

# Allergia da animali da laboratorio

M. CORRADI, C. ROMANO\*, A. MUTTI

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma

\* Dipartimento di Ortopedia, Traumatologia e Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Torino

## KEY WORDS

Laboratory animal; allergy; asthma

## SUMMARY

«**Laboratory animal allergy**». *Laboratory animal allergy (LAA) may develop when susceptible persons are exposed to allergens produced by laboratory animals. LAA is associated with exposure to urine, fur, and saliva of rats, mice, guinea pigs, dogs and rabbits. Approximately 30% of persons who are exposed to laboratory animals may develop LAA and some will also develop asthma. LAA is most likely to occur in persons with previously known allergies, especially to domestic pets. The majority of LAA sufferers experience symptoms within six months their first exposure to laboratory animals; almost all develop symptoms within three years. The most common symptoms are watery eyes and an itchy, runny nose, although skin symptoms and lower respiratory tract symptoms may also occur. Feeding and handling laboratory animals or cleaning their cages generates ten times the amount of allergens compared with undisturbed conditions. Prevention of animal allergy depends on control of allergenic material in the work environment and on organizational and individual protection measures. Pre-placement evaluation and periodic medical surveillance of workers are important pieces of the overall occupational health programme. The emphasis of these medical evaluations should be on counselling and early disease detection.*

## RIASSUNTO

*L'allergia da animali da laboratorio (AAL) si può verificare quando individui suscettibili sono esposti ad allergeni prodotti da animali da laboratorio. AAL consegue all'esposizione a urina, forfora e saliva di ratti, topi, porcellini d'India, cani e conigli. Circa il 30% delle persone che sono esposte ad animali da laboratorio, possono sviluppare AAL; alcune di queste, possono sviluppare asma. L'AAL si manifesta soprattutto in persone con una storia di allergia, in particolare ad animali domestici. La maggior parte dei soggetti sviluppa AAL nei primi sei mesi di attività lavorativa; quasi nessuno oltre i tre anni dall'inizio dell'esposizione. I sintomi più comuni sono rino-congiuntivali, ma possono anche essere indicativi di un interessamento dell'apparato respiratorio distale. Le mansioni considerate a maggior rischio riguardano la manipolazione dell'animale e la pulizia delle gabbie, essendo mansioni in grado di liberare nell'aria un'elevata quantità di allergeni. La prevenzione dell'AAL si può fare riducendo le concentrazioni di antigeni nell'ambiente lavorativo, attraverso l'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione individuale e di opportune misure organizzative. Le visite mediche preventive e periodiche hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione secondaria, attraverso appropriate misure di, informazione, formazione e identificazione d'indicatori precoci di malattia.*

Pervenuto il 15.9.2010 - Accettato il 4.2.2011

Corrispondenza: Prof. Massimo Corradi, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione. Sezione di Medicina del Lavoro e Tossicologia Industriale, Via Gramsci 14, 43100 Parma - Tel. 0521033098 - Fax. 0521033099

E.mail: massimo.corradi@unipr.it

## DEFINIZIONE

Con il termine allergia s'intende una reazione d'ipersensibilità iniziata da meccanismi immunologici. Nella maggioranza dei casi, gli anticorpi responsabili della reazione allergica sono di tipo IgE. Per ipersensibilità s'intende un'esagerata risposta del sistema immunitario, in grado di provocare sintomi o segni evocati dall'esposizione a stimoli che non hanno alcun effetto nei soggetti normali; questa risposta può essere: 1) immunologica (IgE o non IgE mediata); 2) non immunologica.

L'allergia ad animali da laboratorio (AAL) è causata, nella maggior parte dei casi, da una reazione immunologica d'ipersensibilità di tipo I, nei confronti di antigeni ad alto peso molecolare presenti soprattutto in urina, forfora e saliva di animali da laboratorio.

## LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Il *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), nel 1998, ha pubblicato un *alert* per segnalare che, nel mondo, ci sono circa due milioni di lavoratori (ad esempio stabularisti e, in misura minore, veterinari) che costantemente lavorano con animali da laboratorio; di questi, si stima

che un terzo possa sviluppare una sintomatologia allergica e che il 10% dei soggetti sintomatici possa sviluppare asma bronchiale (60).

## EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici relativi all'incidenza e prevalenza dell'AAL non sono sempre di facile interpretazione, a causa della non uniforme definizione di questa malattia. Infatti, in alcuni casi la presenza di AAL è diagnosticata sulla sola base della sintomatologia, mentre in altri casi è richiesta anche la presenza di una positività dei test cutanei o di IgE specifiche per allergeni di animali da laboratorio (20). In generale, la maggior parte delle osservazioni epidemiologiche ha evidenziato una prevalenza di AAL compresa tra il 6 e il 44% (tabella 1) (2, 37, 52, 53, 61, 65, 67, 77, 80, 88), con un'incidenza compresa tra il 9 e il 30% (tabella 2) (6, 7, 16, 18, 21, 28, 35, 48, 51, 75).

## FATTORI DI RISCHIO

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di AAL possono essere suddivisi in fattori legati all'ospite e all'ambiente di lavoro.

Tabella 1 - Prevalenza dei sintomi di AAL

Table 1 - Prevalence of symptoms in LAA

Autori	Anno di pubblicazione dello studio	Zona geografica	Numero di lavoratori esposti	Lavoratori con sintomi di AAL (prevalenza)
Slovak et al. (77)	1981	Regno Unito	146	48 (30%)
Venables et al. (88)	1988	Regno Unito	138	60 (44%)
Ayoama et al. (2)	1992	Giappone	5641	1304 (23%)
Kruize et al. (52)	1997	Olanda	99	19 (19%)
Heederik et al. (37)	1999	Nord Europa	650	36 (6%)
Patel et al. (65)	2000	Stati Uniti	147	29 (19%)
Filon et al. (53)	2002	Nord Italia	45	5 (11%)
Filon et al. (53)	2002	Centro Italia	80	9 (11%)
Portenger et al. (67)	2004	Olanda	529	77 (15%)
Suarthana et al (80)	2009	Canada	414	72 (17%)
Pacheco et al. (61)	2010	Stati Uniti	369	78 (21%)

**Tabella 2** - Incidenza di sintomi di AAL*Table 2* - Incidence of symptoms in LAA

Autori	Anno di pubblicazione dello studio	Zona geografica	Numero di lavoratori esposti (incidenza)
Gross et al. (35)	1979	Stati Uniti	399 (15%)
Davies et al. (18)	1983	Regno Unito	585 (19%)
Botham et al. (6)	1987	Regno Unito	383 (12%)
Kibby et al. (48)	1989	Stati Uniti	69 (13%)
Botham et al. (7)	1995	Regno Unito	218 (13%)
Seward (75)	1999	Stati Uniti	15%
Cullinan et al. (16)	1999	Regno Unito	342 (30%)
Gautrin et al. (28)	2000	Stati Uniti	417 (9%)
Elliot et al. (21)	2004	Stati Uniti	495 (9%)
Krop et al. (51)	2010	Olanda	110 (20%)

### Fattori legati all'ospite

i) atopia; ii) fumo di tabacco; iii) sensibilizzazione verso allergeni di animali da laboratorio; iv) patologie respiratorie (es. asma) concomitanti.

#### *i) Atopia*

La presenza di atopia, definita come la predisposizione genetica a sviluppare, a seguito di contatto, ingestione, inoculazione o inalazione di allergeni, patologie allergiche, rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di AAL. Pur essendoci qualche isolata dimostrazione di una scarsa correlazione tra atopia e sviluppo di AAL [Gross et al. (35) hanno riportato che un terzo dei lavoratori che avevano sviluppato AAL non erano atopici], la maggior parte degli studi (5, 7-9, 19, 26) ha indicato una forte correlazione tra atopia e sia sviluppo di sensibilizzazione, sia manifestazione clinica di AAL. In una recente revisione (9), l'autore ha concluso che la stima del rischio relativo (*odds ratio*) per lo sviluppo di AAL era 3,35 nei soggetti atopici rispetto ai non atopici.

Heedrick et al. (37) hanno evidenziato che, nei soggetti non atopici, il rischio di sensibilizzazione alle proteine urinarie del ratto aumenta all'aumentare dell'esposizione mentre, nei soggetti atopici, la relazione dose risposta è meno evidente. Inoltre, Botham et al. (6) hanno evidenziato come i soggetti atopici sviluppino prima la sensibilizzazione (75% a due anni), rispetto ai non atopici (24% a due anni).

Kruize et al. (52) hanno mostrato un maggior rischio relativo nei soggetti non atopici esposti ad animali da laboratorio per almeno 2 ore a settimana e che il rischio è ancora maggiore nei soggetti atopici.

Comunque, alcuni autori sostengono che sia soprattutto la presenza di atopia verso antigeni animali (es. cane e gatto) ad aumentare il rischio, mentre l'allergia verso altri antigeni aerodispersi non sarebbe un fattore di rischio per lo sviluppo di AAL (37).

Infine, va ricordato che Heederick et al. (37) hanno dimostrato come l'atopia sia un fattore di rischio solo per esposizioni a basse dosi, mentre Renstrom et al. (72) sostengono che non sia tanto l'atopia a essere un fattore di rischio, quanto il livello totale di IgE.

In ogni caso, non è possibile stabilire una concentrazione ambientale di antigeni al di sotto della quale si può, con certezza, considerare l'esposizione non pericolosa per rischio allergico (9, 15).

#### *ii) Fumo di tabacco*

L'abitudine tabagica è stata associata allo sviluppo di AAL, tuttavia le evidenze sono modeste. È stato visto che il fumo di tabacco è in grado di elevare i livelli di IgE sieriche (36) e questo incremento può predisporre l'individuo a un aumentato rischio di AAL.

Venables et al. (88) hanno riportato una correlazione positiva tra il fumo di sigaretta e lo sviluppo di

AAL, come pure Fuortes et al. (26) e Cullinan et al. (16). Al contrario, Agrup et al. (3) e Heederik et al. (37) non hanno evidenziato tale effetto. In particolare va tenuto presente lo studio di Fuortes et al. (25), che ha mostrato come gli individui con pregressa abitudine tabagica hanno un maggior declino della funzione polmonare comparata con quella dei non fumatori, quando esposti ad animali da laboratorio.

### *iii) Sensibilizzazione verso allergeni di animali da laboratorio*

La presenza di un prick test positivo o IgE specifiche per antigeni di animali da laboratorio rappresenta non solo un fattore di rischio per lo sviluppo di AAL ma, secondo alcuni autori, già una fase preclinica della malattia (44, 55).

Hunnskaar et al. (44) hanno confrontato i dati di 7 studi basati su test cutanei su allergeni animali e hanno trovato che dal 51% al 69% degli individui con AAL hanno prick test positivi nei confronti degli allergeni di tali animali. In uno studio prospettico, l'utilizzo combinato di test cutanei e ricerca di IgE specifiche per allergeni, era predittivo all'87,4% per successivo sviluppo di AAL (16).

Va ricordato che, la presenza di una sensibilizzazione ad animali da laboratorio, soprattutto ratti, può essere presente anche in soggetti non professionalmente esposti, causa una possibile cross reazione verso allergeni di cani e gatti (45).

### *iv) Presenza di patologie respiratorie*

È noto che una storia clinica di asma non occupazionale non è un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo di asma occupazionale (13). Tuttavia, in uno studio prospettico eseguito su una coorte di 417 apprendisti appena assunti in stabulari, Gautrin et al. (27-29) concludono che la presenza di test cutanei positivi per animali domestici e iperreattività alla metacolina, erano i principali fattori di rischio di AAL.

### **Messaggio riassuntivo**

*Si stima che il lavoratore atopico abbia un rischio 10 volte maggiore di sviluppare sensibilizzazione rispetto*

*al lavoratore non atopico. Inoltre, il soggetto atopico sviluppa spesso prima la malattia, clinicamente più severa rispetto al non atopico.*

*I soggetti fumatori non hanno con certezza un aumentato rischio di sviluppare AAL, ma se questa compare la probabilità che si manifesti come asma è 1.5-3 volte maggiore rispetto al non fumatore.*

*La sensibilizzazione verso allergeni di animali da laboratorio rappresenta non solo un fattore predisponente allo sviluppo di AAL, ma già una fase preclinica della malattia.*

*La pre-esistente iperreattività bronchiale è un fattore di rischio aggiuntivo lo sviluppo di AAL.*

### **Fattori legati all'ambiente di lavoro**

i) tipo di allergene; ii) intensità dell'esposizione; iii) durata dell'esposizione.

#### *i) Tipo di allergene*

L'urina, di ratti e topolini, è la matrice più ricca di allergeni, soprattutto nei maschi. Questo perché i ratti e topolini maschi sviluppano una cronica nefropatia causa la capacità delle proteine sieriche di legare sostanze tossiche (28). Criceti e porcellini d'India sono meno allergenici. Alcuni allergeni responsabili di AAL sono stati identificati e sono riportati in tabella 3.

#### *ii) Intensità dell'esposizione*

Studi epidemiologici hanno evidenziato una certa relazione lineare tra esposizione ad antigeni ad alto peso molecolare, sviluppo di sensibilizzazione e di patologie occupazionali allergiche come l'AAL (11, 36, 87). Bush et al. (9) hanno dimostrato come la presenza di sensibilizzazione e di scatenamento di sintomi di AAL fosse più evidente in quei lavoratori la cui mansione lavorativa era associata ad elevata esposizione. Questa possibile relazione positiva tra intensità di esposizione e rischio di sviluppare AAL sembra essere presente soprattutto nei soggetti non atopici (7, 17).

Al contrario, nei soggetti atopici tale associazione non sempre è presente. Infatti, un maggior rischio di sensibilizzazione è stato osservato in rela-

**Tabella 3** - Principali antigeni liberati da animali da laboratorio  
*Table 3* - Main antigens produced by laboratory animals

Animale	Allergene	Sorgente
Topo	Mus m 1 (prealbumina) Mus 2 Albumina	Peli, forfora, urina Peli, forfora Siero
Ratto	Rat n 1A/Rat n 1B $\alpha_{2n}$ -globulina Albumina	Peli, forfora Urina, saliva Siero
Porcellino d'India	Cav p1, Cav p2	Peli, forfora, urina
Coniglio	Ag 1 Ag 2	Peli, forfora, saliva Peli, forfora, urina
Gatto	Fel d1 Albumina	Peli, forfora, saliva Siero
Cane	Can f 1, Can f 2 Albumina	Peli, forfora, saliva Siero

zione con l'aumentata esposizione a ratti, ma non con i maggiori livelli espositivi dove il rischio di AAL sembrava essere minore (17).

Ci sono, inoltre, dati che dimostrano come la sensibilizzazione si può verificare per livelli di antigeni ambientali minori rispetto a quelli in grado di scatenare AAL (8, 46).

### *iii) Durata dell'esposizione*

Nella maggior parte dei lavoratori, l'AAL si sviluppa entro i primi 3 anni dall'inizio dell'esposizione (11). Spesso, questo periodo di latenza è minore per la sintomatologia rinitica, rispetto quella asmatica (33). Va, comunque, detto che esiste una grande variabilità individuale che può modificare la lunghezza del periodo di latenza, soprattutto per i soggetti non atopici.

### **Messaggio riassuntivo**

*L'urina di ratti e topolini maschi è la più potente fonte di allergeni per l'induzione di AAL. Pur non essendo presente una chiara relazione dose risposta applicabile a tutti i lavoratori, sembra evidente che maggiore è l'esposizione e maggiore è il rischio di sensibilizza-*

*zione e successivo sviluppo di AAL, e che tale rischio è massimo nei primi 3 anni di attività lavorativa.*

### **MECCANISMI DI AAL**

L'AAL è causata, nella maggior parte dei casi, da una reazione d'ipersensibilità di tipo 1 (79, 90), che si verifica seguendo queste progressive fasi:

- fase dell'esposizione, durante la quale gli antigeni sono riconosciuti dal nostro sistema immunitario;
- fase della sensibilizzazione (pre-allergia), con produzione di specifici anticorpi di tipo IgE;
- fase della manifestazione clinica (allergia), con liberazione di mediatori infiammatori e sviluppo di flogosi.

### **Fase dell'esposizione**

Gli allergeni entrano in contatto con l'organismo per via inalatoria, percutanea e mucosa.

L'esposizione avviene, spesso, attraverso l'inalazione di allergeni aerodispersi nell'ambiente oppure presenti sulle superfici o sui vestiti (e in seguito mobilizzati). È importante ricordare che il contatto

con antigeni animali si può verificare anche lontano dallo stabulario, causa trasporto di allergeni con vestiario e capelli. Questo può spiegare la presenza di sensibilizzazione in figli di lavoratori esposti (50).

La via inalatoria è la principale via di esposizione e gli antigeni diventano inalabili quando, una volta formatesi polveri di piccole dimensioni, queste rimangono sospese nell'aria e possono essere inalate (la presenza di un ambiente secco favorisce la volatilità degli antigeni).

Le principali misure di controllo dell'esposizione, quindi, devono essere rivolte al contenimento del particolato. Studi eseguiti sulla distribuzione delle dimensioni di questo particolato allergenico hanno dimostrato un'elevata prevalenza di particelle di un calibro tra 5 e 15  $\mu\text{m}$ , anche se una rilevante frazione di particelle ha un diametro inferiore a 4  $\mu\text{m}$  (92). È, comunque, utile ricordare che gli antigeni prodotti da animali da laboratorio sono potenti allergizzanti, tanto che anche concentrazioni di nanogrammi (parti per miliardo) possono indurre sintomi, almeno nei soggetti sensibilizzati (11, 33, 42).

Le urine di topi e ratti maschi adulti sono un'importante fonte di allergeni, molti dei quali appartengono alla famiglia delle lipocaline, proteine con sequenze antigeniche simili a quelle dei parassiti (es. *Schistosoma*) e quindi in grado di causare reazioni IgE mediate (87, 89).

### Fase della sensibilizzazione

È la fase in cui avviene una produzione di IgE nei confronti di proteine e glicoproteine animali e tale fenomeno sembra essere legato maggiormente ai picchi espositivi piuttosto che alle esposizioni cumulative, per cui anche esposizioni molto intense di 1-2 ore per mese possono essere pericolose (61, 62).

Heederik et al. (37) hanno eseguito uno studio su oltre 600 lavoratori esposti ad antigeni da animali da laboratorio, dimostrando una chiara evidenza tra il livello di esposizione e la presenza di sensibilizzazione, soprattutto nei soggetti non atopici. Simili risultati sono riportati nel lavoro di Cullinan et al. (17), dove la prevalenza di sensibi-

lizzazione era tanto maggiore quanto più intensa era l'esposizione.

Krop et al. (51) hanno eseguito uno studio longitudinale per due anni, in 110 lavoratori neo assunti in stabulari. Durante il follow up, 22 lavoratori hanno sviluppato una sensibilizzazione ad antigeni di animali da laboratorio; il numero di ore in contatto con gli animali correlava con la percentuale di sensibilizzazione e con la concentrazione di specifiche IgE. Al contrario, la concentrazione di IgG4, che è stata proposta come un possibile indicatore di una risposta modificata Th2 avente un effetto protettivo sullo sviluppo di sensibilizzazione, non mostrava una simile correlazione escludendo, quindi, un effetto protettivo.

Va ricordato come non tutti i casi di AAL sono causati da una reazione allergica. Infatti, è stato riportato che in circa il 40% dei lavoratori sintomatici non è documentabile una reazione allergica tramite test cutanei (prick test) o tramite la ricerca di IgE specifiche; questo ha portato all'ipotesi che, nell'ambiente di lavoro, ci possano essere altri fattori scatenanti i sintomi. Oltre agli allergeni animali, i lavoratori che manipolano animali da laboratorio possono essere esposti ad ammoniaca, prodotti organici volatili ed endotossine (68). Si ritiene che i livelli di ammoniaca e prodotti organici volatili siano molto bassi, quindi non in grado di indurre sintomi (47). Al contrario, le endotossine, che sono in grado di indurre sintomi anche a bassi livelli, sono risultate misurabili in diversi studi eseguiti in ambienti di lavoro con animali da laboratorio (14, 57, 82, 85). A sostegno di questa ipotesi, riportiamo lo studio di Pacheco et al. (62), in cui si dimostra che i lavoratori sintomatici non sensibilizzati erano esposti a livelli più elevati di endotossine batteriche rispetto ai soggetti asintomatici e che, utilizzando un modello di analisi multivariata, la concentrazione giornaliera di endotossine era fortemente predittiva della comparsa di sintomi in lavoratori non sensibilizzati.

### Fase della malattia

Affinché avvenga il passaggio dalla fase di pre-allergia alla condizione allergica, cioè alla comparsa di sintomi clinici conseguenti all'esposizione all'allerge-

ne, sono necessarie altre condizioni che dipendono dalla risposta del singolo individuo (es. diversa reattività d'organo individuale). La comparsa delle manifestazioni cliniche avviene tipicamente pochi istanti dopo l'esposizione (fase della reazione precoce) (43). Ma quando la reazione si esaurisce dal punto di vista sintomatologico, non vuol dire che essa si sia conclusa dal punto di vista fisiopatologico; è necessario ricordare che la reazione allergica è sempre accompagnata da una risposta infiammatoria che può persistere nel tempo, anche in assenza di successiva esposizione allergenica (fase della reazione tardiva) (59).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le caratteristiche cliniche dell'AAL, così come di altre patologie occupazionali da sensibilizzanti sono: 1) i soggetti predisposti manifestano i sintomi in seguito ad esposizioni innocue per la maggior parte dei soggetti; 2) è necessario un periodo di latenza tra inizio dell'esposizione e la comparsa dei sintomi; 3) la prevalenza di malattia è bassa e sono importanti i fattori individuali predisponenti; 4) la risposta all'agente sensibilizzante è molto specifica.

Una rassegna che ha preso in esame 13 studi (44) ha rilevato una certa costanza nelle manifestazioni cliniche di AAL, con comparsa dei sintomi quasi sempre entro 3 anni dall'inizio del lavoro (28). Considerando 10 soggetti con AAL, 8 mostrano rino-congiuntivite, 4 orticaria e 3-4 asma, con un rapporto, in genere 2:1:1. Spesso è presente una sovrapposizione di sintomi e, soprattutto, è raro che la patologia asmatica si manifesti in assenza di una precedente manifestazione rinitica (73). I sintomi nasali comprendono rinite con starnuti e scolo nasale, mentre quelli congiuntivali comprendono lacrimazione, fotofobia, gonfiore palpebrale. Questi segni clinici, nel soggetto già sensibilizzato, si verificano entro pochi minuti dall'esposizione ma hanno una risoluzione spontanea in poche ore. Va ricordato come i sintomi rinocongiuntivali, anche se lievi, non vanno trascurati, perché possono rappresentare eventi sentinella che precedono lo sviluppo di asma (22).

L'asma bronchiale si manifesta con respiro sibilante, dispnea, tosse secca e senso di costrizione to-

racica; i sintomi possono persistere diversi giorni e causare frequenti risvegli notturni; pur non essendo dati specifici su asma occupazionale e AAL, è noto che la prognosi di asma occupazionale è peggiore se è mantenuta l'esposizione all'agente causale (63).

Rare ma possibili, sono le reazioni anafilattiche, in genere indotte da morsi o punture con aghi sporchi (38, 84, 91).

## DIAGNOSI

La diagnosi di AAL richiede la presenza di una sintomatologia allergica e appropriati esami strumentali in un lavoratore esposto ad allergeni di animali da laboratorio (56). La diagnosi di rinite, congiuntivite e orticaria è, spesso, solo clinica/semiologica, mentre per la diagnosi di asma è necessaria la conferma strumentale (spirometria con test di reversibilità e/o test di reattività bronchiale con metacolina). Per la diagnosi di AAL, la presenza di sensibilizzazione all'antigene specifico non è obbligatoria, ma la sua dimostrazione è molto raccomandata.

## TRATTAMENTO

Il trattamento farmacologico delle patologie associate ad AAL non è differente dalle forme cliniche non associate ad AAL. Non sono disponibili vaccini.

### *Messaggio conclusivo*

*Le manifestazioni cliniche, la diagnosi e il trattamento farmacologico dell'AAL non differiscono dalle patologie allergiche respiratorie e dermatologiche non indotte da animali da laboratorio.*

## PREVENZIONE PRIMARIA

Nella normativa introdotta con il D.Lgs 626/94 e completata con il D.Lg 81/08, il rischio allergico indotto da polveri di natura organica (allergeni

prodotti da animali di laboratorio) può essere ricompreso nei rischi da agenti biologici, ancorché non espressamente citato.

Le misure di prevenzione primaria sono la principale attività per ridurre l'incidenza e la prevalenza di AAL e devono essere rivolte, soprattutto, al controllo dell'esposizione (24). Pur non essendo stati definiti livelli di antigeni ambientali sotto i quali non esiste il rischio di sensibilizzazione (anche se la concentrazione di antigeni  $<3 \text{ ng/m}^3$  è stata indicata come a basso rischio di sensibilizzazione e  $<5 \text{ ng/m}^3$  come a basso rischio di AAL) (31), studi prospettici hanno dimostrato che una riduzione dell'esposizione ad allergeni si tramuta in una riduzione d'incidenza e di prevalenza (10).

Le misure di prevenzione primaria possono essere distinte in misure tecniche e misure organizzative e dovrebbero essere implementate secondo sei diversi tipi di controlli, secondo questa gerarchia: 1. Eliminazione sostanza; 2. Sostituzione sostanza; 3. Contenimento mediante sistemi ingegneristici; 4. Controlli amministrativi; 5. Norme di comportamento; 6. Dispositivi di protezione individuale (DPI).

### Misure tecniche

Gli ambienti con animali devono essere opportunamente separati dagli altri locali, cercando, quindi, di ridurre al minimo lo spargimento degli allergeni.

Gli ambienti e le superfici di lavoro devono essere adeguatamente pulite per evitare la dispersione di allergeni; in particolare bisogna porre attenzione nella pulizia delle gabbie ove sono alloggiati gli animali e asportare in maniera corretta la lettiera sporca evitando il sollevamento di pulviscolo, possibilmente eseguendo tale operazione sotto cappa aspirante, con sistema chiuso di aspirazione o con un processo di automazione robotica (ad esempio per il lavaggio delle gabbie) (49).

Negli ambienti è necessario mantenere un'adeguata ventilazione e umidità cercando di aumentare il numero di ricambi d'aria per ora ( $>15$  ricambi/ora), orientando la direzione dell'aria dall'alto verso il basso (con flussi laminari), eseguendo una regolare pulizia e sostituzione dei filtri di condizionamento (54, 64).

Le gabbie dovrebbero essere adeguatamente ventilate ed è necessario evitare il sovraffollamento degli animali nelle stesse, al fine di contenere l'esposizione allergenica (34). Sono consigliate gabbie chiuse a coperchio filtrante o con filtro HEPA, ventilate singolarmente, ed è importante mantenere una pressione negativa all'interno delle stesse per il contenimento degli allergeni (31, 32, 70, 76).

Anche i materiali utilizzati per comporre la lettiera hanno un effetto sulla concentrazione di antigeni ambientali e il livello di aerodispersione di allergeni segue quest'ordine: segatura  $>$  trucioli legno  $>$  tutoli di mais (9).

### Misure organizzative

L'informazione e la formazione degli addetti è alla base delle misure organizzative. La riduzione del numero di animali per singolo locale, l'uso (quando possibile) di animali meno allergizzanti (ratto-topo  $>$  cavia-criceto), maschi adulti  $>$  maschi giovani  $>$  femmine (per ratto e topo), la manipolazione degli animali sotto cappa aspirata e lo svuotamento delle gabbie con aspiratori rappresentano valide procedure per ridurre l'esposizione (31).

Il personale deve indossare i dispositivi di protezione individuale (DPI) (guanti in vinile, tuta, calzari, occhiali di protezione, maschere facciali filtranti, casco ventilato) e vestiario specifico; tali presidi servono a evitare il contatto con gli allergeni e quindi, da un lato la loro penetrazione per via respiratoria e cutanea, dall'altro la loro dispersione al di fuori dello stretto ambito lavorativo; è pertanto necessario indossarli durante la mansione dopo averne verificato l'integrità e l'efficienza e rimuoverli all'uscita dall'area animali; pertanto, l'accesso allo stabulario deve essere controllato, limitato alle persone autorizzate e si deve prevedere l'utilizzo di spogliatoi dedicati. È consigliabile l'utilizzo di una tuta completa chiusa al collo, ai polsi e alle caviglie, con cappuccio e calzari; in alternativa, indumenti esclusivamente destinati all'attività in oggetto: calzoni e maglietta chiusi al collo, ai polsi e alle caviglie, camice, cuffia e calzari (23).

Durante le operazioni è preferibile non utilizzare lenti a contatto e togliere gli effetti personali (colla-

ne, braccialetti, anelli) che potrebbero essere veicolo di allergeni. È fatto divieto, durante la permanenza nelle aree animali, di consumare cibi o bevande. All'uscita dallo stabulario è importante lavare accuratamente le mani dopo aver manipolato animali da laboratorio. In alcuni stabulari, sono utilizzate speciali docce di aria che consentono la decontaminazione del personale che entra in una zona a contaminazione controllata o che esce da una zona infetta o contaminata da polveri non propagabili nei locali adiacenti.

Come dispositivi di protezione respiratoria possono essere adottate maschere facciali filtranti FFP3 o mascherine con respiratore THP3 (23, 78). Le mascherine devono essere fornite in diverse misure, per potersi adattare convenientemente alle dimensioni del viso dei diversi operatori. Comunque, l'efficacia dei DPI respiratori deve essere verificata tramite il Fit test.

Indumenti e mascherina dovrebbero idealmente essere monouso a perdere. In alternativa, potranno essere forniti indumenti da riutilizzare per periodi brevi (orientativamente una settimana), ad esempio in *tyvek*, il cui lavaggio dovrà essere conferito ad apposita struttura (che dovrà esser informata del rischio di sensibilizzazione allergica). La mascherina dovrebbe idealmente essere cambiata ogni giorno (nel caso di brevi utilizzi, si potrà accettarne la sostituzione settimanale).

Nel caso d'indumenti monouso, essi dovranno essere disponibili nei pressi dell'ingresso degli stabulari in numero e taglie congrue, contenuti in appositi armadi chiusi e dovranno essere forniti armadietti individuali per il deposito degli indumenti personali dei singoli addetti. Nel caso d'indumenti riutilizzabili, dovrà essere fornito agli addetti un doppio armadietto chiuso: uno per il deposito degli indumenti personali, uno per la custodia degli indumenti di lavoro. Gli indumenti di lavoro devono essere indossati al posto di quelli personali e non a essi sovrapposti.

È raccomandabile che le attività di pulizia degli stabulari siano affidate a personale dedicato (da individuare formalmente e da limitare al massimo nel numero), di tipo tecnico, non ai ricercatori attivi sugli animali. Poiché le proteine animali sono solubili in acqua, devono essere utilizzati metodi di pu-

lizia a un umido, evitando quindi la re-sospensione delle particelle.

Le misure di prevenzione primarie sono efficaci nel ridurre incidenza e prevalenza dell'AAL e nel ridurre la sintomatologia nei soggetti che hanno già sviluppato AAL. Fisher et al. (22) hanno dimostrato come un programma preventivo, comprendente misure educazionali, controlli d'ingegneria, regole amministrative e sorveglianza sanitaria, ha portato a una drastica riduzione d'incidenza dell'ALL.

Thulin et al. (86) hanno evidenziato come, il contemporaneo utilizzo di sistemi atti ad abbattere le concentrazioni ambientali di allergeni (sistemi di ventilazione) e appropriati DPI, abbia portato a un azzeramento dei livelli di IgE specifici.

## MONITORAGGIO AMBIENTALE

Gli allergeni da animali da laboratorio appartengono alla classe degli antigeni ad alto peso molecolare, per cui i siti antigenici sono molteplici, il che ne può rendere difficile l'identificazione. Per questo motivo, abbiamo evidenze epidemiologiche ancora limitate per quanto riguarda i livelli minimi efficaci. La relazione tra i dati ambientali e l'effettiva esposizione è debole, causa possibili assorbimenti per vie diverse da quella respiratoria (40, 74, 72, 31). Esistono metodi standard per il monitoraggio e raccolta dei campioni, ma non vi sono metodi standard per l'analisi (41). La misura degli allergeni aerodispersi, comunque, non può al momento essere condotta con le tecniche classiche dell'igiene industriale e dovrà basarsi su metodiche immunologiche (69, 71).

### *Messaggio conclusivo*

*Non esistono livelli di antigeni ambientali che possono essere considerati sicuri per tutti i lavoratori; tuttavia, esistono efficaci misure di prevenzione primaria, soprattutto ingegneristiche e organizzative, che consentono di ridurre in maniera efficace la concentrazione di antigeni ambientali e, di conseguenza, di ridurre l'incidenza della malattia e il peggioramento clinico.*

## PREVENZIONE SECONDARIA

Lo scopo della prevenzione secondaria consiste nell'individuazione delle fasi pre-cliniche di malattia allo scopo d'impedirne l'evoluzione in malattia conclamata. La prevenzione secondaria dovrebbe essere rivolta verso le seguenti figure professionali: ricercatori e tecnici di laboratorio, veterinari, manutentori e addetti alle pulizie (83). Il medico competente può contribuire alla prevenzione secondaria sia in fase di visita preventiva che periodica (30, 77, 78).

### Visita preventiva

La visita preventiva deve comprendere l'anamnesi e l'esame obiettivo, l'esecuzione di test funzionali respiratori e la fase d'informazione e formazione. Nell'anamnesi è necessario valutare la presenza personale o familiare di atopia, fumo, patologie respiratorie e cutanee e, soprattutto, la presenza di precedenti manifestazioni di AAL. L'esame obiettivo è mirato per le vie respiratorie, le congiuntive e la cute.

La spirometria rappresenta il principale esame che deve essere eseguito in fase preventiva. La sua utilità non è solo quella di fornire un indirizzo diagnostico in caso di valori alterati, ma anche di fornire valori funzionali basali che possono poi essere utilizzati per confrontare successivi esami (81).

In fase preventiva, il test alla metacolina non è consigliato, almeno nei soggetti a basso rischio tuttavia, potrebbe essere di aiuto nei soggetti ad alto rischio, quali poliallergici e asmatici. Ancora, la valutazione del test alla metacolina in fase preassuntiva costituisce anche un utile indicatore basale per eventuali confronti con test eseguiti successivamente. Infatti, due spirometrie/metacoline eseguite in tempi diversi possono entrambe essere entro i limiti della norma, ma un confronto con un valore basale può aiutare a identificare quei soggetti con accelerato declino della funzione respiratoria (67).

In fase preventiva non è obbligatoria l'esecuzione dei test cutanei (prick test) o il dosaggio IgE specifiche per antigeni animali, tuttavia questi test potrebbero essere utilizzati in soggetti già in precedenza esposti ad antigeni animali, per

identificare i soggetti già sensibilizzati. È invece raccomandabile l'esecuzione dei test cutanei verso i comuni allergeni inalatori ubiquitari, per valutare l'eventuale stato atopico del lavoratore.

Nella fase d'informazione e formazione il medico deve segnalare al lavoratore la presenza del particolare fattore di rischio allergico, le manifestazioni cliniche precoci di AAL, le mansioni lavorative a maggior rischio espositivo e le più idonee misure preventive; è necessario spiegare l'importanza di richiedere una visita al di fuori della periodicità prevista (ex art. 41, comma 2, lettera c del Dlgs 81/08), al fine di segnalare tempestivamente le manifestazioni cliniche precoci, permettendo così di attivare in tempo utile le necessarie misure preventive.

### Visite mediche periodiche

Tali visite sono eseguite di norma con cadenza annuale (v. art. ex art. 41, comma 1, lettera b del Dlgs 81/08); tuttavia, nei soggetti più a rischio, questa cadenza può anche essere semestrale, almeno nei primi tre anni (periodo maggiormente a rischio per lo sviluppo di AAL).

Durante la visita periodica andrà rinforzata l'opera d'informazione e formazione; è necessario interrogare attentamente il lavoratore relativamente alla comparsa di segni precoci, come una modesta rino-congiuntivite, che possono essere sottovalutati dai lavoratori, mentre devono essere considerati come eventi sentinella, spesso precedenti la comparsa di asma. Per aiutare la valutazione anamnestica sintomatologica, sono a disposizione specifici questionari, la cui validità è stata ampiamente dimostrata; alcuni autori ritengono che un attento questionario anamnestico rappresenti il miglior strumento da utilizzare per le visite periodiche (19, 80).

In questi ultimi anni, la misura della frazione espirata di monossido di azoto (FeNO), è utilizzata come supporto per la diagnosi e per il monitoraggio di asma bronchiale (58), poiché un suo incremento sembra predire la comparsa di malattia. Per tale motivo, la misura del FeNO potrebbe anche essere applicata in soggetti esposti ad allergeni da animali di laboratorio, come valido indicatore di effetto polmonare precoce. Adishes et al. (1) hanno dimostrato aumentati livelli di FeNO in soggetti

con ALL rispetto ai soggetti di controllo, mentre Hewitt et al. (39) hanno riportato un progressivo incremento dei livelli della FeNO durante la settimana lavorativa nei soggetti sensibilizzati. La determinazione del FeNO potrebbe, quindi, affiancare l'esame spirometrico (associata o meno al test alla metacolina, nei cui confronti presenta il vantaggio di una minore invasività e di una maggiore rapidità), per valutare la risposta infiammatoria polmonare, almeno dei casi sospetti per lo sviluppo di ALL, utilizzando tale indicatore nel corso di un test arresto-ripresa, oppure di esposizione controllate.

### **IDONEITÀ LAVORATIVA**

A seguito delle visite preventive o periodiche, possono emergere quattro scenari clinici che possono influenzare la scelta dell'idoneità:

- Soggetto non atopico senza patologie respiratorie, oculari o cutanee.
- Soggetto atopico.
- Soggetto sensibilizzato agli antigeni animali.
- Soggetto con patologie respiratorie, oculari o cutanee.

#### **Soggetto non atopico senza patologie respiratorie, oculari o cutanee**

Questo lavoratore è considerato a basso rischio di sviluppare AAL, quindi può essere concessa l'idoneità senza limitazioni o prescrizioni (ovviamente, consigliando DPI, soprattutto nelle mansioni ad alto rischio).

#### **Soggetto atopico**

Il soggetto atopico, con dimostrazione di prick test o IgE positivi per antigeni (non da animali da laboratorio) inalatori ubiquitari, deve essere considerato ad alto rischio. E' stato proposto di utilizzare la valutazione dell'atopia come metodo preventivo nella decisione relativa all'idoneità lavorativa; in realtà, questo non è possibile. Infatti, in uno studio su 323 lavoratori esposti a ratti di stabulario, 2/3 dei lavoratori atopici che erano addetti a mansioni a elevato rischio espositivo, non hanno sviluppato sensibilizzazione (11).

Va, inoltre, detto che la percentuale di lavoratori allergici è in costante incremento nella popolazione generale e ciò è legato non soltanto al miglioramento delle capacità diagnostiche, ma anche allo stile di vita urbano e industriale; in particolare si registra un incremento della patologia allergica nei soggetti giovani e appartenenti a classi sociali elevate (58).

Le Linee Guida della società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, nel volume relativo alle problematiche delle allergopatie respiratorie, (55) citano che *“La presenza di atopia e/o d'iperattività bronchiale alla metacolina non è per se un fattore sufficiente a escludere il soggetto da lavorazioni a rischio allergologico respiratorio, ma deve costituire un preciso stimolo a una maggiore prevenzione personale e a una più frequente sorveglianza sanitaria”*.

Quindi, la pratica, ormai remota, di utilizzare l'atopia come parametro clinico per escludere lavoratori atopici da mansioni che richiedono il contatto con animali da laboratorio deve essere abbandonata. A questi lavoratori, tuttavia, è necessario concedere l'idoneità ma, possibilmente, con limitazioni e prescrizioni. Le limitazioni e le prescrizioni devono riguardare, rispettivamente, le mansioni ad alto rischio espositivo (tabella 4) e l'utilizzo di DPI. Se, dopo i primi tre/quattro anni, il paziente non avrà sviluppato AAL, le limitazioni e le prescrizioni, potranno essere ridotte.

#### **Soggetto sensibilizzato agli antigeni animali**

Può capitare che, durante una visita periodica o preventiva, il medico competente verifichi che il lavoratore è allergico agli specifici allergeni presenti sul posto di lavoro, ma senza manifestazione clinica di malattia. Bush (9) afferma che tale condizione preclinica ha un modesto valore predittivo dello sviluppo di AAL; se utilizzassi tale criterio come sicuro indicatore di rischio allergico, ciò porterebbe a escludere dal lavoro in maniera non corretta 2/3 soggetti a rischio, per solo uno che svilupperà AAL. Tuttavia, Portengen et al. (66) hanno dimostrato un maggiore declino della funzione respiratoria nei soggetti sensibilizzati in cui continua l'esposizione. Gli stessi autori concludono che, per tali motivi, sarebbe prudente allontanare dall'espo-

**Tabella 4** - Livello espositivo ad antigeni animali e tipologia di mansione  
*Table 4* - Level of exposure to animal antigens and type of task

Livello di esposizione	Mansione
Basso	Procedure <i>post mortem</i> o su tessuti Procedure su animali sedati Lavaggio automatico delle gabbie
Medio	Pulizia dello stabulario Nutrire gli animali
Alto	Prelievi, somministrazione parenterale di farmaci o altre procedure invasive Rasatura Svuotamento lettiera Lavaggio manuale gabbie Manipolazione animali vivi

sizione i lavoratori asintomatici ma sensibilizzati. Inoltre, poiché esistono casi di reazione anafilattica avvenuta dopo morso di animale, il soggetto già sensibilizzato deve essere considerato a rischio anche per queste reazioni molto gravi, quindi appropriate misure preventive di rianimazione devono essere previste.

Per riassumere, è sicuramente prudente concedere un' idoneità a questi lavoratori sensibilizzati, ma con severe limitazioni o prescrizioni: le limitazioni devono riguardare sia quelle attività a maggior rischio inalatorio, che quelle a rischio di morsi o punture. Le prescrizioni devono riguardare sia all'apparato respiratorio, che cutaneo. Se queste procedure non sono applicabili, il lavoratore non può essere considerato idoneo.

### **Soggetto con patologie respiratorie, oculari o cutanee**

Per spiegare la possibile gestione clinica di questi pazienti utilizzeremo, come esempio, i soggetti con asma bronchiale che si apprestino a iniziare un'attività lavorativa in stabulario. In linea di principio, non esiste alcuna evidenza che il soggetto asmatico non possa lavorare in uno stabulario. Infatti, non necessariamente il soggetto asmatico svilupperà AAL, né la sua asma peggiorerà per certo a seguito della specifica attività lavorativa. Comunque, il soggetto asmatico (indipendentemente se atopico o no), rappresenta un paziente ad altissimo rischio,

quindi è sempre utile una consulenza pneumologica per stabilire il grado di controllo della malattia. Se la malattia è ben controllata, il lavoratore può essere considerato idoneo, ma è necessario adibirlo a mansioni a bassissimo rischio con un costante utilizzo dei DPI. Nella fase d'informazione e formazione, è necessario spiegare il rischio aggiuntivo che l'attività lavorativa può esercitare sulla sua malattia. Questi pazienti vanno monitorati in maniera costante, anche ogni sei mesi. Nel caso in cui l'asma sia non facilmente controllabile o se è presente una precedente diagnosi di asma o rinite indotta dall'agente sensibilizzante in questione, e il soggetto deve essere considerato non idoneo. È ampiamente dimostrato, infatti, che la prognosi dell'asma professionale immunologica è peggiore, se è mantenuta l'esposizione all'agente causale (63).

Nel caso di lavoratori con professionalità elevata e specifica (ricercatori), potrà essere considerata la possibilità di concedere l'idoneità alla mansione comportante il contatto con animali da laboratorio, ma con prescrizioni particolarmente stringenti (come ad esempio la riduzione al minimo dei tempi di esposizione con uso obbligato di DPI per le vie respiratorie e le mucose oculari e nasali a elevato indice di protezione – ad esempio casco ventilato – purché controlli particolarmente ravvicinati – ad esempio trimestrali – confermino l'efficacia delle prescrizioni stesse, attraverso il riscontro dell'assenza di sintomi e della stabilizzazione dei parametri funzionali).

### **Messaggio conclusivo**

*Molti fattori di rischio per AAL sono noti e le metodiche diagnostiche sono disponibili; quindi, sia durante la visita preventiva sia periodica, il medico ha gli appropriati strumenti per inquadrare clinicamente il paziente e attuare appropriate misure preventive.*

### **ASPETTI MEDICO-LEGALI**

Nel caso di accertamento di una malattia professionale, come ben noto, il medico è tenuto a inoltrare tre tipi di notifiche: i) primo certificato di malattia professionale all'INAIL; ii) denuncia al servizio di medicina preventiva dell'AUSL; iii) referto all'autorità giudiziaria.

L'art. 139 del DPR 1124/65 prevede l'obbligo di denuncia delle malattie professionali, per ogni medico che ne riconosca l'esistenza, all'organo di vigilanza dell'AUSL. Si tratta, pertanto, di un obbligo espressamente previsto, la cui omissione è sanzionata con un'ammenda, qualora la malattia sia compresa nell'elenco approvato con DM 11 dicembre 2009, che sostituisce i precedenti. Una copia di tale denuncia deve essere inoltre trasmessa dal medico per conoscenza all'INAIL (art. 4, D.Lgs. 38/00).

Al gruppo 4 (malattie respiratorie non comprese in altre voci) della lista I (malattie la cui origine è di elevata probabilità), per l'asma sono indicati, alla voce 21, fra gli agenti a prevalente meccanismo immuno-allergico, quelli di origine animale, tra cui: - derivati dermici (forfora, peli, piume); - liquidi biologici (sangue e urina) ed escrementi.

Il primo certificato di malattia professionale all'INAIL (artt. 52 e 53 DPR 1124/65) deve essere redatto sia per le malattie professionali "tabellate" sia per quelle no. Le prime sono elencate nel Decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale del 9 aprile 2008 (G.U. n. 169 del 21 luglio 2008), che riporta l'ultimo aggiornamento delle tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura. Alla voce 51 [Asma bronchiale (j45.0) con le sue conseguenze dirette causate dai seguenti agenti non compresi in altre voci], al punto g. (Derivati animali), sono riportati (con l'indicazione di un periodo massimo d'indenniz-

zabilità dalla cessazione della lavorazione di 18 mesi): derivati dermici (forfora, peli, piume), liquidi biologici (sangue), escrementi, in relazione alle seguenti lavorazioni: allevamento, addestramento e custodia di animali, attività veterinaria, attività di laboratorio che espongono a derivati animali, conerie e pelliccerie, macellazione, altre lavorazioni che espongono a derivati animali.

Parallelamente alla denuncia all'AUSL, il medico dovrà redigere il referto all'Autorità Giudiziaria ai sensi del combinato disposto dell'art. 365 del Codice Penale e dell'art. 334 del Codice di Procedura Penale. Non esiste una "lista" delle malattie professionali per le quali vige l'obbligo del referto, che pertanto deve essere inoltrato per tutte le malattie riferibili all'attività lavorativa, diagnosticate da un esercente una professione sanitaria.

Le manifestazioni cliniche asmatiche di AAL sono, quindi, incluse tra le malattie professionali formalmente previste dalla legislazione in vigore. Meno ovvio appare il quadro per quanto riguarda le oculo-riniti, che rappresentano comunque quadri morbosi a tutti gli effetti, ancorché non "tabellati" (12).

Un problema pratico, che si potrebbe presentare al medico competente, è la presenza di sensibilizzazione all'antigene presente sul luogo di lavoro in un soggetto asintomatico. In altre parole, ci si può chiedere se la sola sensibilizzazione, senza malattia, obblighi a notifiche. Possiamo, qui, distinguere quella che è una posizione medica, da quella che è la posizione giuridica. Dal punto di vista medico, la sensibilizzazione è considerata non come malattia, ma come potenziale di malattia, nel qual caso non soggetta a denuncia. Dal punto di vista giuridico, la sensibilizzazione rappresenta un'alterazione del sistema immunitario dell'organismo (Sentenza Corte di Appello di Firenze 04/65; Sentenza Tribunale di Arezzo 11/65; Sentenza Corte di Cassazione 17/10/88; Sentenza Pretore di Torino 28/09/98), quindi un'alterazione dello stato di salute (nel qual caso è obbligatoria la denuncia) (55). Un atteggiamento prudente potrebbe essere la denuncia/referto anche in caso di sola sensibilizzazione; tuttavia, la loro omissione non sembra, all'atto pratico, costituire un atto sanzionabile, date le incertezze in merito (55).

## CONCLUSIONI

L'AAL rappresenta una patologia di sicuro interesse per il medico del lavoro, che lo pone spesso di fronte a difficile scelte diagnostiche e preventive. Standard espositivi non sono ancora noti ma è auspicabile che migliorate conoscenze analitiche, li possano rendere disponibili a breve. Tecnologie ingegneristiche, da impiegare negli stabulari, sembrano essere efficaci nel ridurre i livelli espositivi, quindi anche l'incidenza e la prevalenza di AAL. Il medico competente rappresenta una figura chiave nella lotta all'AAL, attraverso appropriate misure di sorveglianza sanitaria, informazione e formazione.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

## BIBLIOGRAFIA

- ADISESH LA, KHARITONOV SA, YATES DH, et al: Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 876-880
- AOYAMA K, UEDA A, MANDA F, et al: Allergy to laboratory animals: An epidemiological study. *Br J Ind Med* 1992; 49: 41-47
- AGRUP G, SJÖSTEDT L: Contact urticaria in laboratory technicians working with animals. *Acta Derm Venereol* 1958; 65: 111-115
- BAUR X, CHEN Z, LIEBERS V: Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 537-544
- BLAND SM, LEVINE MS, WILSON PD, et al: Occupational allergy to laboratory animals: An epidemiologic survey. *J Occup Med* 1986; 28: 1151-1157
- BOTHAM PA, DAVIES GE, TEASDALE EL: Allergy to laboratory animals: a prospective study of its incidence and of the influence of atopy on its development. *Br J Ind Med* 1987; 44: 627-632
- BOTHAM PA, LAMB CT, TEASDALE EL, et al: Allergy to laboratory animals: A follow up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitisation on its development. *Occup Environ Med* 1995; 52: 129-133
- BRYANT DH, BOSCATO LM, MBOLOI PN, STUART MC: Allergy to laboratory animals among animal handlers. *Med J Aust* 1995; 163: 415-418
- BUSH RK, STAVE GM: Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J* 2003; 44: 28-51
- BUSH RK: Assessment and treatment of laboratory animal allergy. *ILAR J* 2001; 42: 55-64
- BUSH RK, WOOD RA, EGGLESTON PA: Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 99-112
- CAROSSO A, ROMANO C: Aspetti normativi e medico-legali. *It J allergy clin immunol*, in press
- CHAN-YEUNG M, MALO JL: Natural history of occupational asthma. In Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI (eds): *Asthma in the Workplace*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999: 129-143
- CLAPP WD, THORNE PS, FREES KL, et al: The effects of inhalation of grain dust extract and endotoxin on upper and lower airways. *Chest* 1993; 104: 825-830
- COCKCROFT A, MCCARTHY P, EDWARDS J, ANDERSON N: Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981; 1: 827-830
- CULLINAN P, COOK A, GORDON S, et al: Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999; 13: 1139-1143
- CULLINAN P, LOWSON D, NIEUWENHUIJSEN MJ, et al: Work related symptoms, sensitization and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med* 1994; 51: 589-592
- DAVIES GE, THOMPSON AV, NIEWOLA Z, et al: Allergy to laboratory animals: a retrospective and a prospective study. *Br J Ind Med* 1983; 40: 442-449
- DAVIES GE, MCARDLE LA: Allergy to laboratory animals: A survey by questionnaire. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 64: 302-307
- DRAPER A, NEWMAN TAYLOR A, CULLINAN P: Estimating the incidence of occupational asthma and rhinitis from laboratory animal allergens in the UK, 1999-2000. *Occup Environ Med* 2003; 60: 604-645
- ELLIOTT L, HEEDERIK D, MARSHALL S, et al: Incidence of allergy and allergy symptoms among workers exposed to laboratory animals. *Occup Environ Med* 2005; 62: 766-771
- ELLIOTT L, HEEDERIK D, MARSHALL S, et al: Progression of self-reported symptoms in laboratory animal allergy. *Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 127-132
- FISHER R, SAUNDERS WB, MURRAY SJ, STAVE GM: Prevention of laboratory animal allergy. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 609-613
- FOLLETTI I, FORCINA A, MARABINI A, et al: Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years? *Allergy* 2008; 63: 834-841
- FUORTES LJ, WEIH L, POMREHN P, et al: Prospective epidemiologic evaluation of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1997; 32: 665-669

26. FUORTES LJ, WEIH L, JONES ML, et al: Epidemiologic assessment of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1996; 29: 67-74
27. GAUTRIN D, GHEZZO H, INFANTE-RIVARD C, MALO JL: Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1222-1228
28. GAUTRIN D, INFANTE-RIVARD C, GHEZZO H, MALO J-L: Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 63: 899-904
29. GAUTRIN D, GHEZZO H, MALO JL: Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices exposed to high-molecular-weight allergens. *Allergy* 2003; 58: 608-615
30. GOODNO LE, STAVE GM: Primary and secondary allergies to laboratory animals. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 1143-1152
31. GORDON S, PREECE R: Prevention of laboratory animal allergy. *Occup Med (Lond)* 2003; 53: 371-377
32. GORDON S, WALLACE J, COOK A, et al: Reduction of exposure to laboratory animal allergens in the workplace. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 744-751
33. GORDON S, TEE RD, LOWSON D, et al: Reduction of airborne allergenic urinary proteins from laboratory rats. *Br J Ind Med* 1992; 49: 416-422
34. GORDON S, FISHER SW, RAYMOND RH: Elimination of mouse allergens in the working environment: assessment of individually ventilated cage systems and ventilated cabinets in the containment of mouse allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 288-294
35. GROSS NJ: Allergy to laboratory animals: Epidemiologic, chronological and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 158-165
36. HERR CE, GHOSH R, DOSTAL M, et al: Exposure to air pollution in critical prenatal time windows and IgE levels in newborns. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 75-84
37. HEEDERIK D, VENABLES KM, MALMBERG P, et al: Exposure-response relationship for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: Results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 678-684
38. HESFORD JD, PLATTS-MILLS TA, EDLICH RF: Anaphylaxis after laboratory rat bite: an occupational hazard. *J Emerg Med* 1995; 13: 765-768
39. HEWITT RS, SMITH AD, COWAN JO, et al: Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy. *J Asthma* 2008; 45: 101-107
40. HOLLANDER A, DOEKES G, HEEDERIK D: Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 545-554
41. HOLLANDER A, GORDON S, RENSTRÖM A, et al: Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels. Analysis of air samples. *Allergy* 1999; 54: 142-149
42. HOLLANDER A, HEEDERIK D, DOEKES G: Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 562-567
43. HOLT PG: Development of T-cell memory against inhalant allergens: Risks for future. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 8-13
44. HUNSKAAR S, FOSSE RT: Allergy to laboratory mice and rats: A review of the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects. *Lab Anim* 1990; 24: 358-374
45. JEAL H, JONES M: Allergy to rodents: an update. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1593-1601
46. JONES MG: Exposure-response in occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 110-114
47. KACERGIS JB, JONES RB, REEB CK, et al: Air quality in an animal facility: particulates, ammonia, and volatile organic compounds. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996; 57: 634-640
48. KIBBY T, POWELL G, CROMER J: Allergy to laboratory animals. *J Occup Med* 1989; 31: 842-846
49. KLEIN H, FRANKENBERG L, CONBOY T, et al: Development, design, and operation of a robotic rodent cage washing and waste handling system. *Lab Anim Ny* 1998; 28: 34-37
50. KRAKOWIAK A, SZULC B, GÓRSKI P: Allergy to laboratory animals in children of parents occupationally exposed to mice, rats and hamsters. *Eur Respir J* 1999; 14: 352-356
51. KROP EJ, DOEKES G, HEEDERIK DJ, et al: IgG4 antibodies against rodents in laboratory animal workers do not protect against allergic sensitization. *Allergy* 2011; 66: 517-522
52. KRUIZE H, POST W, HEEDERIK D, et al: Respiratory allergy in laboratory animal workers: A retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med* 1987; 54: 830-835
53. LARESE FILON F, SIRACUSA A, RUI F, et al: Prevalence of occupational allergy to laboratory animals in two towns of northern and central Italy. *Med Lav* 2002; 93: 87-94
54. LINDQVIST C, PERSSON L, IWARSSON K, et al: A sliding curtain system for improving air distribution of animal rooms in relation to working environment and cage climate. *Scand J Lab Anim Sci* 1996; 23: 135-143

55. Linee guida per la sorveglianza sanitaria per gli esposti a rischio da sensibilizzazione correlata all'esposizione lavorativa. Linee Guida SIMLII, 2004
56. MEIJER E, GROBBEE DE, HEEDERIK D: Detection of workers sensitised to high molecular weight allergens: a diagnostic study in laboratory animal workers. *Occup Environ Med* 2002; *59*: 189-195
57. MICHEL O, GINANNI R, SERGYSELS R: Relation between the bronchial obstructive response to inhaled lipopolysaccharide and bronchial responsiveness to histamine. *Thorax* 1992; *47*: 288-291
58. MOORE WC, PASCUAL RM: Update in asthma 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; *181*: 1181-1187
59. MOSMANN TR, CHERWINSKI H, BOND MW, et al: Two types of murine helper T-cell clones. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; *136*: 2348-2357
60. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH): NIOSH Alert: Preventing Asthma in Animal Handlers, Publication No. 97-116. NIOSH, 1998
61. PACHECO KA, ROSE CS, SILVEIRA LJ, et al: Gene-environment interactions influence airways function in laboratory animal workers. *J Allergy Clin Immunol* 2010; *126*: 232-240
62. PACHECO KA, MCCAMMON C, LIU AH, et al: Airborne endotoxin predicts symptoms in non-mouse-sensitized technicians and research scientists exposed to laboratory mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; *167*: 983-990
63. PAGGIARO PL, VAGAGGINI B, BACCI E, et al: Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; *7*: 761-767
64. PAGGIARO PL, BACCI E, DENTE FL, et al: Prognosis of occupational asthma induced by isocyanates. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; *23*: 565-569
65. PATEL NJ, OLSON P, LUMBY D, et al: Laboratory animal allergy (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 2000; *105*: S372
66. PORTENGEN L, DE MEER G, DOEKES G, HEEDERIK D: Immunoglobulin G4 antibodies to rat urinary allergens, sensitization and symptomatic allergy in laboratory animal workers. *Clin Exp Allergy* 2004; *34*: 1243-1250
67. PORTENGEN L, HOLLANDER A, DOEKES G, et al: Lung function decline in laboratory animal workers: the role of sensitisation and exposure. *Occup Environ Med* 2003; *60*: 870-875
68. PORTENGEN L, PRELLER L, TIELEN M, et al: Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; *115*: 797-802
69. PREVIDI M, MARRACCINI P, FARIOLI L: Sampling of airborne allergens: practical experience. *G Ital Med Lav Ergon* 2001; *23*: 55-59
70. REEB-WHITAKER CK, HARRISON DJ, JONES RB, et al: Control strategies for aeroallergens in an animal facility. *J Allergy Clin Immunol* 1999; *103*: 139-146
71. RENSTRÖM A, GORDON S, HOLLANDER A, et al: Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels. II Factors influencing antigen detection. *Allergy* 1999; *54*: 150-157
72. RENSTRÖM A, MALMBERG P, LARSSON K, et al: Prospective study of laboratory-animal allergy: Factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. *Allergy* 1994; *49*: 548-552
73. RUOPPI P, KOISTINEN T, SUSITAIVAL P, et al: Frequency of allergic rhinitis to laboratory animals in university employees as confirmed by chamber challenges. *Allergy* 2004; *59*: 295-301
74. SAKAGUCHI M, INOUE S, MIYAZAWA H, et al: Evaluation of counter-measures for reduction of mouse airborne allergens. *Lab Anim Sci* 1990; *40*: 613-615
75. SEWARD JP: Occupational allergy to animals. *Occup Med* 1999; *14*: 285-304
76. SKEKE HH: Ventilated tables' impact on workstation and building design. *Lab Anim NY* 1995; *24*: 22-25
77. SLOVAK AJ, HILL RN: Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981; *38*: 38-41
78. SLOVAK AJM, ORR RG, TEASDALE EL: Efficacy of the helmet respirator in occupational asthma due to laboratory animal allergy (LAA). *Am Ind Hyg Assoc J* 1985; *46*: 411-415
79. SWAIN SL: Helper T cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 1999; *11*: 180-185
80. SUARTHANA E, MEIJER E, HEEDERIK D, et al: The Dutch diagnostic model for laboratory animal allergen sensitization was generalizable in Canadian apprentices. *J Clin Epidemiol* 2009; *62*: 542-549
81. SUARTHANA E, MALO JL, HEEDERIK D, et al: Which tools best predict the incidence of work-related sensitization and symptoms. *Occup Environ Med* 2009; *66*: 111-117
82. SCHWARTZ DA: Does inhalation of endotoxin cause asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *163*: 305-306
83. TARLO SM, LISS GM: Can medical surveillance measures improve the outcome of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2001; *107*: 583-585
84. TEASDALE EL, DAVIES EG, SLOVAK R: Anaphylaxis after bites by rodents. *Br Med J* 1983; *286*: 1480
85. THORN J: The inflammatory response in humans after inhalation of bacterial endotoxin: a review. *Inflamm Res* 2001; *50*: 254-261
86. THULIN H, BJÖRKDAHL M, KARLSSON AS, RENSTRÖM A: Reduction of exposure to laboratory animal allergens

- in a research laboratory. *Ann Occup Hyg* 2002; *46*: 61-68
87. VANDOREN G, MERTENS B, HEYNS W, et al: Different forms of  $\alpha_2\mu$ -globulin in male and female rat urine. *Eur J Biochem* 1983; *134*: 175-181
88. VENABLES KM, TEE RD, HAWKINS ER, et al: Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med* 1988; *45*: 660-666
89. VIRTANEN T, ZEILER T, MÄNTYJÄRVI R: Important animal allergens are lipocalin proteins: Why are they allergenic? *Int Arch Allergy Immunol* 1999; *120*: 247-258
90. WHITTON JL: An overview of antigen presentation and its central role in the immune response. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1998; *232*: 1-14
91. WATT AD, MCSHARRY CP: Laboratory animal allergy: Anaphylaxis from a needle injury. *Occup Environ Med* 1996; *53*: 573-574
92. WOOD RA: Laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001; *42*: 12-16