

# Allergia a lattice naturale. Gestione del paziente: dalla clinica alla prevenzione. Rassegna critica

G. MARCER, CARLA GEMIGNANI, GRAZIELLA COCO\*

Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica - Medicina del Lavoro - Università degli studi di Padova

\* Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica - Università di Padova

## KEY WORDS

Latex allergy; diagnosis; management; specific immunotherapy

## SUMMARY

*«Natural latex allergy. Patient management: from clinic to prevention. A review». The widespread use of latex devices has been followed, in the last 25 years, by an increase in IgE mediated sensitization. The clinical manifestations of latex allergy affect the skin (urticaria and angioneurotic oedema), the lower and the upper respiratory tracts (rhinoconjunctivitis, asthma and glottis oedema), and the cardiovascular system (anaphylaxis). There is also an anaphylactic risk during surgery and invasive diagnostic procedures. Vegetable food cross-reacts with latex so that more than half of the patients show specific IgE against some food. Further than traditional groups at risk, as health care workers, other work categories have to be protected, because of the inappropriate use of latex gloves (food or drug industry workers, mechanics, panel beaters and so on). Recently the latex most important allergenic fractions have been characterized and recombinant allergens are now available. The recombinant allergens allow a better standardization of the extracts for diagnostic use, the production of safer extracts for immunotherapy as well as a more accurate evaluation of food cross-reactions. The recombinant allergens will allow a more accurate dosage of latex concentrations in air and in objects and, in future, to establish threshold limit values. The main aims of prevention are the replacement of latex with alternative elastomers, the reduction of work and extra work exposure and an efficient health survey in working environment. The use of latex gloves and devices among general population has to be discouraged. Specific immunotherapy has to be considered a second choice and restricted to highly qualified workers in order to realize a rehabilitation to their previous jobs. The actually obtained protection must be verified.*

## RIASSUNTO

*Il diffuso impiego di manufatti in lattice si è accompagnato negli ultimi 25 anni ad un progressivo aumento di casi di sensibilizzazione IgE mediata. Le manifestazioni allergiche interessano la cute, con orticaria e edema angioneurotico, le alte e basse vie respiratorie e l'apparato cardiovascolare, fino allo shock anafilattico. Si determina anche un rischio in corso di interventi chirurgici o di manovre diagnostiche invasive. Sono presenti in oltre la metà dei casi reazioni crociate con alimenti vegetali. Oltre ai tradizionali gruppi a rischio, come gli operatori della sanità, vanno tutelate anche altre categorie di lavoratori che impiegano guanti in lattice (addetti alla ristorazione, alimentaristi, addetti all'industria farmaceutica, meccanici e carrozzieri ecc.). Recentemente ha assunto una crescente importanza il riconoscimento delle principali frazioni allergeniche del lattice e la disponibilità di allergeni ricombinanti. Questi ultimi consentono una standardizzazione degli estratti per uso diagnostico, la messa a punto di estratti affidabili*

Pervenuto il 25.6.2007 - Accettato il 14.11.2007

Corrispondenza: Dr. Guido Marcer, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro, Via Giustiniani 2, 35128 Padova - Tel. 049/8212556/2552 - Fax 049/8212542 - E-mail: guido.marcer@unipd.it

In parte finanziato da Fondi Min. Università ex 60%-2007

per eventuale immunoterapia specifica e aprono la strada ad una valutazione a priori delle possibili complicanze cliniche come l'allergia alimentare. Gli allergeni ricombinanti possono essere anche utilizzati per una più accurata valutazione delle concentrazioni di lattice in aria e nei manufatti e, in prospettiva, per stabilire concentrazioni limite. Gli obiettivi principali della prevenzione sono la sostituzione del lattice con altri elastomeri, la riduzione dell'esposizione lavorativa ed extralavorativa insieme ad una razionale sorveglianza sanitaria negli ambienti di lavoro, scoraggiando l'impiego di guanti e manufatti in lattice tra la popolazione generale. L'impiego dell'immunoterapia specifica, va subordinata alla prevenzione primaria e riservata al recupero alla mansione di lavoratori ad elevata qualificazione, dopo aver attentamente verificato il reale grado di protezione ottenuto.

## INTRODUZIONE

La sensibilizzazione a lattice naturale è progressivamente aumentata negli ultimi 25 anni, in relazione al sempre più diffuso impiego di manufatti in gomma naturale. Le manifestazioni cliniche, a patogenesi allergica IgE mediata, includono: orticaria localizzata e generalizzata, edema angioneurotico, sintomi a carico delle alte e basse vie respiratorie, fino allo shock anafilattico. Sono stati segnalati anche casi mortali (7, 8, 10, 19). L'esposizione può verificarsi per via cutanea, ma anche per via inalatoria e parenterale. La sensibilizzazione comporta un rischio in caso di interventi chirurgici o durante manovre diagnostiche invasive, da eseguire in condizioni *latex safe*. Frequenti le reazioni crociate con alimenti, con manifestazioni cliniche a volte violente. Sono da considerarsi categorie a rischio gli operatori sanitari, gli addetti alla produzione di articoli in gomma e i soggetti affetti da spina bifida e da malformazioni urogenitali. Va sottolineato che il lattice è ampiamente presente al di fuori dell'ambiente lavorativo, in ragione della vasta diffusione di articoli in gomma naturale (guanti, condoms, giocattoli, strumenti sanitari, adesivi, ecc.). I principali punti di discussione attualmente sul tappeto sono riassunti in tabella 1.

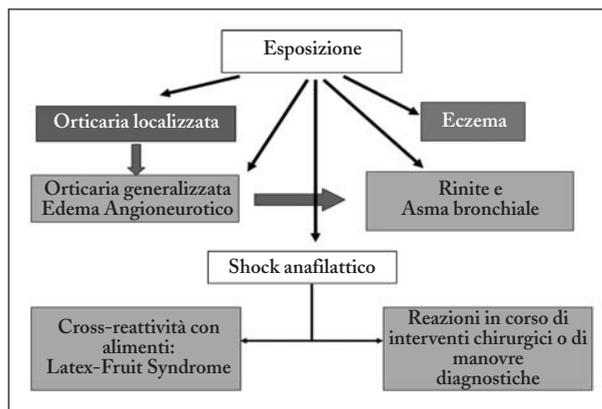
## STORIA NATURALE DELLA "MALATTIA DA LATTICE"

La "malattia da lattice" in genere inizia con sintomi a livello locale per lo più alle mani con edema, eritema accompagnato da pomfi e intenso prurito. I sintomi di orticaria tendono spesso a generalizzarsi. In circa un terzo dei casi (10) compaiono sinto-

**Tabella 1 - Il paziente allergico. Elementi di discussione**  
**Table 1 - The allergic patient. Subjects for discussion**

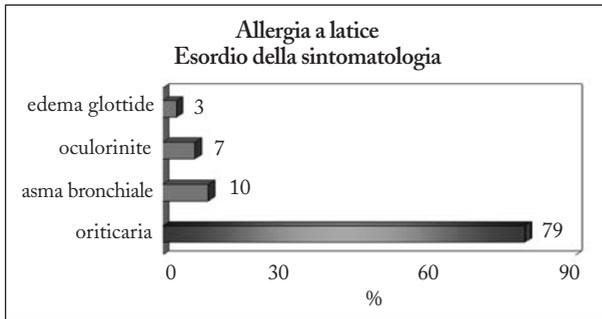
Allergia a lattice up to date
1. Clinica dell'allergia a lattice (esordio, evoluzione, fattori di rischio, ecc.)
2. Categorie a rischio di allergia a lattice
3. Rilevanza della conoscenza dei singoli allergeni del lattice e ruolo degli allergeni ricombinanti
4. La prevenzione oggi
5. Ruolo dell'immunoterapia specifica

mi respiratori, mentre i sintomi più gravi (edema della glottide, ipotensione, shock) si presentano in corso di interventi chirurgici o di manovre invasive (figura 1). È importante tuttavia sottolineare che in una percentuale non trascurabile di casi la sintomatologia esordisce con sintomi respiratori o, più raramente, cardiocircolatori, talora senza manifestazioni cutanee (figura 2). La sintomatologia rimane



**Figura 1 - Storia naturale della malattia da lattice. Evoluzione e complicanze**

**Figure 1 - Natural history of latex disease. Evolution and complications**



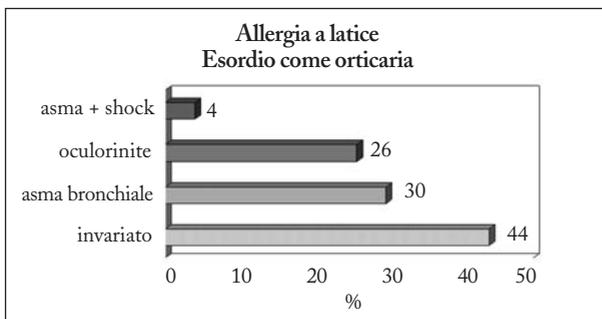
**Figura 2** - Modalità di esordio della sintomatologia. Nella maggior parte dei casi la prima manifestazione è a livello cutaneo

*Figure 2 - Clinical onset of latex allergy. In most cases the skin is the first target of allergic symptoms*

localizzata alla cute solo in meno della metà dei soggetti (figura 3), in un'alta percentuale di casi insorgono sintomi di rinocongiuntivite e/o asma bronchiale (6).

## CATEGORIE A RISCHIO

Accanto ai tradizionali gruppi di rischio che includono lavoratori della sanità (5) e dell'industria



**Figura 3** - Evoluzione della sintomatologia nei soggetti con esordio con sintomi di orticaria o edema angioneurotico. In meno di metà dei casi i sintomi rimangono ristretti alla cute, mentre è frequente la comparsa di sintomi respiratori (rinocongiuntivite o asma bronchiale), spesso associati tra loro. In rari casi compaiono gravi sintomi anafilattici

*Figure 3 - Evolution of symptoms in subjects with cutaneous manifestations (urticaria or angioneurotic edema) at first. Less than half of the patients will go on to complain skin symptoms only, while the onset of respiratory symptoms (rhinoconjunctivitis and/or asthma, frequently happens. In a few cases severe anaphylactic symptoms can occur*

della gomma, bambini con malformazioni congenite, soggetti sottoposti a molteplici interventi chirurgici, ecc., oggi è indispensabile considerare il lattice come un allergene ubiquitario, in ambiente lavorativo ed extralavorativo (11). Esiste anche un inquinamento ambientale da lattice aerodisperso (22). I guanti e manufatti in lattice vengono utilizzati da numerose categorie lavorative (tabella 2), nelle quali l'esposizione e la natura del rischio sono poco conosciuti da lavoratori e medici competenti e in cui per la dispersione dei posti di lavoro è arduo impostare un organico progetto preventivo e di formazione/informazione. E' quindi necessario regolamentare e scoraggiare l'uso del lattice anche in questo ambito.

## GLI ALLERGENI RICOMBINANTI

Lo studio delle frazioni allergeniche del lattice ha messo in evidenza la presenza di un gran numero di allergeni cosiddetti "maggiori" e "minori". Il lattice contiene oltre 200 polipeptidi potenzialmente allergenici, tra cui sono state individuate ad oggi almeno 16 proteine antigeniche capaci di indurre una risposta IgE (20). La frequenza di sensibilizzazione alle diverse proteine varia da soggetto a soggetto, con differenze talora sostanziali e pattern di sensibilizzazione completamente distinti (1). La disponibilità di allergeni ricombinanti consentirà la produzione di estratti allergenici per uso diagnostico *in vivo* (test cutanei, test di provocazione) e *in vitro* (ricerca di IgE specifiche) a composizione nota, standardizzati e dotati di elevata specificità (21). Sarà inoltre agevolata la messa a punto di estratti per immunoterapia specifica con analoghe caratteristiche, con l'obiettivo di un aumento dell'efficacia e della sicurezza della terapia desensibilizzante. La conoscenza della "mappa" delle sensibilizzazioni darà infine la possibilità di valutare in anticipo le possibili complicazioni cliniche. Ad esempio per l'allergia alimentare alcune frazioni allergeniche, come l'heveina, la chitinasi e la LTP (lipid transfer protein) sono superantigeni ampiamente diffusi in tutto il mondo vegetale (4, 14, 16). Gli allergeni ricombinanti possono essere anche utilizzati per una più accurata valutazione

**Tabella 2** - *Categorie a rischio di sensibilizzazione e allergia a lattice: oltre che dei tradizionali gruppi di lavoratori a rischio, è necessario tener conto di altre categorie di esposti*

**Table 2** - *Categories at risk of developing latex sensitization and allergy. It is mandatory to consider exposed groups other than health care workers*

Categorie tradizionali	Altre categorie a rischio
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavoratori della sanità</li> <li>- Bambini affetti da spina bifida o altre malformazioni</li> <li>- Bambini sottoposti a numerosi interventi chirurgici</li> <li>- Lavoratori dell'Industria della gomma</li> <li>- Chiunque abbia manifestato reazioni a manufatti in lattice naturale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operatori nell'ambito dell'odontoiatria</li> <li>- Operatori nell'ambito della ristorazione</li> <li>- Alimentaristi</li> <li>- Addetti alle pulizie, uso domestico dei guanti</li> <li>- Lavoratori dell'Industria Farmaceutica</li> <li>- Meccanici e carrozzieri</li> <li>- Lavoratori che impiegano regolarmente manufatti o guanti in lattice</li> </ul>

delle concentrazioni di lattice in aria e nei manufatti e, in prospettiva, per stabilire concentrazioni limite e valutare il potenziale allergenico dei manufatti (3, 12, 13).

## PREVENZIONE

La prevenzione dell'allergia a lattice si basa essenzialmente sulla riduzione o abolizione dell'esposizione, utilizzando ad esempio elastomeri diversi o riducendo il contenuto proteico e la concentrazione antigenica dei manufatti, oltre ad eliminare la polvere lubrificante, che fa da carrier degli allergeni in aria (9, 18). Un altro obiettivo è quello di intervenire sull'organizzazione del lavoro, scoraggiando l'uso improprio di guanti in lattice in categorie lavorative che non hanno motivo di utilizzarli (addetti alle pulizie, alimentaristi, meccanici, ecc.). Anche in ambito sanitario l'uso di guanti in lattice va razionalizzato, eliminandolo in tutte le situazioni in cui l'impiego è inutile (cucine, distribuzione pasti, contatto con letterecci, esami fisici di routine, ecc.) e relegandolo alle poche situazioni in cui è veramente indispensabile. Presso l'Azienda Ospedaliera di Padova il consumo di guanti in lattice è solo del 7% grazie ad una politica di razionalizzazione condotta in accordo con i lavoratori interessati. Studi longitudinali hanno dimostrato l'efficacia delle misure preventive nel ridurre l'incidenza dell'allergia a lattice (2).

## IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

La prevenzione primaria, basata sulla sostituzione dei manufatti in lattice con manufatti sintetici ovunque possibile, ha dimostrato una buona efficacia ed è quindi la via maestra da seguire. Per i pazienti già sensibilizzati, l'Immunoterapia Specifica (ITS), adeguatamente standardizzata e somministrata in ambiente competente e protetto, può svolgere un ruolo nel recupero di lavoratori ad elevata qualificazione alla mansione o in soggetti con sin-

**Tabella 3** - *Ruolo dell'immunoterapia specifica. Va considerata ancora una pratica parzialmente sperimentale a causa dell'esiguo numero di soggetti trattati. Data la molteplicità dei sintomi, è ancora incerto il grado di protezione fornito dall'ITS, in particolare sui sintomi respiratori, sull'allergia ad alimenti cross-reattivi e sulle pratiche sanitarie subite*

**Table 3** - *The role of specific immunotherapy (SIT). SIT has to be considered still experimental because of the little number of treated subjects. Because of the numerous and various symptoms latex related, it is not entirely proved if SIT actually protects from respiratory symptoms, allergy to cross-reactive food or invasive medical procedures*

- Pratica ancora parzialmente allo stadio sperimentale
- Frequenti gli effetti collaterali: l'ITS per lattice deve essere seguita da Centri con esperienza di ITS in condizioni critiche
- Durata di somministrazione (*quoad vitam?*)
- Verifica protezione apparato respiratorio
- Verifica protezione allergia alimentare
- Verifica protezione interventi medici o chirurgici

tomati di particolare gravità (15, 17). L'ITS, in particolare per via sublinguale, meglio tollerata, va considerata ancora una pratica in parte sperimentale (tabella 3) in grado di far tollerare l'uso di guanti a livello cutaneo, ma di cui non conosciamo a sufficienza l'efficacia sui sintomi respiratori, sull'allergia alimentare crociata e sulla possibilità di reazioni in corso di prestazioni sanitarie subite dal soggetto. La durata dell'ITS non è del pari chiarita, con la possibilità che la sospensione anche dopo 3-5 anni si accompagni ad una ricomparsa di sintomi anche gravi in caso di riesposizione a lattice.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

## BIBLIOGRAFIA

1. ALENUS H, TURJANMAA K, MAKINEN-KILJUNEN S, et al: IgE immune response to rubber proteins in adult patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; *93*: 859-863
2. ALLMERS H, SCHMENGLER J, MALTE JS: Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; *114*: 347-351
3. BAUR X, CHEN Z, ALLMERS H: Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol* 1998; *101*: 24-27
4. BOTTON A, VEGRO M, MARCER G, et al: Different expression of Pp-LTP1 and accumulation of Pru p 3 in fruits of two *Prunus persica* L. Batsch genotypes. *Plant Science* 2006; *171*: 106-113
5. BOUSQUET J, FLAHAULT A, VANDENPLANS O, et al: Natural rubber latex allergy among health workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006; *118*: 447-454
6. GARCIA JA: Type I latex allergy: a follow-up study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; *17*: 164-167
7. GEMIGNANI C, GIUFFREDA F, BORDIN A, et al: Latex Allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; *12*: S38-S39
8. KUMAR A, TEUBER SS, GERSHWIN ME: Why do people die of anaphylaxis? A clinical review. *Clin Dev Immunol* 2005; *12*: 281-287
9. LAMONTAGNE AD, RADI S, ELDER DS, et al: Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med* 2006; *63*: 359-364
10. MARCER G, CIRILLI T, GEMELLI S, et al: Allergia al lattice. In *Atti 24° Congresso Nazionale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica (SIAIC)*. Roma 4-7 Maggio 2005. SIAIC, 2005: 296-299
11. MARI A, SCALA E, D'AMBROSIO C, et al: Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 2007; *143*: 135-143
12. PREVIDI M, MARRACCINI P, FARIOLI L: Sampling of airborne allergens: practical experience. *G Ital Med Lav Ergon* 2001; *23*: 55-59
13. REINIKKA-RAILO H, KAUTIAINEN H, ALENUS H, et al: Latex allergy: the sum quantity of four major allergens shows the allergenic potential of medical gloves. *Allergy* 2007; *62*: 781-786
14. RIHS HP, RUEFF F, LUNDBERG M, et al: Relevance of the recombinant lipid transfer protein of *Hevea brasiliensis*: IgE-binding reactivity in fruit-allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; *97*: 643-649
15. ROLLAND JM, DREW AC, O'HEHIR RE: Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; *5*: 544-551
16. SANCHEZ-MONGE R, BLANCO C, LOPEZ-TORREJON G, et al: Differential allergen sensitization patterns in chestnut allergy with or without associated latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006; *118*: 705-710
17. SASTRE J, QUIRCE S: Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; *6*: 96-100
18. SWANSON MC, RAMALINGAM M: Starch and natural rubber allergen interaction in the production of latex gloves: a hand-held aerosol. *J Allergy Clin Immunol* 2002; *110*: 15-20
19. TAYLOR JS, ERKEK E: Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatologic Therapy* 2004; *17*: 289-301
20. Wagner S, Breiteneder H: *Hevea brasiliensis* latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; *136*: 90-97
21. WAGNER S, BUBKIN M, HAFNER C, et al: Generation of Allergen-Enriched Protein Fractions of *Hevea brasiliensis* Latex for in vitro and in vivo Diagnosis. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 2007; *143*: 246-254
22. WILLIAMS PB, BUHR MP, WEBER RW, et al: Latex allergen in respirable particulate air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 1995; *95*: 88-95