

Asma professionale da camomilla: descrizione di un caso

SILVANO CERRI¹, FERRUCCIO BERNABEO¹, ELEONORA VALSECCHI¹, GIOVANNI CHIAPPINO²

¹ SC Medicina del Lavoro ASST Lecco, Ospedale A. Manzoni

² Medico Competente Aziendale

KEY WORDS: Occupational asthma; chamomile; specific bronchial challenge

PAROLE CHIAVE: Asma professionale; camomilla; test di provocazione bronchiale specifico

SUMMARY

«Occupational asthma due to chamomile: case report». We report the case of a worker employed in the packaging of herb infusions who came to our attention because he was suffering from breathing disorders caused by occupational exposure to chamomile dusts. The diagnostic procedure we followed highlighted a baseline lung function within the normal range, while the skin prick tests and the RAST test were positive to both seasonal aeroallergens and chamomile. To perform a specific bronchial provocation test, the patient was challenged in an exposure chamber with nebulization of an extract from chamomile flowers. This procedure, that we had already applied for other occupational allergens, induced in the patient an immediate bronchospastic type reaction, documented by a 17% reduction of FEV1 from baseline. It also produced a significant increase in bronchial non specific hyperresponsiveness and a remarkable rise of nitric oxide, in comparison with the pre exposure observed values. We concluded for a diagnosis of occupational asthma caused by chamomile.

RIASSUNTO

Viene presentato il caso di un lavoratore addetto al confezionamento di infusi e tisane a base di varie erbe che è giunto alla nostra osservazione per disturbi respiratori relazionati all'esposizione lavorativa a polveri di camomilla. L'iter diagnostico seguito ha evidenziato nel lavoratore una funzionalità respiratoria basale nei limiti di norma, una polisensibilizzazione a aeroallergeni stagionali e a camomilla sia ai prick che al Rast test. L'esecuzione del test di provocazione bronchiale specifica utilizzando una metodica che prevede la nebulizzazione in una camera di esposizione, ove viene fatto soggiornare il paziente, di un estratto ricavato dal fiore di camomilla, metodica da noi già adottata per altri allergeni professionali, ha indotto nel lavoratore una reazione broncospastica di tipo immediato, documentata da una riduzione del 17% del FEV1 rispetto al valore basale, un significativo incremento della iperreattività bronchiale e dell'ossido nitrico nell'esalato nel confronto con i valori osservati pre esposizione. Ciò ha permesso di porre diagnosi di asma professionale da camomilla.

Pervenuto il 5.9.2016 - Revisione pervenuta il 27.10.2016 - Accettato il 14.11.2016

Corrispondenza: Silvano Cerri, via dell'Eremo 9, ASST Lecco Ospedale Alessandro Manzoni, 23900 Lecco

E-mail: s.cerri@asst-lecco.it

INTRODUZIONE

La camomilla (*Matricaria camomilla*) è una pianta erbacea annuale appartenente alla famiglia delle Compositae conosciuta e utilizzata fin dall'antichità nel bacino del Mediterraneo per le sue proprietà medicamentose e terapeutiche (14). A differenza di altre piante della famiglia delle Compositae (artemisia, ambrosia), la camomilla è considerata un debole allergogeno, prevalentemente capace di indurre reazioni allergiche di IV tipo per contatto cutaneo; i sequisterpeni contenuti nel fiore sono ritenuti i principali responsabili della patologia cutanea da ipersensibilità ritardata (9).

In letteratura sono descritti anche isolati casi di reazione allergica di I tipo, fino all'anafilassi, per lo più a seguito di ingestione o contatto con mucose di infusi preparati con il fiore, relazionati a fenomeni di cross-reattività in pazienti contemporaneamente sensibilizzati a artemisia e o betullaceae (6, 7, 11, 13, 15).

In ambito occupazionale, mentre è documentata in addetti alla coltivazione, al raccolto e al confezionamento del fiore l'insorgenza di disturbi e di modificazioni funzionali respiratorie accompagnati da sensibilizzazione cutanea alla camomilla (1, 17), a nostra conoscenza, in letteratura si riscontra un solo caso di asma professionale diagnosticato con la metodica del test di provocazione bronchiale specifico (16).

Oggetto del presente lavoro è la presentazione di un quadro di asma secondaria all'esposizione a polveri di camomilla insorto in un lavoratore, giunto alla nostra attenzione su segnalazione del medico competente, addetto, in una nota azienda alimentare, al confezionamento industriale del fiore essiccato in bustine.

DESCRIZIONE DEL CASO

Il lavoratore, dipendente da otto anni dell'Azienda ove vengono confezionati infusi e tisane a base di varie erbe, da circa tre anni manifestava disturbi respiratori in forma di dispnea accessoria sibilante anche notturna associata a rinorrea acquosa nei periodi nei quali era addetto alla preparazione e confezionamento di tisane a base di camomilla. I disturbi

nasali, pur se in maniera più sfumata, da tempo erano presenti, indipendentemente dall'esposizione a camomilla, nel periodo febbraio/aprile. L'assunzione orale di infusi a base di camomilla non aveva invece mai prodotto alcun disturbo. L'anamnesi patologica remota era negativa ove si eccettuino alcuni episodi di sinusite fronto-etmoidale decorsi molti anni addietro. Il lavoratore non era fumatore e non aveva familiarità per allergopatia respiratoria. La sintomatologia era parzialmente controllata dall'adozione di dispositivi di protezione respiratoria (maschere con faciale filtrante di classe P1 e P2) durante gli interventi sull'impianto di produzione in aree nelle quali indagini di igiene occupazionale hanno documentato valori di polverosità ambientale compresi fra 0,95 e 8,8 mg/m³ e dall'utilizzo di terapia antistaminica al bisogno.

A completamento dell'inquadramento clinico il lavoratore è stato quindi sottoposto ai seguenti accertamenti:

- determinazione degli eosinofili e delle IgE totali nel sangue periferico
- Skin prick-test (SPT) verso comuni aeroinalanti (Lofarma Allergeni Milano) e verso camomilla utilizzando un estratto acquoso a pH 7 allestito da 4 campioni di camomilla a diversa provenienza geografica forniti dal medico competente e utilizzati nel ciclo di produzione degli infusi e tisane. L'estratto al 3% (peso/volume) è stato ricavato ponendo 3 grammi di capolini del fiore, essiccati e finemente macinati, a macerare sotto blanda agitazione per 24 ore in 100 ml di soluzione tampone fosfato. Dopo una prima filtrazione su dischi celluloseici Whatman Quantitative Grade, l'estratto limpido è stato sottoposto a ulteriore filtrazione mediante Millex Millipore 0,45 micron e conservato in flaconcini sterili fino al momento della testificazione a diluizioni decrescenti partendo dalla diluizione 1:1000, 1:100, 1:10, 1:1 e tal quale in modo da determinare anche la soglia di reattività cutanea

- Patch-test verso camomilla con il medesimo estratto utilizzato per il SPT e con lettura a 20', 48 e 72 ore

Per le interpretazioni dei test cutanei sono stati utilizzati i criteri proposti dal Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) in collaborazione con la task force dell'Allergic Rhinitis and

its Impact of Asthma (ARIA) e i criteri proposti dal Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e ambientali (GIRDCA) (4, 5)

- Rast test di conferma delle sensibilizzazioni cutanee riscontrate (ImmunoCap Phadia)

- Prove di funzionalità respiratoria basali e test di broncoprovocazione aspecifica (TPBa) con metacolina utilizzando spirometro a campana Biomedin e dosimetro Mefar adottando, per l'interpretazione dei risultati, i criteri proposti da ERS/ATS (2, 8).

- Test di provocazione bronchiale specifico (TPBs), previo consenso informato del lavoratore, approntando kit di rianimazione per il controllo di eventuali reazioni avverse e utilizzando per l'esposizione il medesimo preparato allestito per l'esecuzione dei tests cutanei nebulizzato mediante sistema Venturi, in grado di produrre aerosol di particelle con diametro prevalentemente inferiore a 10 micron, in una cabina di esposizione di 7 m³. La metodica, già utilizzata per altri allergeni (10,12) prevede la dispersione di 2 cc di estratto a concentrazione 10 volte inferiore a quella alla quale si è registrata la risposta positiva al prick test precedentemente praticato. Il paziente soggiorna in camera di esposizione per complessivi 20 minuti, nelle 2 ore successive viene monitorato il FEV1 e in assenza di decrementi di significato patologico si procede con una nuova erogazione dell'estratto a concentrazione 10 volte maggiore fino alla dispersione dell'estratto non diluito in caso di ulteriore assenza di significative modificazioni funzionali

- Valutazione dell'ossido nitrico nell'esalato (eNO) con strumentazione NO breath Cosmed; ricerca nello striscio ricavato mediante spazzolatura della mucosa nasale degli eosinofili. Entrambi gli accertamenti sono stati praticati sia pre che post-esposizione nella giornata successiva.

RISULTATI

La valutazione degli eosinofili ematici era nel range di normalità, le IgE totali erano 1467 kU/L. I prick-test per comuni inalanti hanno documentato una sensibilizzazione verso graminacee e artemisia (++) e più debole verso betullacee e ambrosia (+); le risposte cutanee sono state confermate anche dalla ricerca delle IgE specifiche nel siero (IgE anti erba canina e erba mazzolina rispettivamente 49 kU/L

e 52 kU/L, IgE anti artemisia 54 kU/L, IgE anti betulla 10,7 kU/L, IgE anti ambrosia artemisiola 17 kU/L); il prick test con l'estratto di camomilla ha evidenziato positività cutanea con tutti i 4 estratti allestiti con fiore a diversa provenienza geografica testati alla diluizione in soluzione tampone 1:1 (+++). Anche il Rast test verso camomilla è risultato fortemente positivo (kU/L >100). Il patch test con il fiore ha invece evidenziato una risposta negativa. Precedentemente all'esposizione all'estratto ricavato dalla miscela dei 4 campioni di camomilla cui il lavoratore era risultato sensibilizzato e a distanza di circa tre mesi dall'ultima esposizione lavorativa in Azienda, l'indagine funzionale respiratoria basale era nel range di normale variabilità, il TPBa evidenziava una lieve iperreattività bronchiale aspecifica (PD₂₀FEV1 743 mcg), la valutazione dell'eNO mostrava valore di 26 ppb e la ricerca degli eosinofili nasali era negativa.

L'esposizione in cabina è stata praticata, in assenza di terapia farmacologica preventivamente sospesa, partendo dalla nebulizzazione dell'estratto diluito 1:10, successivamente con la diluizione 1:1 e con l'estratto tal quale. Al termine dell'esposizione con l'estratto non diluito il lavoratore ha manifestato una reazione broncospastica immediata e a risoluzione spontanea caratterizzata all'auscultazione da fischi e gemiti espiratori ai campi polmonari medio-superiori e decremento del FEV1 del 17% rispetto al valore basale. Il successivo monitoraggio clinico-funzionale ha evidenziato un ulteriore lieve decremento del FEV1 (-9% rispetto al valore basale) alla sesta ora di osservazione non accompagnato da sintomatologia o reperi obiettivi patologici. Il giorno seguente all'esposizione la ripetizione del TPBa ha documentato un significativo incremento della iperreattività bronchiale (PD₂₀FEV1 198 mcg), l'eNO è risultato più elevato (45 ppb), mentre la ricerca degli eosinofili nasali si è confermata negativa. Nella figura 1 viene graficamente riportato l'andamento del FEV1 nel corso del periodo di osservazione; nella tabella 1 si riassumono le principali evidenze osservate pre e post esposizione.

DISCUSSIONE

Il caso riportato presenta alcune peculiari caratteristiche che lo differenziano da quanto presente in

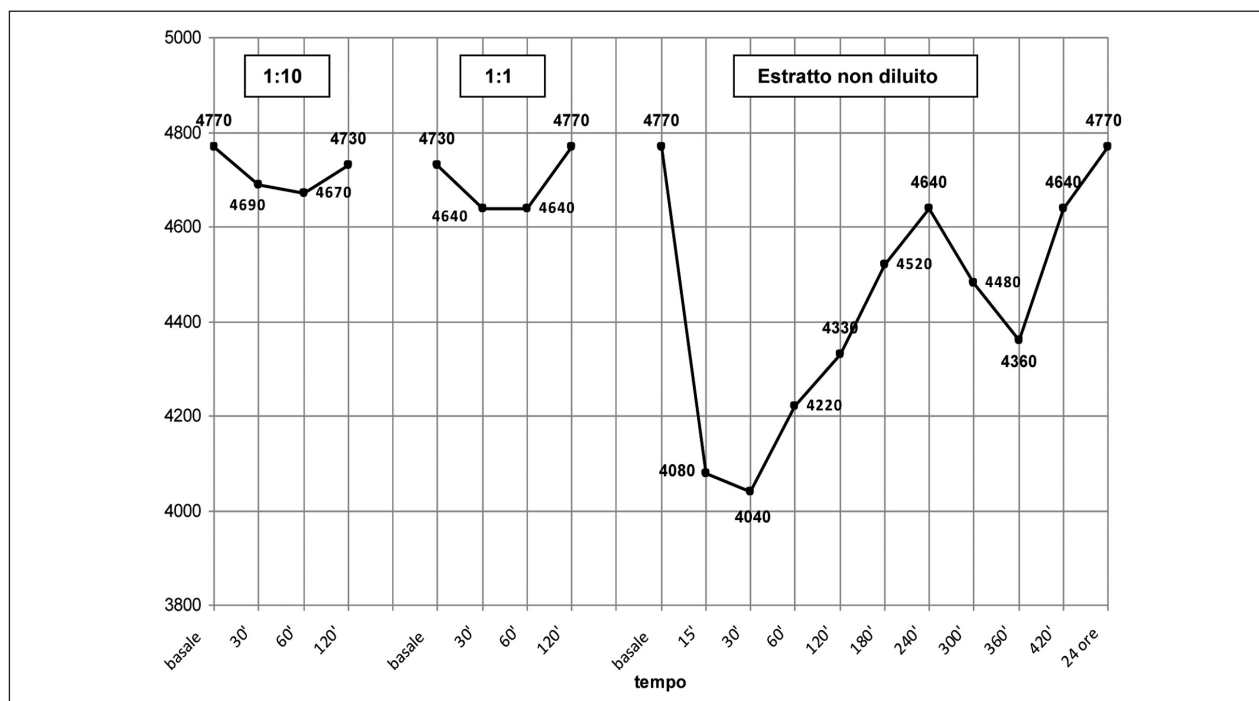


Figura 1 - Variazioni del FEV1 dopo l'esposizione all'estratto di camomilla a concentrazioni crescenti

Figure 1 - Change in FEV1 after exposure to chamomile extract at increasing concentrations

Tabella 1 - Modificazioni pre-post esposizione della reattività bronchiale aspecifica, dell'ossido nitrico nell'esalato e degli eosinofili nasali

Table 1 - Basal and post specific challenge test of non specific bronchial responsiveness, nitric oxide and nasal eosinophilia

	Basale	24 ore post-esposizione
PD ₂₀ FEV1	743 mcg	198 mcg
eNO	26 ppb	45 ppb
Eosinofili nasali	assenti	assenti

letteratura. E' documentato anamnesticamente un test arresto-ripresa positivo in corso di esposizione professionale a camomilla; al di fuori di questa evenienza il lavoratore non aveva mai accusato disturbi di tipo asmatico ma solo rinite e peraltro limitata al periodo di fioritura degli alberi cui è sensibilizzato. Il prick-test e il Rast-test verso camomilla già da soli possono essere, nel giusto contesto clinico, considerati diagnostici per asma IgE mediata. Inoltre, la possibilità di sola sensibilizzazione senza malattia e

la co-sensibilizzazione ad altri allergeni, in particolare della famiglia delle Compositae, ci ha indotto a utilizzare la metodica del test di provocazione bronchiale specifico con estratto di camomilla al fine di verificare compiutamente l'importanza dell'allergene professionale nel determinismo dei disturbi. Ciò in ragione anche della totale assenza di manifestazioni sintomatiche sia dopo ingestione orale di camomilla che nella stagione di fioritura dei pollini di Compositae. La risposta al test, eseguito a congrua distanza temporale dall'ultima esposizione in Azienda, unitamente all'incremento della reattività bronchiale aspecifica e all'incremento dell'ossido nitrico nell'esalato nel confronto pre-post esposizione specifica confermano in maniera inequivoca la responsabilità causale della camomilla nel determinismo dell'asma.

La preparazione dell'allergene e la metodica di esposizione adottate riducono, a nostro parere, il rischio di reazioni bronchiali aspecifiche di tipo irritativo, possibili con l'esposizione diretta a polveri mediante travaso del fiore utilizzata nell'unico caso di asma professionale finora segnalato in letteratura

(16). Il graduale incremento della stimolazione attraverso la nebulizzazione in camera dell'estratto a concentrazioni crescenti e il monitoraggio clinico funzionale successivo ad ogni erogazione consente inoltre di garantire un elevato standard di sicurezza. Nel caso descritto, analogamente a quanto riportato da Vandenplas e collaboratori (16), abbiamo osservato una risposta broncospastica al test di tipo immediato, associata peraltro a una ulteriore, pur minima, risposta alla sesta ora di monitoraggio. Inoltre a conferma della reazione asmatica, nella giornata successiva al TPBs, abbiamo documentato un significativo incremento della reattività bronchiale aspecifica e dell'ossido nitrico nell'esalato. La negatività della ricerca degli eosinofili nello striscio nasale e la mancanza di sintomatologia loco-regionale depone per l'assenza di interessamento delle vie aeree superiori. Infine la tolleranza anamnesticca all'assunzione per via orale della camomilla induce a ritenere probabile che i determinanti antigenici della reazione allergica in corso di esposizione per via inalatoria vengano inattivati dall'azione dei succhi gastrici (3) o siano differenti da quelli responsabili delle forme di allergia da ingestione.

NON È STATO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson MJ, Sim MR, Fritsch L, et al: Respiratory disorders and allergie in tea packers. *Occup Med* 2001; 51, 4: 259-265
2. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 309-329
3. Benito P, Rodriguez-Perez R, Garcia F, et al: Occupational allergic rhinoconjunctivitis induced by *Matricaria chamomilla* with tolerance of chamile tea. *J Investig Allergol Clin Imunol* 2014; 24 (5): 352-370
4. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al: Pratical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergen. *Allergy* 2012; 67: 18-24
5. Commissione SIDEV/GIRDCA: Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G It Derm Venereol* 1999; 134 (2): 1-19
6. Andres C, Chen WC, Ollert MM, et al : Anaphylactic reaction to camomille tea. *Allergology Internationale* 2009; 58: 135-136
7. Jensen-Jarolim E, Reider N, Fritsch P, Breiteneder H: Fatal outcome of anaphylaxis to camomille-containing enema during labor: a case-study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1041-1042
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al: ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Resp J* 2005; 26: 319-338
9. Pereira F, Santos R, Preira A: Contact dermatitis from chamomile tea. *Contact Dermatitis* 1997; 36 (7): 307
10. Pisati G, Baruffini A, Bernabeo F, Stanizzi R: Bronchial provocation testing in the diagnosis of occupational asthma due to latex surgical gloves. *Eur Resp J* 1994; 7: 332-336
11. Popescu FJ: Cross-reactivity between aeroallergen and food allergies. *World J Methodol* 2015; 26, 5, (2): 31-50
12. Porro S, Cerri S, Bernabeo F, Pisati G: Description of a specific bronchial provocation test for the diagnosis of occupational asthma due to platinum salts. *Med Lav* 2012; 103 (2): 123-129
13. Reider N, Sepp N, Fritsch P, et al: Anaphylaxis to camomille: clinical features and allergen cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1436-1443
14. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava K: Chamomille (*Matricaria Chamomilla* L.): an overview. *Pharmacogn. Rev* 2011; 5 (9): 82-95
15. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, et al: Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 353-359
16. Vandenplas O, Pirson F, D'Alpaos V, et al: Occupational asthma caused by chamomille. *Allergy* 2008; 63: 1090-1092
17. Zuskin E, Kanceljak B, Shacter EN, Mustajbegovic J: Respiratory function and immunologic status in workers processing dried fruits and teas. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 417-422