244-1250.
38. Hankinson JL, Crapo LO, Jensen L. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest* 2003;124:1805–1811.
39. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A et al. Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397–405.
40. C.E.C.A. promemoria tecnico per l'esame della funzione respiratoria con la spirografia. Collezione di Igiene e Medicina del Lavoro. 2^a ed; Luxemburg 1971
41. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. On behalf of the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
42. Rabe KR, Hurd S, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
43. Hardie JA, A.S. Buist AS, Vollmer WM. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–1122.
44. Roberts SD, Farber MO, Knox KS et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients With obstruction at the extremes of age and height. *Chest* 2006; 130:200-206
45. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237–241.
46. Shirtcliffe P et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30: 232–239.
47. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease... and the elephant in the room. *Eur Respir J* 2007; 30:189–190.
48. Medbø A, Melbye H. Lung function testing in the elderly—Can we still use FEV1/FVC 70% as a criterion of COPD? *Respir Med*. 2007;101:1097-1105.
49. Schermer TRJ, Smelee IJM, Thoonen BPA et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* 2008; 32: 945–952.
50. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric Criteria for Airway Obstruction. Use Percentage of FEV1/FVC Ratio Below the Fifth Percentile, Not < 70%. *Chest* 2007; 131:349–355.
51. Swanney MP, Rappel G, Enright PL et al.: Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63:1046-1051
52. Baur X, Isringhausen-Bley S, degens P. Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:69-83.
53. Hankinson JC, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179–187.
54. Pistelli F, Bottai M, Viegi G. Smooth Reference Equations for Slow Vital Capacity and Flow–Volume Curve Indexes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:899–905.
55. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respiratory Medicine* 2007;101:814–825
56. Roca J, Burgos F, Sunyer J. et al. References values for forced spirometry, *Eur. Respir J* 11: 1354-1362; 1998
57. Kotaiemi JT, Kataja M. Spirometry values in adults in Northern Finland. *Int J Circumpolar Health* 2004;63:129-139.
58. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A et al. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the bronchial obstruction in Nord-Trøndelag study. *Eur Respir J* 2001 ;18: 770-779.
59. Menez AMB, Victora CG, Perez-Padilla R et Platino team: The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Medical Research Methodology* 2004; 4: 15.
60. Mustajbegovic J, Kem J, Schacter EN et al. Ventilatory functions in European population in comparison with European reference values. *Croat Med J* 2003; 44: 614-617.

61. Ostrowski S, Grzywa-Celinska A, Mieczkowskja J et al. Pulmonary function between 40 and 80 years of age. *J Physiol Pharmacol* 2005;56 (suppl. 4): 127-133.
62. Scotti P, Amaducci A, Arossa W, Casaroli L. Le indagini spirometriche nelle broncopneumopatie professionali. Valori di riferimento italiani. Masson Italia Editori – Milano 1986.
63. Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise R. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial differences in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1647-1654; 2001.
64. Donnelly PM, Yang TS, Peat IK, Woolcock AJ. What factors explain racial differences in lung volumes?. *Eur Respir J* 1991 ;4: 829-838.
65. Aggarwal N, Gupta D, Behera D et al. Applicability of commonly used Caucasian prediction equations for spirometry interpretation in India. *Indian J Med res* 2005;122: 153-164.
66. Golsham M, Nematbakhah M, Amra B, Crapo RO. Spirometric reference values in a large Middle Eastern population. *Eur Respir J* 2003 ;22: 529-534.
67. Perez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vazquez-Garcia JC. Reproducibilidad de espirometrias en trabajadores mexicanos y valores de referencia internacionales. *Salud Publica Mex* 2001;43: 113-121.
68. Innocenti A, Ciapini C, Fedi A. Quale teorico di riferimento per la funzionalità polmonare degli ex-esposti ad amianto ultrasettantenni? Atti Convegno Nazionale Le patologie correlate all'amianto e la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti – pagg. 156-157, Pisa 21-22/4/2005.
69. Pistelli R, Bellia V, Catalano F et al. Spirometry reference values for women and men aged 65-85 living in southern Europe: the effect of health outcomes. *Respiration* 2003;70: 484-489.
70. Innocenti A, Cialdini AM, Ciapini C. Anche la scelta e la validazione dei valori teorici di riferimento sono un problema di qualità della spirometria. *G Ital Med Lav Erg* 2007; 29: 450-451.
71. Schermer TRJ, Quanjer PH: COPD screening in primary care: who is sick? *Primary Care Respiratory Journal* 2007;16: 49-53.
72. Balfe DL, Lewis M, Mohsenifar Z. Grading the severity of obstruction in the presence of a restrictive ventilatory defect. *Chest* 2002;122:1365–1369.
73. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, et al. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. Salt Lake City, UT: Intermountain Thoracic Society, 1984
74. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-779.
75. The definition of emphysema. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-185.
76. Global Initiative for Asthma 2002. Update of the NHLBI/WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute; January 1995 (Document no. 02-3659).
77. Tashkin DP, Celli B, Decramer M et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Resp J* 2008; 31:742-750.
78. Soriano JN and Mannino DM. Reversing concepts on COPD irreversibility. *Eur Resp J* 2008; 31:695-696.
79. Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med* 1986;43:307-320.
80. American Thoracic Society Documents. Diagnosis and Initial Management of Nonmalignant Diseases Related to Asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:691–715.
81. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.
82. Glady CA, Shawn DA, Lunau M et al. A Spirometry-Based Algorithm To Direct Lung Function Testing in the Pulmonary Function Laboratory. *Chest* 2003;123:1939-46.
83. Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM et al. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest*. 2004;126:1861-1866.
84. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D et al. Forced vital capacity and forced expiratory volume in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J*. 2008;31:391-395.
85. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung. *J Appl Physiol* 1957;11:290-302.
86. Van der Lee I, Zanen P, Biesma DH et al. The Effect of Red Cell Transfusion on Nitric Oxide Diffusing Capacity. *Respiration* 2005;72:512–516.
87. Van der Lee I, Zanen P, Grutters JC et al. Diffusing Capacity for Nitric Oxide and Carbon Monoxide in Patients With Diffuse Parenchymal Lung Disease and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2006; 129:378–383.

88. Van der Lee I, Zanen P, Stigter N et al. Diffusing capacity for nitric oxide: Reference values and dependence on alveolar volume. *Respir Med* 2007;101:1579-1584.
89. Wang XR, Yano E, Wang M et al. Pulmonary function in long-term asbestos workers in China. *J Occup Environ Med*. 2001;43:623-629.
90. Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizza-Harris DJ et al. Clinical correlation of asbestos bodies in BAL fluid. *Chest* 2004;126:966-971.
91. Carta P, Aru G, Barbieri MT, Avataneo G, Casula D. Dust exposure, respiratory symptoms, and longitudinal decline of lung function in young coal miners. *Occup Environ Med*. 1996;53:312-319.
92. Baldi S, Miniati M, Bellina C et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and elastic lung recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:585-589.
93. Fain SB, Panth SR, Evans MD. Early Emphysematous Changes in Asymptomatic Smokers: Detection with ³He MR Imaging. *Radiology* 2006;239:875-883.
94. Gevenois PA, Sergeant G, De Maertelaer V et al. Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure: relation with lung function. *Eur Respir J* 1998;12:1020-1024.
95. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Comparison of four methods for calculating diffusing capacity by the single-breath method. *Chest* 1994;105:594-600.
96. Townsend MC. ACOEM position statement. Spirometry in the occupational setting. American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med* 2000;42:228-245.
97. Townsend MC. Evaluating pulmonary function change over time in the occupational setting. *J Occup Environ Med* 2005;47:1307-1316.
98. Wang ML, Avashia BH and Petsonk BL. Interpreting Periodic Lung Function Tests in Individuals. The Relationship Between 1- to 5-Year and Long-term FEV₁ Changes. *Chest* 2006;130:493-499.
99. Hnizdo E, Yu L, Attfield M, Lefante J, Glindmeyer HW. The precision of longitudinal lung function measurements: monitorin and interpretation. *Occup Environ Med* 2005;62:695-701.
100. Wang ML, Petsonk EL. Repeated measures of FEV₁ over six to twelve months: what change is abnormal? *J Occup Environ Med* 2004;46: 591-5.
101. Hnizdo E, Sircar K, Yan T, Harber P, Fleming J, Glindmeyer HW. Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in FEV₁ in individuals. *Occup Environ Med*. 2007;64:701-7.
102. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:53-83.
103. American Thoracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
104. Tarlo SM, John Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134 (supplement):1S-41S.
105. Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. Fatal asthma attack during an inhalation challenge with ultrasonically nebulized distilled water. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1285-1287.
106. Innocenti A, Trusso M, Mariano A: L'iperreattività bronchiale nella bronchite cronica e nell'asma. Atti del 49° congresso nazionale SIMLII. Cagliari, 1986
107. Rijcken B, Schouten JP, Xu Xiping, Rosner B, Weiss ST. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1377-1382.
108. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:87-92.
109. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-1811.
110. DeJong JW, Koeter GH, Postma DS. The significance of airway responsiveness in the onset and evolution of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1114-1119.
111. Hodgins P, Henneberger PK, Wang ML, Petsonk EL. Bronchial Responsiveness and Five-year FEV₁ Decline A Study in Miners and Nonminers. *Am J respir Crit Care Med* 1998;157:1390-1396.
112. Xu X, Rijcken B, Scouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-1434.
113. Postma DS, Kerstjens HAM. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-192.
114. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001;56(Suppl):11-14.

- 115.Hospers JJ, Postma DS,Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-1317.
- 116.Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1770-1777.
- 117.Pride NB, Taylor RG, Lim TK et al. Bronchial hyperresponsiveness as a risk factor for progressive airflow obstruction in smokers. *Bull Europ Physiopath Resp* 1987;23:369-373.
- 118.Vestbo J, Prescott E: Update on the “Dutch hypothesis” for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998; 53(supplement 2): S15–S19
- 119.Laprise C et al.: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999; 14: 63–73.
- 120.Boulet LP. Asymptomatic Airway Hyperresponsiveness A Curiosity or an Opportunity to Prevent Asthma? *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 371–378, 2003
- 121.Boulet LP, Sterk PJ. : Airway remodelling: the future. *Eur Respir J* 2007; 30: 831–834.

7. PROTOCOLLI DI SORVEGLIANZA SANITARIA

Programmare ed effettuare la sorveglianza sanitaria attraverso protocolli sanitari definiti in funzione dei rischi specifici e tenendo in considerazione gli indirizzi scientifici più avanzati, rappresenta un obbligo per il medico del lavoro competente sancito dall'art. 25, comma 1, lettera b) del D. Lgs 81/08 modificato. Nell'ambito dei protocolli di sorveglianza sanitaria per gli esposti ad agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio verranno considerati gli accertamenti relativi alla valutazione ed individuazione delle patologie a carico dell'apparato respiratorio di tipo cronico trattate nel capitolo 5. Questa scelta è stata motivata dal fatto che le patologie acute vengono diagnosticate e curate in specifiche circostanze, tra l'altro spesso tramite l'intervento del medico di medicina generale o del Pronto Soccorso. Spesso il medico competente viene a conoscenza dell'evento acuto quando ormai questo ha presentato una risoluzione clinica.

Viene suggerito uno schema per il monitoraggio clinico dei lavoratori esposti ad agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, mirato al rilevamento delle alterazioni fisiopatologiche trattate nel capitolo 4 e alla diagnosi precoce delle patologie respiratorie, facendo riferimento alle indicazioni del Position Paper EAACI 2008 (1) e delle Linee Guida ARIA (2) per la rinite e altre patologie delle prime vie aeree, alle Guidelines GINA (3) per l'asma e le patologie correlate, e alle Guidelines GOLD (progetto LIBRA 2009) per la BPCO (4). Esso prevede accertamenti da effettuare sui lavoratori esposti in occasione della visita sia preventiva sia periodica, ed accertamenti integrativi per la diagnosi di patologie sospettate in corso degli accertamenti precedenti o per una migliore caratterizzazione di malattie già diagnosticate.

ACCERTAMENTI INDISPENSABILI

Questi accertamenti vanno eseguiti durante la visita preventiva e, successivamente, viene raccomandata una periodicità annuale, con riferimento alla periodicità prevista per il rischio chimico dal D.Lgs 81/08 modificato (art. 229, comma 2, lettera b)). Resta, tuttavia, facoltà del Medico Competente stabilire periodicità diverse da quella annuale in presenza di dati relativi alla valutazione del rischio che inducano ad una maggiore o minore cautela (ricordando che periodicità diverse da quella annuale dovranno – obbligatoriamente per il rischio chimico, preferibilmente per altri rischi – essere indicati formalmente e inseriti nel Protocollo Sanitario e riportati nel Documento di Valutazione del Rischio). Periodicità più ravvicinate nei confronti di quelle stabilite nel Protocollo Sanitario potranno essere determinate dalla specifica richiesta dei lavoratori, ai sensi dell'Art. 41, comma 2, lettera c del D.Lgs 81/08 modificato.

Anamnesi

La raccolta di informazioni dovrebbe essere finalizzata ad acquisire i seguenti dati:- anamnesi lavorativa: la storia lavorativa deve essere completa e comprendere tutte le attività svolte dall'inizio dell'attività lavorativa fino al periodo presente, senza lacune. Le attività svolte dovrebbero essere registrate nei loro dettagli tecnologici, evitando classificazioni di tipo generico e dovrebbero essere raccolte anche indicazioni in merito all'entità ed alla effettiva durata temporale delle esposizioni ad agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio. Questo ultimo aspetto, fondamentale per una corretta attribuzione causale della pneumopatia eventualmente rilevata, appare (anche se non sempre: si veda il capitolo sulla Valutazione del Rischio) relativamente semplice per il Medico Competente in relazione alle esposizioni in atto, ma può invece essere difficile per le esposizioni pregresse.

- esposizione a fattori di rischio:

- fumo di sigaretta. Per quanto riguarda le sigarette, un metodo frequentemente usato in epidemiologia per quantificare il consumo globale dell'intera vita, è l'impiego del concetto di "pacchi-anni", ottenibile, moltiplicando il numero di sigarette fumate al giorno in un dato periodo (in anni), diviso per 20 (il contenuto in sigarette di un pacco), per il numero relativo di anni, e sommando i risultati parziali riferiti agli eventuali singoli differenti periodi. Le informazioni necessarie si ottengono, ad esempio, compilando la sezione dedicata al fumo del questionario CECA.
- esposizioni a broncoirritanti e tossici respiratori subite dal lavoratore in *occasioni non lavorative*. Tra queste devono essere annoverate eventuali altre attività lavorative ("secondo lavoro") e hobbies.
- atopia (sia respiratoria sia cutanea);
- familiarità per patologie respiratorie croniche;
- anamnesi patologica remota che deve approfondire la presenza di: rino-sinusite cronica o recidivante, poliposi nasale, rinorrea posteriore (post-nasal drip syndrome), traumi nasali e deviazione del setto, infezioni dell'apparato respiratorio (polmoniti e pleuriti, tubercolosi polmonare, bronchiti ricorrenti), traumi toracici, artrite reumatoide (significativamente associata a fibrosi polmonare, bronchiolite obliterante e bronchiectasie, versamenti ed ispessimenti pleurici, reflusso gastro-esofageo;
- presenza di comorbidità;
- terapia farmacologia per patologie respiratorie (broncodilatatori, cortisonici, anti-leucotrienici) e con farmaci dotati di effetti collaterali sull'apparato respiratorio (ad esempio beta-bloccanti, ACE inibitori e sostanze fibrogeniche);
- storia di esacerbazioni o precedenti ricoveri per malattie respiratorie;
- caratterizzazione dei sintomi respiratori.

Questionari

La raccolta dei dati anamnestici può essere condotta con questionari mirati alla valutazione di sintomi associati a rinite, bronchite cronica e BPCO. Alcuni Questionari standardizzati sono riportati nel Capitolo 6.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo è ritenuto un momento importante nella valutazione del paziente. L'esame fisico è tuttavia raramente diagnostico nelle patologie respiratorie croniche. Segni obiettivi di limitazione al flusso aereo, quali tachipnea, iperdistensione polmonare, espirazione prolungata, utilizzo dei muscoli respiratori accessori, iperfonesi plessica, ronchi e sibili inspiratori e/o espiratori, sono di solito assenti, fino a quando la funzione polmonare non è significativamente alterata ed il loro riscontro presenta una sensibilità ed una specificità relativamente basse (5-8).

L'esame obiettivo deve prevedere una valutazione generale del soggetto, passando successivamente ad una più attenta disamina delle prime vie aeree, torace ed apparato cardio-circolatorio.

Accertamenti strumentali

Spirometria: registrazione CVF, VEMS, rapporto VEMS/CVF% e Curva Flusso/Volume. Nelle linee guida GOLD viene riportato che la riduzione della funzionalità respiratoria di un soggetto è monitorata meglio attraverso l'esecuzione periodica di spirometrie, e viene considerato improbabile che l'esecuzione di più di una spirometria all'anno fornisca informazioni maggiori relativamente alla riduzione della funzionalità respiratoria (4). Pertanto, viene raccomandata una periodicità annuale della spirometria.

In funzione dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e dei risultati dell'esame spirometrico possono essere indicati uno o più dei seguenti accertamenti:

- *Test di reversibilità con broncodilatatore*: se si accerta o sospetta broncoostruzione alla spirometria di base;
- *Misura dei volumi polmonari statici (VR, CPT)*: se si sospetta una sindrome restrittiva o mista alla spirometria di base;
- *Misura del Transfer del CO (TLCO)*: se presente un sospetto di interstiziopatia o una sindrome ostruttiva con iperinflazione polmonare;
- *Studio dell'iperresponsività bronchiale*: se, in presenza di una spirometria normale o border-line, si sospetta una iperresponsività bronchiale come frequentemente presente negli asmatici.
- *Radiografia del torace*: in presenza di un danno funzionale ventilatorio di tipo restrittivo con alterato test di diffusione alveolo-capillare con CO in soggetto esposto con rischio per patologie parenchimali (pregressa polmonite chimica, ARDS, etc) a conferma (se negativo) di una sospetta diagnosi di febbre da inalazione e ODTS.

ACCERTAMENTI INTEGRATIVI

In generale, gli accertamenti integrativi sono attivati dal Medico Competente, a seconda del sospetto diagnostico o della malattia che necessita di una migliore caratterizzazione. Questi potranno anche essere suggeriti dagli specialisti consultati, essenzialmente pneumologo, otorinolaringoiatra, allergologo e radiologo. Essi vengono pertanto qui elencati per tipo di patologia.

Rinite e rinosinusite

- *Valutazione ORL + eventuale videorinolaringoscopia a fibre ottiche + eventuale valutazione foniatrica* (a discrezione dello specialista ORL sulla base del quesito clinico posto dal medico del lavoro).

E' opportuno segnalare che la videorinolaringoscopia a fibre ottiche è un esame poco invasivo, che non richiede alcuna sedazione o anestesia e rappresenta uno degli strumenti fondamentali nello studio delle cavità nasali e del laringe.

Se si sospetta una rinite professionale, in base all'algoritmo proposto nel Position Paper EAACI (1), riportato di seguito (figura 1), sono indicati:

- *Prick test e/o dosaggio di IgE specifiche*, anche con allergeni professionali se disponibili
- *Test di provocazione nasale specifico in centro specializzato* ("gold standard" nella diagnosi di rinite professionale (1).

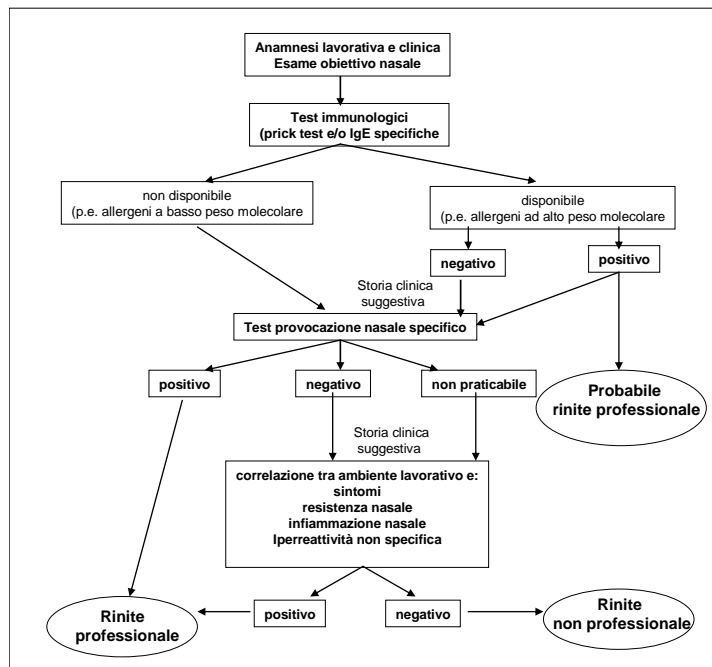


Figura 1: Algoritmo diagnostico della rinite professionale
(modificato da Moscato G et al Allergy 2008)

Per la diagnosi differenziale con poliposi, sospetta massa tumorale, granulomatosi (Wegner, Sarcoidosi, Infettive), anomalie ciliari, sono indicate:

- *videorinolaringoscopia a fibre ottiche, con prelievo biotico*
- *TAC per seni paranasali*

Altre indagini utilizzate in ambito specialistico ORL per la diagnosi differenziale della rinite sono:

- *Rinomanometria* per lo studio della pressione nasale durante le normali attività della respirazione: viene considerata la metodica di riferimento per valutare l'ostruzione nasale;
- *Citologia nasale* : ottenuta tramite scraping o brushing nasale, può essere di aiuto per distinguere le riniti allergiche da altri tipi di riniti infiammatorie e non infiammatorie,. Utile anche per valutare la presenza di una componente infettiva (batterica e micotica specialmente);
e in minor misura la:
- *Misurazione della Clearance mucociliare*: per una valutazione di eventuali alterazioni della attività delle cellule della mucosa nasale;

La *ricerca di mediatori della flogosi nel liquido di lavaggio nasale e l'ossido nitrico esalato nasale* hanno per il momento un uso quasi esclusivamente sperimentale.

Laringite e vocal cord dysfunction (VCD)

Vengono indicate (9):

- *Valutazione ORL/foniatrica e videorinolaringoscopia a fibre ottiche*

Ulteriori indagini sono rappresentate da:

- *Curva Flusso/Volume*: se presente VCD la fase inspiratoria si presenta troncata, mentre la fase espiratoria ha un andamento normale.
- *Studio dell'iperresponsività bronchiale*, per escludere la presenza di asma bronchiale

Tosse cronica

Anamnesi: come proposto nell'Algoritmo diagnostico di figura 2 (10), a parte le domande abitualmente formulate per raccogliere informazioni circa la frequenza, durata e gravità della tosse, il consumo di sigarette e l'assunzione di farmaci come gli ACE-inibitori, vanno indagati i sintomi correlati alle cause più frequenti di tosse ovvero asma bronchiale, PNDS, GERD e NAEB.

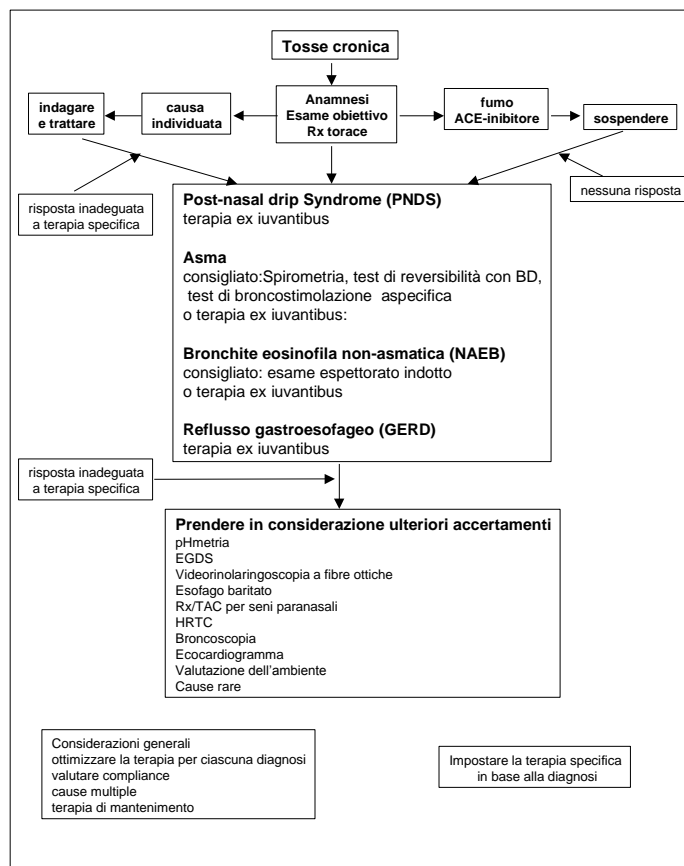


Figura 2: Algoritmo diagnostico per paziente con tosse cronica con età superiore agli 8 anni (modificato da Irwin RS et al. Chest 2006)

Vengono consigliati l'*Rx torace* e successivamente gli accertamenti relativi alla diagnosi differenziale, quindi:

- *vista pneumologica, visita allergologica;*
- per asma bronchiale: *spirometria, test con broncodilatatore o test di broncostimolazione aspecifica;*
- per PNDS: *videorinolaringoscopia a fibre ottiche, Rx/TAC per seni paranasali*
- per GERD: *pHmetria e/o EGDS, Rx esofageo con pasto baritato.*
- per bronchite eosinofila: *citologia dell'espettorato indotto:* per la tipizzazione cellulare dell'inflammazione delle vie aeree; *misura della concentrazione di NO esalato:* come marker surrogato di inflammazione eosinofila.

Prendendo in considerazioni le cause più frequenti di tosse cronica (si veda tabella 1) ulteriori indagini sono rappresentate da:

- *HRCT per evidenziare la presenza di masse tumorali, sarcoidosi, tubercolosi, bronchiesctasie;*
- *Broncoscopia per bronchiti, bronchiectasie;*
- *Consulenza neurologica;*
- *Consulenza cardiologica ed ecocardiogramma nel sospetto di insufficienza cardiaca.*

Tabella 1: principali cause di tosse cronica nell'adulto (11)

PNDS
Rinite allergica
Sinusite cronica
GERD
CVA (asma variante tosse)
ACE-inibitore
Pertosse
Causa neurogenica
Patologia post-traumatica vagale
Neuropatia post-infettiva delle prime vie aeree
Causa psicogena
Aspirazione cronica
Diverticolo di Zenker
Corpo estraneo in albero tracheo-bronchiale laringofaringe rinosinusale canale uditivo esterno
Bronchite cronica
Bronchiectasie
Carcinoma polmonare
Stenosi subglottica
Tracheomalacia
Fistola tracheo-esofagea
Tubercolosi
Sarcoidosi
Insufficienza cardiaca congestizia

Asma da irritanti

La conferma diagnostica può avvenire mediante l'applicazione dei criteri clinici elencati in tabella 2 (12).

Tabella 2: Criteri diagnostici per l'Asma da irritanti e RADS

Identificazione di data, tempo, frequenza ed entità di esposizione (dopo singola esposizione ad alti livelli di irritanti o da esposizioni multiple a livelli alti, o comunque superiori ai TLV)
Comparsa di sintomi compatibili con asma entro 24 ore dall'esposizione
Assenza di periodo di latenza tra esposizione e comparsa dei sintomi
Sintomatologia che non migliora nei periodi non lavorativi
Broncoostruzione dimostrata con esame spirometrico
Presenza e persistenza di positività al test di broncostimolazione aspecifica

Per la diagnosi differenziale sono indicati:

- Consulenza allergologica
- Prick test e/o dosaggio di IgE specifiche.

Ulteriori indagini sono rappresentate da:

- Misura delle resistenze al flusso aereo: nei pazienti non in grado di eseguire la spirometria
- Rx torace: per escludere altre cause dei sintomi

BPCO e Bronchiolite obliterante

La diagnosi di BPCO si basa sull'anamnesi positiva per fattori di rischio e sulla documentazione di una persistente riduzione del flusso aereo, in presenza o meno di sintomi, dopo aver escluso altre cause di broncoostruzione cronica (GOLD 2008) (4). La persistente riduzione del flusso aereo si rileva con la spirometria post-broncodilatatore, che rappresenta il test strumentale meglio standardizzato, più riproducibile ed oggettivo. Tale test rappresenta il *gold standard* per la diagnosi e l'inquadramento della BPCO.

Ulteriori indagini sono rappresentate da:

- Consulenza Pneumologica
- Test del cammino (6 minuti): distanza percorsa camminando alla massima velocità per 6 minuti (6MWT)
- Body Mass Index (BMI): peso (Kg) diviso Altezza al quadrato (m^2)
- Grado di dispnea cronica secondo la Scala del Medical Research Council
- "BODE index" (BMI, Obstruction, Dyspnea and Exercise) (13). È un parametro multidimensionale per pazienti con BPCO, costruito sulla base di dimensioni respiratorie oggettive (VEMS, % teorico) e soggettive (MRC Dyspnea Scale), nonché di indicatori dello stato funzionale (BMI, 6MWT). Il BODE index ha dimostrato di essere un miglior predittore di mortalità complessiva rispetto al valore del VEMS in % del teorico, della mortalità per cause respiratorie rispetto al VEMS (% teorico), della sopravvivenza dopo chirurgia polmonare riduttiva (14), del rischio di ricovero rispetto agli stadi GOLD (15). Il range totale del BODE index è compreso tra 0 e 10. Valori più elevati sono indicativi di un maggior rischio di mortalità.
- Pulsossimetria (SaO_2): per misurare la desaturazione arteriosa a riposo, sotto sforzo e nel sonno, e per selezionare i pazienti in cui è indicata l'emogasanalisi arteriosa.
- Emogasanalisi arteriosa: per diagnosticare l'insufficienza respiratoria
- Esame emocromocitometrico: per valutare la presenza di poliglobulia
- Dosaggio dell'alfa 1 antitripsina: per valutare il deficit di alfa 1 antitripsina
- ECG ed ecocardiografia: nei pazienti con insufficienza respiratoria per valutazione di ipertensione sistolica polmonare e cuore polmonare cronico
- Esami di diagnostica per immagini:
 - La radiografia del torace: è raramente diagnostica nella BPCO lieve o moderata; può essere utile nella valutazione del danno enfisematoso e nella diagnosi di patologie concomitanti o per la valutazione delle gravi riacutizzazioni della BPCO (esempio: scompenso cardiaco, polmoniti infettive, pneumotorace)
 - La HRTC del torace non è consigliata quale indagine di routine della BPCO. Trova diverse utili applicazioni in casi selezionati:
- pianificazione di un intervento chirurgico

- sospetta associazione con patologie bronchiolari e parenchimali
 - deficit funzionale e/o riduzione della DLCO non spiegabili sulla base del quadro clinico e del radiogramma
 - deficit di alfa 1 antitripsina (prognosi e follow-up)
 - diagnosi differenziale tra le varie patologie (p.e. enfisema versus bronchiolite)
 - valutazione di riacutizzazioni severe, specie per escludere embolia polmonare (TC spirale con contrasto) e diagnosi di patologia concomitante
 - consente la diagnosi preclinica di enfisema
-
- *Test da sforzo al cicloergometro*: per valutare la tolleranza all'esercizio fisico e la disabilità in previsione di una riabilitazione respiratoria
 - *Test di valutazione della forza dei muscoli respiratori*: $P_{i,max}$, Pressione transdiaframmatica etc.
 - *Polisonnografia* (pz con sintomi suggestivi, ipossiemia o insufficienza cardiaca ds non motivati dalla gravità della BPCO).

Sommario

- *Il monitoraggio clinico dei lavoratori esposti ad agenti irritanti e tossici per l'apparato respiratorio è mirato al rilevamento delle alterazioni fisiopatologiche trattate nel capitolo 4 e alla diagnosi precoce delle patologie respiratorie croniche trattate nel capitolo 5.*
- *Il protocollo suggerito prevede accertamenti indispensabili da effettuare sui lavoratori esposti in occasione della visita sia preventiva che periodica, ed accertamenti integrativi per la diagnosi di patologie sospettate in corso degli accertamenti precedenti o per una migliore caratterizzazione di malattie già diagnosticate.*
- *Accertamenti indispensabili: sono rappresentati dalla visita medica e da accertamenti strumentali da eseguire durante la visita preventiva e, successivamente, viene raccomandata una periodicità annuale:*
 - *Visita medica: anamnesi, eventuale uso di questionari standardizzati, esame obiettivo.*
 - *Spirometria (CV, VEMS, curva flusso/volume)*
 - *In funzione dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e dei risultati dell'esame spirometrico possono essere indicati uno o più dei seguenti accertamenti:*
 - *Test di reversibilità della broncoostruzione*
 - *Misura dei volumi polmonari statici (VR, CPT)*
 - *Misura del Transfer del CO (TLCO)*
 - *Studio dell'iperresponsività bronchiale.*
 - *Radiografia del torace*
- *Accertamenti integrativi: dipendono dalla patologia che si intende diagnosticare.*

Bibliografia

1. EAACI Task Force on Occupational Rhinitis, Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J, Castano R, De Groot H, Folletti I, Gautrin D, Yacoub MR, Perfetti L, Siracusa A. Occupational Rhinitis. Allergy. 2008 Aug;63(8):969-80.
2. www.progetto-aria.it
3. www.ginasthma.com
4. www.goldcopd.com
5. Maitre B, Similowki T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. Eur Respir J 1995;8:1584-93.
6. Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. Wheezes. Eur Respir J. 1995 Nov;8(11):1942-8.
7. Yernault JC, Bohadana AB. Chest percussion. Eur Respir J 1995 ;8 :1756-60.
8. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. Chest. 1993 Jul;104(1):254-8.
9. Balkisson R. Vocal Cord Dysfunction, gastroesophageal reflux disease, and non allergic rhinitis. Clin Allergy Immunol 2007;411-6.
10. Irwin RS et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129.1 Suppl 1s.
11. Simpson CB, Amin MR Chronic cough: state-of-the-art review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(4):693-700.

12. Gautrin D, Bernstein IL, Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL et al. Asthma in the workplace, 3rd edn. New York: Marcel Dekker, 2006: 581-630.
13. Bartolome R. Celli, M.D., Claudia G. Cote, M.D., Jose M. Marin, M.D., Ciro Casanova, M.D., Maria Montes de Oca, M.D., Reina A. Mendez, M.D., Victor Pinto Plata, M.D., and Howard J. Cabral, Ph.D. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Eng J Med 2004;350(10):1005-12.
14. Stephan Imfeld, Konrad E. Bloch, Walter Weder, Erich W. Russi. The BODE Index After Lung Volume Reduction Surgery Correlates With Survival Chest 2006; 129(4):873-8
15. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest. 2005 Dec;128(6):3810-6.

8. GIUDIZIO DI IDONEITÀ

La formulazione del giudizio di idoneità ad una specifica mansione, che comporta esposizione a specifici rischi lavorativi rappresenta uno dei compiti più qualificanti e complessi che il medico del lavoro deve svolgere nell'ambito della propria attività. Il giudizio di idoneità è primariamente preventivo, ossia è finalizzato alla tutela dello stato di salute, come definito dall'OMS, ovvero del completo benessere psico-fisico e pieno godimento della capacità sociale. È un giudizio individuale, in quanto viene compilato per il singolo lavoratore, anche se dà indicazioni per tutto il gruppo omogeneo di esposti. È un giudizio probabilistico, in quanto derivante dalla valutazione complessiva del soggetto nell'ambiente di lavoro, ed è graduato, ovvero si articola per gradi passando dall'idoneità completa fino alla non idoneità. È un giudizio temporale, infatti è valido per un tempo limitato, ed in genere quello intercorrente tra due visite di controllo (ad eccezione della non idoneità permanente).

È sicuramente complesso in quanto si articola attraverso varie fasi: 1) valutazione dell'ambiente di lavoro e dell'esposizione a rischi specifici, 2) valutazione del lavoratore, 3) interazione fra i due termini del binomio, 4) formulazione del giudizio, 5) eventuale indicazione di provvedimenti.

Per quanto concerne la valutazione dell'ambiente lavorativo e dell'esposizione a rischi specifici, queste sono ricavate dalle informazioni presenti nel documento di valutazione dei rischi e dalla conoscenza diretta dell'azienda mediante i sopralluoghi periodici. Da queste informazioni si può evidenziare per la mansione specifica il potenziale nocivo di agenti irritanti o tossici per le vie aeree, ed i livelli espositivi. Inoltre è necessario analizzare la mansione in termini di carico di lavoro (inteso come gravosità) e di condizioni microclimatiche, per valutare se siano compatibili con le condizioni clinico-funzionali del soggetto.

La valutazione del lavoratore prevede di individuare a) eventuali fattori individuali di rischio congeniti o acquisiti, b) eventuali patologie respiratorie a carico delle vie aeree extra-toraciche, come rinite, sinusite, laringite e Vocal Cord Dysfunction (VCD), o delle vie intratoraciche e parenchima polmonare, come asma, BPCO, interstiziopatie o altre cause di compromissione funzionale respiratoria, e c) alla quantificazione della gravità della patologia, includendo nella valutazione d) la presenza di comorbidità. In tale contesto appare necessario un raccordo con il medico di medicina generale, per una più completa raccolta delle informazioni diagnostiche, e soprattutto, per il monitoraggio delle condizioni cliniche e l'adeguamento terapeutico.

a) Fattori di rischio

L'individuazione di uno o più fattori individuali di rischio, può agevolare l'identificazione di soggetti ipersuscettibili a contrarre patologie a carico delle vie aeree. La presenza di fattori personali di rischio non pregiudica il giudizio di idoneità alla mansione specifica, va invece considerata come elemento utile alla articolazione della sorveglianza sanitaria, cioè ad attuare accertamenti specialistici e/o strumentali integrativi e può imporre visite periodiche più ravvicinate, oltre che maggior controllo delle esposizioni.

Vie aeree extratoraciche

Mentre è noto che l'atopia e l'iperreattività bronchiale aspecifica sono fattori di rischio per lo sviluppo di rinite allergica professionale (1,2), non è stabilito se vi siano fattori di rischio per rinite, sinusite, laringite e VCD da irritanti. Tuttavia l'abitudine al fumo di tabacco deve essere attentamente considerata.

Vie aeree intratoraciche e parenchima polmonare

Abitudine al fumo. Il più importante fattore di rischio individuale è la presenza di tabagismo (pregresso e/o attuale). È noto infatti che i fumatori di sigaretta presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori, un accentuato declino degli indici di funzionalità respiratoria (in particolare del FEV1) ed un maggior tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (3). Il rischio di sviluppare BPCO è correlato all'età alla quale si inizia a fumare e al numero cumulativo di sigarette fumate (misurato in pack-years) (4). Vi può essere un effetto amplificatore del fumo in associazione con esposizione lavorativa a polveri, gas e fumi nello sviluppo e aggravamento della BPCO (5).

Rapid fallers. Una considerazione particolare va effettuata relativamente ai valori di FEV1 misurati in sequenza nel corso delle visite periodiche, in quanto questi possono mettere in evidenza i soggetti suscettibili all'esposizione professionale o al fumo di sigaretta, che presentano cioè un precoce ed accelerato decremento funzionale (rapid fallers) (vedi paragrafo nel cap 6). In tale circostanza andranno considerati approfondimenti diagnostici, verifica dell'esposizione professionale e controlli periodici a scadenza ravvicinata.

Età. L'età del lavoratore può configurarsi come fattore di rischio. Infatti, il riscontro di BPCO o di alterazioni croniche della funzione respiratoria in un soggetto relativamente giovane comporta la necessità di un approfondimento diagnostico e l'attuazione di provvedimenti tutelativi più marcati rispetto al riscontro della medesima condizione in lavoratori meno giovani. D'altra parte un soggetto più anziano ha più probabilità di avere patologie.

Infezioni respiratorie ricorrenti. Mentre è controverso se infezioni respiratorie ricorrenti possano contribuire alla patogenesi della BPCO, è stabilito che esse contribuiscono alle riacutizzazioni e ad una sua più rapida progressione (6).

b) Tipo di patologie respiratorie

Le patologie rilevate alla visita di idoneità possono essere non professionali o professionali e interessare le vie aeree extratoraciche, quelle intratoraciche o il parenchima polmonare.

Vie aeree extratoraciche

Rinite e rinosinusite. La strategia raccomandata dalle Linee guida EAACI (7) sulla rinite professionale include il contenimento della sintomatologia nasale, e quindi il miglioramento della qualità di vita del lavoratore, e la prevenzione dello sviluppo dell'asma professionale (8). Infatti la rinite può precedere l'esordio di un asma professionale; inoltre è stato dimostrato che la gravità e la durata della rinite sia allergica che non-allergica sono importanti cofattori nel determinare il rischio di sviluppare l'asma professionale (9). Vengono quindi raccomandati il trattamento farmacologico e tutti quei provvedimenti volti a impedire l'esposizione all'agente causante la rinite allergica professionale, tra cui anche il cambio della mansione lavorativa e/o del reparto. In alcuni studi di follow-up condotti su lavoratori affetti da asma professionale e rinite allergica in esposti a sali alluminio (10) e lattice (11), si è evidenziato un miglioramento della rinite dopo la limitazione dell'esposizione specifica, senza tuttavia una completa remissione della sintomatologia nasale anche dopo l'allontanamento dell'esposizione lavorativa (11). Poiché la completa astensione dall'esposizione specifica spesso implica dei cambiamenti professionali rilevanti per il soggetto ammalato, associati tra l'altro a problematiche di tipo socio-economico (12), la formulazione di un giudizio di non idoneità permanente va attentamente valutato (7).

Nel caso di rinite e rinosinusite (professionale o non) che richieda trattamento farmacologico, il giudizio di idoneità dipende dalla gravità della sintomatologia e dall'entità dell'esposizione dopo le misure di bonifica ambientale:

- idoneità con prescrizione di utilizzare i mezzi di protezione individuale (dopo aver verificato che non esistano controindicazioni al loro uso) per un tempo maggiore e/o in luoghi dove questi non sono previsti dalla valutazione del rischio, perché il soggetto è risultato maggiormente suscettibile;
- idoneità con limitazioni temporali dell'esposizione o con limitazione di alcuni compiti che comportano una maggiore esposizione;
- non idoneità alla mansione specifica, da riservare solo a quei casi in cui l'esposizione sia stata direttamente responsabile di un danno severo ed irreversibile (ad esempio la perforazione del setto nasale) e l'eventuale prosecuzione dell'esposizione a irritanti, anche a basse concentrazioni, fosse correlata ad un progressivo peggioramento del quadro clinico (ad esempio perdita irreversibile della funzione olfattiva)

- Laringite e Vocal Cord Dysfuction: Nella maggior parte dei casi si tratta di patologie reversibili spontaneamente o con l'aiuto di terapia farmacologica e un'adeguata riabilitazione (logopedia). In base alle indicazioni della letteratura scientifica, sarebbe auspicabile una riduzione dell'esposizione lavorativa al minimo, in particolare durante il periodo dedicato alla logopedia, mediante la prescrizione di dispositivi di protezione individuale per un tempo maggiore e/o in luoghi dove questi non sono previsti dalla valutazione del rischio, nonché un aumento della frequenza nelle visite periodiche completate da rivalutazione foniatrica.

Nel caso di una patologia laringea correlata con l'attività lavorativa e con l'esposizione ad irritanti oltre alla possibilità di una prescrizione di dispositivi di protezione individuale e un aumento della frequenza della sorveglianza sanitaria, il medico del lavoro competente dovrà considerare anche la possibilità di limitare temporaneamente l'esposizione ad irritanti.

Vie aeree intratoraciche e parenchima polmonare

- Asma: il giudizio di idoneità alla mansione specifica dipende dall'eziologia della malattia, infatti i criteri variano se si tratta di asma professionale con latenza (immunologico), di asma professionale da irritanti o di asma non professionale.

E' ampiamente dimostrato che la prognosi dell'**asma professionale immunologico** è peggiore se viene mantenuta l'esposizione all'agente causale (13,14); pertanto il soggetto dovrà essere considerato inidoneo permanentemente alla mansione che ha causato l'insorgenza della malattia e collocato ad altra mansione, eventualmente anche in altro reparto (13).

Nel caso di **asma professionale da irritanti** uno studio condotto su lavoratori in continuità di esposizione lavorativa ha evidenziato un peggioramento della iperreattività bronchiale e la persistenza di sintomi respiratori nonostante il trattamento con cortisonici inalatori (15). Tuttavia, poiché l'asma da irritanti è determinata da un'esposizione acuta ad alti livelli di irritante, la maggior parte degli esperti raccomanda un controllo ambientale per evitare esposizioni accidentali future, eventualmente un cambio mansione e/o reparto temporaneo, e l'utilizzo di adeguate maschere protettive (16). Dopo l'applicazione di questi provvedimenti e la valutazione del buon controllo dell'asma mediante ottimale terapia farmacologica, il lavoratore affetto da asma da irritanti è generalmente idoneo alla mansione precedentemente svolta (17). Successivi monitoraggi ambientali, ripetute visite mediche con test di funzionalità respiratoria e test con metacolina a scadenza più ravvicinate vengono suggerite nella gestione a lungo termine del lavoratore con asma da irritanti (16). Va comunque sottolineato che non vi sono dati sugli effetti a lungo termine di questa strategia sulla prognosi dell'asma.

Qualora il lavoratore presenti un **asma non professionale pre-esistente** non vi è evidenza che egli abbia una maggiore suscettibilità a sviluppare sensibilizzazione verso irritanti respiratori che siano anche causa di asma professionale. Va comunque considerato che l'esposizione lavorativa ad irritanti respiratori, lo sforzo fisico o l'inalazione di aria fredda possono peggiorare un asma non professionale (vedi capitolo 6). In questo caso, va innanzitutto verificato che il trattamento farmacologico sia

ottimale; quindi vanno rimossi i fattori scatenanti l'asma, inclusa l'esposizione a fumo passivo. E' importante che venga rispettato il divieto di fumo negli ambienti di lavoro. Infatti, in uno studio condotto su un gruppo di baristi, prima ed in seguito al divieto di fumare negli ambienti pubblici, si è evidenziato nei lavoratori affetti da asma pre-esistente (10/77) un incremento del 10% del FEV1 ed un significativo miglioramento della qualità di vita (18). È infine opportuno prescrivere l'uso di maschere protettive per prevenire gli effetti di esposizioni ad irritanti ed effettuare visite periodiche più ravvicinate per monitorare l'andamento clinico della malattia asmatica e rilevare precocemente la comparsa di riacutizzazioni indotte dall'ambiente di lavoro (16). Poichè è dimostrato che il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) è utile nella diagnosi di asma professionale, per analogia, esso potrebbe essere utilizzato per verificare l'idoneità alla mansione di un soggetto asmatico; non sono tuttavia disponibili informazioni sufficienti sull'efficacia di tale strategia.

- **BPCO**: mancano in letteratura dati adeguati per rispondere al quesito se un paziente con BPCO possa essere considerato idoneo ad una mansione che lo esponga a polveri, gas o fumi irritanti. Fanno eccezione i casi BPCO con ridotta tolleranza allo sforzo per i quali valgono le limitazioni legate al carico di lavoro e/o alla difficoltà di usare dispositivi individuali (maschere). La morbidità per BPCO è frequente e verosimilmente di natura multifattoriale. La gravità della malattia è il maggior determinante dell'evoluzione della stessa. Nei fumatori la quantità cumulativa di sigarette fumate è il fattore più importante per l'aggravamento della BPCO ed è uno degli elementi che può spiegare la variabilità di morbidità (19). I pochi lavori disponibili hanno dimostrato che in aggiunta al fumo, un'esposizione a polveri e/o fumi, se elevata, si può associare ad un accelerato decadimento funzionale e/o peggioramento clinico della stessa (19-21). La soluzione cautelativa di rimuovere un soggetto dal proprio lavoro comporta spesso serie conseguenze economiche, sociali ed psicologiche (22). E' quindi preferibile, oltre agli interventi di prevenzione primaria per eliminare o ridurre i fattori di rischio ambientali, adottare provvedimenti quali l'eliminazione del consumo di sigarette, l'ottimizzare il trattamento della malattia ed effettuare visite periodiche con frequenza più ravvicinata, prima di arrivare al giudizio di non idoneità permanente (22). L'assunzione regolare della terapia specifica (broncodilatatori a lunga durata di azione, da soli o in combinazione con corticosteroidi inalatori) garantisce la gestione dei sintomi, riduce la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni, può migliorare la qualità della vita e la tolleranza allo sforzo (3).

- **Interstiziopatie ed altre cause di insufficienza respiratoria**: il giudizio di idoneità può essere formulato sulla base di considerazioni analoghe a quanto sopra riportato per la BPCO.

c) Gravità della alterazioni respiratorie

La gravità della compromissione delle prime vie aeree e della funzionalità respiratoria possono condizionare il giudizio di idoneità.

La gravità della rinite non può essere quantificata mediante test strumentali in quanto non vi sono teorici di riferimento. Fattori da considerare sono la presenza di perforazione del setto nasale, iperreattività nasale a stimoli fisici e chimici (7). I parametri che vengono suggeriti per la valutazione della gravità della rinite allergica e della rinosinusite sono, rispettivamente, il questionario derivato dalle linee guida ARIA e la scala analogico-visuale indicati nel capitolo 7 (23,24).

La gravità della compromissione funzionale respiratoria può limitare la tolleranza all'esercizio fisico. Alcuni studi hanno valutato se le prove di funzionalità respiratoria potessero predire la tolleranza all'esercizio nella malattie polmonari croniche ostruttive e restrittive. Nonostante alcuni indici ventilatori, come il VEMS e la massima ventilazione volontaria (MVV), fossero correlate con il massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$ max) l'elevata varianza preclude la possibilità di predire

accuratamente la massima performance nel broncopneumopatico con la spirometria (25-27). Per determinare il $\dot{V}O_2$ max è necessario il test da sforzo cardio-polmonare, per cui il lavoratore va indirizzato ad un centro specialistico. E' stato indicato dall'American Thoracic Society che un lavoratore può svolgere un lavoro manuale senza disagio se non supera il 40% del suo massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$ max); per brevi periodi, può essere concesso di arrivare fino al 50% di $\dot{V}O_2$ max (28). Viene comunque lasciato al medico competente la valutazione dell'importanza del deficit funzionale di base nei singoli casi, in particolare se grave o molto grave secondo la classificazione ATS/ERS del 2005, per un giudizio di idoneità che tenga conto del binomio lavoratore-ambiente con particolare riguardo ai livelli di esposizione ad aerodispersi specie in presenza di attività lavorative ad elevato dispendio energetico e/o in condizioni microclimatiche sfavorevoli.

d) Comorbidità

La presenza di comorbidità può avere un impatto sullo stato di salute del soggetto o può interferire negativamente con il trattamento della malattia. Inoltre le comorbidità amplificano la disabilità associata alla malattia respiratoria e possono condizionare il giudizio di idoneità.

Comorbidità della rinite sono le disfunzioni olfattive, la sinusite e le patologie del sonno.

Le comorbidità sono molto frequenti nella BPCO: esse includono per esempio la cardiopatia ischemica, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi e la depressione (3).

L'obesità rappresenta una comorbidità dell'asma (29). La rinite allergica e l'asma sia professionali che non professionali sono da considerare comorbidità. Il rischio di sviluppare asma professionale è più alto nell'anno successivo all'insorgenza di una rinite professionale (30). E' stato rilevato che il 45-90% dei soggetti affetti da asma professionale IgE mediato (farine, anidridi ed animali di laboratorio) presenta riniti e rino-congiuntiviti (8). Simili considerazioni valgono anche per l'asma e la rinite allergica non professionali (23).

Effettuate le valutazioni sopraindicate, il medico competente ha gli elementi per formulare il giudizio alla mansione specifica di un lavoratore esposto ad irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, affetto o meno da malattia respiratoria, considerando l'esposizione professionale, il carico di lavoro, il tipo di malattia e il grado di compromissione funzionale respiratoria, più le eventuali comorbidità.

Sommario

- ***La formulazione del giudizio di idoneità ad una specifica mansione si articola attraverso varie fasi: 1) valutazione dell'ambiente di lavoro e dell'esposizione a rischi specifici, 2) valutazione del lavoratore, 3) interazione fra i due termini del binomio, 4) formulazione del giudizio, 5) eventuale indicazione di provvedimenti.***
- ***La valutazione dell'ambiente lavorativo e dell'esposizione a rischi specifici comprende:***
 - *il potenziale nocivo di agenti irritanti o tossici per le vie aeree e i livelli espositivi*
 - *il carico di lavoro (inteso come gravosità) e le condizioni microclimatiche*
- ***La valutazione del lavoratore prevede di individuare:***
 - *eventuali fattori individuali di rischio congeniti o acquisiti,*
 - *eventuali patologie respiratorie a carico:*
 - *delle vie aeree extra-toraciche: rinite, sinusite, laringite e Vocal Cords Dysfunction (VCD)*
 - *delle vie intratoraciche e parenchima polmonare: asma, BPCO, interstiziopatie o altre cause di compromissione funzionale respiratoria*
 - *quantificazione della gravità della patologia*
 - *presenza di comorbidità*
- ***Gli elementi che il Medico Competente deve considerare per formulare il giudizio di idoneità alla mansione specifica di un lavoratore esposto ad irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, affetto o meno da malattia respiratoria, sono l'esposizione professionale, il carico di lavoro, il tipo di malattia e il grado di compromissione funzionale respiratoria, più le eventuali comorbidità***

Bibliografia

1. Siracusa A, Desrosier M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, etiology and determinants. Clin Exp Allergy 2000;30:1519-34.
2. de Meer G, Postma DS, Heederik D. Bronchial responsiveness to adenosine-5'-monophosphate and methacoline as predictors for nasal symptoms due to newly introduced allergens. A follow-up study among laboratory animal workers and bakers apprentices. Clin Exp Allergy 2003; 33:789-94.
3. www.goldcopd.it
4. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. Am Rev Respir Dis 1977;115(2):195-205.
5. Burge PS. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph 1999;vol 4 monograph 11:242-54.
6. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:2355-65.
7. Moscato G et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. Respiratory Research 2009;10:6.
8. Nicholson PJ, Cullinan A, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005;62:290-9
9. Guerra S, Sherril DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:419-25.
10. Merget R, Sculte A, Gebler A, Breistadt R, Kulzer R, Berndt ED et al. Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. Int Arch Occup Environ Health 1999;72:33-9
11. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. J Allergy Clin Immunol 2002;109:125-30.
12. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti I, Brame B, Galdi E, Niniano R et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomical outcome after diagnosis. Chest 1999;115:249-56.

13. Malo JL, Cheang-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):545-50.
14. Tarlo S et al Diagnosis and management of work-related asthma. *Chest* 2008;134:1S-41S.
15. Quirce S, gala G, Pérez-camo I, Sánchez-Fernández C, Pacheco A, Losada E. Irritant-induced asthma: clinical and functional aspects. *J Asthma* 2000;37(3):267-74.
16. Smith AM, Bernstein DI. Management of work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):551-7.
17. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
18. Menzies Dnair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006;27:1742-8.
19. Blanc PD, Eisner MD, Trupin L, Yelin EH, Katz PP, Balmes JR. The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med* 2004;61:661-7.
20. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zoch JP, Plana E, Morell F. Impact of exposure on severity of COPD. *Chest* 2008;134:1237-43.
21. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, Crawford L, Hnizdo E, Connet J, for the Lung Health Study Group. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:994-1000.
22. Torén K, Balmes J. Chronic obstructive pulmonary disease. Does occupation matter? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:951-3.
23. www.progetto-aria.it
24. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;45:1-36.
25. LoRusso J, Belman MJ, Elashoff JD, Koerner SK. Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *Chest* 1993;104:1748-54.
26. Pineda H, Haas F, Axen K, Haas A. Accuracy of pulmonary function tests in predicting exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;86:564-67.
27. Fink G, Moshe S, Goshen J, et al. Functional evaluation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: pulmonary function test versus cardiopulmonary exercise test. *J Occup Environ Med* 2002;44:54-58. ATS statment. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care* 1986;1205-9.
28. ATS statment. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care* 1986;1205-9.
29. www.ginasma.it
30. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest* 2003;123(1):283-8.

9. ASPETTI MEDICO-LEGALI

Il medico del lavoro competente che durante gli accertamenti per la sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti professionalmente a broncoirritanti e ad agenti tossici per l'apparato respiratorio evidenzi una malattia che abbia i caratteri della malattia professionale, cioè da causa unica lavorativa, o lavoro-correlata, cioè da cause multiple ma con una evidente componente lavorativa, deve effettuare:

1. Compilazione del primo certificato medico di malattia professionale per l'INAIL
2. Denuncia di malattia professionale da inviare alla ASL di appartenenza dell'azienda del lavoratore e per conoscenza all'INAIL
3. Compilazione del referto all'Autorità Giudiziaria.

Questi tre adempimenti devono essere eseguiti anche da tutti i medici che esercitano la professione sul territorio nazionale italiano, facendo parte della tipologia di certificazione che deve essere obbligatoriamente soddisfatta. Per una trattazione più completa dell'argomento, nei suoi aspetti generali, si rimanda alle Linee Guida sulla Sorveglianza Sanitaria (1) e all'articolo di Pira E. e Coll. (2).

1. PRIMO CERTIFICATO MEDICO DI MALATTIA PROFESSIONALE O LAVORO-CORRELATA (artt. 52 e 53 DPR 1124/65)

Deve essere redatto su ricettario personale del medico o sull'apposito modulo dell'INAIL (Mod.1-SSa) e deve contenere informazioni riguardanti: domicilio del lavoratore, sintomatologia accusata dal lavoratore e segni obiettivi rilevati dal medico certificatore, risultati di indagini strumentali o tossicologiche, malattia riscontrata. Sul certificato non vanno riportate informazioni che non siano strettamente necessarie alla definizione della malattia occupazionale segnalata, come indicato dal Garante della Privacy.

Il primo certificato medico INAIL non ha finalità intrinsecamente preventive, ma è destinato ad attivare l'iter assicurativo volto al riconoscimento ed all'eventuale indennizzo della malattia professionale evidenziata.

Il primo certificato di malattia professionale deve essere consegnato al lavoratore che entro 15 giorni dall'accertamento di malattia deve trasmetterlo al datore di lavoro che, a sua volta, deve inviarlo all'INAIL entro i cinque giorni dalla data di ricezione insieme alla denuncia amministrativa di malattia professionale, redatta dallo stesso datore di lavoro. Il lavoratore potrà, eventualmente, trasmettere direttamente all'INAIL il certificato. Tale procedura comporta evidentemente un ritardo nella ricezione del primo certificato (e quindi nella redazione della denuncia amministrativa) da parte del datore di lavoro, che, in tale evenienza, riceverà la documentazione dall'Istituto Assicuratore. In ogni caso, è opportuno che il medico certificatore ottenga dal lavoratore l'autorizzazione al trattamento dei dati sensibili, ai sensi della normativa sulla Privacy, e la alleggi al primo certificato, conservandone una copia.

E' opportuno che, prima di compilare il primo certificato medico di malattia professionale da broncoirritanti e agenti tossici per l'apparato respiratorio, il medico verifichi se la lavorazione cui il

lavoratore è o è stato addetto rientri tra quelle contenute nel Decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale del 9 aprile 2008 (GU n. 169 del 21 luglio 2008), che riporta l'ultimo aggiornamento delle tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura di cui agli artt. 3 e 211 del DPR 1124 e s.m.i. (Allegati n. 4 e n. 5 al DPR 1124/1965) (Tabella 1). Per queste malattie, infatti, vige la presunzione legale d'origine che è operante una volta che siano state accertate l'esistenza della patologia e l'adibizione non sporadica o occasionale alla mansione o alla lavorazione che espongono all'agente patogeno indicato in tabella, ovvero, nell'ipotesi in cui siano state genericamente indicate le lavorazioni che espongono ad un dato agente, l'esposizione lavorativa all'agente patogeno indicato in tabella. Nei casi in cui la lavorazione non sia riportata nelle tabelle, il medico certificatore compilerà ugualmente il primo certificato di malattia professionale e lo consegnerà al lavoratore, il quale lo dovrà inoltrare all'INAIL secondo le modalità sopra descritte e dovrà dimostrare l'esposizione adeguata all'agente broncoirritante o tossico per l'apparato respiratorio (onere della prova a carico del lavoratore), come previsto dalla Sentenza della Corte Costituzionale n. 179/88.

Secondo la logica tabellare, il medico certificatore dovrà anche verificare se è scaduto il periodo massimo di indennizzabilità dall'abbandono della lavorazione a rischio, che decorre dalla data di abbandono della lavorazione a rischio e non dalla data di abbandono, per ragioni anagrafiche o di altra natura, dell'attività lavorativa genericamente intesa. Anche nel caso di superamento di tale periodo, comunque, il primo certificato dovrà essere compilato poiché, ai sensi della Sentenza della Corte Costituzionale n. 206/88, è prevista comunque la possibilità di riconoscimento della malattia da parte dell'Istituto Assicuratore, purché, sempre con onere della prova a carico del lavoratore, ne venga dimostrata la dipendenza dall'attività lavorativa, ancorché svolta in epoca anteriore al periodo massimo previsto dalle tabelle (Tabella 1).

Il primo certificato medico di malattia professionale va redatto quando la diagnosi di malattia professionale sia di certezza o supportata da ragionevoli evidenze, nel senso che essa derivi da una valutazione di relazione causale accertata dal medico del lavoro competente tra l'esposizione per periodi congrui e a quantità adeguate di sostanze broncoirritanti o di agenti tossici per l'apparato respiratorio e la patologia respiratoria riscontrata. È importante ricordare che ciò che si segnala all'INAIL è un qualunque danno all'apparato respiratorio inquadrabile come malattia nosologicamente definita di tipo cronico ed irreversibile. L'indennizzo che a questo danno corrisponde viene valutato dall'INAIL prevalentemente attraverso la compromissione della funzione respiratoria.

Per quanto riguarda la modalità di indennizzo del danno respiratorio da malattia professionale da sostanze broncoirritanti o da agenti tossici per l'apparato respiratorio, esso avviene facendo riferimento all'art. 13 sul danno biologico del D. Lgs 23 febbraio 2000, n. 38 (G.U. n. 50 del 1.3.2000), che prevede un indennizzo delle menomazioni di grado pari o superiore al 6 per cento ed inferiore al 16 per cento erogato in capitale e dal 16 per cento in poi erogato in rendita, mentre le menomazioni di grado inferiore al 6 per cento sono solo segnalate e non sono indennizzate. Per la valutazione dell'entità della menomazione in funzione della percentuale di danno si fa riferimento alle tabelle dell'allegato 2 del successivo DM 12 luglio 2000 (S.O. G.U. n. 172 del 25.7.2000) (Tabella 2, 3, 4). Da notare che quello che viene classificato come insufficienza respiratoria lieve o media, è più correttamente da intendersi come un'insufficienza ventilatoria.

Secondo i criteri riportati nel DM 12 luglio 2000, una riduzione di meno del 25% rispetto ai valori di riferimento (per i parametri presi in considerazione: il VEMS per le pneumopatie ostruttive, la CVF per le pneumopatie restrittive) comporta una percentuale di danno biologico inferiore al 6% (valore minimo indennizzabile), una riduzione dal 25% al 40% comporta un danno biologico variabile

dal 6% al 15% (indennizzabile in capitale) e una riduzione superiore al 40% comporta un danno biologico uguale o superiore al 16% (indennizzabile con rendita). Nella decisione di redigere il primo certificato, comunque, il sanitario non dovrà basarsi sul grado di compromissione funzionale evidenziato, posto che abbia comunque accertato la presenza di una pneumopatia professionale clinicamente realizzata, poiché livelli di compromissione funzionale (e del conseguente danno biologico) inferiori a quelli minimi tabellari potranno comunque cumularsi con altri riconoscimenti precedenti di danno biologico e la valutazione del livello di danno biologico è comunque una responsabilità dell'Istituto Assicuratore e non del medico certificatore.

2. DENUNCIA DI MALATTIA PROFESSIONALE (art. 139 DPR 1124/65)

L'art. 139 del DPR 1124/65 prevede l'obbligo di denuncia delle malattie professionali, per ogni medico che ne riconosca l'esistenza, al Servizio di Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro (Organo di Vigilanza). Si tratta, pertanto, di un obbligo espressamente previsto, la cui omissione viene sanzionata con una ammenda.

L'ultimo aggiornamento dell'elenco delle malattie professionali per le quali è obbligatoria la denuncia è avvenuto con il DM 14 gennaio 2008 (SO GU n. 70 del 22 marzo 2008). Una copia della denuncia deve essere trasmessa dal medico all'INAIL secondo quanto disposto dall'art. 10, comma 4, del D. Lgs 38/00. In qualche provincia italiana la Direzione Provinciale del Lavoro (ex Ispettorato Provinciale del Lavoro) ritiene che copia della stessa denuncia debba essere trasmessa per competenza anche alla Direzione stessa.

La denuncia ha lo scopo di produrre un controllo ispettivo sul luogo di lavoro per la verifica delle situazioni di esposizione al fattore di rischio professionale, al fine di promuovere un miglioramento delle condizioni di lavoro ove si rivelasse necessario.

L'elenco delle malattie professionali da denunciare, riportato nel D.M. 14 gennaio 2008, prevede tre liste:

- Lista 1: origine lavorativa di elevata probabilità
- Lista 2: origine lavorativa di limitata probabilità
- Lista 3: origine lavorativa possibile.

La lista 1 e la lista 2 richiedono di inserire a fianco della malattia professionale denunciata la codifica internazionale della stessa secondo la classificazione ICD-10. Le malattie professionali riguardanti i broncoirritanti e gli agenti tossici per l'apparato respiratorio sono contenute tutte nella lista 1 (Tabella 5).

Dall'esame comparativo delle liste riportate nelle Tabelle 1 e 5 si evince la non sovrapponibilità dei due elenchi (a cui corrispondono le due diverse previsioni di segnalazione sin qui esaminate: primo certificato medico INAIL e Denuncia di malattia professionale). Questa discrepanza deriva dalla diversa logica sottesa alle due segnalazioni: il riconoscimento assicurativo di malattie epidemiologicamente "consolidate", da un lato, gli interventi preventivi nel caso di un più ampio ventaglio di malattie riconducibili al lavoro, dall'altro. È tuttavia innegabile che tale discrepanza non giova alla semplificazione ed alla standardizzazione dell'attività dei medici coinvolti e suscita un indubbio elemento di perplessità il fatto che l'attuale regime assicurativo "misto" sancito dalla già

citata Sentenza della Corte Costituzionale n. 179/88 porta ad un superamento di fatto dei contenuti della Tabella riportata nel DM 9 aprile 2008, almeno per quanto riguarda i compiti del medico che sia motivatamente pervenuto ad una diagnosi di malattia professionale.

È da sempre oggetto di dibattito il punto relativo alla obbligatorietà o meno di denuncia di malattie professionali anche solo *sospette*. Tale obbligo è stato sostenuto da più Organi di Vigilanza. L'esame della legislazione porta in verità a concludere che in nessun passo delle normative vigenti, tanto in ambito amministrativo quanto in ambito prevenzionistico e penale, viene fatto riferimento all'obbligo di segnalare casi "sospetti" di malattia professionale. L'unico riferimento alla segnalazione di un "sospetto" è nell'articolo 365 C.P. ove, come si vedrà in seguito, si richiede il referto anche solo quando vi sia la "possibilità" di un delitto correlabile alla malattia e per il quale si debba procedere d'ufficio: il sospetto sembra tuttavia da intendersi nei confronti di un'ipotesi di reato, non già della eziopatogenesi della malattia. In particolare, per quanto riguarda la denuncia all'Organo di Vigilanza, l'articolo 139 del DPR 1124/65 recita: "è obbligatoria, per ogni medico che *ne riconosca* l'esistenza, la denuncia delle malattie professionali che saranno riportate in un elenco da approvarsi". È evidente che "riconoscere l'esistenza di una malattia" non equivale a "sospettarla", bensì a completare, al meglio possibile, l'iter che dal sospetto porta alla diagnosi.

È ovvio che il primo ed elettivo impegno del medico specialista in Medicina del Lavoro dovrebbe essere il raggiungimento di una diagnosi di malattia professionale perfezionata sino al punto di comprendere sempre anche la valutazione di un elevato grado di attribuibilità. Questo iter valutativo è condizionato da una serie di fattori che comprendono la natura della malattia, gli ausili diagnostici disponibili per la valutazione della stessa, la disponibilità di informazioni relative all'esposizione al rischio specifico nelle diverse fasi del curriculum lavorativo e nei diversi periodi di calendario; tutti questi elementi sono indispensabili per associare la malattia ad una causa professionale. Nel caso delle patologie oggetto di queste Linee Guida, ed in particolare di quelle di natura cronica, tenuto conto della loro frequente natura multifattoriale, l'attribuzione causale potrà porre al medico non pochi problemi valutativi (soprattutto quando ci si trovi di fronte alla presenza di forti elementi di confondimento, il cui caso più eclatante è rappresentato dal fumo di sigaretta quando ci si confronti con broncopneumopatie croniche ostruttive). Tuttavia, quando il rischio professionale sia ragionevolmente provato, scarso rilievo assumerà la presenza di altri eventuali fattori concausali (come il già citato fumo di sigaretta) che non dovrà portare il medico ad esimersi dalla formulazione di una diagnosi di affezione professionale.

La diagnosi di malattia professionale non può prescindere da un'adeguata conoscenza delle condizioni di esposizione idonee a sostenere il quadro patologico in esame. Per gli anni più recenti questa informazione potrà verosimilmente essere desunta dal documento di valutazione dei rischi che dovrebbe contenere tutti gli elementi idonei a valutare l'esistenza e la sufficienza lesiva del momento causale. Questa informazione, centrale e ineludibile, dovrebbe divenire di crescente disponibilità con il trascorrere degli anni, a tutto beneficio dei medici che in futuro affronteranno il problema e proprio in questa prospettiva si sottolinea l'assoluta necessità che il medico competente partecipi in modo attivo e compiuto alla valutazione dei rischi; è poi certamente raccomandabile, una volta che sia possibile, la specifica e diretta conoscenza dell'ambiente di lavoro. In merito alla qualità della diagnosi, assolto il momento dell'accertamento dell'esposizione efficace, si ritengono chiare le indicazioni dei nostri ordinamenti normativi che prevedono l'effettivo riconoscimento di uno stato di malattia supportato possibilmente da elementi oggettivi che giustifichino la resa diagnostica.

Pertanto, accertata in modo inequivocabile la presenza di una “malattia”, solo il processo di valutazione dei rischi potrà definire il nesso causale fra l'esposizione all'agente e la malattia stessa: solo se il nesso causale potrà essere definito con un grado di ragionevole probabilità logica, sarà logico procedere alla denuncia di "malattia professionale" ex art. 139 del TU.

Aspetti particolarmente problematici, ovviamente, potranno insorgere quando la valutazione del rischio è impossibile (malattie conseguenti ad esposizioni pregresse, non valutabili; malattie diagnosticate da medici che non conoscono il profilo di rischio specifico, in particolare medici di base o specialisti in discipline diverse dalla Medicina del Lavoro) o quando l'iter diagnostico non può essere condotto ad un completamento esaustivo (il lavoratore si sottrae; i pertinenti accertamenti diagnostici di 2° livello non sono agevolmente disponibili). In tutti questi casi, nei quali si è costretti ad ammettere la non possibilità di pervenire ad una diagnosi perfezionata, si dovrà procedere necessariamente alla segnalazione anche del solo sospetto di malattia professionale.

3. COMPILAZIONE DEL REFERTO ALL'AUTORITÀ GIUDIZIARIA

L'obbligo di referto sussiste per il medico – in realtà per ogni esercente una professione sanitaria - che abbia prestato la propria assistenza od opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto per il quale si debba procedere d'ufficio (art. 365 C.P.). Si tratta, pertanto, di un obbligo espressamente previsto, la cui omissione viene sanzionata con una multa.

Nel caso di una malattia professionale, si può configurare una lesione personale colposa (art. 590 C.P.) grave o gravissima (art. 583 C.P.) “perseguibile d'ufficio” quando la malattia derivi da una violazione delle norme per la prevenzione degli infortuni sul lavoro o relative all'igiene del lavoro che determini uno stato morbosso per più di 40 giorni, ovvero un indebolimento permanente di un organo o di un senso. Per le malattie professionali solitamente non è l'assenza dal lavoro per più di 40 giorni (peraltro possibile nel caso di manifestazioni cliniche acute, che rientrano nel novero delle affezioni trattate in queste Linee Guida) che comporta l'emissione del referto, ma piuttosto un danno all'organo bersaglio che ne concretizzi un indebolimento permanente (lesione grave) o la perdita dell'uso (lesione personale gravissima). A proposito dell'“indebolimento permanente”, la Suprema Corte ha chiarito che “Non è necessario che si tratti di un indebolimento notevole, essendo sufficiente anche quello di entità minima, purché apprezzabile” (Sentenza Corte di Cassazione 22 maggio 1981).

Ai sensi dell'Art. 334 del Codice di Procedura Penale, il referto deve pervenire entro 48 ore ad un Ufficiale di Polizia Giudiziaria. Le Procure sottolineano l'esigenza che il referto segnali:

- il tempo, il luogo e le altre circostanze dell'intervento dell'esercente la professione sanitaria;
- le generalità complete del lavoratore ammalato o deceduto e il luogo in cui egli attualmente si trovi;
- nome e recapito dell'attuale datore di lavoro;
- anamnesi lavorativa completa, con indicazione per ciascuna azienda del periodo di occupazione e delle mansioni esercitate;
- copia dell'esame o degli esami che giustificano la diagnosi;
- la data (presumibile o dichiarata dal lavoratore ammalato) di insorgenza dei primi disturbi.

Si ricorda inoltre che, in base al terzo comma dell'art. 334 del CPP "...se più persone hanno portato la loro assistenza nella medesima occasione, sono tutte obbligate al referto, con facoltà di redigere e sottoscrivere un unico atto...".

Non esiste una “lista” delle malattie professionali per le quali vige l’obbligo del referto, che pertanto deve intendersi come dovuto per tutte le malattie riferibili alla attività lavorativa diagnosticate da un esercente una professione sanitaria.

Come si è visto, il referto è previsto per i casi “che *possono* presentare i caratteri di un delitto perseguibile d’ufficio”. Si tratta, pertanto, di situazioni in cui esista anche solo il *sospetto* che la malattia sia stata determinata da un delitto, e l’accertamento rigoroso del carattere delittuoso dell’evento costituisce compito di natura investigativa che esula certamente dalle possibilità e capacità del sanitario chiamato a refertare, al quale non viene richiesto di inoltrare il referto a fronte della certezza, ma anche solo del sospetto che un delitto sia alla base della malattia professionale diagnosticata. Ma la natura professionale della malattia non rientra nell’ambito di tale sospetto, ed è pertanto ragionevole sostenere che il sanitario debba procedere al referto solo a fronte di una diagnosi di malattia professionale fondata su un nesso causale ragionevolmente accertato, sulla base delle migliori conoscenze scientifiche.

Si è discusso se l'inoltro della segnalazione ad altre Autorità diverse dall' Autorità Giudiziaria possa essere considerato esaustivo e liberatorio dall'obbligo. A questo proposito pare utile riportare integralmente quanto sentenziato dalla Corte Suprema di Cassazione VI sezione Penale nella sentenza n° 1598 dell'11 ottobre 1995, relativa ad una segnalazione all'INAIL non accompagnata da referto: "...rilevasi che l'altra Autorità avente obbligo di riferire all'Autorità giudiziaria è anzitutto l'Autorità di polizia giudiziaria, tenuta istituzionalmente a riferire a quella, si discute peraltro se e quali altre Autorità, oltre a quella di polizia giudiziaria, possano essere valide destinatarie della denuncia agli effetti della norma in esame. Al riguardo è stata sostenuta anche la tesi che tale sarebbe ogni Autorità pubblica, stante il previsto obbligo (art. 331 CPP) di ogni pubblico ufficiale o incaricato di pubblico servizio di fare rapporto per ogni reato di cui riceva notizia nell'esercizio o a causa dei suoi compiti. Tale tesi estrema non è condivisibile, poiché cozza col rilievo che l'obbligo di denuncia è personale e specifico e, pertanto, non è escluso dalla sussistenza del contestuale obbligo a carico di altri soggetti..., né dalla circostanza che la denuncia sia stata fatta in adempimento di disposizioni perseguiti altri scopi... Perché la denuncia sia liberatoria dall'obbligo derivante dalla norma penale generale, essa deve essere diretta ad un'autorità che abbia col soggetto un rapporto in virtù del quale l'informativa ricevuta valga a farle assumere l'obbligo medesimo in via primaria ed esclusiva: è il caso delle organizzazioni di tipo gerarchico che vincolano all'informativa interna, riservando ai livelli superiori i rapporti esterni. È evidente che nel caso di specie non ricorre una ipotesi del genere, posto che l'informativa all'INAIL, effettuata in base a disposizioni aventi scopi diversi da quello perseguito dall'art. 365 CP e al di fuori di vincoli gerarchici, non poteva avere per l'imputato effetto liberatorio ai fini della norma codicistica...".

È invece da sottolineare che la denuncia inviata all'Organo di Vigilanza della ASL, struttura in cui è rappresentata la funzione di Polizia Giudiziaria, può a buon diritto essere considerata atto liberatorio rispetto all'obbligo di referto, purché ciò sia espressamente indicato nella denuncia stessa.

Tabella 1: Malattie da broncoirritanti e agenti tossici per l'apparato respiratorio riportate nelle tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura di cui agli artt. 3 e 211 del DPR 1124 e s.m.i. (Allegati n. 4 e n. 5 al DPR 1124/1965) (DM 9 aprile 2008 – GU n. 169 del 21 luglio 2008)

Malattie	ICD-10	Numero	Lavorazioni che espongono all'azione di	Periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione della lavorazione
INDUSTRIA				
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	J68.4	4 26	Cadmio, leghe e composti Acido solforico	6 anni 6 anni
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	J44	66	a) Lavorazioni di scavo e smarino nel sottosuolo b) Produzione di soda, potassa caustica, calce viva c) Insaccamento e travaso del cemento sfuso d) Estrazione, scavo e trattamento meccanico di rocce silicatiche, calcari e dolomie e) Lavorazioni dell'industria marmifera, del cemento, dei refrattari, della carta, della gomma, delle smalterie e della calce f) Lavorazioni che espongono a polveri di feldspati, di cemento, di calcari, dolomie e di altri silicati naturali ed artificiali g) Fusione artigianale e artistica del vetro h) Lavorazioni che espongono all'ammoniaca i) Lavorazioni che espongono all'acido nitrico l) Lavorazioni che espongono all'anidride solforosa m) Lavorazioni che espongono ad acidi organici, tioacidi, anidridi e loro derivati n) Lavorazioni che espongono ad ossidi di azoto o) Lavorazioni industriali che espongono all'ozono p) Saldatura elettrica, saldatura e taglio all'ossiacetilene	6 anni
Edema polmonare tardivo	J68.1	23	Fosgene	1 mese
Fibrosi polmonare da polveri di alluminio	J68.4	63	Fabbricazione degli esplosivi con fini polveri di alluminio (polveri "piro")	20 anni

Sinusopatie barotraumatiche	T70.1	80	Lavori subacquei e in camere iperbariche	3 anni
Tracheobronchite	J40	18	Bromo, composti inorganici	3 anni
		19	Cloro, composti inorganici	3 anni
		20	Iodio, composti inorganici	3 anni
		21	Fluoro, composti inorganici	3 anni
		28	Idrogeno solforato	6 mesi
Tracheobronchite	J42	43	Aldeidi e derivati	6 mesi
Ulcere e perforazioni del setto nasale	J34.8	5	Cromo, leghe e composti	3 anni
Altre malattie causate dall'esposizione ad altri fattori di rischio professionali	Da specificare	N		

AGRICOLTURA

Broncopneumopatia cronica ostruttiva	J44	12	Zolfo e anidride solforosa	6 anni
Fibrosi polmonare	J68.4	10	Paraquat	3 anni
Altre malattie causate dall'esposizione ad altri fattori di rischio professionali	Da specificare	N		

Tabella 2: Tabella delle menomazioni, di indennizzo danno biologico e dei coefficienti (DM 12 luglio 2000 – SO GU n. 172 del 25.7.2000).

Menomazione	%
333 Insufficienza respiratoria lieve, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino al 15%
334 Insufficienza respiratoria media, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino al 40%
335 Insufficienza respiratoria grave, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	Fino al 60%
336 Insufficienza respiratoria severa, secondo i parametri di cui all'all. 2 parte A	> 60%

Tabella 3: Tabella relativa alle pneumopatie ostruttive e restrittive.

Tabella relativa alle pneumopatie ostruttive (con riferimento all'indice FEV1)		Tabella relativa alle pneumopatie restrittive (con riferimento all'indice FVC)	
Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico	Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico
Insufficienza respiratoria lieve			
-25%	6%	-25%	6%
-35%	11%	-35%	11%
-40%	15%	-40%	15%
Insufficienza respiratoria media			
-45%	20 %	-45%	25%
-55%	33%	-50%	40%
-60%	40%		
Insufficienza respiratoria grave			
FEV1 ridotto a meno di 1/3 e contestuale compromissione anche degli altri indici.		FVC ridotto a meno del 50%, con contestuale compromissione degli altri indici.	
Dispnea stadio IV.	Fino al	Complicanze extrapolmonari	Fino al
Complicanze extrapolmonari in parziale compenso.	60%	in parziale compenso.	60%
Ipossiemia con riduzione della PaO2 intorno al 55% del valore normale.		Ipossiemia con PaO2 intorno al 55% del valore normale di riferimento.	
Insufficienza respiratoria severa			
FEV1 ridotto a meno del 70%, con contestuale compromissione anche degli altri indici.		FVC ridotto a meno del 1/3, con contestuale compromissione anche degli altri indici.	
Dispnea stadio V.		Dispnea stadio V.	
Complicanze extrapolmonari a seconda della gravità.	>60%	Complicanze extrapolmonari a seconda della gravità.	>60%
Ipossiemia con riduzione della PaO2 per oltre il 55% rispetto al valore normale.		Ipossiemia con PaO2 ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento.	
Ipercapnia (>50 mmHg).		Ipercapnia (>50 mmHg).	
Ossigenoterapia a permanenza.		Ossigenoterapia a permanenza.	

Tabella 4: Tabella relativa alle interstiziopatie pure.

Tabella relativa alle interstiziopatie pure (con riferimento all'indice DLCO)

Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico	Riduzione percentuale dell'indice	Percentuale di danno biologico
-----------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------

Insufficienza respiratoria lieve

-25%	6%
-35%	11%
-40%	15%

Insufficienza respiratoria media

-45%	25%
-50% con contestuale compromissione anche degli altri indici	40%

Insufficienza respiratoria grave

DLCO ridotto a meno del 50%,
con contestuale compromissione
anche degli altri indici.

Complicanze extrapolmonari in parziale compenso. Fino al 60%

Ipossiemia con PaO₂ intorno al 55% del valore normale di riferimento.

Insufficienza respiratoria severa

DLCO ridotto a meno del 1/3,
con contestuale compromissione
anche degli altri indici.

Dispnea stadio V.

Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità. >60%

Ipossiemia con PaO₂ ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento.

Ipercapnia (>50 mmHg).

Ossigenoterapia a permanenza.

In caso di **pneumopatia con deficit a tipo misto**, la valutazione sarà guidata dall'indice di ostruzione o di restrizione, indicato nelle rispettive tabelle di cui sopra, maggiormente compromesso.

Tabella 5: Malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'art. 139 del DPR 1124/65 e s.m.i. (DM 14.1.2008 – GU n. 70 del 22.3.2008).

LISTA I: Malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità

Malattie	ICD10	Agenti	Codice identificativo
Gruppo 1: Malattie da agenti chimici esclusi i tumori			
Bronchite	J42	Zinco, leghe e composti	I.1.17
		Acido solforico	I.1.26
Bronchite irritativa	J42	Selenio, leghe e composti	I.1.12
Edema polmonare tardivo	J68.1	Cloruro di carbonile o fosgene	I.1.22
Enfisema	J68.4	Cadmio, leghe e composti	I.1.04
Enfisema polmonare	J68.4	Anidride solforosa	I.1.25
Fibrosi polmonare	J68.4	Cloruro di vinile	I.1.34
RADS (Sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree)	J68.3	Acido solforico	I.1.26
Rinite	J31.0	Arsenico, leghe e composti	I.1.02
		Rame, leghe e composti	I.1.11
Rinite atrofica	J31.0	Cadmio, leghe e composti	I.1.04
Tracheobronchite	J42	Antimonio, leghe e composti	I.1.01
		Berillio, leghe e composti	I.1.03
		Osmio, leghe e composti	I.1.09
		Vanadio, leghe e composti	I.1.16
		Bromo, Cloro, Iodio	I.1.18
		Fluoro e composti inorganici	I.1.19
		Composti inorganici dell'azoto (ossidi di azoto, acido nitrico, ammoniaca)	I.1.20
		Cloruro di carbonile o fosgene	I.1.22
		Composti inorganici del fosforo	I.1.23

Anidride solforosa			I.1.25
Idrogeno solforato			I.1.28
Butadiene			I.1.30
Etere di petrolio (White spirit)			I.1.31
Derivati alogenati e/o nitrici degli idrocarburi alifatici: diclorometano, triclorometano (cloroformio), tetraclorometano (tetracloruro di carbonio), dicloroetano, tricloroetano, dibromoetano, dicloroetilene, tricloroetilene (trielina), tetracloroetilene (percloroetilene)			I.1.32
Dicloroacetilene			I.1.33
Xilene			I.1.37
Stirene			I.1.38
Terpeni(essenza di trementina, limonene, altri)			I.1.41
Fenolo, tiofenolo, naftolo e loro omologhi e derivati alogenati, nitrici, solfonici e fosforiti			I.1.42
Ammidi (dimetilformammide, dimetilacetammide, acrilamide, altri)			I.1.45
Acido cianidrico, cianuri, nitrili (acrilonitrile, altri)			I.1.46
Ozono, ozonuri e perossidi			I.1.47
Chetoni e derivati alogenati (acetone, metilbutilchetone (MBK), altri)			I.1.48
Aldeidi e derivati (formaldeide, glutaraldeide, altri)			I.1.49
Diisocianati (toluendiisocianato (TDI), difenilmetanoisocianato (MDI), esametilendiisocianato (HDI), naftalendiisocianato (NDI), altri)			I.1.50
Alcoli e derivati (alcol metilico, alcol butilico, alcol isopropilico, altri)			I.1.52
Glicoli e derivati (glicole etilenico, glicole dietilenico, metilcellosolve, cellosolve, altri)			I.1.53
Acidi organici alifatici, aromatici, tioacidi e loro derivati (acido carbammico, acido tiocarbammico, carbammati, tiocarbammati, acido formico, acido acetico, acido tricloroacetico, acido tioglicolico, altri)			I.1.55
Anidridi e derivati (anidride maleica, anidride trimellitica, anidride ftalica, altre)			I.1.56
Esteri organici e derivati (acetato di amile, acetato di butile, acetato di etile, acetato di propile, butilftalato, metacrilato di metile, altri)			I.1.58

Ulcere e perforazioni del setto nasale	J34.8	Cromo, leghe e composti	I.1.05
--	-------	-------------------------	--------

Gruppo 2: Malattie da agenti fisici esclusi i tumori

Sinusopatie barotraumatiche	T70.1	Lavori subacquei e in camere iperbariche	I.2.06
-----------------------------	-------	--	--------

Gruppo 4: Malattie dell'apparato respiratorio non comprese in altre voci esclusi i tumori

Altre broncopneumopatie da fibre tessili	J66.8	Canapa, juta, sisal	I.4.17
Bronchite cronica	J42	Fumi e gas di saldatura	I.4.15
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	J44	Cemento, calcare, gesso, calce, altre polveri	I.4.12
Rinite	J30.4	Agenti a prevalente meccanismo immuno- allergico causa di asma bronchiale: - di origine vegetale: polvere e farina di cereali; semi (soia, grano saraceno, ricino, caffè verde), polveri di legno, enzimi (papaina, pepsina, bromelina), lattice, altri	I.4.20
		- di origine animale: derivati dermici (forfora, peli, piume), liquidi biologici (sangue ed urine) ed escrementi, acari (delle derrate, del pollame), enzimi (pancreatina, subtilisina, tripsina), altri	I.4.21
		- miceti: alternaria, aspergilli, penicilli, altri	I.4.22
Tracheobronchite	J42	Fibre artificiali (MMF): - Fibre minerali (lana di roccia e lana di scoria)	I.4.18
		- Fibre vetrose	I.4.19

Sommario

- *La diagnosi di malattia professionale o lavoro-correlata da broncoirritanti o da agenti tossici per l'apparato respiratorio richiede al medico del lavoro competente lo svolgimento di tre adempimenti medico-legali obbligatori.*
- *Il primo consiste nella redazione del primo certificato della malattia da lavoro accertata, da trasmettere all'INAIL, cui unicamente spetta il riconoscimento dell'origine occupazionale della patologia. Esso va emesso quando la diagnosi di malattia riscontrata sia di certezza. Per le malattie tabellate, per le quali vige la tutela privilegiata, l'ultimo aggiornamento delle tabelle è avvenuto con il DM 9 aprile 2008. Da queste sono state estrapolate e sistemate in tabelle, allegate al capitolo, le malattie da broncoirritanti o da agenti tossici con le modalità di valutazione del danno funzionale ventilatorio per i diversi tipi di deficit. Per le malattie non tabellate è richiamata la circostanza che l'onere della prova dell'esposizione a broncoirritanti o agenti tossici per l'apparato respiratorio spetta al lavoratore.*
- *Il secondo adempimento riguarda la denuncia della malattia professionale che il medico deve inoltrare allo SPESAL dell'ASL, per avviare un controllo delle condizioni di lavoro e dell'applicazione della normativa di prevenzione e sicurezza specifica, e per conoscenza anche all'INAIL. L'ultimo aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali il medico deve compilare la denuncia è riportato nel DM 14 gennaio 2008. In questo DM sono previste tre liste in cui l'origine lavorativa della malattia riscontrata è rispettivamente di elevata probabilità, limitata probabilità, possibile. Le malattie da agenti broncoirritanti o da agenti tossici per l'apparato respiratorio sono tutte contenute nella lista I di elevata probabilità e nel capitolo queste sono riportate in una tabella annessa.*
- *Il terzo adempimento è il referto all'Autorità Giudiziaria. Esso va compilato in presenza di certezza del rapporto di causalità tra esposizione ad agenti broncoirritanti o tossici per l'apparato respiratorio e malattia riscontrata. Per le malattie da lavoro l'obbligo del referto scaturisce dal presupposto che la malattia da lavoro comporti una alterazione anotomo-fisiologica rilevabile e quindi un danno biologico quantificabile da inosservanza delle misure preventive previste nella normativa specifica.*

Bibliografia

1. Soleo L. e Coll. Linee guida per la sorveglianza sanitaria. In: P. Apostoli, M. Imbriani, L. Soleo, G. Abbritti, L. Ambrosi (Eds): Linee guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro. Pavia, Tipografia PIME Editrice, 2004: 11.
2. Pira E., Romano C., Giachino G.M. Le denunce di malattia professionale fra codici, leggi e buona prassi. G Ital Med Lav Erg 2005; 27: 3, Suppl, 71-77.

10. MISURE DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

L'impiego di mezzi di protezione individuale – non solo per le vie respiratorie – impone la conoscenza dettagliata della normativa di riferimento, recentemente aggiornatasi con il D.Lgs. 81/08 modificato, che ha abrogato, oltre agli “storici” DPR 547/55 e 303/56, il D.Lgs. 626/94.

L'argomento è inserito al Titolo III del suddetto Decreto 81/08 modificato, al Capo II (“Uso dei Dispositivi di Protezione Individuale”), dall'articolo 74 al 79, di seguito brevemente riassunti per richiamare quanto di interesse nel presente testo.

All'articolo 74 (“Definizioni”) Dispositivo di Protezione Individuale, spesso citato e meglio conosciuto in ambito lavorativo con l'acronimo DPI, è “qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo”.

È importante sottolineare quanto riportato al comma 2, cioè che “Non costituiscono DPI (*omissis*) “i materiali sportivi quando utilizzati a fini specificamente sportivi e non per attività lavorative”. Occorre tenere conto, ad esempio, di eventuali utilizzi impropri – seppure temporanei, in mancanza di alternative e per magari guadagnare tempo - di attrezzature per attività subacquee (maschere e/o bombole per sommozzatori, etc.)

Parimenti, nel caso specifico della protezione delle vie respiratorie, all'articolo 75 (“Obbligo di uso”) è ben specificato che “I DPI devono essere impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro”. Tale disposto indica chiaramente la necessità di una approfondita valutazione dei rischi preventiva, finalizzata ad accertare la possibilità di evitare l'adozione dei DPI, da considerarsi quindi come ultima risorsa non potendo altrimenti esporre un lavoratore ad un rischio.

Nello specifico, l'uso dei DPI, in particolare di quelli atti a proteggere il lavoratore da irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, deve essere previsto e consigliato per tutte quelle attività che espongono (o possono esporre) l'operatore a polveri, vapori o gas per tempi limitati, nel corso di operazioni saltuarie in cui è previsto un intervento manutentivo ordinario o straordinario, nello sversamento, scarico, travaso, etc. di preparati o sostanze ovvero nell'affrontare situazioni particolari in cui è norma indispensabile la cautela e la messa in atto dei possibili strumenti della prevenzione.

Nei punti successivi verranno esaminate in modo dettagliato le responsabilità e i compiti di ciascuna figura nella selezione, uso e gestione dei DPI, ma è altrettanto necessario proporre e diffondere una cultura della sicurezza che porti il singolo dipendente, oltre ad accrescere le proprie competenze professionali, a sviluppare una capacità critica e qualificata per essere in grado di ottemperare al meglio e con il massimo scrupolo alle indicazioni che riceve. Parimenti dovrà essere in grado di affrontare anche in autonomia le situazioni impreviste con una valutazione competente che gli consenta di utilizzare in modo appropriato strumenti base della prevenzione quali l'organizzazione e i dispositivi di protezione individuali.

L'articolo 76 rimanda, per i requisiti dei DPI, al D.Lgs. 475/92 e sue successive modifiche ed integrazioni; tale decreto contiene dettagli sulla produzione e successiva certificazione dei DPI. Vi sono

altri Decreti di recepimento di norme tecniche (es. norme UNI) in argomento a garanzia della qualità dei DPI immessi sul mercato (es. D.M. 2 Maggio 2001 "Criteri per l'individuazione e l'uso dei Dispositivi di Protezione Individuale").

Lo stesso articolo 76 illustra come i DPI debbano essere adeguati ai rischi da prevenire, senza comportare di per sé un rischio maggiore, essere adeguati alle condizioni esistenti sul luogo di lavoro, tenere conto delle esigenze ergonomiche o di salute del lavoratore e poter essere adattati all'utilizzatore secondo le sue necessità. In caso di rischi multipli che richiedono l'uso simultaneo di più DPI, questi devono essere tra loro compatibili e tali da mantenere, anche nell'uso simultaneo, la propria efficacia nei confronti del rischio e dei rischi corrispondenti.

Ciò diviene di primaria importanza nel caso dei DPI a protezione delle vie respiratorie: il comfort del dispositivo va rapportato alla garanzia di una adeguata efficienza filtrante. Parimenti è da valutarsi con attenzione la compatibilità nell'uso simultaneo di più DPI, nel caso specifico, quando si ricorre alla protezione delle vie respiratorie, è probabile una presenza tale di inquinanti da richiedere sicuramente altri mezzi protettivi.

È evidente che il DPI di protezione delle vie respiratorie è una delle tipologie protettive più complesse. A tale scopo diviene ancor più importante il percorso procedurale per la loro gestione, previsto nell'articolo 77 ("Obblighi del datore di lavoro") che, ai fini della scelta dei DPI, oltre alla predetta valutazione dei rischi (che non possono essere evitati con altri mezzi), deve:

- individuare le caratteristiche dei DPI, necessarie affinché questi siano adeguati ai rischi presenti e valutati, tenendo conto delle eventuali ulteriori fonti di rischio rappresentate dagli stessi DPI
- valutare, sulla base delle informazioni e delle norme d'uso fornite dal fabbricante a corredo dei DPI, le caratteristiche dei DPI disponibili sul mercato
- aggiornare la scelta ogni qualvolta intervenga una variazione significativa negli elementi di valutazione (es. nel ciclo produttivo).

Lo stesso datore di lavoro, deve individuare le condizioni di utilizzo del DPI, specie per quanto riguarda la durata dell'uso (es. durata dei filtri delle maschere), in funzione:

- dell'entità del rischio
- della frequenza dell'esposizione al rischio
- delle caratteristiche del posto di lavoro di ciascun lavoratore e
- delle prestazioni del DPI

quindi fornire ai lavoratori DPI conformi ai requisiti previsti.

In tutta l'attività valutativa descritta si delinea quindi, soprattutto nel caso specifico considerato, la necessità di collaborazione del Servizio Prevenzione e Protezione e del Medico Competente.

Il Datore di Lavoro deve provvedere anche alla manutenzione dei DPI e al loro utilizzo conforme: per questo, sempre coadiuvato dagli "attori" della prevenzione di cui sopra, fornirà istruzioni comprensibili per i lavoratori in materia (formazione ed informazione):

- informando preliminarmente il lavoratore dei rischi dai quali il DPI lo protegge

- rendendo disponibili nell'azienda ovvero unità produttiva informazioni adeguate su ogni DPI
- stabilendo opportune procedure aziendali per la riconsegna e il deposito dei DPI al termine dell'utilizzo.

È ribadito nello stesso articolo 77 che, in ogni caso, l'addestramento è indispensabile:

- per ogni DPI che, ai sensi del D.Lgs. 475/92 appartenga alla “terza categoria”

Appartengono alla “terza categoria” i cosiddetti DPI di progettazione complessa destinati “a salvaguardare da rischi di morte o di lesioni gravi e di carattere permanente”. Nel progetto deve presupporre che la persona che usa il DPI non abbia la possibilità di percepire tempestivamente il verificarsi istantaneo di effetti lesivi. Rientrano nella terza categoria, tra gli altri, gli “apparecchi di protezione respiratoria filtranti contro gli aerosol solidi, liquidi o contro i gas irritanti, pericolosi, tossici o radiotossici” nonché gli “apparecchi di protezione isolanti”.

Sono previsti dal D.Lgs. 81/08, in materia di DPI, anche obblighi a carico dei lavoratori:

- sottoporsi al programma di formazione e addestramento organizzato dal datore di lavoro e utilizzare i DPI conformemente all'informazione e alla formazione ricevute e all'addestramento eventualmente organizzato ed espletato
- provvedere alla cura dei DPI messi a loro disposizione senza apportare modifiche di propria iniziativa.
- segnalare immediatamente al datore di lavoro o al dirigente o al preposto qualsiasi difetto o inconveniente da essi rilevato nei DPI messi a loro disposizione.

Selezione dei Dispositivi di Protezione Individuale delle vie respiratorie

I mezzi di protezione delle vie di respirazione sono utili sia ad evitare l'inalazione di sostanze nocive (gas, vapori, fumi, nebbie, polveri, fibre) presenti nell'ambiente, sia a fornire ossigeno in quantità sufficiente alla respirazione - in condizioni normali o sotto sforzo - quando esso sia presente in concentrazione insufficiente.

Nel procedere alla scelta del DPI da adottare si tenga conto che tutti i dispositivi devono essere certificati secondo il D.Lgs. 475/92, cioè provvisti di marcatura CE. Tale marcatura certifica la conformità del prodotto alle specifiche norme europee EN.

Nel caso della protezione respiratoria le principali norme EN di riferimento sono:

- EN 132 - Apparecchi di protezione delle vie respiratorie - Definizioni dei termini e dei pittogrammi
- EN 133 - Apparecchi di protezione delle vie respiratorie - Classificazione
- EN 134 - Apparecchi di protezione delle vie respiratorie - Nomenclatura dei componenti
- EN 135 - Apparecchi di protezione delle vie respiratorie - Lista dei termini equivalenti
- EN 136 - Apparecchi di protezione delle vie respiratorie - Maschere intere - Requisiti, prove, marcatura
- EN 140 - Semimaschere, quarti di maschera
- EN 141 - Filtri antigas e combinati

- EN 143 - Filtri antipolvere
- EN 149 - Facciali filtranti antipolvere
- EN 405 - Semimaschere filtranti

La piena rispondenza a tali norme deve essere opportunamente evidenziata sia sulle confezioni che sulla documentazione che accompagna i dispositivi.

Tra le normative tecniche utili allo scopo, nel caso specifico trattato, si ritiene opportuno citare anche la UNI EN 529 “Dispositivi di protezione delle vie respiratorie - raccomandazioni per la selezione, l'uso, la cura e la manutenzione - Documento guida”.

La norma europea UNI EN 133 suddivide i respiratori in due classi:

- respiratori a filtro: dipendenti dall'atmosfera ambiente
- respiratori isolanti: indipendenti dall'atmosfera ambiente

L'uso di respiratori isolanti è opportuno nei seguenti casi:

- percentuale di ossigeno nell'aria è inferiore al 18%
- concentrazione del contaminante nell'aria che supera i limiti di esposizione consentiti dai respiratori a filtro
- gas o vapori da cui si vuol proteggere con soglia olfattiva superiore al TLV.

Una volta individuata la natura dei contaminanti (“valutazione del rischio”), occorre misurarne le concentrazioni (“monitoraggio ambientale”) per opportune comparazioni con i valori limite di esposizione consentiti per gli ambienti di lavoro.

Nell'ambito del presente lavoro si riportano di seguito alcune informazioni sui respiratori a filtro, rimandando ad altra trattazione più specifica per i respiratori isolanti.

FILTRI ANTIPOLVERE

- facciali filtranti antipolvere
- maschere (semimaschera o pieno facciale) con filtri idonei per la protezione da:
 - polveri e fibre: particelle solide generate da frantumazione di materiali solidi
 - fumi: particelle molto fini che si formano quando si fonde o vaporizza un metallo che poi si raffredda velocemente
 - nebbie: minuscole goccioline liquide, a base acquosa o base organica.

Il loro materiale filtrante è costituito da “tessuto non tessuto” in fibra polipropilenica caricata elettrostaticamente. Le particelle vengono trattenute dal filtro mediante una doppia azione meccanica ed elettrostatica. Sono suddivisi in 3 classi di protezione ad efficienza filtrante totale crescente:

- FF P1 (facciale filtrante antipolvere di classe 1 - filtro di classe 1)
- FF P2 (facciale filtrante antipolvere di classe 2 – filtro di classe 2)
- FF P3 (facciale filtrante antipolvere di classe 3 – filtro di classe 3)

L'aumento di efficienza filtrante è ottenuto aumentando la quantità di materiale filtrante costituente il dispositivo, con il conseguente aumento della resistenza respiratoria. Occorre quindi, nel caso specifico, tenere conto dell'affaticamento dell'operatore, della diminuzione del comfort e della necessità di evitare di sovradimensionare la protezione.

Le indicazioni S ed SL riportate su alcuni dispositivi indicano l' idoneità per la protezione da aerosol solidi e nebbie base acquosa (classe S) e da nebbie base organica (classe SL)

I valori di efficienza filtrante totale minima richiesti dalle norme sono i seguenti:

- FF P1 -> 78%
- FF P2 -> 92%
- FF P3 -> 98%

Nella scelta dei filtri si fa riferimento oltre all' efficienza filtrante, anche al fattore di protezione operativa (FPO), come definito dalla già citata norma UNI 529.

In linea generale, se è nota la concentrazione del contaminante, si confronta tale concentrazione con il TLV e si seleziona quindi il dispositivo tramite il fattore di protezione nominale.

Ad esempio: in presenza di polveri di alluminio (TLV = 10 mg/mc) in concentrazione pari a 20 mg/mc, mi occorre un dispositivo che abbia un fattore di protezione superiore a 2: è sufficiente quindi un facciale filtrante di classe FF P1 o una semimaschera con filtri P1 (fattore di protezione 4).

Viceversa, se la concentrazione del contaminante non è nota, occorre fare riferimento alla tossicità dell' elemento, secondo lo schema seguente:

- FF P1 per contaminanti con TLV = 10 mg/mc
- FF P2 per contaminanti con TLV > 0.1 mg/mc
- FF P3 per contaminanti con TLV < 0.1 mg/mc

Quanto sopra esposto è utilizzabile per stabilire il livello **minimo** di protezione che deve essere utilizzato. Come già detto in premessa è preferibile una accurata valutazione del rischio quindi la misura della concentrazione di contaminante.

Non essendo possibile stabilire a priori una durata dei dispositivi descritti, è opportuno prevedere la sostituzione dei filtri antipolvere quando si avverte un aumento sensibile della resistenza respiratoria.

Occorre inoltre tener conto della perdita di tenuta nel tempo e della necessità, in ogni caso, di procedere alla sostituzione del facciale dopo ogni turno di lavoro. Solo in particolari casi, sempre da valutarsi nel contesto specifico, avendo in dotazione facciali muniti di bordo di tenuta, la sostituzione può essere prevista al massimo dopo tre turni lavorativi.

FILTRI ANTIGAS

Sono idonei per la protezione da:

- gas: sostanze in fase gassosa a pressione e temperatura ambiente. Possono essere inodori ed incolori e diffondersi molto velocemente anche a grande distanza
- vapori: sono la forma gassosa di sostanze che si trovano allo stato liquido a temperatura ambiente.

Le tipologie di filtri antigas, definite nella norma UNI EN 141, sono le seguenti:

TIPOLOGIA	PROTEZIONE	COLORE identificativo
A	Gas e vapori organici con punto di ebollizione > 65° C	MARRONE
B	Gas e vapori inorganici (escluso CO)	GRIGIO
E	Gas e vapori acidi – anidride solforosa	GIALLO
K	Ammoniaca e suoi derivati organici	VERDE
NO - P3	Ossidi di azoto (es. NO, NO ₂ , NO _x)	BLU / BIANCO
Hg – P3	Mercurio	ROSSO / BIANCO

Sono realizzati con carbone attivo trattato, in grado di trattenere specifiche famiglie di composti chimici per assorbimento fisico o chimico: i filtri di tipo A contengono carbone attivo in grado di assorbire fisicamente i vapori organici non bassobollenti, mentre nei filtri B, E, K il carbone attivo è impregnato con sostanze in grado di reagire chimicamente con i contaminanti.

Particolare attenzione è dovuta nella selezione del filtro: ognuno di essi è infatti idoneo per la protezione da una sola determinata classe di sostanze. In presenza di più sostanze è necessario utilizzare filtri combinati.

Nella selezione del tipo di dispositivo (semimaschera o maschera intera / “pieno facciale”) occorre conoscere la concentrazione ambientale del gas/vapore:

- per concentrazioni < 10 x TLV -> semimaschera
- per concentrazioni > 10 x TLV -> pieno facciale

Quindi per la scelta della classe del filtro:

- fino a 1000 ppm -> classe 1
- fino a 5000 ppm -> classe 2
- fino a 10000 ppm -> classe 3

La durata dei filtri dipende da diversi fattori: natura e concentrazione del contaminante, umidità, temperatura e flusso respiratorio; quindi, parimenti ai respiratori antipolvere non è possibile stabilire a priori una durata teorica del filtro.

Il filtro va sicuramente sostituito quando l'utilizzatore avverte l'odore o il sapore della sostanza: ciò è conseguente alla saturazione del carbone attivo che ha quindi esaurito la sua capacità di assorbimento.

Si tenga conto che affinché l'utilizzatore possa avvertire l'esaurimento del filtro prima di inalare quantità a rischio della sostanza pericolosa dalla quale si sta proteggendo, i respiratori a filtro vanno utilizzati per sostanze con soglia olfattiva inferiore al TLV.

Sommario

• *L'argomento dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) è inserito al Titolo III del D.Lgs. 81/08 modificato, al Capo II. All'articolo 75 ("Obbligo di uso") è specificato che "I DPI devono essere impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro".*

• *L'uso dei DPI atti a proteggere il lavoratore da irritanti e tossici per l'apparato respiratorio, deve essere previsto e consigliato per tutte quelle attività che espongono (o possono esporre) l'operatore a polveri, vapori o gas per tempi limitati, nel corso di operazioni saltuarie in cui è previsto un intervento manutentivo ordinario o straordinario, nello sversamento, scarico, travaso, etc. di preparati o sostanze ovvero nell'affrontare situazioni particolari in cui è norma indispensabile la cautela e la messa in atto dei possibili strumenti della prevenzione.*

• *Selezione dei Dispositivi di Protezione Individuale delle vie respiratorie*

La norma europea UNI EN 133 suddivide i respiratori in due classi:

- *respiratori a filtro: dipendenti dall'atmosfera ambiente*
- *respiratori isolanti: indipendenti dall'atmosfera ambiente*

• *Filtri antipolvere*

- *facciali filtranti antipolvere*
- *maschere (semimaschera o pieno facciale) con filtri idonei per la protezione da:*
 - *polveri e fibre: particelle solide generate da frantumazione di materiali solidi*
 - *fumi: particelle molto fini che si formano quando si fonde o vaporizza un metallo che poi si raffredda velocemente*
 - *nebbie: minuscole goccioline liquide, a base acquosa o base organica.*

• *Filtri antigas*

Sono idonei per la protezione da:

- *gas: sostanze in fase gassosa a pressione e temperatura ambiente. Possono essere inodori ed incolori e diffondersi molto velocemente anche a grande distanza*
- *vapori: sono la forma gassosa di sostanze che si trovano allo stato liquido a temperatura ambiente.*

• *L'uso di respiratori isolanti è opportuno nei seguenti casi:*

- *percentuale di ossigeno nell'aria è inferiore al 18%*
- *concentrazione del contaminante nell'aria che supera i limiti di esposizione consentiti dai respiratori a filtro*
- *gas o vapori da cui si vuol proteggere con soglia olfattiva superiore al TLV.*

11. INFORMAZIONE, FORMAZIONE E PROMOZIONE SALUTE

Prevenzione delle malattie fumo-correlate

L'identificazione, la riduzione ed il controllo dei fattori di rischio sono elementi importanti per la prevenzione ed il trattamento di ogni malattia. Nel caso della BPCO, tali fattori includono il fumo di tabacco, le esposizioni professionali, l'inquinamento outdoor ed indoor.

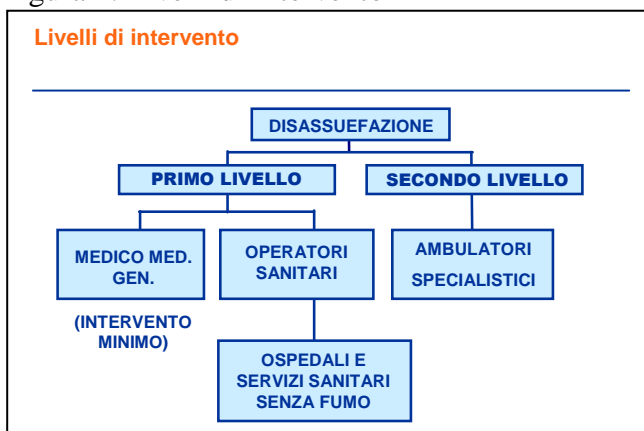
Un insieme di iniziative mirate al controllo del fumo di tabacco si sono dimostrate praticabili e vantaggiose per la salute respiratoria, come: a) programmi di intervento a livello scolastico; b) campagne sui mass media; c) interventi a livello di comunità: incremento del prezzo delle sigarette e contrasto al contrabbando, istituzione del divieto del fumo in tutti i locali pubblici, restrizione della vendita di tabacco a certe fasce di età, costituzione di Centri per la terapia del tabagismo (1).

Nel 1996 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) con l'implementazione dell'International Framework Convention Tobacco Control ha comportato lo sviluppo di una rete internazionale per il controllo del fumo ed un incoraggiamento degli Stati Membri a muoversi verso politiche globali per il controllo del fumo. Maggiori informazioni sul programma OMS sono disponibili all'indirizzo <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/ftct/en/index.html>

Una gran parte del tempo del medico è assorbita dalle cure di pazienti con patologie indotte dal fumo e la cessazione rappresenta la strategia più efficace per ridurre la mortalità associata a queste malattie (2). La cessazione dell'abitudine tabagica è la singola misura più efficace ed economicamente vantaggiosa per la maggior parte delle persone per ridurre il rischio di BPCO e prevenire o ritardare lo sviluppo della limitazione al flusso aereo o ridurre la sua progressione (Evidenza A, Linee Guida GOLD 2009) (3,4).

In base a queste risultanze a tutti i fumatori, sia quelli a rischio di BPCO sia quelli che hanno già la malattia, dovrebbero essere proposti programmi di cessazione dall'abitudine tabagica più intensi possibile. Una strategia di successo per la cessazione del fumo richiede un approccio sfaccettato, che comprenda norme pubbliche, programmi di divulgazione dell'informazione ed educazione sanitaria attraverso i media e le scuole. Comunque gli operatori sanitari, inclusi i medici, gli infermieri, i dentisti, i farmacisti sono figure chiave per la trasmissione dei messaggi finalizzati alla cessazione del fumo e per la messa in opera degli interventi necessari (figura 1).

Figura 1: Livelli di Intervento



Linee guida del Public Health Service, intitolate “Trattare l’uso del tabagismo e la dipendenza: Linee guida pratiche per il clinico”, raccomandano un programma d’intervento in cinque parti (5). In tali linee guida viene enfatizzato il concetto che la dipendenza da tabacco è una malattia cronica e si esortano i medici a riconoscere che la ricaduta è frequente e riflette la natura cronica della dipendenza e dell’assuefazione, e non il fallimento loro e dei pazienti. Esistono differenti livelli di intensità di trattamento: per il fumatore “senza malattia conclamata” l’intervento minimo di **I livello** è spesso efficace e può essere attuato dal medico di medicina generale o anche da altre figure professionali; per il fumatore già affetto da patologia fumo-correlata vi è necessità di assistenza di **II livello** in ambulatorio specialistico.

L’intervento minimo di I livello, ovvero un breve counseling (3 minuti) per spingere un fumatore a smettere determina tassi di sospensione del 5-10% (6). È stata verificata una relazione dose-risposta molto forte fra l’intensità del counseling e la cessazione dell’abitudine tabagica, arrivando a tassi di cessazione del 10.9% a 6 mesi (7) e persino al 20-30% con interventi più complessi (trial clinici comprendenti addestramento pratico, strategie di problem solving, sostegno psicosociale) (8).

L’intervento standardizzato basato sulle **5 A** raccomandato dalle linee guida GOLD 2009 (3) è reperibile nel sito dell’Istituto Superiore di Sanità (9):

1. **Ask (chiedere):** Identificare sistematicamente ad ogni visita tutti i fumatori.
Implementare un sistema che garantisca che, per tutti i soggetti in tutte le visite, la condizione di fumatore sia indagata e documentata.
2. **Advise (informare):** Invitare con insistenza tutti i fumatori a smettere.
In un modo chiaro, deciso e personalizzato, invitare con insistenza tutti i fumatori a smettere.
3. **Assess (valutare):** Valutare la volontà di fare un tentativo di smettere.
Domandare ad ogni fumatore se ha la volontà al momento di fare un tentativo di smettere di fumare (ad esempio entro i 30 giorni successivi)
4. **Assist (assistere):** Aiutare nel tentativo di smettere.
Assistere il paziente con un programma di cessazione: fornire consigli pratici, supporto sociale all’interno del programma di trattamento; aiutare il paziente ad ottenere supporto sociale al di fuori del programma di trattamento; prescrivere una terapia farmacologica validata se appropriata; fornire materiale supplementare.
5. **Arrange (organizzare):** Pianificare il follow-up mediante incontri, o anche telefonicamente, per prevenire le ricadute.

Se questo non fosse sufficiente, dovrà seguire la proposta di un centro antifumo, soprattutto se il paziente è già affetto da una malattia fumo-correlata.

In base a quanto riportato nelle linee guida GOLD 2009 sono disponibili diverse terapie farmacologiche efficaci (Evidenza A) ed almeno una di queste dovrebbe essere somministrata in aggiunta ai consigli pratici se necessario ed in assenza di controindicazioni.

Sono considerati di prima scelta i seguenti farmaci: terapia sostitutiva nicotinic e bupropione a lento rilascio (livello di evidenza A). Fra i nuovi farmaci, la vareniclina potrebbe avere un effetto terapeutico aggiuntivo rispetto alle terapie farmacologiche attualmente disponibili nel promuovere la cessazione dell’abitudine al fumo. Una recente metanalisi ha evidenziato che la vareniclina aumenta la probabilità di smettere di fumare di circa tre volte rispetto al placebo (astinenza continua a 12 mesi OR 3.22 (CI 95% 2.43-4.27)) (10).

Sommario

- *La cessazione dell'abitudine tabagica è la singola misura più efficace ed economicamente vantaggiosa per la maggior parte delle persone per ridurre il rischio di BPCO e prevenire o ritardare lo sviluppo della limitazione al flusso aereo o ridurre la sua progressione.*
- *A tutti i fumatori dovrebbero essere proposti programmi di cessazione dall'abitudine tabagica.*
- *L'intervento standardizzato per promuovere la cessazione dell'abitudine tabagica, basato sulle "5 A", è reperibile nel sito dell'Istituto Superiore di Sanità.*

Bibliografia

1. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZH, Barnes M, Fardon TC, McFarlane L, Magee GJ, Lipworth BJ. Respiratory Symptoms, Pulmonary Function, and Markers of Inflammation Among Bar Workers Before and After a Legislative Ban on Smoking in Public Places. *JAMA* 2006;296:1742-48.
2. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847-52.
3. www.goldcopd.it
4. Anthonisen NR et al. Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-1505.
5. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: A US Public Health Service Report The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives *JAMA*. 2000;283:3244-54.
6. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. Sick of Smoking: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
7. Katz DA, Muehlebruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):594-603.
8. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of Successful Smoking Cessation Interventions in Medical Practice: A Meta-analysis of 39 Controlled Trials *JAMA* 1988;259(19):2882-2889.

11. PROSPETTIVE DI RICERCA

Monitoraggio biologico degli esposti ad irritanti e tossici inalatori

Tradizionalmente il monitoraggio biologico viene eseguito su matrici definite sistemiche, quali sangue ed urina. Queste matrici biologiche sono, quindi, rappresentative della esposizione, effetto e suscettibilità presenti a livello sistemico e non necessariamente riflettono gli eventi patogenetici che si verificano a livello respiratorio. Questo è soprattutto vero per quelle sostanze che, a causa della loro forte reattività o bassa solubilità, agiscono principalmente a livello della sede di impatto, in questo caso l'apparato respiratorio. La quantificazione della dose al bersaglio e degli effetti precoci polmonari potrebbe consentire di avere informazioni aggiuntive rispetto al tradizionale approccio sistemico del monitoraggio biologico, in cui non viene stimata né la frazione trattenuta a livello polmonare, verosimilmente implicata nella patologie infiammatoria e degenerativa polmonare, né la presenza di indicatori biologici specifici di danno polmonare.

Le metodiche tradizionalmente impiegate per il campionamento biologico selettivo polmonare sono rappresentate dalla broncoscopia (con relativo aspirato bronchiale, lavaggio bronco alveolare e biopsia transbronchiale) e delle biopsie toracoscopiche o chirurgiche. Questi approcci, nonostante rappresentino il gold standard di riferimento per lo studio dei processi infiammatori polmonari, a causa della loro invasività non sono adeguate ad un utilizzo routinario nella clinica e nella ricerca, nonché in protocolli di prevenzione sanitaria.

Vi è un'emergente evidenza che l'espettorato indotto possa rappresentare un utile strumento per quantificare l'esposizione ambientale a particolato carbonaceo, muffe e pollini; questa metodica è stata, a tale proposito, utilizzata per la quantificazione di polveri nell'espettorato indotto di vigili del fuoco intervenuti in seguito al crollo delle torri gemelle nella città di New York (1). La ricerca di polveri o fibre nelle cellule dell'espettorato indotto potrebbe quindi essere utilizzata per valutarne la presenza in caso di esposizioni a rischio o per valutare l'efficacia dei dispositivi di prevenzione individuale.

L'analisi dell'aria esalata è un'altra metodica che ha fornito risultati interessanti nell'identificazione di nuovi indicatori di processi patofisiologici e infiammatori polmonari, sia utilizzando l'aria esalata in fase di vapore che condensandola a basse temperature, ottenendo il condensato dell'aria esalata (CAE) (2). Tale analisi ha il vantaggio che la raccolta dell'aria esalata in entrambe le fasi (vapore-liquido) è facile da fare, non è invasiva, soprattutto per soggetti con malattie polmonari, e permette la raccolta di campioni ripetuti nel tempo. L'aria esalata è stata per lungo tempo utilizzata per la valutazione delle concentrazioni di composti organici volatili in soggetti esposti ad inquinanti ambientali (3), mentre il CAE è un fluido ancora relativamente poco studiato in campo ambientale ed occupazionale. Poiché le sostanze tossiche inalabili possono agire a livello locale sui polmoni, il CAE, che contiene molecole derivanti dalle vie aeree, può essere estremamente utile per caratterizzare la dose al bersaglio a livello polmonare, oltre che relazionare le concentrazioni di biomarcatori di esposizione locale e diversi biomarcatori di effetto (4). Per le sue caratteristiche e per il basso effetto-matrice, il CAE è il fluido ideale per la misurazione di elementi in tracce, in particolare degli elementi di transizione. Per questo motivo, il CAE può essere utile nella valutazione dei livelli di metalli pneumotossici ed essenziali a livello dell'organo bersaglio (4).

Utilità di indicatori di infiammazione delle vie aeree non invasivi nella sorveglianza sanitaria

Gli accertamenti eseguiti dal medico competente durante la sorveglianza sanitaria in lavoratori a rischio per patologie respiratorie occupazionali costituiscono una occasione straordinaria sia per la raccolta di informazioni sullo stato di salute del lavoratore esposto, sia perchè questi accertamenti rappresentano spesso l'unico momento in cui il lavoratore può ricevere una valutazione clinica. Infatti, la maggior parte delle patologie respiratorie occupazionali hanno uno sviluppo lento ed asintomatico, tale per cui il lavoratore non sente il bisogno di rivolgersi ad un medico. I test funzionali respiratori rappresentano il principale strumento diagnostico oggettivo utilizzato per valutare lavoratori esposti ad inquinanti aerodispersi durante la sorveglianza sanitaria. La spirometria, tuttavia, oltre a richiedere una collaborazione del soggetto ed una adeguata preparazione di chi la esegue, è un test che spesso non è sufficientemente sensibile, in quanto può rilevare alterazioni tardive e non più reversibili. Alla base della prevenzione secondaria è, invece, il riscontro di alterazioni d'organo o funzionali ancora in una fase precoce, tali da poter essere trattate con adeguate misure di profilassi ambientale (bonifica) e personale (dispositivi di protezione individuale, cambio di mansione). Inoltre, la valutazione spirometrica non è necessariamente indicativa della patobiologia polmonare, ad esempio perchè non è in grado di distinguere un eventuale danno indotto da esposizione a fumo di sigaretta o da inquinanti occupazionali.

Negli ultimi anni sono state introdotte con successo alcune metodiche di indagine meno invasive tra cui l'analisi dell'espettorato indotto e la misura dell'ossido nitrico esalato (FeNO), che sono state impiegate con successo nella diagnosi e il monitoraggio dell'asma. Inoltre, esse sono state utilizzate per caratterizzare la risposta delle vie aeree nella BPCO. L'esposizione ad agenti presenti in ambiente lavorativo induce marcati cambiamenti nell'espettorato di soggetti affetti da asma occupazionale. Nei periodi di esposizione lavorativa, predomina un quadro di infiammazione, in genere eosinofila, che si riduce progressivamente dopo un periodo di allontanamento dal lavoro. La presenza di queste cellule è, pertanto, un utile indicatore per il monitoraggio della malattia e per completare l'iter diagnostico di asma professionale (5). Un aumento di granulociti neutrofili è, invece, spesso evidente a seguito di esposizioni a bronco-irritanti non sensibilizzanti, quali ozono e fumi di saldatura.

Alcuni studi hanno dimostrato l'incremento del FeNO in soggetti professionalmente esposti ad agenti specifici in grado di indurre asma occupazionale, proponendo quindi tale test nella flow chart diagnostica di asma occupazionale (6). Inoltre, la misura del FeNO è stata utilizzata per valutare il danno polmonare conseguente alla inalazione di elevate concentrazioni di irritanti respiratori, quali prodotti clorurati presenti nelle piscine.

Tuttavia, il ruolo che queste nuove metodiche possono avere nella sorveglianza sanitaria non è stato ancora sufficientemente definito.

Valori di riferimento degli indici spirometrici

Non esistono al momento valori di riferimento per la spirometria raccomandati per la popolazione europea. Sono necessari pertanto studi su soggetti normali per ottenere equazioni per il calcolo dei valori normali e del limite inferiore (o superiore) di normalità per gli indici spirometrici validate per l'utilizzo in Italia.

Utilità del monitoraggio della funzione respiratoria durante il lavoro per l'idoneità alla mansione in soggetti con patologie respiratorie esposti ad irritanti e tossici.

Il monitoraggio del Picco di Flusso espiratorio (PEF) con strumenti portatili è un metodo utile per valutare la variabilità giornaliera dell'ostruzione bronchiale nell'asma e la risposta al trattamento (7-8). In alcune indagini longitudinali, le misure del PEF sono risultate sufficientemente sensibili per dimostrare l'effetto dell'esposizione ad inquinanti urbani sulla funzione delle vie aeree (9-10). Non vi

sono dati sufficienti a stabilire se il monitoraggio della funzione respiratoria durante il lavoro sia utile per valutare l'idoneità alla mansione in soggetti con patologie respiratorie esposti ad irritanti e tossici.

Effetti sistemici dell'esposizione ad irritanti e tossici nell'ambiente di lavoro

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze sempre maggiori di un effetto sistemico degli inquinanti atmosferici. E' stato infatti dimostrato che cambiamenti transitori dell'inquinamento atmosferico si associano ad aumentato rischio di malattia e morte in particolare per patologie cardiovascolari. Alcuni di questi componenti (particolato, derivati della combustione e gas irritanti) sono presenti frequentemente anche nell'ambiente di lavoro. Gli studi su possibili effetti sistemici dell'esposizione ad irritanti e tossici nell'ambiente di lavoro sono pochi e, per la maggior parte, con importanti limiti metodologici.

Effetti dell'esposizione professionale a nanoparticelle

Esistono alcune evidenze sperimentali circa la capacità delle nanoparticelle di indurre effetti tossici sistemici e/o carico dell'apparato respiratorio. Al momento sono state testate solo poche tipologie di materiali e di dimensioni; inoltre sono stati impiegati modelli sperimentali in vitro e su animali. I dati disponibili appaiono insufficienti a sistematizzare il rischio dell'esposizione di lavoratori a nanoparticelle sia di origine indesiderata che derivanti da produzione deliberata.

Bibliografia

1. Fireman EM, Lerman Y, Ganor E, Greif J, Fireman-Shores S, Liou P, Banauch GI, Weiden M, Kelly KJ and Prezant, DJ.: Induced sputum assessment in New York City firefighters exposed to World Trade Center dust. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112:1564-1569.
2. Corradi M, Pignatti P, Manini P, Andreoli R, Goldoni M, Poppa M, Moscato G, Balbi B, Mutti A. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J*. 2004 Dec;24(6):1011-7.
3. Ghittori S, Alessio A, Negri S, Maestri L, Zadra P, Imbriani M. A field method for sampling toluene in end-exhaled air, as a biomarker of occupational exposure: correlation with other exposure indices. *Ind Health* 2004;42: 226-234.
4. Mutti A, Corradi M. Recent developments in human biomonitoring: noninvasive assessment of target tissue dose and effects of pneumotoxic metals. *Med Lav* 2006;97: 199-206.
5. Lemiere C. Diagnosing occupational asthma:insight from induced sputum. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84:1-4.
6. Lemiere C, Pizzichini M.M, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D, Dolovich J, Hargreave FE. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13:482-488.
7. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1320-1325.
8. Gibson PG, Wlodarczyk J, Hensley MJ et al. Using quality-control analysis of peak expiratory flow recordings to guide therapy for asthma. *Ann Intern Med*. 1995;123:488-492.
9. Van der Zee SC, Hoek G, Boezen MH, Schouten JP, van Wijnen JH, Brunekreef B. Acute effects of air pollution on respiratory health of 50-70 yr old adults. *Eur Respir J*. 2000; 15(4): 700-9.
10. Naeher LP, Holford TR, Beckett WS, Belanger K, Triche EW, Bracken MB, Leaderer BP. Healthy women's PEF variations with ambient summer concentrations of PM10, PM2.5, SO42-, H+, and O3. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):117-25.

APPENDICE II

Valori teorici di riferimento per la funzionalità polmonare di soggetti extra- comunitari in relazione all'etnia ed al sesso.

(S = spirometro; P = pneumotacografo; V= Vitalograph)

(da Innocenti 72° Congresso SIMLII Firenze 2009, mod.)

ARABI NORDAFRICANI (Tunisia, Marocco, Algeria, Libia, etc.)				
M/F		Teorici di Knudson e Coll. 1983		P
CINA 2560 M e 2213 F (varie regioni)				
M	FVC	$(-4.34 + 5.76*m - 0.026*anni)*0.94$	> 20 anni	S
M	FEV ₁	$(-2.49 + 4.30*m - 0.029*anni)*0.95$	> 20 anni	S
M	TLC	$(7.99*m - 7.08)*0.94$	> 20 anni	S
M	RV	$(-1.23 + 1.31*m + 0.022*anni)*0.95$	> 20 anni	S
F	FVC	$-2.89 + 4.43*m - 0.026*anni$	> 20 anni	S
F	FEV ₁	$(-2.60 + 3.95*m - 0.025*anni)*0.93$	> 20 anni	S
F	TLC	$(6.60*m - 5.79)*0.94$	> 20 anni	S
F	RV	$(-2.00 + 1.81*m + 0.016*anni)*0.91$	> 20 anni	S
CINA 494 M e 595 F (Hong Kong)				
M	FVC	$-4.424 + 0.05434*cm - 0.0193*anni$	> 18 anni	S
M	FEV ₁	$-2.404 + 0.03978*cm - 0.0254*anni$	> 18 anni	S
M	FEF ₂₅₋₇₅	$-0.302 + 0.03379*cm - 0.0459*anni$	> 18 anni	S
F	FVC	$-2.697 + 0.03894*cm - 0.0149*anni$	> 18 anni	S
F	FEV ₁	$-1.275 + 0.02825*cm - 0.0199*anni$	> 18 anni	S
F	FEF ₂₅₋₇₅	$2.253 + 0.01309*cm - 0.0410*anni$	> 18 anni	S
NIGERIA ? M e 600 F				
M	FVC	$3.513*m - 0.0251*anni - 1.301$	“adulti”	V
M	FEV ₁	$4.228*m - 0.0232*anni - 3.248$	“adulti”	V
F	FVC	$0.145 + 1.390*m - 0.0076*anni + 0.0089*kg$	“adulti”	V
F	FEV ₁	$0.240 + 1.045*m - 0.0055*anni + 0.0064*kg$	“adulti”	V
PAKISTAN 116 M e 114 F				
M	FVC	$-3.066 - 0.006*anni + 0.043*cm$	> 20 anni	P
M	FEV ₁	$-2.69 - 0.012*anni + 0.038*cm$	> 20 anni	P
F	FVC	$-8.474 - 0.013*anni + 0.074*cm$	> 20 anni	P
F	FEV ₁	$-5.975 - 0.017*anni + 0.057*cm$	> 20 anni	P
SENEGAL 284 M e 164 F				
M	VC	$-3.45 + 4.66*m - 0.018*anni$	> 25 anni	S
M	FVC	$-3.25 + 4.51*m - 0.018*anni$	> 25 anni	S
M	FEV ₁	$-1.21 + 3.01*m - 0.021*anni$	> 25 anni	S
F	VC	$-1.83 + 3.28*m - 0.021*anni$	> 25 anni	S
F	FVC	$-1.73 + 3.23*m - 0.021*anni$	> 25 anni	S
F	FEV ₁	$-0.93 + 2.35*m - 0.016*anni$	> 25 anni	S

APPENDICE III - ESAMI STRUMENTALI INTEGRATIVI

Le prove da sforzo

Indicazioni

Le prove da sforzo sono indicate per la valutazione globale della funzionalità cardiorespiratoria dei lavoratori esposti a broncoirritanti, tossici ed agenti fibrosanti in particolare se impiegati nelle lavorazioni al caldo con compiti ad elevato dispendio energetico. A tal fine sono disponibili linee guida internazionali dettagliate e aggiornate relative al controllo di qualità degli strumenti, ai protocolli, ai valori di riferimento e all'interpretazione dei risultati (1-3).

Sono necessarie apparecchiature complesse con rilevatori affidabili del flusso in ed espiratorio, adeguate linee di campionamento alla bocca, rapidi e precisi analizzatori di ossigeno e CO₂, sistemi di controllo e messa in fase dei segnali e software avanzati per l'analisi dei numerosi parametri cardiorespiratori, determinati al giorno d'oggi per lo più in continuo con il metodo respiro per respiro (breath-by-breath, B-by-B). Per quanto riguarda gli ergometri, in ambito occupazionale viene utilizzato per lo più il cicloergometro per alcuni vantaggi pratici nei confronti del nastro trasportatore e per la possibilità di misurare con precisione la potenza imposta durante la prova (2).

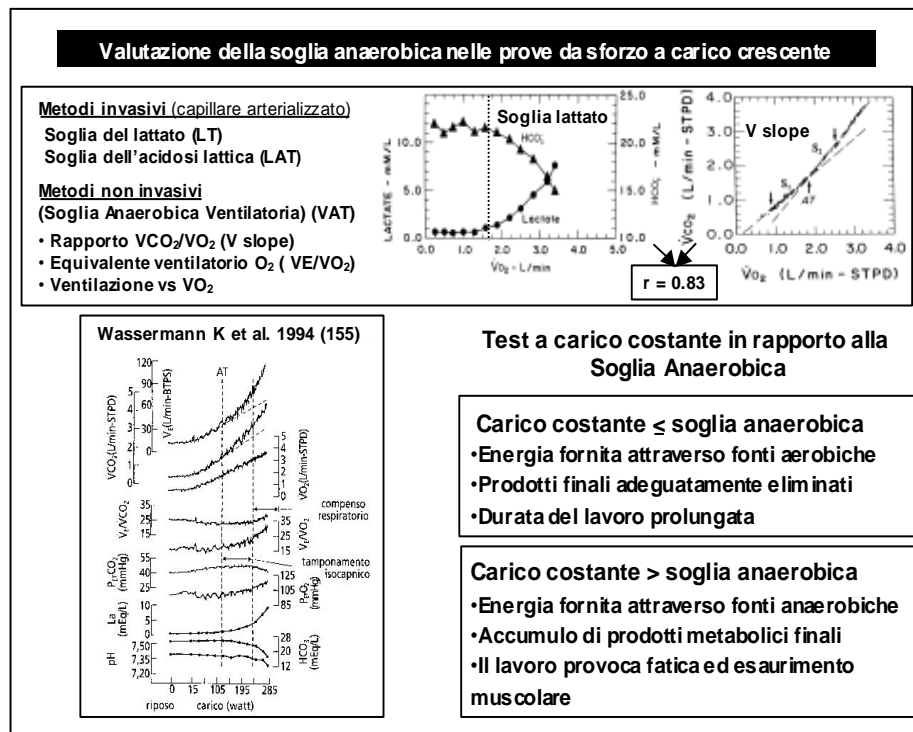
I test da sforzo cardiopolmonari a carico crescente rappresentano il metodo di elezione per valutare compiutamente in laboratorio i meccanismi della intolleranza allo sforzo e per studiare contemporaneamente con un'unica prova gli adattamenti cardiorespiratori e metabolici ai diversi livelli di dispendio energetico. A tal fine, contemporaneamente alla frequenza cardiaca (FC) determinata tramite ECG in continuo e alla pressione arteriosa rilevata possibilmente ogni minuto, i parametri respiratori del soggetto in esame, collegato al metabolimetro tramite boccaglio o maschera facciale, [ventilazione (V'E), pressioni espiratorie medie ed "end-tidal" dei gas respiratori (PEO₂, PECO₂, PEtO₂, PEtCO₂), consumo di ossigeno (V'O₂), eliminazione minuto di anidride carbonica (V'CO₂) e frequenza respiratoria (FR)], vengono rilevati in continuo utilizzando un sistema automatico di campionamento dei gas alla bocca collegato ad analizzatori rapidi per l'ossigeno e l'anidride carbonica (generalmente infrarosso per la CO₂ e al biossido di zirconio per l'ossigeno) e fornito di turbina o pneumotacografo per la rilevazione istantanea del flusso in ed espiratorio e della ventilazione minuto.

Pur rimanendo la determinazione del massimo consumo di ossigeno (V'O₂ max) il criterio di valutazione fondamentale nella definizione della capacità aerobica, l'identificazione del livello di consumo di ossigeno corrispondente alla soglia anaerobica (SA) [Anaerobic Threshold (AT) degli autori anglosassoni], livello al di sopra del quale un netto aumento della produzione di lattato a livello muscolare determina un aumento significativo e continuo dell'acido lattico ematico, permette di avere un criterio valutativo sottomassimale di notevole importanza in campo occupazionale ed in medicina sportiva.

L'identificazione della SA può essere ottenuta tramite lo studio diretto del lattato ematico [Lactate Threshold (LT)] e del rapporto lattato/piruvato, o, in maniera altrettanto precisa e coincidente, anche tramite la valutazione non invasiva dei parametri respiratori [Ventilatory Anaerobic Threshold (VAT)] (4,5). Il V'O₂ VAT viene generalmente determinato, nelle moderne apparecchiature automaticamente e in tempo reale con adeguato software, utilizzando il metodo della V-slope di Beaver (6) che si basa sull'analisi del rapporto tra l'andamento della V'CO₂ e l'incremento lineare del consumo di ossigeno. Altri criteri contemporaneamente utilizzati, anch'essi ben correlati con la soglia del lattato, sono basati rispettivamente sulla determinazione del consumo di ossigeno al quale si inizia ad osservare un significativo incremento non lineare della ventilazione minuto (V'E) rispetto al V'O₂ (7,8) e sulla contemporanea osservazione di un incremento nel rapporto V'E/V'O₂ rispetto al consumo di ossigeno,

in assenza di variazioni del rapporto $V'E/V'CO_2$ quale espressione di inizio di iperventilazione isocapnica (9,10). (Tavola 18.)

Tavola 18



Secondo il gruppo di lavoro dell'European Respiratory Society sulla standardizzazione dei test da sforzo (1), la SA fornisce un indice dello stato funzionale dell'interazione cardio-respiratoria e metabolica che permette lo svolgimento di attività fisiche, anche prolungate, in condizioni aerobiche. La SA rappresenta, quindi, un utile indice per valutare la capacità lavorativa dei singoli lavoratori in rapporto al dispendio energetico medio e di punta richiesto dalle diverse attività di lavoro. Tale parametro può rappresentare quindi una base di riferimento per la valutazione dell'idoneità per mansioni ad alto dispendio energetico e per impostare e monitorare i protocolli di allenamento fisico nelle attività sportive e nei programmi di riabilitazione cardio-respiratoria (11-13).

Esecuzione e interpretazione

I protocolli di tipo incrementale utilizzati in laboratorio con il cicloergometro, ergometro di scelta per i test clinici ed in ambito occupazionale, sono numerosi e diversificati per quanto riguarda l'incremento della potenza in rapporto al tempo. Nel 1970 in ambito Comunitario (14) è stato normalizzato e adottato un test scalare con incremento della potenza di 30 watts ogni 3 minuti per testare in un'unica prova la capacità lavorativa e l'adattamento cardiorespiratorio allo sforzo dei lavoratori della Comunità Europea Carbone e Acciaio (CECA).

Altri protocolli prevedono incrementi della potenza pari a 10 watts al minuto o incrementi più elevati: 25, 30, 50 watts/min; altri test consistono in gradini di altezza proporzionale alla durata (50 watts/5 minuti, 60 watts/6 minuti) ed altri ancora sono caratterizzati da un incremento continuo del carico rispetto al tempo (ramp-test), con progressione più o meno rapida a seconda delle indicazioni (4,15,16). In tutti i casi le prove generalmente iniziano con un periodo di tre-quattro minuti di riscaldamento (5-10

watts), seguito dall'incremento automatico del carico (watts) secondo quanto previsto dai protocolli, imponendo una frequenza di pedalata di circa 50-60 cicli per minuto (cpm).

Il test va protratto fino al raggiungimento del $\dot{V}O_2$ max o comunque fino a che il soggetto riesce a mantenere una frequenza di pedalata superiore a 30-40 cpm, o fino alla comparsa di sintomi muscolari (dolori crampiformi ai muscoli delle gambe) o cardio-respiratori (dispnea, tachicardia) indicanti il raggiungimento di un livello di sforzo esaustivo ($\dot{V}O_2$ max «symptom limited» o $\dot{V}O_2$ di picco) generalmente corrispondente, nel soggetto normale, ad una frequenza cardiaca pari almeno al 90% del massimo predetto (1,2).

Nel 1997 è stata condotta una ricerca multicentrica nell'ambito dell'Unione Europea (UE) (17) che aveva lo scopo di standardizzare i metodi di analisi tramite l'applicazione di sistemi di calibrazione degli ergometri e di simulatori per il controllo e la taratura degli strumenti di misura dei parametri respiratori (18-20) e di valutare l'influenza di diversi protocolli incrementali sui risultati individuali e di gruppo al fine di ottenere possibili indicazioni per valori di riferimento di normalità utili per l'interpretazione dei test da sforzo a carico crescente.

L'Istituto di Medicina del Lavoro di Cagliari ha partecipato a questa ricerca confrontando tra di loro i risultati ottenuti con il test CECA 30 watts/3 min con quelli relativi ad un test più rapido con incremento di potenza di 30 watts ogni minuto in un gruppo di 80 lavoratori sani, di età compresa tra i 19 ed i 54 anni, di cui 40 minatori in attività di servizio nelle miniere di carbone del Sulcis-Iglesiente (21). Dallo studio emerge una buona confrontabilità tra i due protocolli tanto che essi possono essere considerati alternativi ed utilizzati secondo le caratteristiche dei soggetti in esame. Il protocollo 30 watts/minuto richiede meno tempo per arrivare a potenze esaustive e può trovare indicazione in campo occupazionale e nella valutazione degli atleti. Il test 30 watts/3 minuti è maggiormente indicato per pazienti o per i lavoratori anziani per la minor pendenza del rapporto potenza/tempo. In particolare con tale test si può verificare meglio l'adattamento cardiorespiratorio ai diversi livelli di dispendio energetico in quanto, specie per carichi sottomassimali, al terzo minuto di ogni gradino si raggiunge uno stato stabile di tali variabili.

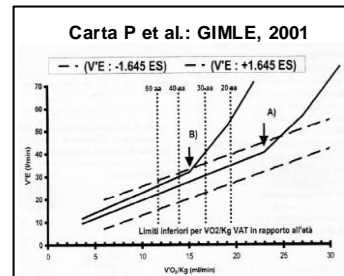
I valori di riferimento per i test incrementali al cicloergometro disponibili in letteratura sono abbastanza numerosi (1,2) ma sono generalmente basati su casistiche di dimensioni ridotte e riguardano per lo più i limiti di normalità per i livelli di sforzo massimale e per il livello di soglia anaerobica in rapporto all'età e ai principali parametri antropometrici. Nella tavola 19 sono riportate alcune equazioni per il calcolo dei limiti di normalità della capacità aerobica massimale ($\dot{V}O_2$ max) e sottomassimale ($\dot{V}O_2$ AT) (22-24).

Tavola 19

Main sets of prediction equations for maximal incremental cycloergometer exercise test				
Author	Subjects	Variable	Equations	SEE
Jones NL et al. 1985 [mixing box; 10 w/min]	50 M*	VO ₂ peak (L/min)	$0.046 \times H - 0.0210 \times A - 4.31$	0.46
	volunteers	VO ₂ AT (L/min)	$0.024 \times H - 0.0074 \times A - 2.43$	0.31
(2) Hansen JE et al. 1984 [B-by-B; 20 w/min]	70 M^	VO ₂ peak (ml/min)	$Wt \times [50.7 - 0.372 \times A]$	
	ship yard workers	VO ₂ AT (L/min)	> 40 % VO ₂ predicted	
(3) Carta P et al. 2001 [B-by-B; 30 w/3 min]	320 M°	VO ₂ peak (ml/min/Kg)	$57.2 - 0.473 \times A$	5.30
	manual workers	VO ₂ AT (ml/min/Kg)	$32.0 - 0.275 \times A$	4.15

	(1) Jones	(2) Hansen	(3) Carta
VO ₂ peak (ml/min/Kg)	38.1	35.9	38.3
VO ₂ AT (ml/min/Kg)	19.3	19.7	21.0
VO ₂ AT % VO ₂ peak	50.6 %	55.0 %	54.9 %

Valore medio predetto :
Maschio [anni: 40 anni, cm: 170, Kg: 70 Kg]



L'American Lung Association ha suggerito l'uso del V'O₂ max per stabilire il grado di danno respiratorio e la capacità di lavoro in seguito a malattie polmonari croniche (25). La classificazione proposta (Tavola 20) si basa sul concetto che un lavoro può essere sostenuto per un periodo di 8 ore se il dispendio energetico richiesto non supera il 40% del V'O₂ max; per periodi più brevi il carico di lavoro può arrivare a circa il 50% del V'O₂ max.

Tavola 20

Prova da sforzo (dispendio energetico)	Limitazione al lavoro secondo American Lung Association (1986)			
	Nessuna	Lieve	Media	Grave
V'O ₂ max (ml/Kg/min)	>25	20-25	15-20	<15
METS ⁽¹⁾	>7.1	5.7-7.1	4.3-5.7	<4.3

⁽¹⁾ Multipli della richiesta energetica a riposo

Emogasanalisi arteriosa

Indicazioni

L'emogasanalisi arteriosa è un esame di secondo livello che permette di valutare l'efficienza degli scambi gassosi e di definire la presenza o meno di un'insufficienza respiratoria. E' certamente un esame da demandare a strutture specialistiche di pneumologia e da proporre eventualmente in sorveglianza sanitaria da parte del medico competente in presenza di sintomi e/o segni clinico-strumentali rilevanti di patologia respiratoria in particolare nei lavoratori che presentano alterazioni funzionali moderate e/o severe di tipo ostruttivo o restrittivo specialmente se associate a riduzione del transfer del CO.

Esecuzione

Il prelievo arterioso può essere fatto comunemente in regime ambulatoriale utilizzando piccole siringhe monouso eparinate con ago da insulina e fornite di sistema per l'eliminazione automatica e istantanea di eventuali piccole bolle d'aria sia dall'arteria radiale che dalla brachiale.

E' generalmente preferibile l'arteria radiale in quanto è facilmente palpabile e generalmente stabile sui piani sottostanti, ha un facile accesso ed è facilmente comprimibile.

Il prelievo a riposo va eseguito su soggetto comodamente seduto o in decubito supino durante respirazione spontanea e calma evitando manovre che possano provocare iperventilazione o apnee anche di breve durata. Il prelievo arterioso, massimo 2-3 ml, va analizzato entro 10-15 minuti direttamente dalla siringa tramite un emogasanalizzatore costantemente perfettamente calibrato che permette di misurare contemporaneamente i seguenti parametri: pH, PaO₂, PaCO₂, Hb, SaO₂% e COHb% e di ottenere come parametri derivati i bicarbonati ematici (HCO₃⁻ in mEq/litro) e il livello dell'eccesso o del difetto di basi (BE in mEq/litro).

Alternativa alla misura dei gas del sangue tramite prelievo arterioso o di sangue capillare arterializzato sono le misure non invasive della SaO₂%, tramite pulso-ossimetro o della PaO₂ e della PaCO₂ tramite metodiche di rilevazione transcutanea. Recentemente sono state pubblicate convincenti e validi algoritmi di calcolo per la determinazione dei parametri dell'equilibrio acido-base e dell'emogasanalisi arteriosa a partire da misure di sangue venoso prelevato in occasione di prelievi venosi di routine (26-28).

Interpretazione

Con il termine insufficienza respiratoria è indicata una condizione clinica, acuta o cronica, caratterizzata dall'incapacità del sistema respiratorio di mantenere normali gli scambi gassosi con conseguente riduzione della PaO₂ al di sotto dei 75 o dei 65 mmHg a seconda dell'età (Ipossiemia) ed eventuale aumento della PaCO₂ al di sopra di 43-44 mmHg (Ipercapnia) condizionante quest'ultima alterazioni dell'equilibrio acido-base in termini di pH e di bicarbonati ematici.

L'insufficienza respiratoria secondo il Rossier può essere definita come parziale se l'ipossiemia, è associata a normo o ipocapnia e totale (globale) se all'ipossiemia si associa una ipercapnia.

Se l'insufficienza respiratoria si manifesta solo sotto sforzo, ad esempio al cicloergometro, si parla di forma latente come osservabile in patologie interstiziali non avanzate con comparsa per lo più di una ipossiemia ipocapnica e nella BPCO moderata con evidenza di insufficienza respiratoria da sforzo ipossiemica e ipercapnica.

I meccanismi fisiopatologici nell'insufficienza respiratoria sono rappresentati in sintesi da:

- Ipoventilazione Alveolare

- Alterazioni distrettuali più o meno diffuse del rapporto Ventilazione / Perfusione con effetto shunt
- Alterazioni della capacità di diffusione alveolo-capillare
- Shunt Dx / Sn

Di seguito, nelle tavole 21 e 22, sono riportate le principali patologie associate ad insufficienza respiratoria parziale e/o globale:

Tavola 21

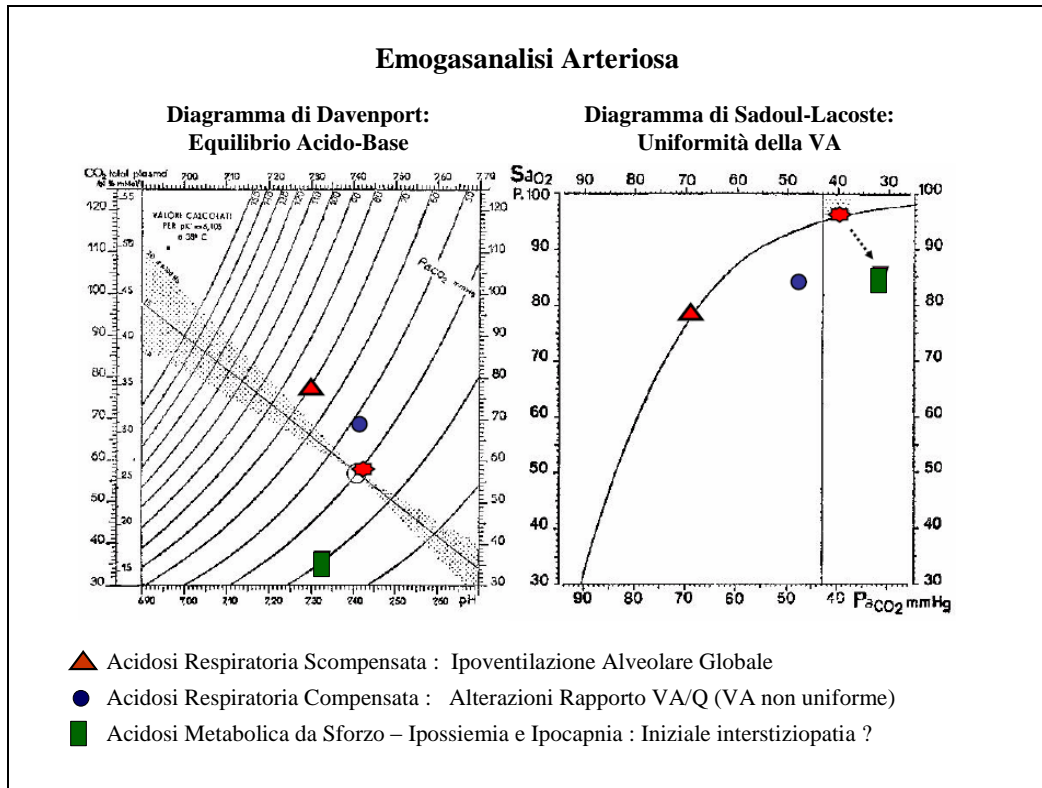
Cause di insufficienza respiratoria ipossiémica- normo o ipocapnica [alterazioni VA/Q DLO2 Shunt]	
•	<p>Malattie polmonari diffuse o circoscritte a prevalente localizzazione:</p> <p>alveolare:</p> <p>polmoniti (IRA*), atelettasie (IRA), AAE (IRC*), enfisema (IRC), edema polmonare (IRA)</p> <p>interstiziale:</p> <p>fibrosi interstiziali, pneumoconiosi, sarcoidosi, edema interstiziale (IRC)</p> <p>vascolare:</p> <p>embolia polmonare (IRA, IRC), ipertensione polmonare primitiva (IRC)</p>
•	<p>Malattie extrapolmonari:</p> <p>shock, Adult Distress Syndrome (ARDS)</p> <p>sepsi, peritoniti, pancreatiti acute</p> <p>stati post-traumatici o post-chirurgici extratracici (IRA)</p>
Nota: in tutte le condizioni l'ipercapnia è un evento tardivo	
* IRA = Insufficienza Respiratoria Acuta; IRC = Insufficienza Respiratoria Cronica	

Tavola 22

Cause di insufficienza respiratoria ipossiémica ipercapnica [Ipoventilazione alveolare globale - VA/Q diffusamente alterato]	
• Malattie delle vie aeree (ostruzione vie aeree)	
acute:	epiglottide, edema laringeo, corpi estranei, bronchioliti, asma bronchiale
croniche:	bronchite cronica, bronchiectasie
• Malattie del parenchima polmonare:	
acute:	reazioni immunologiche, polmoniti infettive in BPCO
croniche	enfisema polmonare, pneumopatie interstiziali croniche
• Malattie vascolari polmonari:	
acute:	embolie polmonari massive, congestione polmonare
croniche	microembolie ricorrenti, vasculiti diffuse
• Malattie delle pleure:	
acute:	pneumotorace massivo (ipertensivo)
croniche	fibrotorace post-pleuritico
• Malattie del Sistema Nervoso Centrale:	
	cerebrovascolari, infezioni, neoplasie, traumi cranici, anestesia, sedativi, intossicazioni
• Malattie neuromuscolari:	
	poliomielite, polinevriti, traumi midollari, distrofie muscolari, miastenia gravis
• Malattie della gabbia toracica:	
	traumi, cifoscoliosi
• Malattie metaboliche:	
	mixedema, obesità

La tavola 23 mostra l'analisi grafica esemplificativa dei risultati di tre condizioni di insufficienza respiratoria utilizzando il diagramma di Danvempot e quello di Sadoul-LaCoste per la valutazione dell'uniformità della ventilazione alveolare.

Tavola 23



Monitoraggio del picco di flusso espiratorio

Il monitoraggio del Picco di Flusso con strumenti portatili è un metodo essenziale per valutare l'entità e la variabilità giornaliera dell'ostruzione bronchiale in rapporto ai fattori scatenanti e all'eventuale protocollo terapeutico instaurato. Un adeguato controllo dell'infiammazione asmatica è dimostrato da variazioni del PEF inferiori al 15% dei valori giornalieri più elevati, generalmente registrati alla sera (29,30).

Sono numerose le problematiche di standardizzazione discusse in diverse pubblicazioni e riviste della letteratura (29-33) inerenti gli strumenti, le procedure relative alla rilevazione delle misure giornaliere e i criteri per la valutazione e l'interpretazione dei risultati.

In ambito occupazionale il monitoraggio del PEF può permettere di identificare la relazione temporale tra fasi lavorative esponenti a specifici asmogeni o a stimoli aspecifici e insorgenza di broncoostruzione. Se eseguito e interpretato correttamente sulla base di 4 misure giornaliere ha una buona sensibilità (80%), pochi falsi negativi, e un'elevata specificità (> 90%), pochi falsi positivi, rispetto ad altri criteri utilizzati per la diagnosi dell'asma correlata al lavoro (34).

Come consigliato dal documento di consenso del collegio americano dei medici di medicina toracica (American College of Chest Physicians Consensus Statement) sulla diagnosi e il management dell'asma correlata al lavoro (35), il monitoraggio del PEF nei lavoratori andrebbe eseguito almeno 4 volte al giorno per almeno 2 settimane durante il lavoro e 2 settimane lontano dall'attività lavorativa, nei periodi di riposo o di ferie.

Diagnostica per immagini

Indicazioni

I radiogrammi diretti del torace rappresentano immagini composte in gran parte dalla sommazione di strutture relativamente a basso contrasto, che formano un complesso gruppo di ombre di varia densità e definizione. La densità radiografica del polmone è il risultato del potere di assorbimento dei suoi componenti: aria, sangue e tessuti. Una alterazione della densità polmonare di fondo può essere influenzata da meccanismi fisiologici (es profondità dell'inspirazione), fisici o patologici.

L'applicazione appropriata di alcune tecniche come la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e l'angiografia consente una valutazione dei singoli componenti dal tessuto polmonare. Nelle patologie polmonari caratterizzate da un prevalente interessamento dell'interstizio, la TC ad alta risoluzione consente in genere, rispetto al radiogramma, una miglior definizione dei reperti, della distribuzione e della gravità delle alterazioni interstiziali.

Le indicazioni principali di una TC ad alta risoluzione possono riguardare: diagnosi di bronchiectasie, diagnosi di patologie del parenchima polmonare e diagnosi differenziale di malattia polmonare diffusa. Una TC ad alta risoluzione può quindi essere indicata in pazienti con sintomi o anomalie della funzione polmonare che indicano malattie parenchimali, ma con radiografie negative o dubbie.

TC spirale offre vantaggi, rispetto alla TC convenzionale, soprattutto nella scoperta di noduli polmonari, malformazioni artero-venose e alterazione delle vie aeree principali. Sezioni di strato maggiore (da 7 a 10 mm) permettono una valutazione dell'intero volume polmonare con necessità di 1-2 apnee. Metodi radiologici (TC in particolare) sono stati proposti per la determinazione del Volume Polmonare, anche se non possono sostituire i test di funzionalità polmonare, essi possono essere applicati in pazienti con ostruzione severa, quando i metodi di diluizione del gas sottovalutano il volume polmonare e la pletismografia la sopravvaluta.

Va ricordato che la “dose effettiva totale” di una radiografia del torace in proiezione PA e laterale è pari a 0,15 mSv, la dose effettiva di una TC convenzionale del torace è equivalente a 50 radiografie del torace PA e laterali, mentre una TC ad alta risoluzione è equivalente a 5-10 radiografie PA e laterali.

Esecuzione

La radiografia di base per la valutazione “di routine” del torace devono essere eseguite in proiezioni che forniscano i requisiti fondamentali per una valida valutazione tridimensionale. Si effettuano con paziente in posizione eretta, in proiezione frontale (di solito postero-anteriore) e laterale (di solito laterale sinistra), in apnea completa al termine di una inspirazione profonda.

Un’immagine in sezione di tomografia computerizzata (TC) del torace è la rappresentazione bidimensionale di uno strato (slice) tridimensionale. La terza dimensione è data dallo spessore dello strato (collimazione) che può variare da 1 a 10 mm. Più spesso è lo strato e minore è la capacità di individuare strutture di piccole dimensioni. La TC ad alta risoluzione (collimazione 1-2 mm, algoritmo di ricostruzione spaziale ad alta frequenza).

Nella TC spirale il movimento del paziente e la rotazione della fonte raggi avviene simultaneamente durante l’acquisizione dei dati. Una scansione TC spirale dell’intero torace può essere completata durante una singola apnea o molte brevi apnee successive. La natura continua dell’acquisizione dei dati permette un vero scanning volumetrico e la produzione di multiple immagini sovrapposte che producono una migliore risoluzione spaziale sul piano longitudinale. Sono così possibili ricostruzioni multiplanari e tridimensionali di alta qualità senza ulteriori esposizioni alle radiazioni.

Interpretazione

La variazione della densità sia in termini di riduzione (aumento della traslucescenza) che di aumento, locale o diffusa, è molto spesso, ma non sempre, il risultato di un cambiamento di tutte e tre le componenti del polmone, cioè aria, sangue, tessuti. Varie patologie polmonari possono determinare aumento o riduzione della densità polmonare. e di seguito vengono riportati alcuni esempi di patologie di interesse nelle presente trattazione.

Le patologie che causano una ridotta densità polmonare producono un aumento della radiotrasparenza (ipertrasparenza) alla radiografia del torace.

La valutazione soggettiva di una riduzione generalizzata della densità polmonare è spesso poco attendibile a causa dell’ampia varietà di fattori di esposizione che caratterizza la radiografia del torace. Il riconoscimento di patologie che causano una riduzione della densità è reso possibile dall’identificazione di segni secondari come la sovradistensione (appiattimento del diaframma e aumento dello spazio aereo retrosternale) e le alterazioni a carico dei vasi polmonari.

Nella patologie localizzate che riducono la densità polmonare (enfisema lobare o bolla di grandi dimensioni) è presente una zona polmonare la cui densità può essere confrontata con quella del tessuto normale dello stesso polmone o del polmone controlaterale; anche in questo caso i segni di sovradistensione e le alterazioni vascolari sono parte integrante della diagnostica differenziale.

L’asma o la sovradistensione compensatoria secondaria a resezione polmonare o ad atelettasia rappresentano due situazioni di sovradistensione ostruttiva senza distruzione polmonare, con coinvolgimento generalizzato del polmone nel primo caso e localizzato nel secondo caso.

L’enfisema diffuso rappresenta invece un’anomalia generalizzata caratterizzata da aumento d’aria (polmoni sovradistesi) associato a riduzione di sangue capillare e tessuto parietale alveolare.

L’enfisema polmonare può presentarsi in due varietà:

a) Enfisema centro lobulare, caratterizzato da una distruzione delle strutture centrali del lobulo (bronchioli respiratori), mentre gli alveoli sono relativamente rispettati. L’enfisema centrolobulare è frequentemente associato al fumo di tabacco, e all’inalazione di inquinanti esogeni ambientali e

professionali, e colpisce prevalentemente i lobi superiori. Con HRTC sono visibili piccole aree cistiche senza parete circondate da parenchima normale, talora con visibile al centro arteriola centro lobulare (immagine iperdensa). La distribuzione è spesso bilaterale, simmetrica e prevalenza ai campi medio-superiori. Nelle forme avanzate il volume polmonare appare aumentato.

b) Enfisema parasettale coinvolge la parte distale del lobulo lungo i setti interlobulari e gli strati sottopleurici. E' colpita la periferia dell'acino; i dotti alveolari sono ingranditi e distrutti con possibile formazioni di raccolte aeree sub pleuriche o vere bolle. Possibile evoluzione in enfisema bolloso e complicanza con pneumotorace.

I campi polmonari sono coinvolti bilateralmente spesso in modo simmetrico; le alterazioni sono mantellari lungo la superficie della pleura, ai campi medio superiori. Spesso non accompagnato da rilevante compromissione funzionale respiratoria, proprio in virtù della distribuzione topografica.

Con HRTC identificate areole cistiche disposte in singolo strato con parete sottile nelle sedi mantellari.

c) Enfisema panlobulare è caratterizzato anatomicamente dalla distruzione, più o meno diffusa nell'ambito polmonare, di tutte le strutture che costituiscono il lobulo polmonare (bronchioli respiratori, alveoli e rete capillare).

Un confronto tra radiografie effettuate in massima inspirazione (Capacità Polmonare Totale) e in massima espirazione (Volume Residuo) può essere utile per valutare la motilità diaframmatica e l'intrappolamento d'aria sia diffuso che localizzato, come può verificarsi nell'asma o nell'enfisema. In entrambe queste situazioni l'escursione del diaframma è ridotta in maniera simmetrica e la densità del torace varia poco tra le radiografie in inspirazione e espirazione

Le patologie che aumentano la densità polmonare comportano una compromissione degli spazi aerei e/o del tessuto interstiziale extravascolare.

L'addensamento degli spazi aerei (o parenchimale) può essere definito come la sostituzione del gas contenuto negli spazi aerei con fluido, cellule o entrambi.

Le manifestazioni radiografiche o tomografiche dell'addensamento parenchimale sono rappresentate dalla presenza di opacità più o meno discretamente omogenee associate a mancata o scarsa riconoscibilità delle strutture vascolari e a ridotta o assente perdita di volume.

Nella maggior parte dei casi si osserva un interessamento sia degli spazi aerei che dell'interstizio con differente predominanza dei due.

Di un addensamento radiologico vanno valutati grandezza, numero e densità delle alterazioni, omogeneità, nitidezza di definizione, localizzazione e distribuzione anatomica, presenza/assenza di escavazioni o calcificazioni

Le patologie interstiziali presentano diverse modalità di rappresentazione radiografica:

pattern settale che deriva dall'ispessimento dei setti interlobulari (tessuto che separa i lobuli secondari polmonari), pattern reticolare costituito da innumerevoli opacità lineari che si intrecciano suggerendo l'immagine di una rete; pattern nodulare determinato da lesioni sferiche che si accumulano nel contesto dell'interstizio; pattern reticolonodulare e pattern a vetro smerigliato definito come presenza di aumentata opacità sfumata senza oblitterazione dei contorni delle strutture vascolari sottostanti. Questa alterazione difficile da riconoscere alla radiografia del torace e meglio valutabile con TC ad alta risoluzione. Tale alterazione si può osservare in molte patologie che includono malattie dell'interstizio, degli spazi aerei, aumento del volume ematico capillare secondario a scompenso cardiaco congestizio o redistribuzione del flusso ematico.

L'accuratezza diagnostica della HRTC rispetto alla radiografia standard del torace nella diagnostica differenziale nelle malattie interstiziali diffuse e degli spazi aerei del polmone è documentata da vari studi. Tuttavia l'accuratezza diagnostica sia del radiogramma del torace, che della TC aumenta considerevolmente quando i reperti vengono analizzati alla luce delle notizie cliniche, dei test di funzionalità respiratoria e dei dati di laboratorio.

Bibliografia

- 1) Roca J, Whipp BJ Agustì AGN et al.: Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardisation and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997 ;10: 2662-2689.
- 2) American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
- 3) Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. ERS Task Force: Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209
- 4) Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R.: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.
- 5) Yoshida T.: Current topics and concepts of lactate and gas exchange thresholds. *J Human Ergol* 1987; 16:103-121.
- 6) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986 ; 60: 202-207
- 7) Carta P. Sanna-Randaccio F, Anni MS, Nissardi GP, Casula D: Modifications respiratoires et métaboliques au cours d'exercices à charge constante à différents niveaux d'intensité par rapport au seuil anaérobie. *Bull Europ Phys Resp* 1982;15:171-179.
- 8) Orr GW, Green HJ, Hughson RL, Bennet GW : A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1349-1352.
- 9) Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wasserman K: Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979; 46:1039-1046.
- 10) Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, Azus JL, Vandagriff R, Prietto CA, Mc-Master WC: A comparison of gas exchange indices to detect the anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982; 53:1184-1189.
- 11) Carta P, Aru G, Sanna-Randaccio F, Casula D: Cardiorespiratory pattern in healthy workers during the 30 watts/3 minutes exercise test in relation to their anaerobic threshold. *Med Lavoro* 1982; 6:601-609.
- 12) Casula D, Carta P, Cherchi P, Sanna-Randaccio F: Metodologie di valutazione del costo energetico del lavoro e della capacità lavorativa. *Atti del 49° Congresso della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale*. Monduzzi Ed. Vol 1:31-59, 1986.
- 13) Carta P, Aru G, Casula D: Parametri respiratori e cardiocircolatori nella prova da sforzo 30w/3 minuti in operai di varie industrie. *Atti del 49° Congresso della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale*. Monduzzi Ed. Vol 1:265-275, 1986.
- 14) CEE-CECA. Promemoria per l'effettuazione delle prove da sforzo nella Medicina del Lavoro. Collezione di Igiene e medicina del Lavoro N° 12, Lussemburgo, 1970
- 15) Jones NL.: Clinical exercise testing. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980
- 16) Simon J, Young JL, Blood DK, et al.: Plasma lactate and ventilation thresholds in trained and untrained cyclists. *J Appl Physiol*. 1986; 60: 777-781.
- 17) Serra R, Boggard HJ, van Keimpema T, Sorbini GA, Tantucci C, Boni E, Grassi V, Sergysels A, Carta P, Gimenez M, Pham QT.: Joint ECSC stress project research to standardize exercise tests for early detection of respiratory and cardio-respiratory impairments in coal and steel workers of ECSC. CE-V/4-97-013-EN-C. European Commission. Unit V/F/5- Health and safety at work: 5th ECSC medical research program: Project N° 7280-003-041. ECSC-EEC-EAEC, Brussels-Luxembourg, 1 vol 1-240,1997.
- 18) Serra R, Aresini G, Bogaard HJ et al. A new metabolic simulator system for routine cardiopulmonary exercise test equipment. Technical specifications and validation. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 1997; 52: 189-194.
- 19) Serra R, Aresini G, Bogaard HJ et al. Improved simulation system for routine cardiopulmonary exercise test equipment. Part II: A new metabolic simulator system: practical applicability. *Monaldi Arch. Chest Dis* 1997; 52: 399-404.
- 20) Serra R, Aresini G, Bogaard HJ et al. Improved simulation system for routine cardiopulmonary exercise test equipment. Part III: A new cycle ergometer check system. *Monaldi Arch. Chest Dis* 1998; 53: 100-104.
- 21) Carta P, Aru G. Incremental stress test: comparison between protocols and cardiorespiratory reference values in healthy workers. *G Ital Med Lav Ergon*. 2001;23:5-11.
- 22) Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S49-S55.

- 23) Jones NL, Makrides L, Hitchcock C et al.. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:700-708.
- 24) Jones NL, Summers E, Killian KJ. Influence of age and stature on exercise capacity during incremental cycle ergometry in men and women. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1373–1380.
- 25) American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1205-1209.
- 26) Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. Venous pH can safely replace arterial pH in the initial evaluation of patients in the emergency department. *Emerg Med J* 2001; 18:340–342.
- 27) Rees SE, Toftegaard M, Andreassen S. A method for calculation of arterial acid–base and blood gas status from measurements in the peripheral venous blood. *Comput Methods Programs Biomed* 2006; 81: 18–25.
- 28) Rees SE, Hansen A, Toftegaard M, Pedersen J, Kristensen SR, Harving H. Converting venous acid–base and oxygen status to arterial in patients with lung disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 1141–1147.
- 29) Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1320-1325.
- 30) Gibson PG, Wlodarczyk J, Hensley MJ et al. Using quality-control analysis of peak expiratory flow recordings to guide therapy for asthma. *Ann Intern Med.* 1995;123:488-492.
- 31) Reddel HK, Ware SI, Salome CM et al. Standardization of ambulatory peak flow monitoring: the importance of recent β 2-agonist inhalation. *Eur Respir J* 1998; 12: 309–314.
- 32) GINA (Global Initiative for Asthma). Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659, 2002.
- 33) Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005;60;164-167.
- 34) Nicholson PJ, Cullinan P, Newman AJ et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290–299.
- 35) Tarlo SM, John Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134 (supplement):1S–41S.