

Gabriella Guarnieri

## Approccio diagnostico alle patologie respiratorie allergiche professionali

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

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

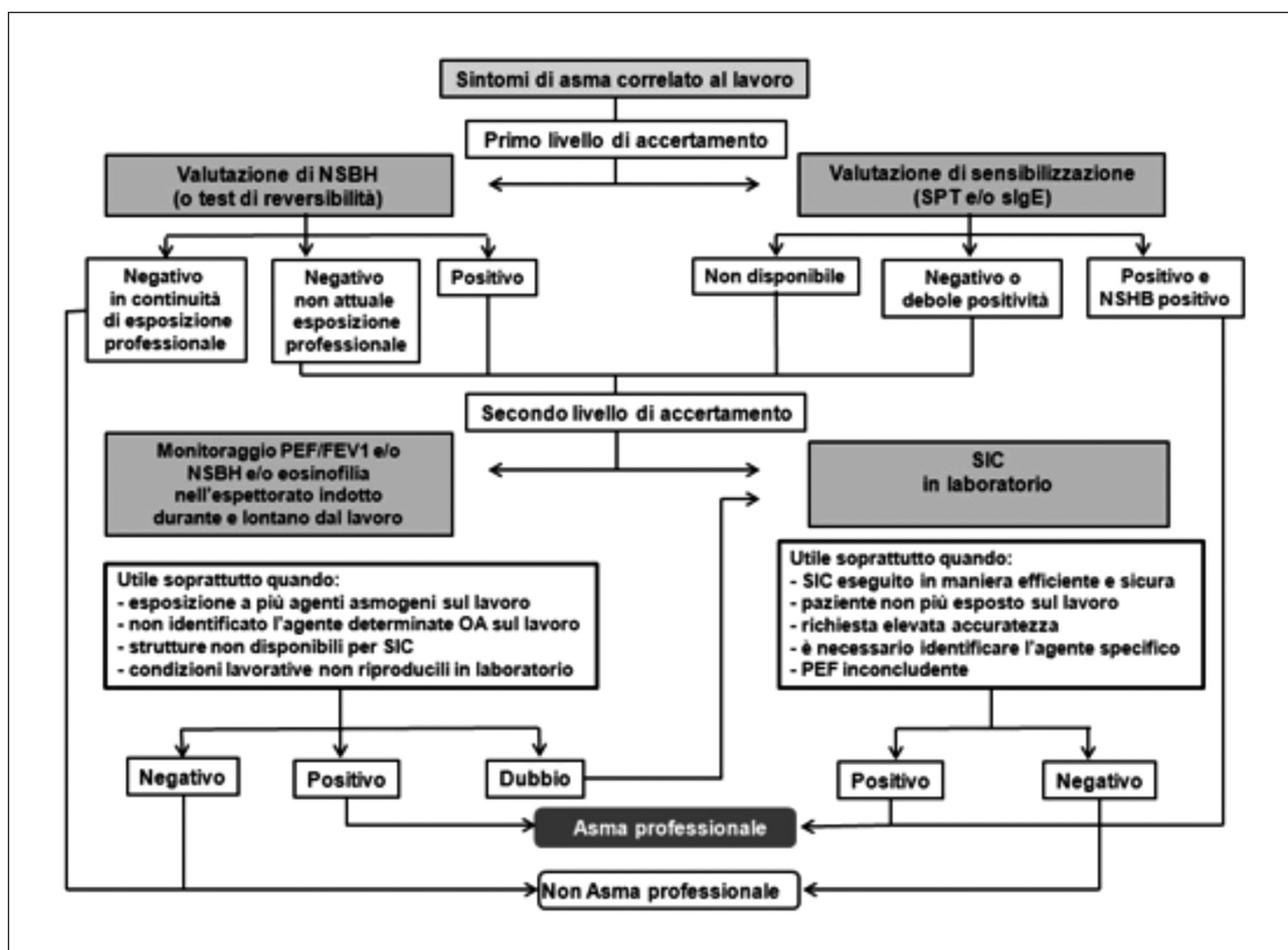
**Parole chiave:** asma occupazionale, lavoro correlato, diagnosi.

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

**Key words:** occupational asthma, work related, diagnosis.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polmonite da ipersensibilità professionale (OHP) acuta/subacuta
<i>La diagnosi di OHP acuta/subacuta può essere stabilita se i seguenti fattori diagnostici sono soddisfatti:</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esposizione ad antigene potenzialmente lesivo sul posto di lavoro</li> <li>2. Sintomi ricorrenti, dopo 4-8 ore dall'esposizione lavorativa</li> <li>3. Titolo elevato di anticorpi IgG specifici per antigene professionale (precipitine)</li> <li>4. Crepiti inspiratori all'esame obiettivo del torace</li> <li>5. Pattern HRCT torace compatibile con OHP acuta/subacuta</li> <li>6. Linfocitosi al BAL</li> <li>7. Reperto istologico compatibile con OHP acuta/subacuta</li> <li>8. ICT in laboratorio o in ambiente di lavoro positivo</li> </ol>
Polmonite da ipersensibilità professionale (OHP) cronica
<i>La diagnosi di OHP cronica può essere stabilita se 4 o più dei seguenti fattori diagnostici sono soddisfatti:</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esposizione ad antigene potenzialmente lesivo sul posto di lavoro</li> <li>2. Titolo elevato di anticorpi IgG specifici per antigene professionale (precipitine) oppure Linfocitosi al BAL</li> <li>3. Riduzione del transfer del CO e/o ipossiemia a riposo o da sforzo</li> <li>4. Pattern HRCT torace compatibile con OHP cronica</li> <li>5. Reperto istologico compatibile con OHP cronica</li> <li>6. ICT in laboratorio o in ambiente di lavoro positivo</li> </ol>

---

## Conclusioni

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

---

## Bibliografia

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

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