

# La Medicina del Lavoro

RIVISTA BIMESTRALE DI MEDICINA DEL LAVORO E IGIENE INDUSTRIALE  
ITALIAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL HEALTH AND INDUSTRIAL HYGIENE

*Già diretta da* **Luigi Devoto** (1901-1935)  
**Luigi Preti** (1936-1941)  
**Enrico C. Vigliani** (1942-1991)

**DIRETTORE** Vito Foà  
**REDATTORI** Lorenzo Alessio, Pier Alberto Bertazzi,  
Antonio Colombi, Alessandra Forni, Italo Ghezzi,  
Carlo Zocchetti

**CONSIGLIO DI REDAZIONE** Pietro Apostoli, Massimo Bovenzi, Pierluigi Cocco,  
Giovanni Costa, Cristina E. Mapp, Antonio Mutti,  
Pietro Sartorelli, Leonardo Soleo, Francesco S. Violante

**REVISIONE LINGUISTICA** Kathleen White

**SEGRETERIA** Lilly Visintin

**INTERNET** <http://www.lamedicinadellavoro.it>

**E-MAIL** [redazione@lamedicinadellavoro.it](mailto:redazione@lamedicinadellavoro.it)

---

**REDAZIONE** La Medicina del Lavoro  
Clinica del Lavoro «L. Devoto»  
Via San Barnaba, 8 - 20122 Milano (Italy)  
Tel. 02/50320125 - Fax 02/50320126

**CASA EDITRICE** Mattioli 1885 spa - Casa Editrice  
Via Coduro, 1/b - 43036 Fidenza (PR)  
Tel. 0524/84547 - Fax 0524/84751  
e-mail: [edit@mattioli1885.com](mailto:edit@mattioli1885.com)  
[www.mattioli1885.com](http://www.mattioli1885.com) (CCP N. II.286.432)



Associato  
all'Unione Stampa  
Periodica Italiana

Pubblicazione bimestrale  
Direttore Responsabile Prof. Vito Foà  
Autorizzazione del Presidente  
del Tribunale di Milano 10/5/1948 - Reg. al N. 47




---

La Medicina del Lavoro è recensita su:

*Index Medicus/MEDLINE; Embase/Excerpta Medica; Abstracts on Hygiene; Industrial Hygiene Digest;  
Securité et Santé au Travail Bit-CIS; Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)*

# ABBONAMENTI 2005

## Abbonamenti e ordini

on line  [www.mattioli1885.com](http://www.mattioli1885.com)  
via fax  0524/84751 - Ufficio abbonamenti  
cedola  compilate ed inviate all'Editore la  
cedola allegata

## Prezzi Abbonamenti / Subscription rates

	Privati/Individual			Istituzioni/Institution	
	Italy	Europe	Out of Europe Air Mail	Italy and Europe	Out of Europe Air Mail
Abbonamento annuo/Annual subscription	59,00 €	71,00 €	83,00 €	86,00 €	97,00 €
Arretrati/Back Numbers:					
Numero singolo/Single Issue	14,00 €	17,00 €	20,00 €	21,00 €	23,00 €
Annata completa/Complete Year	68,00 €	86,00 €	100,00 €	103,00 €	116,00 €
Numeri speciali/Special Issues	26,00 €	33,00 €	38,00 €	39,00 €	44,00 €

I nuovi abbonamenti, anche se contratti durante l'anno, decorrono sempre dal 1° gennaio al 31 dicembre, con diritto per il nuovo abbonato di ricevere i fascicoli arretrati. I fascicoli non pervenuti debbono essere richiesti entro un mese dal ricevimento del fascicolo immediatamente successivo.

**DESIDERO SOTTOSCRIVERE L'ABBONAMENTO ALLA RIVISTA LA MEDICINA DEL LAVORO PER L'ANNO 2005**

INVIATE LE COPIE AL SEGUENTE NOMINATIVO:

COGNOME \_\_\_\_\_

NOME \_\_\_\_\_

VIA \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_

CITTÀ \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ PROVINCIA \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_

TEL. \_\_\_\_\_

**DESIDERO RICEVERE FATTURA:**

P. IVA \_\_\_\_\_

HO PAGATO L'IMPORTO DI EURO \_\_\_\_\_  
TRAMITE:

CCP N. 11286432  
intestato a: Mattioli 1885 S.p.A. - Via Coduro, 1/b  
43036 Fidenza (PR)

BONIFICO BANCARIO (allego fotocopia) intestato a:  
Mattioli 1885 spa Via Coduro 1/B, 43036 Fidenza (PR),  
presso Cassa di Risparmio di Parma e Piacenza, Ag. 3 di Fidenza;  
cod. IBAN IT[39]S[06230]65732[000094]186751  
cod. BIC CRPPIT2P487

VISA  MASTERCARD

N° CARTA

SCADENZA

FIRMA \_\_\_\_\_



**Mattioli 1885** CASA EDITRICE - SPA - VIA CODURO 1/B 43036 FIDENZA (PR) TEL +39 0524/84547 FAX + 39 0524/84751

E-MAIL [subscribe@mattioli1885.com](mailto:subscribe@mattioli1885.com)

WWW.MATTIOLI1885.COM

## EDITORIALE

## Il 28° Congresso Internazionale di Medicina del Lavoro Milano, 11-16 giugno 2006

Dall'11 al 13 giugno 2006 si svolgerà a Milano il 28° Congresso della *International Commission on Occupational Health*. Si tratta di un incontro storico per la Commissione che durante il convegno festeggerà 100 anni di attività e si tratta di una occasione storica anche per Milano perché proprio nella capitale lombarda è stata fondata nel 1906 la Commissione e vi ha tenuto il suo primo convegno internazionale.

Vi sono quindi molti motivi per festeggiare un avvenimento che non potrà che rappresentare da tutti i punti di vista una occasione unica ed irripetibile, e vi saranno quindi molte opportunità per ripensare non solo alla storia di una disciplina ma al suo stato attuale di forma, alla sua vitalità ed alla sua presenza nella comunità scientifica e sociale mondiale.

Il 2006 non rappresenta invece uno specifico punto di riferimento storico (almeno per quanto riguarda qualche data canonica e rotonda) per *La Medicina del Lavoro*, che ha già festeggiato da alcuni anni il suo centenario (fu fondata sempre a Milano nel 1901), ma la Rivista perderebbe una grande occasione ed una grande opportunità se non dedicasse all'avvenimento del convegno uno spazio ed una rilevanza adeguati. Ed è con riferimento a tale opportunità che da qualche tempo la Redazione non solo si sta interrogando sulle modalità più opportune affinché la Rivista possa partecipare proficuamente alla preparazione ed alla conduzione del convegno stesso, ma ha anche individuato un percorso ed un insieme di iniziative editoriali che vogliono accompagnare il lettore de *La Medicina del Lavoro* prima, durante, e dopo le attività congressuali.

Tralasciamo per ora il momento del congresso e le iniziative successive, che avremo modi, tempi e spazi sufficienti per descrivere in altre occasioni, e proviamo a dare l'idea del percorso di preparazione che abbiamo individuato e che trova in questo editoriale la sua prima rappresentazione concreta per i lettori.

Un momento così importante come un centenario non si improvvisa (con una battuta, che corre il rischio di essere forse un po' presuntuosa, potremmo dire che ci sono stati cento anni di preparazione), non solo per quanto riguarda l'organizzazione vera e propria dell'evento (che comunque non compete strettamente alla Rivista anche se molti dei membri della Redazione si trovano impegnati in rilevanti attività pratiche organizzative), ma anche per quanto riguarda la partecipazione degli operatori, ed il successo dell'evento dipenderà in maniera sostanziale dalla interazione che si realizzerà tra gli organizzatori ed i partecipanti.

In questo contesto è sembrato rilevante favorire le attività di interazione attraverso un cammino che accompagni i lettori della Rivista (che ci auguriamo possano anche partecipare in grande numero alle giornate milanesi del giugno 2006) verso il congresso così che vi arrivino preparati, motivati, pronti a catturare tutto ciò che la manifestazione sarà in grado di fornire, dal punto di vista scientifico, culturale, sociale: non solo in relazione alla nostra disciplina ma più in generale di fronte allo spaccato di vita che Milano saprà offrire, soprattutto agli ospiti non milanesi (ed in particolare, stranieri), attraverso il veicolo di comunicazione e di cambiamento che è la medicina del lavoro.

Cosa abbiamo previsto come percorso di preparazione al congresso? L'agenda è ricca e le iniziative sono diverse e, ci auguriamo, interessanti: ne elenchiamo alcune soprattutto per invitare i lettori a farsi avanti con ulteriori proposte, nella convinzione che abbiamo in precedenza formulato che il successo del convegno del 2006 comincerà ad esprimersi già nella partecipazione alle fasi di preparazione.

Di fronte ad un centenario la riproposizione di un percorso dalla chiara connotazione storica rappresenta una scelta forse scontata ma certamente imprescindibile: più volte la Rivista ha dimostrato la propria vicinanza ai temi storici che hanno connotato la disciplina, i suoi strumenti (come, ad esempio, *La Medicina del Lavoro* stessa), le sue istituzioni (si veda il materiale pubblicato relativo alla Clinica del Lavoro di Milano), le sue figure più autorevoli (è appena il caso di ricordare gli scritti su Devoto, Vigliani, e gli altri protagonisti che sarebbe troppo lungo menzionare). Si tratta di continuare una tradizione che ci appartiene, indirizzandola ed orientandola alle tematiche, ai personaggi, agli strumenti (i congressi internazionali, ad esempio) che meglio hanno caratterizzato il secolo di vita della Commissione. Quante cose sono cambiate in cento anni, quanti argomenti sono nati, sono maturati, o sono scomparsi, e meritano così una rivisitazione, una nuova lettura, un aggiornamento: chiediamo ai lettori proprio un contributo di merito, garantendo per parte nostra non solo una particolare attenzione editoriale ma anche l'accesso (qualora fosse necessario) ai molti materiali di base disponibili, ad esempio, presso la Biblioteca della Clinica del Lavoro di Milano. E naturalmente come Redazione ci dobbiamo impegnare a dare l'esempio: a noi il compito di iniziare e stimolare questo processo di rivisitazione storica e di accompagnamento alle attività congressuali.

Non sveliamo i contenuti di dettaglio di quanto è già in lavorazione per non togliere al lettore il gusto della sorpresa, così come non sveliamo il contenuto delle altre attività collaterali di preparazione al congresso che sono già note alla Redazione ma che non sono strettamente dipendenti da *La Medicina del Lavoro*: vorremmo però invitare di nuovo i lettori a non rimanere passivi, fermi in attesa che l'evento congressuale si materializzi, e ci piacerebbe pensarli (come di fatto sta succedendo da qualche tempo per la Redazione e per la Rivista) in cammino. E di questo cammino fanno parte anche le novità editoriali che caratterizzeranno in questo periodo *La Medicina del Lavoro* nel tentativo di assolvere sempre di più e meglio al proprio compito informativo: un miglioramento nei rapporti tra la Rivista ed i suoi revisori, un adeguamento dell'*abstract* dei lavori alle esigenze del riferimento attraverso le più accreditate banche dati di letteratura scientifica (Medline, ad esempio, ma non solo), la sollecitazione ad inviare alla Rivista lavori in lingua inglese per allargare il numero dei lettori stranieri che possono accedere interamente al materiale pubblicato, un miglioramento della presenza attraverso gli strumenti di editoria elettronica (via internet, in particolare) rendendo disponibili anche gli *abstract* dei lavori (e non solo i titoli e gli autori delle pubblicazioni) e così via, in un crescendo di iniziative che testimonia la vitalità della Rivista stessa, come risulta anche dalla crescita di materiale sottoposto per pubblicazione, dall'aumento di pagine effettivamente pubblicate, nonché dall'incrementato numero di abbonati.

Un cammino di rilievo come quello che abbiamo cercato di fare intuire, o almeno percepire in qualche suo elemento, deve però anche caratterizzarsi per qualcosa di speciale, qualcosa di fuori dal comune che dia l'idea se non altro della rilevanza dell'evento con cui ci stiamo confrontando (il centenario di fondazione della Commissione internazionale). Una Rivista "storica" (ci si passi l'aggettivo) come *La Medicina del Lavoro* non poteva sottrarsi a questa sfida: ed infatti ritiene di avere individuato una iniziativa almeno adeguata all'occasione.

Quando per la medicina del lavoro ci si orienta verso i temi storici il pensiero non può non correre al padre fondatore, al grande carpigiano autore del *De Morbis Artificum Diatriba*. La sua vita, la sua attività, le sue opere sono ben note a tutti i cultori della disciplina, e non solo a loro (per una visione sintetica ma completa della biografia e della bibliografia di Bernardino Ramazzini si può fare riferimento al numero monografico del *European Journal of Oncology* Vol. 1, in italiano ed in inglese, così ben curato da quel grande conoscitore del maestro di Carpi che è il professor Pericle Di Pietro).

Di lui si ritiene di conoscere molto, forse tutto, il che è probabilmente vicino al vero, ma non è detto che tutto ciò che lo riguarda sia noto attraverso strumenti facilmente accessibili alla comunità degli odierni cultori della medicina del lavoro (ad esempio attraverso testi in italiano o in inglese). E' quello che abbiamo scoperto, attraverso l'ennesimo esame comparativo della "Opera Omnia" di Ramazzini con le varie biografie e bibliografie disponibili, in particolare per quanto riguarda il testo di quei lavori noti con il titolo sintetico di "Le costituzioni epidemiche del territorio modenese".

In altra sede (Epidemiologia e Prevenzione, 2000; 24: 276-281) abbiamo già mostrato, crediamo con sufficiente evidenza, come il fondatore della medicina del lavoro (che notoriamente si è distinto anche in molti altri settori del sapere scientifico del suo tempo) sia stato caratterizzato da uno spiccato senso epidemiologico, da una attitudine verso i temi dell'epidemiologia che non si discosta molto dagli approcci che caratterizzano, *mutatis mutandis*, gli odierni cultori della materia (non a caso abbiamo coniato per lui la definizione di "epidemiologo *ante litteram*"). Uno degli elementi determinanti che ci hanno convinto a suggerire l'idea di un Ramazzini epidemiologo è proprio la lettura di alcune sue opere della fine del 1600, quando ancora il *De Morbis Artificum Diatriba* non aveva assunto la fisionomia cui oggi ci siamo abituati ed al maestro non era ancora stata attribuita la paternità della medicina del lavoro.

Tra il 1690 ed il 1695 il maestro di Carpi diede alle stampe tre saggi (circa una ventina di pagine ciascuno) in cui, attraverso l'osservazione delle malattie riscontrate nel territorio di Modena dove egli viveva ed esercitava la professione medica, l'insorgenza e la distribuzione delle patologie venivano messe in relazione con le condizioni climatiche ed ambientali, nonché con le abitudini alimentari degli abitanti delle città e delle campagne. In quei lavori, come sottolinea Di Pietro nel fascicolo che abbiamo citato, egli "*non trascurò di elencare anche le parallele modificazioni di comportamento degli insetti, come le api ed i bachi da seta ...*" con un approccio che, se da una parte rimane nel filone meccanicistico del suo tempo, dall'altra comincia a caratterizzare in maniera originale il pensiero ramazziniano, come dice ancora Di Pietro e come si evince chiaramente dalla chiusa del primo scritto (riferito alla costituzione epidemica quale si è presentata a Modena nel 1690): "*gli astrologi facciano pure le loro divinazioni pro suo lubitu e traggano presagi, ma io scriverò la storia medica dell'anno, postquam cursum suum absolverit*".

Di questi saggi, in italiano, abbiamo solo dei piccoli frammenti disponibili qui e là nelle varie biografie pubblicate su Ramazzini, frammenti che ci fanno intuire ed apprezzare lo spirito epidemiologico del maestro, la sua acuta arte dell'osservazione non solo delle malattie degli uomini ma anche di quelle degli animali e delle piante. Una traduzione organica, completa, non ci risulta sia mai stata proposta, rendendo così inaccessibile alla quasi totalità degli operatori il contenuto di quegli scritti.

È a questo punto che scatta la molla che, speriamo, renderà felici anche i nostri lettori: con la collaborazione del prof. Raffaele Passarella, del Dipartimento di Scienze dell'Antichità dell'Università degli Studi di Milano, la Rivista ha preso l'impegno di tradurre in forma completa le costituzioni epidemiche del territorio modenese, che verranno pubblicate come supplemento a *La Medicina del Lavoro* in un fascicolo appositamente progettato a cura della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII).

Con il contributo, il prof. Passarella, però, non si è limitato alla traduzione dei materiali ma si è preoccupato di arricchire la trasposizione nella nostra lingua del testo latino con un corredo di note che hanno lo scopo di rendere più completa l'informazione per il lettore, soprattutto per quanto riguarda alcuni passi che apparirebbero alquanto oscuri senza le note offerte e le citazioni utilizzate da Ramazzini (particolarmente laboriosa, ad esempio, è risultata l'identificazione di passi riferiti ad Ippocrate e Galeno).

Non anticipiamo nulla del contenuto per lasciare al lettore il gusto della scoperta delle osservazioni del maestro, del suo modo di guardare la realtà, delle citazioni che vengono offerte, e di tutti quei piccoli particolari che rendono piacevole e sorprendente la lettura di materiale inedito, soprattutto se scritto in epoca e condizioni così distanti dal nostro tempo e dal nostro modo di vivere e di relazionarsi con le cose.

In conclusione, abbiamo disegnato un percorso editoriale di avvicinamento al centenario della Commissione Internazionale di Medicina del Lavoro certamente ambizioso ed impegnativo ma che ci auguriamo stimolante per i lettori e promettente dal punto di vista degli obiettivi raggiungibili. In termini figurati ci piace pensare ad un impasto adeguato, pronto ad entrare nel forno per produrre un risultato gradevole al difficile palato dei cultori della medicina del lavoro, ai quali (per sovrappiù) abbiamo anche fatto prefigurare, in anticipo, la classica ciliegina che rende indimenticabile la torta. Vedremo nei prossimi mesi se questa torta otterrà il gradimento dei lettori e se questi sapranno stimolare la Rivista con la loro attesa (ed auspicata) partecipazione.

Carlo Zocchetti

# Allergic cutaneous diseases in hairdressers

M. FERRARI, G. MOSCATO\*, M. IMBRIANI\*\*

Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Unità Operativa di Medicina Ambientale e Medicina Occupazionale

\* Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Servizio Autonomo di Allergologia e Immunologia Clinica, Centro di Riferimento Regionale per l'Allergologia e l'Immunologia Clinica

\*\* Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità, Università degli Studi di Pavia – Unità Operativa di Medicina Ambientale e Medicina Occupazionale della Fondazione S. Maugeri, IRCCS

## KEY WORDS

Hairdressers; allergy; skin diseases

## SUMMARY

**Background:** *Hairdressers are commonly exposed to water, irritants, sensitizers, and are at risk of occupational skin diseases. Several cases of allergic contact dermatitis and contact urticaria in hairdressers have been described over the last few years. Objectives and methods:* *The paper aims to report occupational agents which can induce allergic cutaneous diseases in hairdressers; moreover an analysis of the literature was carried out to review data concerning epidemiology, clinical evaluation, management and prevention. Results and conclusions:* *Hairdressing carries a high risk of skin damage, especially for the hands. Allergic contact dermatitis is the most common disorder. Training represents a risk factor, while the role of atopy and nickel sensitivity as etiological agents is controversial. A great number of chemicals may induce allergic cutaneous diseases in hairdressers, such as nickel, thioglycolate, p-phenylenediamine (and other dye-related substances), persulphates, quaternary ammonium compounds, protein hydrolysates, surfactants, cyanoacrylates, latex, rubber haptens and others. Avoidance of further contact with the identified causal sensitizer(s) is the most important measure for management and prevention; to this end, a number of specific preventive strategies should be implemented.*

## RIASSUNTO

«**Malattie allergiche cutanee in parrucchieri**». *I parrucchieri durante la propria attività lavorativa sono comunemente a contatto con acqua e con numerosi agenti irritanti e sensibilizzanti. E' noto che l'attività di parrucchiere, specie nella fase di apprendistato, comporta un alto rischio di danno cutaneo, in particolare alle mani. Durante gli scorsi anni sono stati descritti diversi casi di dermatopatia professionale, soprattutto ad eziopatogenesi allergica (dermatite da contatto e orticaria), in soggetti appartenenti alla categoria occupazionale dei parrucchieri. In questo articolo vengono presi in considerazione i diversi agenti causali (nicel, tioglicolato, para-fenilendiamina e altre sostanze presenti nelle tinte, sali persolfati, composti dell'ammonio quaternario, idrolisati di proteine, surfattanti, cianoacrilati, lattice, apteni della gomma, e altri) in grado di provocare sensibilizzazione e/o danno cutaneo su base allergica nei parrucchieri; inoltre, è stata effettuata una revisione della letteratura scientifica riassumendo i dati riguardo all'epidemiologia, l'eziologia, la manifestazione clinica e la prevenzione delle malattie allergiche cutanee nei parrucchieri. Considerato che l'allontanamento dall'esposizione all'agente causale resta il provvedimento più rilevante per la prognosi, si sottolinea la necessità di implementare diverse e mirate strategie igienico-preventive.*

Pervenuto il 5.10.2004 - Accettato il 14.12.2004

Corrispondenza: Massimo Ferrari, Unità Operativa di Medicina Ambientale e Medicina Occupazionale, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Via Ferrata 4, 27100 Pavia, Italy - Tel. +39-0382-592708 - Fax: 0382-592090 - E-mail: mferrari@fsm.it

## INTRODUCTION

Skin disorders arising from occupational exposure are frequent and represent a substantial proportion of the total burden of occupational diseases (17).

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has classified skin disease as one of the most pervasive problems facing workers in the United States. NIOSH estimated that there are approximately 1.07 to 1.65 million skin injuries per year accounting for a rate of 1.4 to 2.2 per 100000 workers (18). Occupational skin disease now constitutes about 10% of all occupational disease cases (32).

Despite published figures that indicate the magnitude of the problem, occupational skin disease is still likely to be under-reported. Factors responsible include attribution to other disease processes or to exposures outside the workplace. The perception that skin disorders are trivial because they are not life-threatening or do not preclude continued work may also contribute to under-reporting (136).

Dermatitis is considered one of the main occupational diseases in industrialized countries, and constitutes between 20 to 70 per cent of all registered work-related diseases (14). Contact dermatitis is by far the most commonly reported occupational skin disease.

Data deriving from EPIDERM, a voluntary surveillance scheme for occupational skin disease in the UK, report an annual incidence of 12.9 per 100000 workers, with a prevalence higher in women than in men (17).

Occupational contact dermatitis was observed to be present in approximately 27% of the total number of cases examined in Italy by several Research Units involved in a multicentre epidemiological study regarding contact dermatitis (119). The number of subjects taking part in the survey was 42839 and it was observed that five occupations were reputed to be responsible for over 60% of the total cases of occupational contact dermatitis: housewives, bricklayers, workers in the metallurgic and engineering industries, healthcare personnel and hairdressers.

## DERMATITIS IN HAIRDRESSERS

Occupational skin diseases in hairdressers were described as early as 1898 (11, 16). Hairdressers are commonly exposed to several irritants and allergens. Physical factors, including heat, sweating and hair drying, contribute to skin damage (42, 49, 80, 127). The most important factor is frequent, repetitive water exposure: unprotected "wet work" of more than two hours per day was found to be associated with a significant risk of irritant skin damage in hairdressers (140, 141). Wet work, shampooing and rinsing of hair often result in irritant contact dermatitis (68).

In many cases dermatitis of the hands is a combination of an irritant and allergic variety; moreover hairdressers can acquire an irritant dermatitis which facilitates hypersensitivity to several allergens (40). Indeed allergic and irritant contact dermatitis are not mutually exclusive and often occur concurrently. Several studies on occupational skin diseases have shown that irritant contact dermatitis predominates, making up 65-80% of all cases, but in hairdressers allergy is diagnosed more frequently as the cause of occupational skin disease (68, 77). This was clearly evidenced by Holness et al who found allergic contact dermatitis representing 80% of all the cases (53). To be a sensitizer a molecule must possess physical and chemical properties which facilitate skin penetration and must have an intrinsic reactivity toward nucleophilic residues of proteins to allow the formation of covalent bonds, but without trapping haptens into keratinocytes and avoiding their reaching immunocompetent structures (8).

Recent reports indicate that contact hypersensitivity is associated with activation of a complex set of hapten-specific T cells, leading to generation of both CD4+ and CD8+ T cells. Moreover a network of type 1 and type 2 cytokines such as IFN- $\gamma$  and IL4/IL10, respectively, are involved in initiation and promotion of contact hypersensitivity. It has been suggested that CD4+ and in particular CD8+, producing IFN $\gamma$  play a critical role as effector cells, while CD4+ cells, mainly producing IL4 and IL10 are important as regulators of contact hypersensitivity (159).

In the case of allergic cutaneous diseases, hairdressers may be specifically affected by contact dermatitis and, less commonly, contact urticaria.

The aim of the present review is to report occupational agents which can induce allergic cutaneous diseases in hairdressers, with a survey of the current epidemiological data, and suggest procedures for clinical evaluation and preventive measures.

### Epidemiology

According to the national register of occupational diseases maintained by the Finnish Institute of Occupational Health, the annual prevalence of occupational skin diseases among female hairdressers is 20–40 cases per 10000 employed persons people, but this is probably an underestimate (71). At the Centre of Occupational Dermatology in The Netherlands prevalence of dermatitis in hairdressers has been estimated at 58% (145). Holm considered a group of 818 hairdressers in Norway and found that 42% suffered or had been suffering from exanthema (this term is used to indicate every kind of rash) of the hands and/or forearms (51). An analysis carried out in four Health Centres in Osaka Prefecture in Japan showed that the prevalence of skin lesions among 306 female hairdressers was 49% (130). Guerra et al found that 60.9% of Italian hairdressers had an allergic contact dermatitis that was closely related to their occupation (46). In conclusion, the actual prevalence of occupational contact dermatitis in hairdressers is difficult to determine and estimates range from 10% to 20% to nearly 50% of hairdressers affected by a skin disorder.

In the career of hairdressers skin pathology begins early, often within the first or second year (20, 53, 120). Apprentices represent more than 70% of the total number of affected hairdressers (108). Regarding the onset of skin damage, an epidemiological study carried out in Norway revealed that skin problems among apprentices are characterized by a significantly higher incidence compared with a general population of hairdressers. This phenomenon is correlated with a more variable and dryer manual work after the apprenticeship (51). Besides,

contact dermatitis is more frequent among hairdressers in the younger group (68.7% in the 11–20 years age group). This probably occurs because the apprentices each day are in constant contact with strong sensitizers products, such as dyes and permanent waves solutions, and irritant products as well (for example shampoos) (10, 47, 74), along with performing large amount of wet work (20). It has been rightly observed that irritant changes arise early, while sensitization tends to occur later (20). In a Western Australian study (152) on occupational skin diseases apprentices represented 97% of hairdressers affected. These data are in agreement with those of Uter et al (140) who studied a cohort of 2352 hairdressing apprentices and observed a particularly high incidence in this category. This finding has been confirmed by Ling et al (73) who conducted a questionnaire survey of 121 trainee hairdressers in Burnley (UK) remarking that 17% of the trainees suffered currently from hand dermatitis. The prevalence, however, appears to be higher since Cronin et al noted that 30 of a series of 33 apprentices had hand dermatitis (20). Career dropouts among young hairdressers are related to various health complaints. Holm performed a follow-up of trainees, revealing that many of them (21%) stopped working as hairdressers because of various health problems and others (6.5%) left their job because of skin conditions (51). Shah et al considered in a follow-up study a group of hairdressers affected by occupational dermatitis and confirmed a high drop-out rate (35%) (120). This observation is also in agreement with the results published by Leino et al (72) who assessed the risk for Finnish hairdressers of leaving the profession and found hand eczema to be one of the most important reasons. Occupational skin disease not only has significant financial impact, on both the individual and the community, but also has medical, social and psychological implications and may evolve into a chronic, persistent disability (1, 68).

### Etiology

In 1953 Farris (35) considered skin damage in hairdressers, cutaneous reactions due to shampoos and soaps. Subsequently Calnan and Shuster de-



scribed a case of urticaria in a hairdresser exposed to persulphate salts (15). Thereafter many case reports involving allergic reactions were reported (39). Though obviously the identified allergens vary in different countries and studies, it has been assessed that the most common causes of allergic cutaneous diseases in hairdressers are nickel, glyceryl monothioglycolate and paraphenyldiamine (40).

### *Nickel*

Nickel has been considered an occupational allergen for many years (13) and it is a well-known sensitizer in several occupations (121). Particularly high exposure to nickel may occur in hairdressers because chemicals present in fluids, such as ammonium thioglycolate, that are used in this occupation are able to leach nickel out of utensils (24). Though nickel may be released from stainless steel saucepans at acid pH, it can be considered an ubiquitous sensitizer and its total exclusion at the workplace and in the home is virtually impossible (121). Nickel was indicated as the predominant allergen, resulting from patch tests, in a group of 106 hairdressers who were assessed at the Centre of Occupational Skin Diseases of the University of Athens (61). By also analysing data published by other investigators (19, 51, 54, 81, 120, 151), a high prevalence of nickel sensitivity among hairdressers can be evidenced and the contrary (105) is quite infrequent. Most authors consider that female hairdressers are sensitized by ear-piercing rather than by occupational exposure to nickel (121, 131). However, secondary occupational contact to nickel is important in the development of hand dermatitis (76, 121). In recent years topical chelating agents or ion exchangers to bind nickel have been studied to prevent nickel penetration through skin (89).

### *Glyceryl monothioglycolate and other permanent wave solutions-related chemicals*

Allergic contact hand dermatitis due to glyceryl monothioglycolate (GMTG) in a hairdresser was first described by French authors (106). Thereafter several cases of delayed allergic reaction were re-

ported (134, 145, 153). This allergen contained in permanent wave solutions may be responsible for an allergic eruption after direct contact with cosmetic products, but it can also persist in the hair structure for a long time, and its presence can be revealed after contact with treated hair (91). It has been shown that this chemical can sometimes cause only an irritant reaction and great care should be taken in differentiating between allergic and irritant effect (104). A hairdresser allergic to monothioglycolate may be unable to avoid daily contact with the allergen. Thus, there is a need for personal protective equipment. In fact, glyceryl thioglycolate passes through rubber gloves more readily than through vinyl ones (40). Household-weight neoprene gloves have been shown to protect hairdressers from GMTG sensitization (37, 43) and allergy reaction (126), unfortunately, however, they are heavy and cumbersome for practical use. A plastic glove made of proprietary laminate has been introduced (4H, available from AcaDerm, San Francisco, CA). This glove has a thickness of 0,07 mm and is impervious to more than 90 percent of all randomly selected organic chemicals for 4 h at 35°C (50).

In order to identify sensitized subjects to GMTG it must be remembered that this substance rapidly hydrolyses in water and for this reason the performance of patch testing in aqueous solution is questionable. Glyceryl thioglycolate, together with persulphate salts and henna, is a well-known inducer of immediate reactions (122).

It has been stressed that another sensitizer present in acid permanent waving solutions is oak moss absolute, which is derived from oak tree lichen moss or *Evernia prunasti* and contains atranorin, evernic acid and fumarprotocetraric acid (58). Alkaline permanent wave solutions however differently contain ammonium thioglycolate (ATG) whose allergic adverse effect, though less common (52), has been acknowledged (158). Thiolactic acid (TA), a permanent waving agent which acts somewhat more slowly than GMTG and ATG, and is used as a "mild" substitute, has been shown to be the probable cause of allergic contact dermatitis in a hairdresser (128); however there is evidence that TA and its salt ammonium thiolactate are capable

of causing contact allergy only in an apparently limited number of exposed persons (137).

Another recently recognized (67) sensitizer, which is found in permanent wave solutions, is cysteamine hydrochloride.

#### *Paraphenylenediamine and other dye-related chemicals*

Patch tests positive to hair-dye-related chemicals, such as p-phenylenediamine (PPD), p-toluenediamine-2HCl (PTD) and p-aminophenol (PAP), a fabric dye p-aminobenzene (PAB) and a cosmetic tar dye Sudan III, were frequently observed. These allergic reactions often occur early in the hairdresser's career (92). A marked inter-individual variability in eliciting a reaction to p-phenylenediamine in patch testing, with regard to both exposure time and concentration has been shown (86). Moreover acetylator phenotype may be a good marker for cutaneous sensitivity to PPD: it has been reported that rapid acetylators, compared to slow and intermediate acetylators, are less susceptible to PPD-allergy (62). PPD has also been described as a possible cause of a case of hypertrophic allergic dermatitis which developed at the sites of application of a black hair dye to the skin (114), and of a case of both allergic CD and CU (30). Among hair dyes, PPD is the most common sensitizer, as shown by Matsukubo (83) in a study on 307 patients patched tested for a specific series of cosmetics. This finding is in agreement with data from Lynde's study (75) on 66 hairdressers in Canada. Iorizzo et al (54), who assessed the source of contact sensitization in a group of 209 patch-tested hairdressers in Italy, reported that the greatest number of positive reactions was caused by PPD and PTD (77 and 29 respectively). In his study, Cronin (22) equally found PPD to be the leading cause of sensitization in 84 hairdressers in England. However the number of cases caused by PPD was lower in Finnish hairdressers (69), but this was probably due to the ban on the use of PPD in hair dyes until 1991 in Finland and also to good hand protection during hair dyeing (71). A few cases of immediate (type I) hypersensitivity reactions to hair-dye constituents have been described: Pasche-Koo et al (98) reported the case of a recurring severe immediate sys-

temic reaction with extensive contact urticaria after application of a commercially available hair dye, containing an oxidation product of PTD which is currently used by professional hairdressers. The oxidation products of PPD or PTD can be responsible for anaphylactic symptoms, including generalized urticarial rash, along with hypotension and difficulty in breathing. Anaphylaxis to synthetic hair dyes can occur even after long-term safe use. Testing for reactions to individual components is impractical and often unreliable. Formal challenge under properly controlled conditions may be required where doubt exists after obtaining a careful history (85). Also among hairdressers' clients hair dyeing has been confirmed to be the procedure associated with the highest risk of sensitization/clinical reaction, and PPD (45, 139, 140) and PTD (125) are the most frequently responsible agents. Positive reactions to disperse dyes (54, 113) can be found in patients commonly sensitized to PPD. A cross-reaction as cause of positive reactions to multiple chemical dyes in patch testing of hairdressers emerges from animal experiments. It was postulated that cross-sensitization is based on the formation of common or similar haptens (157); cross-sensitization between azo-dyes and para-amino compounds can partially be explained on the basis of structural affinities (118). Xie et al performed a Guinea pig maximization test to investigate individual skin sensitization potency and the cross-reactivities among the most important hair-dye-related chemicals: the results indicate that PPD, PTD, PAP and PAB are strong sensitizers (157).

Immediate type hypersensitivity to henna, prepared by powdering the dried leaves of *Lawsonia inermis*, was studied by Cronin in 1979 (21). One year later henna was shown to provoke contact dermatitis in one patch-tested patient by Pasricha et al (99). Henna and its airborne powder have been described as a cause of a facial urticaria in a hairdresser due to immediate reaction (79) and a report on palpebral eczema has recently been published (101); 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone seems to be the substance mainly responsible (40), but other still undetermined ingredients of henna powder should be considered as possible allergen(s) (79).

### *Quaternary ammonium compounds*

An immediate type allergy due to Basic Blue 99, an aminoketone dye which is a mixture of two quaternary ammonium compounds, has been reported (55, 103, 155). Also an allergic contact dermatitis from Basic Blue 99 has been described (27). This hapten, present in hair dyes, shampoos, setting and tonic lotions, is a semipermanent dye, thus in hair dyes it resists four to five washes because it reaches the cuticle and partially the cortex (155).

Quaternary ammonium compounds have been widely used as preservatives in contact lens cleaning solutions, aerosolized asthma medications, and household products such as soaps, skin ointments, disinfectants and sanitizers. Many cases of cutaneous and mucosal delayed hypersensitivity reactions to agents containing the quaternary amine, benzalkonium chloride have been reported (9, 46, 92).

### *Protein hydrolysates*

Protein hydrolysates (collagen, keratin, elastin, milk, almond and silk) are added to hair-care products to give hair strength and volume and they are occasionally reported to cause urticarial skin reactions (41, 66, 94, 97). Kousa et al (66) reported two cases of contact urticaria from a hair conditioner, presumably caused by an immediate type reaction to a "quaternised collagen hydrolysate"; Pasche-Koo et al (97) too described a case of contact urticaria associated with respiratory symptoms, after the application of a hair conditioner containing a bovine collagen.

### *Surfactants*

Several cases of allergy to cocamidopropyl betaine (CAPB) have been reported (26, 129, 147). CAPB is an amphoteric surfactant contained in cosmetic emulsions and solutions, creams, cleansing milks, moisturizing and peeling masks, acne treatments, shampoos, bath foams, toothpastes, deodorants, eye-washes, hair dyes and hair-styling products; 3-dimethylaminopropylamine (DMPA) was stressed as the impurity responsible for CAPB allergy in some studies (5, 6).

### *Cyanoacrylates*

Tomb et al (133) reported a case of occupational allergic contact dermatitis to ethylcyanoacrylate in a hairdresser, who used glues to attach false hair. Cyanoacrylates are used as instant contact adhesive for metal, glass, rubber and plastics, and also in surgery for binding tissues and sealing wounds. They are very reactive molecules that polymerize in the presence of traces of water and strong sensitizers when applied in sites where the skin is thin and mechanical protection is very low.

### *Persulphates salts and other bleaching agents*

Persulphates salts are a known cause of contact dermatitis in hairdressers and they are used in hair dyes as bleaching agents because they have a more marked effect than hydrogen peroxide. Nowadays, potassium persulphate is more frequently used than ammonium persulphate, because the latter has an unpleasant odour (34).

Ammonium persulphate is a salt white in colour and is used as an oxidising agent; at low concentrations it enhances the release of mediators from neutrophils and basophils and at high concentrations decreases the molecular stability of leukotrienes. This latter phenomenon occurs during hairdresser exposure to bleaches (up to 40 m/M) oxidizing unsaturated double bonds in the fatty acid molecules of leukotrienes. In such condition histamine release is increased. The altered mediator profile may induce pseudoallergic, irritative reactions and predispose exposed patients to allergic manifestations, such as urticaria, generalized oedema or allergic dermatitis or chronic recurrent eczema (15, 39, 44, 65, 71, 88, 154). This compound has been shown to cause between 8% and 18% of cases of allergic contact dermatitis (68) and positive reactions in patch-tested hairdressers are frequent (63). As a low molecular weight compound, persulphates are believed to act as haptens, inducing contact dermatitis through a T cell-mediated hypersensitivity reaction. In the literature, anaphylactic reactions caused by ammonium persulphate (12, 37) and by potassium persulphate (34) are reported. Immediate urticarial reactions

due to these salts generally occur in patients already affected by bronchial asthma (36). Patients with contact dermatitis should also be carefully monitored with attention to respiratory symptoms, since early diagnosis and removal from exposure are important for improving the long-term outcome (159). Potassium persulphate has been demonstrated to cause allergic contact dermatitis (57, 148, 149) as well as urticaria (100) and also a case of cheilitis has been recently reported (149). The results of a study performed over five years in The Netherlands by Van Joost et al (148) not only emphasized the importance of persulphates in patch testing hairdressers, but also showed that non-occupational hand dermatitis from these chemicals must be considered in subjects who frequently use hair-dyes on their hair at home.

Hydrogen peroxide, which is used in hair bleaching-colouring operations and in permanent waving, has also been reported as a sensitizing salon product (3), though its effect seems to occur very rarely (59).

#### *Rubber gloves*

Rubber gloves are formed from concentrated liquid natural rubber latex which is obtained from numerous species of plants, in particular *Hevea brasiliensis* and *Parthenum argentatum*. Coagulation of liquid natural rubber latex rapidly occurs and can be avoided by adding ammonia, thiurams or other preservatives. Identification and isolation of the sensitizers responsible for latex immediate hypersensitivity has not been fully achieved. Many different latex protein antigens have been identified and several substances appear to be important in human allergy, such as hevein (40). Eleven latex allergens have been characterized and received allergen designations by the International Union of Immunological Societies (87). The possibility of rubber glove contact urticaria should be considered in patients who complain of itching, swelling of the fingers or worsening of their hand eczema after using rubber gloves (46, 112, 142).

Although rare cases of delayed hypersensitivity to latex and one case of delayed hypersensitivity to isoprene were reported, allergic contact dermatitis

to rubber is usually caused by additives such as accelerators and antioxidants (40). Nevertheless, when reporting glove related symptoms, patients should always be evaluated for latex allergy by skin prick and patch test (93). Reactions to latex (60, 146) and rubber allergens (thiuram mix and carba mix) among hairdressers are more and more frequently observed due to the use of rubber gloves and can be prevented by using vinyl gloves, which offer the best protection (146).

#### *Miscellaneous*

Allergic contact dermatitis in hairdressers may be caused also by formaldehyde (43) and glutaraldehyde (64) used as active disinfectants for the equipment. Other chemicals that may cause allergic contact dermatitis are diaminotoluene sulphate, o-nitro-p-phenylenediamine, Balsam of Peru and potassium dichromate (74). Fragrances and preservatives, especially Kathon CG, are responsible for many cases of sensitizations to cosmetic ingredients. A shampoo product containing more than 0.02% methyl dibromo-glutaronitrile, a broad-spectrum preservative, has been reported as a possible cause of sensitization and allergic reactions (135). Bronopol, Germall 115, Paraben mix and Quaternium 15 are included in this category of allergens. Cases of contact urticaria, contact dermatitis, photocontact and airborne contact dermatitis provoked by Captan, a fungicide and bacteriostatic substance present especially in shampoos, have been reported (2, 33, 82, 150). Panthenol, a common additive to hair-care products, was identified as the etiological agent in a case of contact urticaria (115). One report on occupational allergic contact dermatitis from benzophenone-4, a chemical UVA absorber commonly used in sunscreens, but also in many cosmetics, has been recently published (4). Two unusual cases of contact urticaria in hairdressers from an egg shampoo have been described (132) and, as regards this kind of allergy, Rudzki et al stressed that egg antigenicity is strongly influenced by pH changes and heat (109). Leino et al finally showed that hairdressers have marked immediate allergic skin reactions to human dandruff and to a saprophyte fungus, *Pityrosporum ovale*, present in

dandruff (71). Allergy to human dandruff has been reported (48, 70), but its significance, especially with regard to the hairdressing trade, has not yet been fully explained.

### Clinical features

Because of direct contact the commonest site of cutaneous involvement in hairdresser's allergic contact dermatitis are the hands, particularly metacarpophalangeal joints (68) and interdigital web spaces (25, 117). Xerosis, lichenification, erythema, hyperkeratosis, scaling and desquamation are frequently found (130). Vesicles can appear at the site of contact with the allergen. Affected areas may fissure, crack and bleed (20). Affected hairdressers often complain of itching. Generally there is no clear correspondence between site of involvement and responsible sensitizer, but finger tip dermatitis is the typical pattern of contact dermatitis due to permanent wave products. Moreover this clinical pattern is more frequent among patients with atopic dermatitis than among non-atopics. Cutaneous finger involvement is a marker of bad prognosis of atopic hand dermatitis (51). In irritant contact dermatitis there is often less palmar involvement while, with allergic pathogenesis there may be changes involving the entire hand and spreading to the adjacent forearm and face (68). In his study Guo et al (47) show that the dry metacarpophalangeal dermatitis is associated with exposure to shampoo, and eczema of the fingers with skin sensitivity to various agents, according to Cronin's previous statements (20, 23). Nails may be involved and, in this case, thinning, onycholysis, onychoschisis, pitting, transverse grooves and onychorexis are characteristic. Another frequently affected site is the face and especially the eyelids where, given the thin horny layer, airborne allergens may accumulate.

Contact urticaria, which has been reported to be caused by a number of chemicals (including ammonium persulphate, p-phenylenediamine, henna and latex) and to be the result of immunological (IgE-mediated) or non-immunological reaction or, as is the case of ammonium persulphate, an unknown reaction, includes localized rash, generalized urticaria, asthma and anaphylaxis (68).

### Risk factors

Unprotected wet work of more than two hours per day, low ambient absolute humidity and young age were found to be significant factors that increased risk of dermatitis (140). The duration of work as a hairdresser, the inadequate use of protective measures and a personal history of atopic dermatitis have been considered to be important in the development of contact sensitization in hairdressers (52, 92). On the other hand, Sutthipisal et al (131) showed that under the same conditions of exposure, eczematous atopic and non-atopic hairdressers are equally sensitized. The most significant endogenous risk factors for hand dermatitis among apprentice hairdressers, as considered by Smit et al (123), are cutaneous xerosis and a history of mucosal atopy, whereas a relationship between increase of transepidermal water loss (TEWL) and risk of hand dermatitis was not observed. Theoretically atopics have a reduced risk of developing allergic contact dermatitis because of a defective cell-mediated immunity (131). However other authors showed that development of hand eczema was not related to an atopic constitution, but confirmed the importance of dry skin in the pathogenesis of hand eczema (80). It was found that atopy was not an important cause of dermatitis also in Van Der Walle's study (144), although Stovall et al (127), Holm et al (51) and Leino et al (71) reported that there was a significant association between occupationally induced hand dermatitis and a history of atopy, particularly atopic dermatitis. In a group of 379 hairdressers Conde-Salazar et al found 24 cases (6.3%) with a personal and/or family history of atopic disease (19). This figure is lower than the values found by other investigators such as Holness and Nethercott (53) and Wahlberg (151) who reported an incidence of 13% and 29% respectively. In agreement with these authors, Rystedt et al support the hypothesis that atopy represents an important personal risk factor for developing hand eczema, while external factors include wet work, irritants and allergens (110, 111). Many hairdressers reported a worsening of hand dermatitis during winter, which supports the hypothesis of the atopic nature of this cutaneous disease (51). The relation-

ship between allergy and dermatitis in hairdressers has been examined by Stovall et al who noticed that hairdressers previously diagnosed with an allergy to substances such as medications, pollens, grasses or food, presented a highly significant association with the development of hand dermatitis, with a relative risk of 4.3 (127). Several reports have shown an association between dermatitis in hairdressers and nickel sensitivity (7, 19, 61, 81, 151). Suttiphisal et al. evaluated nickel sensitivity in 143 hairdressers with hand eczema, and found that no male hairdresser was sensitive; while female hairdressers were found to be nickel sensitive, which is comparable with the general female population (131). This result was in agreement with Diepgen's data, which showed that nickel sensitivity is not a statistically significant etiological factor for occupational skin diseases in hairdressers (29). Holness and Majoie also found no correlation between the presence of nickel sensitivity and the development of hand eczema (52, 53, 80). Though irritant contact dermatitis may predispose to subsequent sensitization by nickel (92) and this substance may be released from plated utensils (24), the apparent increase in hairdressers with hand eczema who are nickel sensitive seems to be related to wearing of nickel-plated fashion jewellery and may predate hairdressing (20, 81, 116, 121, 131).

### Diagnosis

A detailed history, supplemented by the appropriate investigations, is the focal point for diagnosis. In all cases of hand dermatitis it is worth considering the role of infectious agents (bacteria, yeasts and dermatophytes) and appropriate microbiological testing should be performed when necessary (68).

The only reliable method for the diagnosis of allergic cutaneous diseases is the patch test with specific allergens to which hairdressers are typically exposed (42). Positive reactions to "standard" series of haptens are more frequent in hairdressers compared to many other occupational categories (107). Indeed hairdressers are usually patch tested with allergens in the standard series, along with cosmetic series, hairdressers series and others depending

on clinical history, such as the rubber series (68). The causative role of a hapten is demonstrated by patch tests which produce a delayed cutaneous reaction, confirming contact sensitization. Irritant contact dermatitis is often a diagnosis of exclusion (108). Measurement of total IgE in assessment of atopy and RAST, if immediate hypersensitivity reactions are suspected, may be useful. Skin prick tests might be considered for ammonium persulfate, p-phenylenediamine, latex and henna (68).

### Management and prevention

In the treatment of allergic cutaneous manifestations in hairdressers the identification of the cause and the avoidance of a further contact with the responsible sensitizer are very important. Avoidance means primarily the use of gloves. Hairdressers should choose vinyl or nitrile gloves instead of rubber gloves, since many hairdressers become sensitized to rubber gloves. 4H gloves are preferable for protection to rubber or vinyl gloves but are difficult to work with. Nitrile gloves provide better protection and permit dexterity (40). Van der Walle (144) states that the ideal glove is easy to use and remove, fits snugly around the fingers, has a long cuff over the wrist, with close contact to prevent water entering the glove, is tear resistant, slides smoothly when used in hair, is an adequate barrier to hazardous hair-cosmetic chemicals, is hypoallergenic and, last but not least, is low-priced. Van der Walle (144, 146) suggests that vinyl gloves should be used for all tasks involving chemical exposure, observing that most hairdressers only wear them during tinting or bleaching to protect their own skin from discoloration. In particular, hairdressers should wear "4H" gloves, for at least three months when shampooing or otherwise handling hair that has been treated with glyceryl monothioglycolate (39). Given the stiffness of a 4H glove, another possibility is to use just the finger portions, held in place with a vinyl model, since the permanent wave solution particularly affects the fingers (38). Another way to avoid daily contact with the allergen might be the application of barrier creams. Though they can generally reinforce the natural barrier function of the skin, increasing the water content of the

stratum corneum and providing lipids which are metabolized and become part of the skin (31), it has been shown that barrier creams are available and really effective for only a few allergens (above all poison ivy, oak and sumac) (37) and only if the protected area is washed within several hours of contact with the allergen.

In addition to prevention measures, symptomatic therapy means reintroducing the patient into his/her working environment. Preparations containing drying agents such as topical aluminium sulphate or zinc oxide are effective in the treatment of acute allergic dermatitis characterized by erythema and vesicular, weeping eruptions; on the other hand, the restoration of physiological hydration using emollients is fundamental in the treatment of chronic allergic contact dermatitis where the skin is lichenified, scaling, fissured with or without papulo-vesiculation. Usually topical glucocorticoids are able to control the disease, but in a few cases it is necessary to give steroids systemically. Phototherapy with UVB or PUVA (association of psoralens and UVA irradiation) can be beneficial because they block induction and elicitation of allergic contact dermatitis in various ways (8); chronic maintenance therapy with UVB (90) or PUVA (8) may avoid clinical manifestations despite persistent contact with the allergen. As regards contact urticaria, the ideal treatment is similarly identification and removal of its cause. In addition to avoiding sensitizers, depending upon clinical features, oral antihistamines, glucocorticoids and/or injectable epinephrine can be administered for treatment.

Considering that, as shown by Van der Walle (144) and Dickel et al (28), with safe hairdressing practices and intervention there can be a significant reduction in the number of hairdressers affected by occupational contact dermatitis and an improvement in the prognosis, future efforts should be directed towards the achievement of efficacious prevention planning. To justify reinforcing of preventive strategies, it must be kept in mind that, although a job change appears to be the best solution for affected hairdressers, especially as many of them are young and relatively new in the trade, this idea is usually not well received by the workers affected.

In most instances, workers tend to leave the trade as a last resort and, furthermore, not infrequently those who leave do not experience complete subsequent remission of their skin disease (52).

The workplace should be evaluated and monitored to maintain environmental safety and health. Eliminating the risk factors, i.e. substitution of allergenic chemicals, would be the best way of implementing a preventive strategy. Evaluating several aspects of management and prevention for hairdressers, Van der Walle (144) highlights that a safe product contains harmless ingredients or hazardous chemicals stored in a safe package that avoids skin contact during handling, and includes a safety sheet to warn and instruct the user adequately. Packaging needs improvement: the requirements for a safe package are that it should be easy to handle, open, mix and apply, without the risk of spilling and contamination of parts of the body, instruments and work table. Formulation of hazardous chemicals should also be improved, as has been done for dust-free preparations of ammonium persulphate. When available, a substance should be chosen because it is less hazardous than another one: for example, ammonium thioglycolate rather than glyceryl thioglycolate since it causes fewer contact allergies. From a wide variety of hair cosmetic ingredients, three basic chemicals are responsible for the majority of allergies. Although dependent on country and hair fashion trends, thioglycolates, ammonium persulphate and PPD head the list (69). The question therefore arises as to whether these ingredients remain acceptable for use in hair cosmetics.

As regards the efficacy of these preventive actions, we may for instance focus on the downward trend of occupational sensitization to GMTG in Germany, reported by Uter et al (138, 139), after the products containing this compound were withdrawn from the German market. Development of alternative chemicals that are less irritating or allergenic is desirable.

Hair-cosmetic materials are supplied in a wide variety of bags, sacks, bottles, containers and sprays. Handling and mixing of materials is indiscriminate inside the salon and the chemicals may be spilt and so contaminate hands, spread over in-

struments, desks, washbowls, handles, money and parts of the body. Separate mixing areas should be provided. Hairdressers should be made aware of how they are to handle chemicals safely. A culture of safe work needs to be created. Hairdressers should be informed of the skin hazards they are likely to encounter in their workplace, they should understand safe work practices, the precautions to be taken, and ways to develop healthier and safer working procedures. To this end, a proper information guide for hairdressers could well be made available to them. Lack of instructions may be the first step leading to adverse health effects. Temporary salon employees may prove especially vulnerable since they may well have had no formal training in skin protection and care (68). Concerning the work load, initiatives should be taken in hairdressing schools and salons to spread the high-risk activities more evenly among apprentices. Certain skills should be taught early on to create more variation in the work of apprentices (10, 144).

People with a history of skin sensitivities or allergic diseases, who are more susceptible to dermatitis, should be informed of the problems involved before deciding on a career in hairdressing. Wilkinson et al (156) recommended that atopic subjects should be advised against entering a career as a hairdresser. Other authors concurred with this point of view and suggested that those with a personal or family history of atopy should be discouraged or barred from the trade (10, 84, 116, 127). However, Maibach et al (78), Holness et al (52), Leino et al (71) and Uter et al (140) did not accept that atopic subjects should be excluded. Similarly nickel sensitivity has been proposed as a characteristic which ought to screen out subjects before their entry into the trade (116, 143) but here too opinions differ, as Holness et al show (52). However, though there is controversy regarding the role of atopic status and nickel sensitivity in the genesis of hairdressers' allergic skin diseases, it could be considered justified to discourage from starting an apprenticeship in hairdressing youngsters with active atopic dermatitis or a clear history of moderate to severe atopic dermatitis in childhood and who have a nickel-related contact dermatitis not confined to the earlobes (144). Hairdressers should observe

work practices which reduce prolonged contact with water, especially during shampooing, and avoid contact with products that are known to contribute to skin damage. Moreover they should avoid common known sensitizers. The use of mild hand soaps for skin cleansing and of emollient creams to maintain hydration could conceivably be of some value (53). It is important to apply the cream both before and during work (144). These aspects concern primary prevention of cutaneous hazard, i.e. the best way of avoiding occupational skin diseases. Once the damage has occurred, monitoring for dermatitis should aim at detecting symptoms early on: hairdresser should report skin irritations to the occupational health service, so that they can be dealt with promptly before damage becomes severe or chronic. Early recognition of hand and skin changes by hairdressers themselves and by medical staff is essential if only to identify contributing factors and to prevent the development of new allergies (144). Depending on individual circumstances, a self-report questionnaire, along with periodic medical examination, might be used for such monitoring. At an early stage of occupational skin disease, secondary prevention can be particularly effective: the occupational physician should set out to detect interdigital web space change as a precursor of more severe dermatitis so that, in order to avoid the development of contact sensitization, a regular topical therapy with emollients may be prescribed (117). In the more severe cases, time off work will be necessary for the skin to heal, prior to return to work using optimal protective measures (68). In each country, centres of occupational dermatology should be made more accessible to those who suffer from an occupational skin disorder, combining highly qualified care and advice with the collection of data concerning patients. Cooperation between these centres could enhance the detection of new problems at an early stage, and proved the possibility of obtaining insights into epidemiology and prognosis and of enabling occupational dermatologists to consult and negotiate with governments, branch organizations and industries (144).

To maintain hairdressers' working capacity a multiple approach is needed. Occupational health



services may well highlight the following aspects: information on the hazards involved in education and training (73), optimization of working conditions, personal protection such as the use of gloves or aluminium containing barrier creams (102) and timely medical care (72).

Shah et al (120) noticed that changing jobs did not result in resolution of symptoms and occupational dermatitis in hairdressers has a poor prognosis. Early patch testing and allergen avoidance might improve the prognosis. Nowadays there are many hairdressing establishments which lack basic skin care facilities and do not have a satisfactory skin care programme. The Work and Skin-Hairdressers Project (WASH project) (95), a study of hairdressers in Melbourne, found deficiencies in the occupational health and safety training of hairdressers, and a lack of knowledge of the appropriate measures needed to protect their skin. These findings are similar to those in UK trainee hairdressers (73).

The Australian authors recommended the use of brochures, colourful posters and an educational video to promote hairdressers' awareness (95). Future efforts should be directed at influencing the attitudes of hairdressing employers especially to providing hand care training and making it possible for employees to identify specific skin precautions (96).

In order to proceed to an objective screening tool for effective pre-employment counselling in wet work, several authors have claimed that the repetitive measurement of TEWL at selected exposed areas (dorsum of hand) may be important for early detection of subclinical skin damage. Work-related monitoring of TEWL, valued as an indicator of epidermal barrier function, may be useful for secondary prevention of occupational dermatitis. The role of this biophysical parameter was considered by John et al (56) in a group of junior hairdressers. On the other hand, the predictive value in non-atopic subjects of the "irritant threshold test" (evaluation of irritant threshold to sodium lauryl sulphate) was studied by Smith HR et al (124) who identified in trainee hairdressers an association between a greater irritant reactivity and the development of hand dermatitis.

## CONCLUSIONS

In the past few years occupational diseases in hairdressers have become more and more frequent. In particular, these workers are exposed to water and chemicals which may gradually cause skin damage as a result of irritant and/or allergic reaction. Several sensitizers can cause allergic cutaneous manifestations in hairdressers such as contact urticaria and contact dermatitis. We have summarized the measures available for furthering clinical management and prevention.

## REFERENCES

- ADISESH A, MEYER JD, CHERRY NM: Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2002; **46**: 273-279
- AGUIRRE A, MANZANO D, ZABALA R, et al: Contact allergy to Captan in a hairdresser. *Contact Dermatitis* 1994; **31**: 46
- AGUIRRE A, ZABALA R, SANZ DE GALDEANO C, et al: Positive patch test to hydrogen peroxide in 2 cases. *Contact Dermatitis* 1994; **30**: 113
- ALANKO K, JOLANKI R, ESTLANDER T, et al: Occupational allergic contact dermatitis from benzophenone-4 in hair-care products. *Contact Dermatitis* 2001; **44**: 188
- ANGELINI G, CATERNIA F, RIGANO L, et al: 3-dimethylaminopropylamine: a key substance in contact allergy to cocamidopropylbetaine? *Contact Dermatitis* 1995; **32**: 96-99
- ANGELINI G, RIGANO L, FOTI C, et al: Contact allergy to impurities in structures: amount, chemical structure and carrier effect in reactions to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis* 1996; **34**: 248-252
- BECK M: Allergic contact dermatitis of the hands in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1990; **23**: 240
- BELSITO DV: Allergic contact dermatitis. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5<sup>th</sup> Ed. New York: Mac Graw Hill 1999: 1458
- BERNSTEIN JA, STAUDER T, BERNSTEIN DI, et al: A combined respiratory and cutaneous hypersensitivity syndrome induced by work exposure to quaternary amines. *J Allergy Clin Immunol* 1994; **94**: 257-259
- BLACK MM, RUSSELL BF: Shampoo dermatitis in apprentice hairdressers. *J Soc Occup Med* 1973; **23**: 120
- BROCQ L: Les éruptions eczématiformes provoquées pour une teinture pour cheveux à base de Chlorhydrate de Paraphenylenediamine. *Bull Med* 1898; **12**: 237-41.

12. BRUBAKER MM: Urticarial reaction to ammonium persulfate. *Arch Dermatol* 1972; 106: 413-414
13. BULMER FMR, MCKENZIE EA: Studies in the control and treatment of nickel rash. *J Ind Hyg* 1926; 8: 517-527
14. BUXTON PK: The British Occupation Hygiene Society Annual Conference 1986 (Section II: Occupational Skin Diseases. Pathological mechanisms of contact dermatitis). *Ann Occup Hyg* 1987; 27: 95-96
15. CALNAN CD, SHUSTER S: Reactions to ammonium persulfate. *Arch Dermatol* 1963; 88: 812-815
16. CATHELINAU H: Note sur 18 cas d'accidents provoqués par teinture pour chevaux à base de chlorhydrate de PPD. *Bull Soc Franc Syph* 1898; 9: 28-35
17. CHERRY N, MEYER JD, ADISESH A, et al: Surveillance of occupational skin disease: EPIDERM and OPRA. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1128-1134
18. COHEN DE: Occupational Skin Disease. In Rom WN: *Environmental & Occupational Medicine*. Third edition. Lippincott-Raven Publishers, USA, 1998: 675-676
19. CONDE-SALAZAR L, BAZ M, GUIMARAENS D, et al: Contact dermatitis in hairdressers: patch test results in 379 hairdressers (1980-1993). *Am J Contact Dermatitis* 1995; 6: 19-23
21. CRONIN E: Immediate-type hypersensitivity to henna. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 198-199
20. CRONIN E, KULLAVANIJAYA P: Hand dermatitis in hairdressers. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979; 59: 47-50
22. CRONIN E: *Contact Dermatitis*. London: Churchill Livingstone, 1980: 135
23. CRONIN E: Dermatitis of the hands in beauticians. In Maibach HI (ed): *Occupational and industry dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Chicago: Year Book Medical Publishers 1987: 267-270
24. DAHLQUIST I, FREGERT S, GRUVBERGER B: Release of nickel from plated utensils in permanent wave liquids. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 52-53
25. DAVIDSON DL: Occupational contact dermatitis of the upper extremity. *Occup Med* 1994; 9: 59-74
26. DE GROOT AC, VAN DER WALLE HB, WEYLAND JW: Contact allergy to cocamidopropyl betaine. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 419-422
27. DE GROOT AC, WEYLAND JW: Cosmetic allergy from the aminoketone Basic Blue 99 (CI 56059). *Contact Dermatitis* 1990; 23: 56
28. DICKEL H, KUSS O, SCHMIDT A, et al: Impact of preventive strategies on trend of occupational skin disease in hairdressers: population based register study. *BMJ* 2002; 324: 1422-1423
29. DIEPGEN TL: Occupational dermatitis among hairdressers - An update. *Proceedings, 11<sup>th</sup> International Symposium on Contact Dermatitis*. Singapore 11-13 June 1997, A61
30. EDWARDS EK JR, EDWARDS EK: Contact urticaria and allergic contact dermatitis caused by paraphenylenediamine. *Cutis* 1984; 34: 87-88
31. ELIAS PM, FEINGOLD KR: Lipids and the epidermal water barrier: metabolism, regulation, and pathophysiology. *Semin Dermatol* 1992; 11: 176-182
32. EMMET EA: Occupational contact dermatitis: incidence and return to work pressures. *Am J Contact Dermatitis* 2002; 13: 30-34.
33. EPSTEIN S: Photoallergic contact dermatitis: report of case due to Dangard. *Cutis* 1968; 4: 856
34. ESTRADA RODRIGUEZ JL, REQUES FG, CECHINI FERNANDEZ C, et al: Contact urticaria due to potassium persulfate. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 177
35. FARRIS G: Malattie della cute. In Molfino F: *Manuale di Medicina del Lavoro*. Genova: Edizione Minerva Medica, 1953: 823-824
36. FISHER AA: Dermatitis due to sulfites in home permanent wave preparations. *Cutis* 1989; 44: 108-109
37. FISHER AA: Management of hairdressers sensitized to hair dyes or permanent wave solutions. *Cutis* 1989; 316-318
38. FISHER AA: The 4-hour glove for epoxy and acrylic monomer (dental and orthopaedic personnel) and glyceryl monothioglycolate (hairdressers). *Cutis* 1997; 59: 235-236
39. FISHER AA, DOOMS-GOOSSENS A: Persulfate Hair Bleach Reactions. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1407-1409
40. FISHER AA, RIETSCHER RL, FOWLER JF: *Fisher's Contact Dermatitis*. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 440-442
41. FREEMAN S, LEE M-S: Contact urticaria to hair conditioner. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 195
42. FROSCH PJ, BURROWS D, CAMARASA JG, et al: Allergic reactions to a hairdressers' series: result from 9 European centres. The European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 180-189
43. FROSCH PJ, KLEINHANS D, FUCHS T, et al: Formaldehyde and glyceryl monothioglycolate: results of the German Contact Dermatitis Research Group. In Frosch PJ, Doms-Gossens A, Lachapelle JM et al: *Current topics in contact dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag 1989: 274-279
44. GAULTIER M, GERVAIS P, MELLERIO F: Two causes of occupational asthma in hairdressers: persulfate and silk. *Arch Mal Prof* 1966; 27: 809-813
45. GUERRA L, BARDAZZI F, TOSTI A: Contact dermatitis in hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 108-111

46. GUERRA L, TOSTI A, BARDAZZI F, et al: Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 101-107
47. GUO YL, WANG BJ, LEE YY, et al: Occupational hand dermatoses of hairdressers in Tainan City. *Occup Environ Med* 1994; 51: 689-692
48. HAMPTON S, COOK R: The sensitivity of man to human dander, with particular reference to eczema (allergic dermatitis). *J Allergy* 1941; 13: 63-76
49. HEACOCK HJ, RIVERS JK: Occupational diseases of hairdressers. *Can J Public Health* 1986; 77: 109-113
50. HENRIKSEN HR, et al: Beskyttelsesklæder mod Kemikalier, Oplosnings-parametre og Taethed. Lyngby (Denmark): Insitutet for Kemiindustry, 1986
51. HOLM JO, VEIEROD MB: An epidemiological study of hand eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 187: 8-26
52. HOLNESS DL, NETHERCOTT JR: Dermatitis in hairdressers. In Adams RM, Nethercott JR: *Dermatologic clinics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 8: 119-126
53. HOLNESS DL, NETHERCOTT JR: Epicutaneous testing results in hairdressers. *Am J Contact Dermat* 1990; 1: 224-234
54. IORIZZO M, PARENTE G, VINCENZI C, et al: Allergic contact dermatitis in hairdressers: frequency and source of sensitisation. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 179-182
55. JAGTMAN BA: Urticaria and contact urticaria due to Basic Blue 99 in hair dye. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 52
56. JOHN SM, UTER W, SCHWANITZ HJ: Relevance of multiparametric skin bioengineering in a prospectively-followed cohort of junior hairdressers. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 161-168
57. KANERVA L, ALANKO K, JOLANKI R, et al: Occupational allergic contact dermatitis from potassium persulfate. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 116-117
58. KANERVA L, JOLANKI R, ESTLANDER T: Hairdresser's dermatitis caused by oak moss in permanent waving solution. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 55
59. KANERVA L, JOLANKI R, RIIHIMAKI V, et al: Patch test reactions and occupational dermatoses caused by hydrogen peroxide. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 146
60. KANERVA L, LEINO T: Prevalence of natural rubber latex allergy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 168
61. KATSAROU A, KOUFOU B, TAKOU K, et al: Patch test results in hairdressers with contact dermatitis in Greece (1985-1994). *Contact Dermatitis* 1995; 33: 347-361
62. KAWAKUBO Y, NAKAMORI M, SCHOPF E, et al: Acetylator phenotype in patients with p-phenylenediamine allergy. *Dermatology* 1997; 195: 43-45
63. KELLET JK, BECK MH: Ammonium persulphate sensitivity in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 26-28
64. KIEC-SWIERCZYNSKA M, KRECISZ B: Occupational allergic contact dermatitis in hairdressers due to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 185-186
65. KÖLLER M, HILGER RA, KÖNIG W: Dual effect of ammonium persulfate on the generation of leukotrienes from human neutrophil granulocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 318-324
66. KOUSA M, STRAND R, MAKINEN-KILJUNEN S, et al: Contact urticaria from hair conditioner. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 279
67. LANDERS MC, LAW S, STORRS FJ: Permanent-wave dermatitis: contact allergy to cysteamine hydrochloride. *Am J Contact Dermat* 2003; 14: 157-160
68. LEE A, NIXON R: Occupational skin disease in hairdressers. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 1-6
69. LEINO T, ESTLANDER T, KANERVA L: Occupational allergic dermatosis in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 166-167
70. LEINO T, NORDMAN H, KANERVA L: Human dandruff as a cause for occupational allergy? In FIOH: Abstracts of the 44 Nordic Work Environment Meeting. 1995 Aug 27-29, Naantali, Helsinki (Finland): FIOH, 1995: 224
71. LEINO T, TAMMILHETO L, HYTÖNEN, et al: Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 398-406
72. LEINO T, TUOMI K, PAAKKULAINEN H, et al: Health reasons for leaving the profession as determined among Finnish hairdressers in 1980-1995. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 56-59
73. LING TC, OULSON: What do trainee hairdressers know about hand dermatitis? *Contact Dermatitis* 2002; 47: 227-231
74. LODI A, MANCINI LL, AMBONATI M, et al: Epidemiology of occupational contact dermatitis in a North Italian population. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 128-132
75. LYNDE CW, MITCHELL JC: Patch test results in 66 hairdressers 1973-1981. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 302-307
76. LYNDEMAYR H: Hairdressers eczema and nickel allergy. *Hautarzt* 1984; 35: 292-297
77. MAGINE S, BARROS MA, FERREIRA JA, et al: Atopy, nickel sensitivity, occupation and clinical patterns in different types of hand dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2003; 14: 63-68
78. MAIBACH HI, ENGASSER PG: Dermatitis due to cosmetics. In Fisher AA (ed): *Contact Dermatitis*. Ed. 3. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 368
79. MAJOJE IM, BRUYNZEED DP: Occupational immediate-type hypersensitivity to henna in a hairdresser. *Am J Contact Dermat* 1996; 7: 38-40

80. MAJOJE IM, VON BLOMBERG BM, BRUYNZEEL DP: Development of hand eczema in junior hairdressers: an 8-year follow-up study. *Contact dermatitis* 1996; *34*: 243-247
81. MARKS R, CRONIN E: Hand eczema in hairdressers. *Australas J Dermatol* 1977; *18*: 123-126
82. MARZULLI FN, MAIBACH HI: Antimicrobials: experimental contact sensitization in man. *J Soc Cosmetic Chemist* 1973; *24*: 399
83. MATSUKUBO Y: Cosmetic dermatitis. Its relationship with positive patch test results, clinical features and atopy. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1990; *57*: 276-284
84. MATSUNAGA K, HOSOKAWA K, SUZUKI M, et al: Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. *Contact Dermatitis* 1988; *18*: 94
85. MAVROLEON G, BEGISHVILI B, FREW AJ: Anaphylaxis to hair dye: a case report. *Clin Exp Allergy* 1998; *28*: 121-122
86. MCFADDEN JP, WAKELIN SH, HOLLOWAY DB, et al: The effect of patch duration on elicitation of paraphenyldiamine contact allergy. *Contact Dermatitis* 1998; *39*: 79-81
87. MEADE BJ, WEISSMAN DN, BEEZHOLD DH: Latex allergy: past and present. *J Allergy Clin Immunol* 2002; *109*: 125-130
88. MEINDL K, MEYER R: Asthma and urticaria in hairdresser occupation due to persulfate-containing bleaching agents. *Zentralb Arbeitsmed* 1969; *19*: 75-79
89. MEMON AA, MOLOKHIA MM, FRIEDMAN PS: The inhibitory effects of topical chelating agents and antioxidants on nickel-induced hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 1994; *30*: 560-565
90. MORK NJ, AUSTAD J: Short wave ultraviolet light (UVB) treatment of allergic contact dermatitis of the hands. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; *68*: 87
91. MORRISON LH, STORRS FJ: Persistence of an allergen in hair after glyceryl monoethioglycolate-containing permanent wave solutions. *J Am Acad Dermatol* 1988; *19*: 52-59
92. NETHERCOTT JR, MCPHERSON M, CHOI BCK, et al: Contact dermatitis in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1986; *14*: 73-79
93. NETTIS E, DAMBRA P, SOCCIO AL, et al: Latex hypersensitivity: relationship with positive prick test and patch test responses among hairdressers. *Allergy* 2003; *58*: 57-71
94. NIIMÄKI A, NIIMÄKI M, MÄKINEN-KILJUNEN S, et al: Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy* 1998; *53*: 1078-1082
95. NIXON RL, FROWEN KE, SIM MR: *Assessment for the non-application of measures to prevent occupational skin disease in the hairdressing industry: WASH (Work and Skin-Hairdressers Project). Final report to Worksafe Australia*. Sydney: Worksafe Australia, August, 1999
96. PALMER KT, FREEGARD J: Compliance with the Control of Substances Hazardous to health Regulations (COSHH) 1998 and health and safety awareness in hairdressing establishments. *Occup Med (Lond)* 1996; *46*: 49-52
97. PASCHE-KOO F, CLAEYS M, HAUSER C: Contact urticaria with systemic symptoms caused by bovine collagen in a hair conditioner. *Am J Contact Dermatitis* 1996; *7*: 56-58
98. PASCHE-KOO F, FRENCH L, PILETTA-ZANIN PA, et al: Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy* 1998; *53*: 904-905
99. PASRICHA JS, GUPTA R, PANJWANI S: Contact dermatitis to henna (*Lawsonia*). *Contact Dermatitis* 1980; *6*: 288-289
100. PEPYS J, HUTCHCROFT BJ, BREASLIN AB: Asthma due to inhaled chemical agents - persulphate salts and henna in hairdressers. *Clin Allergy* 1976; *6*: 399-404
101. PEREZ RG, GONZALEZ R, GONZALEZ M, et al: Palpebral eczema due to contact allergy to henna used as a hair dye. *Contact Dermatitis* 2003; *48*: 238
102. PERRENOUD D, GALLEZOT D, VAN MELLE G: The efficacy of a protective cream in a real-world apprentice hairdresser environment. *Contact Dermatitis* 2001; *45*: 134-138
103. PETERS KP, DREXLER H, HEESE A, et al: Typ I-Allergie auf Friseursubstanzen. Fallbeispiel einer Soforttypallergie auf den Farbstoff basic Blue 99 und auf Azofarben. *Allergologie* 1992; *9*: 321
104. RAPAPORT M: Irritant contact dermatitis to glyceryl monoethioglycolate. *J Am Acad Dermatol* 1983; *9*: 739-742
105. REICHENBERGER M: Befunde bei Erstuntersuchungen von Hautkranken im Friseurgewerbe unter besonderer Berücksichtigung der Dyshidrosis. *Berufsdermatosen* 1972; *20*: 124-132
106. REYGAGNE A, GARNIER R, EFTHYMIU ML, et al: Glycerol monoethioglycolate eczema in a hairdresser. Persistence of the allergen in the hair several weeks after the application of a permanent. *J Toxicol Clin Exp* 1991; *11*: 183-187
107. ROMANO C, CAROSSO A, BOSIO D, et al: Hapten selection for patch tests in the diagnosis of allergic contact dermatitis: epidemiologic data. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; *25*: 266-269
108. ROSEN RH, FREEMAN S: Occupational contact dermatitis in New South Wales. *Australas J Dermatol* 1992; *33*: 1-10
109. RUDZKI E, GRZYWA Z: Contact urticaria from egg. *Contact Dermatitis* 1977; *3*: 103

110. RYSTEDT I: Work-related hand eczema in atopics. *Contact Dermatitis* 1985; *12*: 164-171
111. RYSTEDT I: Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with history of atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985; *12*: 185-191
112. SAJACHAREONPONG P, LEE A, NIXON R: Immediate-type latex hypersensitivity in a hairdresser. *Australas J Dermatol* 2002; *43*: 150-151
113. SANCHEZ PEREZ J, GARCIA DEL RIO I, ALVAREZ RUIZ S, et al: Allergic contact dermatitis from direct dyes for hair colouration in hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 2004; *50*: 261-262
114. SANTUCCI B, CRISTAUDO A, CANNISTRACCI C, et al: Hypertrophic allergic contact dermatitis from hair dye. *Contact Dermatitis* 1994; *31*: 169-171
115. SCHALOCK PC, STORRS FJ, MORRISON L: Contact urticaria from panthenol in hair conditioner. *Contact Dermatitis* 2000; *43*: 223
116. SCHUBERT H, PRATER E: Nickel allergy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1982; *8*: 414
117. SCHWANITZ HJ, UTER W: Interdigital dermatitis: sentinel skin damage in hairdressers. *Br J Dermatol* 2000; *142*: 1011-1012
118. SEIDENARI S, MANTOVANI L, MANZINI BM, et al: Cross-sensitization between azo-dyes and para-amino compound. A study of 236 azo-dye-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 1997; *36*: 91-96
119. SERTOLI A, FRANCALANCI S, ACCIAI MC, et al: Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali). *Am J Contact Dermat* 1999; *10*: 18-30
120. SHAH M, LEWIS FM, GAWKRODGER DJ: Occupational dermatitis in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1996; *35*: 364
121. SHAH M, LEWIS FM, GAWKRODGER DJ: Nickel as an Occupational Allergen - A Survey of 368 Nickel-Sensitive Subjects. *Arch Dermatol* 1998; *134*: 1231-1236
122. Shelley W, Shelley ED, Talanin N: Urticaria due to occupational exposure to glyceryl monothioglycolate permanent wave solution. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; *78*: 471-485
123. SMIT HA, VAN RISSEN A, VANDENBROUCKE JP, et al: Susceptibility to and incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health* 1994; *20*: 113-121
124. SMITH HR, ARMSTRONG DK, HOLLOWAY D, et al: Skin irritation thresholds in hairdressers: implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; *146*: 849-852
125. SOSTED H, RASTOGI SC, ANDERSEN KE, et al: Hair dye contact allergy: quantitative exposure assessment of selected products and clinical cases. *Contact Dermatitis* 2004; *50*: 344-348
126. STORRS FJ: Permanent wave contact dermatitis: contact allergy to glyceryl monothioglycolate. *J Am Acad Dermatol* 1984; *11*: 74-85
127. STOVALL GK, LEVIN L, OLER J: Occupational dermatitis among hairdressers: A multifactor analysis. *J Occup Med* 1983; *25*: 871
128. STRAUBE M, UTER W, SCHWANITZ HJ: Occupational allergic contact dermatitis from thiolactic acid contained in "ester free" permanent-waving solutions. *Contact Dermatitis* 1996; *34*: 229
129. SU LH, SUN CC: Positive patch test to cocamidopropyl betaine in a hairdresser. *Contact Dermatitis* 1998; *38*: 168
130. SUNAGA M, UEDA T, KOSAKA M, et al: Occupational skin hazards in hairdressers and their etiologic factors - results of mass health examination at health centers. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1992; *39*: 714-720
131. SUTTHIPISAL N, MCFADDEN JP, CRONIN E: Sensitization in atopic and non-atopic hairdressers with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1993; *29*: 206-209
132. TEMESVARI LE, VARKONYI V: Contact urticaria provoked by egg. *Contact dermatitis* 1980; *6*: 143
133. TOMB RR, LEPOITTEVIN JP, DUREPAIRE F, et al: Ectopic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate instant adhesives. *Contact Dermatitis* 1993; *28*: 206-208
134. TOSTI A, MELINO M, BARDAZZI F: Contact dermatitis due to glyceryl monothioglycolate. *Contact Dermatitis* 1988; *19*: 71-72
135. TOSTI A, VINCENZI C, SMITH KA: Provocative use testing of methyl-dibromo glutaronitrile in a cosmetic shampoo. *Contact Dermatitis* 2000; *42*: 64-67
136. US BUREAU OF LABOUR STATISTICS: *Nonfatal occupational illness by category of illness, private industry, 1992-95*. Washington (DC): US Department of Labor, 1997
137. UTER W, GEIER J, PIRKER C, et al: Ammonium thiolactate and thiolactic acid: important hairdressers' allergens? *Contact Dermatitis* 2002; *46*: 242-243
138. UTER W, GEIER J, SCHNUCH A: Downward trend of sensitization to glyceryl monothioglycolate in German hairdressers. IVKD study group. *Dermatology* 2000; *200*: 132-133
139. UTER W, LESSMANN H, GEIER J, et al: Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients - an 8-year analysis of IVKD data. *Contact Dermatitis* 2003; *49*: 236-240
140. UTER W, PFAHLBERG A, GEFELLER O, et al: Prevalence and incidence of hand dermatitis in hairdressing apprentices: results of the POSH study. *Prevention of*

- occupational skin disease in hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; *71*: 487-492
141. UTER W, PFAHLBERG A, GEFELLER O, et al: Risk of hand dermatitis among hairdressers versus office workers. *Scand J Work Environ Health* 1999; *25*: 450-456
142. VALSECCHI R, LEGHISSA P, ZERBINATI N: Contact urticaria from latex in hairdressers. In *Proceedings of the II International Symposium on Urticaria*. Rome, 2001
143. VAN DER BURG CKH, BRUNYNZEEL DP, VREEBURG KJJ, et al: Hand eczema in hairdressers and nurses: A prospective study I: Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship. *Contact Dermatitis* 1986; *14*: 275
144. VAN DER WALLE HB: Dermatitis in hairdressers (II). Management and prevention. *Contact Dermatitis* 1994; *30*: 265-270
145. VAN DER WALLE HB, BRUNSVELD VM: Dermatitis in hairdressers (I). *Contact Dermatitis* 1994; *30*: 217-221
146. VAN DER WALLE HB, BRUNSVELD VM: Latex allergy among hairdressers. *Contact Dermatitis* 1995; *32*: 177
147. VAN HAUTE N, DOOMS-GOOSSENS A: Shampoo dermatitis due to cocobetaine and sodium lauryl ether sulphate. *Contact Dermatitis* 1983; *9*: 169
148. VAN JOOST TH, ROESIANTO ID: Sensitization to persulphates in occupational and non-occupational hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 1991; *24*: 376
149. VEIEN NK, HATTEL T, LAURBERG G: Contact dermatitis due to potassium persulfate. *Contact Dermatitis* 2001; *45*: 176
150. VILAPLANA J, ROMAGUERA C: Captan, a rare contact sensitizer in hairdressing. *Contact Dermatitis* 1993; *29*: 107
151. WAHLBERG JE: Nickel allergy and atopy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1975; *1*: 161-165
152. WALL LM, GEBAUER KA: Occupational skin disease in Western Australia. *Contact Dermatitis* 1991; *24*: 101-109
153. WARSHAWSHKI L, MITCHELL JC, STORRS FJ: Allergic contact dermatitis from glyceryl monothioglycolate in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1981; *7*: 351-352
154. WIDSTROM L: Allergic reactions to ammonium persulphate in hair bleach. *Contact Dermatitis* 1977; *3*: 343
155. WIGGER-ALBERTI W, ELSNER P, WUTHRICH B: Immediate-type allergy to the hair dye Basic Blue 99 in a hairdresser. *Allergy* 1995; *51*: 64-65
156. WILKINSON DS, HAMBLY EM: Prognosis of hand eczema in hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis* 1978; *4*: 63
157. XIE Z, HAYAKAWA R, SUGIURA M, et al: Experimental study on skin sensitization potencies and cross-reactivities of hair-dye-related chemicals in Guinea pigs. *Contact Dermatitis* 2000; *42*: 270-275
158. YAMASAKI R, DEKIO S, JIDOI J: Allergic contact dermatitis to ammonium thioglycolate. *Contact Dermatitis* 1984; *11*: 255
159. YAWALKAR N, HEBLING A, PICHLER CE, et al: T cell involvement in persulfate triggered occupational contact dermatitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; *82*: 401-404

# Malattie mieloproliferative da uso di benzina come solvente: descrizione di tre casi

P. BERNARDINI, F. GIANNANDREA\*, MARIA TERESA VOSO\*\*, SIMONA SICA\*\*

Istituto di Medicina del Lavoro (Direttore Prof. Nicolò Castellino), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

\* ISPEL, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Laboratorio di Fisiologia ed Ergonomia, Roma

\*\* Istituto di Ematologia (Direttore Prof. Giuseppe Leone), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

## KEY WORDS

Petrol exposure; myeloproliferative disease; benzene-induced leukaemia

## SUMMARY

**«Myeloproliferative disorders due to the use of gasoline as a solvent: report of three cases».** Background: Health effects of occupational exposure to benzene are currently a problem, despite the fact that preventive measures have been in existence in Italy for more than 40 years. Objectives: To describe three recent cases of severe haematological disease presumably induced by an occupational exposure to benzene. Exposure occurred as a result of contact with ordinary automobile petrol used as a solvent-degreaser for metal parts. Methods: Clinical diagnosis was performed using standard immuno-phenotypic and morphological criteria; the hypothesis of an occupational origin was derived from analysis of the occupational histories. Results: The first case was a 59 year-old blacksmith suffering from acute myeloid leukaemia (AML) FAB M2, who had used petrol for 36 years to degrease the forged metal parts before painting them. The second was a 53 year-old mechanic with AML FAB M3 who had used petrol for 15 years to degrease mechanical parts of tanker motors. The third was an 82 year-old car mechanic suffering from idiopathic myelofibrosis since the age of 75, who had used petrol to degrease mechanical car motor parts for 42 years. In all three cases, the environmental hygiene measures necessary to limit inhalation or skin contact were not followed and, at times, in the case of the two mechanics, the petrol was siphoned by mouth; so there was substantial exposure to the 1-5% benzene present in the petrol. Latency of the disease was between 30-50 years from start of exposure, and between 3-17 years following cessation of exposure. Conclusion: The cases described indicate that the myelotoxic effects of benzene are still a problem. They were the consequence of improper use of petrol, due to total misinformation of the risks involved in such use. It is not possible to ascertain whether the cases presented are a casual aggregation or if the use of petrol as a solvent is more common than is normally believed; in the latter case two questions must be asked: is a "normal" occupational history able to discover such an uncommon risky condition of exposure? If it cannot, how many cases of benzene-related diseases escape aetiological diagnosis? It is not possible to provide precise answers but efforts should be made to improve the quality of information about the risks of petrol. Furthermore, in all cases of haematological disease potentially related to benzene, any form of contact with petrol, even if uncommon, should be carefully researched.

Pervenuto il 4.6.2004 - Accettato il 20.12.2004

Corrispondenza: Prof. Pierluigi Bernardini, Istituto di Medicina del Lavoro, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Gemelli 8, 00168 Roma - Tel. 06/30154359

## RIASSUNTO

*Gli effetti sulla salute di una esposizione professionale a benzene possono costituire un problema ancora attuale, nonostante in Italia esistano misure preventive da più di 40 anni. Vengono presentati tre casi recenti di gravi patologie ematologiche presumibilmente indotte da una esposizione lavorativa a benzene. L'esposizione si era realizzata in conseguenza di un contatto con la benzina per autotrazione usata come solvente-sgrassante di pezzi metallici. La diagnosi clinica è stata effettuata attraverso criteri standardizzati immuno-fenotipici e morfologici, mentre l'ipotesi di un'origine occupazionale è derivata dall'analisi delle singole anamnesi lavorative. Il primo caso si riferisce ad un fabbro di 59 anni affetto da una leucemia mieloide acuta (LMA) FAB M2, che per 36 anni aveva usato benzina per sgrassare i pezzi metallici lavorati prima di verniciarli. Il secondo è un meccanico di 53 anni affetto da una LMA, FAB M3, che per 15 anni aveva adoperato benzina per sgrassare parti meccaniche di motori per autocisterne. Il terzo è un artigiano autoriparatore di 82 anni affetto dall'età di 75 anni da mielofibrosi idiopatica, che per 42 anni aveva utilizzato benzina per sgrassare parti meccaniche di motori per auto. In tutti e tre i casi non erano mai state seguite norme igieniche per limitare l'inalazione o il contatto cutaneo con la benzina e nel caso dei due meccanici talvolta la benzina era travasata con un tubo a sifone aspirando con la bocca; si è avuta dunque una consistente esposizione a benzene che era presente nella benzina in percentuali dell'1-5%. La latenza della malattia è di 3-5 decenni dall'inizio dell'esposizione e di 3-17 anni dalla sua cessazione. I casi presentati indicano che gli effetti mielotossici del benzene costituiscono un problema ancora attuale. Essi sono la conseguenza di un uso incongruo della benzina, determinato da una completa disinformazione sui rischi derivati da tale uso. Non è possibile valutare se essi costituiscano un'aggregazione del tutto casuale o se la pratica di usare la benzina come solvente sia più diffusa di quanto normalmente si creda. In questa seconda ipotesi si pongono due questioni: una "normale" anamnesi lavorativa è in grado di cogliere una condizione di esposizione a rischio così atipica? Se non lo è, quanti casi di malattie da benzene sfuggono alla diagnosi etiologica? Non è possibile dare risposte precise, ma sforzi dovrebbero essere effettuati per aumentare il livello di informazione sui rischi della benzina. Inoltre, dovrebbe essere attentamente ricercata in tutti i casi di malattie ematologiche potenzialmente correlabili a benzene ogni forma di contatto, anche atipico, con la benzina.*

## Introduzione

Gli effetti mielotossici del benzene costituiscono una delle più antiche nozioni della Medicina del Lavoro: nel 1897 furono segnalati 4 casi di aplasia midollare in un'azienda di pneumatici per biciclette (25) e nel 1928 fu pubblicato il primo caso di leucemia in un tipografo (7). A partire dal 1938 presso la Clinica del Lavoro di Milano fu raccolta una casistica di intossicazioni in operai calzaturieri e tipografi, per i quali il rischio di leucemia risultò 20 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (33); nel 1976 E. Vigliani ne aveva censiti 150 casi (32).

Il rischio di emopatie benzeniche in Italia si ridusse drasticamente per effetto della Legge 245 del 1963 che proibì l'uso del benzene nelle attività di lavaggio a secco, impermeabilizzazione di tessuti, produzione di calzature, verniciatura, tipografia ed

in tutti i casi in cui si usavano collanti o mastici diluiti con benzene (17). Poi nel 1996 il DM N. 707 ha esteso il divieto alla totalità delle attività lavorative, con l'eccezione di impieghi industriali e di laboratorio e dell'uso di carburanti (4).

Nonostante queste misure preventive il benzene costituisce tuttora un rischio per la salute dei lavoratori e della popolazione, in quanto è una delle sostanze chimiche prodotte in maggior quantità dall'industria petrolchimica e rappresenta uno dei principali inquinanti dell'ambiente urbano. Due recenti contributi confermano un possibile ruolo del benzene nella genesi di leucemia anche in caso di esposizione a basse concentrazioni lavorative (8) o ambientali (3).

A riprova della attualità del rischio, in questo lavoro vengono riportati tre casi di recente osservazione, due di leucemia mieloide acuta (LMA) ed uno di mielofibrosi, verosimilmente causati da



un'esposizione protratta al benzene contenuto nella benzina per autotrazione, per un uso improprio del carburante che veniva utilizzato come sgrassante di pezzi metallici da due meccanici autoriparatori e da un fabbro.

## REPORT DEI TRE CASI

### Caso N. 1

Si tratta di un fabbro di 61 anni che dall'età di 21 a 57 anni ha lavorato come artigiano, quasi sempre da solo, producendo cancellate, infissi, porte blindate in ferro. Il lavoro comprendeva fasi di taglio, rifinitura, saldatura, verniciatura. Prima della verniciatura le superfici da verniciare venivano pulite e sgrassate per rimuovere lo sporco e lo strato grasso che spesso le ricopriva a scopo antiossidante. La sgrassatura impegnava per varie ore a settimana e si effettuava a mani nude con un pennello o uno straccio di tessuto imbevuti di benzina, che veniva acquistata direttamente da un distributore stradale e raccolta in una vaschetta aperta. All'età di 60 anni comparve una sintomatologia caratterizzata da astenia e anemia con neutropenia, che portarono alla diagnosi di sindrome mielodisplastica a tipo anemia refrattaria; dopo tre mesi un aspirato midollare mostrò una quota blastica del 72% ad indicare che la malattia era evoluta in LMA di tipo FAB-M2. Il cariotipo mostrava aberrazioni complesse, con trisomia del cromosoma 6, delezione parziale di un cromosoma 20, trisomia del cromosoma 8 in alcune delle cellule. Veniva iniziato trattamento secondo il protocollo del Gruppo Italiano delle Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA AML12) che include mitoxantrone, etoposide e citosina arabinoside, ottenendo la remissione parziale, e, successivamente a terapia di reinduzione/consolidamento veniva ottenuta la remissione completa.

### Caso N. 2

Si tratta di un aggiustatore meccanico autoriparatore di 53 anni, che ha lavorato dai 21 ai 36 anni in un'officina annessa ad un deposito di autocisterne per carburanti. Il lavoro richiedeva l'uso di sol-

venti per sgrassare i pezzi in lavorazione, ed il solvente comunemente impiegato era la benzina che residuava sul fondo delle cisterne vuote, raccolta in un bidone, da cui veniva prelevata all'occorrenza; spesso tale operazione era effettuata aspirando a bocca da un tubo immerso nel bidone; in questa operazione talvolta la benzina arrivava a contaminare le mucose orali. La sgrassatura di pezzi di motori o di impianti frenanti era effettuata a mano senza guanti, con un pennello, con stracci imbevuti, o per immersione nel solvente contenuto in una vaschetta. Inoltre per 2-3 volte al mese era necessario entrare nelle cisterne vuote per la manutenzione delle valvole di scarico e nonostante l'operazione si svolgesse dopo un accurato lavaggio, nella cisterna era sempre percepibile un odore di benzina molto intenso. A 53 anni, per la comparsa di sintomatologia di tipo emorragico a carico di cute e mucose, fu evidenziata leucocitosi, anemia con piastrinopenia, ed una coagulopatia con iperfibrinolisi. L'aspirato midollare era diagnostico per una LMA a promielociti, sottotipo FAB-M3, mentre l'esame citogenetico evidenziava la traslocazione cromosomica t(15, 17). Veniva iniziato trattamento secondo il protocollo GIMEMA AIDA, attualmente in corso.

### Caso N. 3

Si tratta di un uomo di 82 anni, che dagli 11 ai 71 anni ha lavorato come autoriparatore; dapprima come lavoratore dipendente, poi dall'età di 29 anni come artigiano che gestiva in proprio un'autofficina in cui lavorava fino a 10-11 ore al giorno. Il solvente utilizzato per sgrassare i pezzi dei motori smontati era costituito dalla benzina, acquistata dai distributori stradali, o, più raramente, prelevata dai serbatoi delle autovetture con un tubo a sifone aspirando a bocca; talvolta in questa operazione la benzina giungeva a contaminare le mucose della bocca. Tutte le operazioni di sgrassaggio erano effettuate manualmente, senza guanti, per immersione in una vaschetta, o mediante un pennello, o con stracci di tela imbevuti di benzina. Ogni settimana se ne utilizzavano a questo scopo vari litri. All'età di 75 anni comparve una sintomatologia caratterizzata da astenia, dispnea da sforzo ed anemia. La biopsia midollare evidenziò una sindrome mielo-

proliferativa cronica a tipo mielofibrosi idiopatica in II stadio. Da allora è in trattamento farmacologico efficace con cicli di idroxicarbamide.

#### STUDIO DEI MECCANISMI DI DETOSSIFICAZIONE

I casi 1 e 2 sono stati inseriti in un protocollo di studio finalizzato a ricercare condizioni di ipersuscettibilità individuale sostenute da polimorfismi genetici, che determinano alterazioni dei meccanismi di detossificazione degli xenobiotici, con particolare riferimento ai casi di leucemia secondaria, conseguente a trattamenti radio-chemioterapici effettuati per altra neoplasia.

Il protocollo comprende una valutazione della fase 1 dei processi di detossificazione attraverso:

– l'analisi del CYP1A1, che costituisce una delle 200 isoforme del sistema enzimatico del citocromo P450, implicato nella biotrasformazione di idrocarburi aromatici;

– l'analisi della glutatione S-transferasi (GST), sistema enzimatico coinvolto nella fase 2 dei processi di detossificazione, mediante analisi della frequenza delle delezioni omozigoti GST T1 ed M1 (34).

Nel caso 1 non si è evidenziato alcun polimorfismo enzimatico, mentre nel caso 2 era presente l'allele variante CYP1A1\*4.

#### DISCUSSIONE

La benzina per autotrazione è costituita da una miscela complessa di idrocarburi alifatici ed aromatici, con un numero di atomi di carbonio per lo più compreso tra C5 e C10, dalla composizione variabile; il benzene in essa contenuto deriva per un quarto dalla quota presente nel greggio e per tre quarti dai processi di raffinazione.

In caso di esposizione intensa e protratta, il benzene causa effetti tossici sul midollo emopoietico che possono determinare anemia, leucopenia e trombocitopenia variamente associate; il quadro può evolvere in aplasia midollare o in sindromi mielodisplastiche. È anche segnalata la possibilità di mielofibrosi (30). La IARC considera i vapori di

benzina come possibili cancerogeni per l'uomo a causa del benzene presente (10, 11). Nel 1993 Infante ha estesamente esaminato il problema (13). Più recentemente Whysner et al (2004) hanno riesaminato il potenziale leucemogeno del benzene e dei suoi metaboliti attraverso l'analisi di più di 1400 test di genotossicità (35). Nella classificazione della Comunità Europea il benzene compare tra le sostanze cancerogene per l'uomo di categoria 1 e la benzina tra quelle di categoria 2; ad entrambe è attribuita la frase di rischio "può provocare il cancro" (nota R45). In un'importante revisione della tossicologia del benzene Paustenbach et al (1992) concludono che le malattie neoplastiche per le quali vi è una maggiore evidenza di associazione con l'esposizione cronica a benzene sono le leucemie acute, in particolare la LMA; con minore evidenza risultano associate anche le altre leucemie ed il mieloma multiplo (23).

Le informazioni sulla concentrazione di benzene nella benzina in Italia, prima degli anni 80, sono scarse; il Decreto 214/1988, che recepiva la Direttiva CEE 85/210, stabiliva che non avrebbe più potuto superare il 5%; ciò lascia supporre che prima di allora quel limite veniva superato (5). Secondo dati dell'Unione Petrolifera nel periodo 1985-1995 la concentrazione si è progressivamente ridotta, dal 3,7 all'1,6%. Lagorio et al (1994) rilevarono che nelle benzine vendute a Roma nel 1992 variava tra il 2,9 e il 2,7% e che in Italia, nel periodo 1988-93, variava tra il 4,3 ed il 2,2 % (16). Dal 1998 la Legge 413/1997 ha ridotto la concentrazione all'1% (18). Dunque la benzina adoperata nel periodo compreso tra gli anni 50 e 90 conteneva l'1-5% circa di benzene; nel caso in cui ne siano stati usati 1-2 litri a settimana, ciascuno dei tre pazienti sarebbe stato a contatto diretto con 2-20 ml di benzene per ogni giornata lavorativa e per tutti gli anni o decenni in cui la benzina era stata usata; si trattava di un uso scorretto motivato dal suo forte potere solvente, dalla sua facilità di acquisto, dal basso costo e da una totale disinformazione sui rischi per la salute.

Durante l'uso, si è determinata un'esposizione a benzene discontinua, ma di lunga durata e di notevole intensità, in quanto non è mai stata presa alcuna precauzione per limitare il contatto. L'assorbi-

mento avveniva per via inalatoria, cutanea e anche attraverso le mucose orali nei casi, non frequenti, in cui la benzina aspirata a bocca poteva contaminare le mucose.

Nei tre casi la durata del periodo intercorso tra esposizione e comparsa di malattia è compresa tra 32 e 53 anni se si considera l'inizio del lavoro a rischio, tra 3 e 17 anni se se ne considera la fine; si tratta di una latenza compatibile con le casistiche della letteratura, il cui range è compreso tra 2 e 50 anni: la latenza media rilevata nella casistica di Aksoy è di 11 anni (range 6-14), in quella di Vigliani di 9 (range 3-23), in quella di Rinsky di 12 (range 2-22); un rapporto dell'OSHA del 1985 conclude che il periodo di induzione delle leucemie in esposti a benzene è stimabile in 11 anni (1, 22, 24, 32).

La via prevalente di assorbimento del benzene è quella inalatoria, ma può essere significativa anche la quota di assorbimento cutaneo: Blank et al (1985), in uno studio *in vitro*, dimostrarono che una superficie di cute di 100 cm<sup>2</sup>, che viene a contatto con della benzina al 5% di benzene, assorbirà in 1 ora 7,0 µl di benzene, di poco inferiore alla quantità assorbita inalandone una concentrazione ambientale di 10 ppm (2). Susten et al (1985) stimarono che l'esposizione delle mani a solventi con benzene allo 0,5 % potrà portare ad un assorbimento analogo a quello da esposizione inalatoria ad 1 ppm (27). In Italia il D.lgs. 66/2000 "protezione da agenti cancerogeni o mutageni", che recepisce una normativa comunitaria, fissa il valore limite di esposizione professionale ad 1 ppm e segnala l'assorbimento cutaneo che "può dare un sostanziale contributo al carico corporeo totale" (6). Per l'insieme di questi elementi si può ritenere che, nei tre casi presentati, la quota di assorbimento cutaneo sia stata particolarmente elevata.

L'esperienza dei casi presentati porta a ritenere che l'abitudine di usare la benzina come solvente, ed in qualche caso di "lavarsi le mani" sporche di grasso, sia più diffusa di quanto si pensi. A questo proposito Hunting et al (1995) in una coorte di 335 autoriparatori del Distretto della Columbia, scoprirono che si trattava di pratiche abitualmente seguite e l'abitudine di travasare la benzina aspirando con la bocca fu rilevata nell'11% di 82 intervistati (9).

Varie analogie con i casi qui presentati sono reperibili nella letteratura: nel 1975 furono segnalati un caso di trombocitopenia ed uno di ipoplasia midollare, in due operai, un saldatore e un litografo, che avevano adoperato benzina come sgrassante di materiali metallici; con la cessazione dell'esposizione il danno midollare risultò reversibile (31). Infante et al nel 1990 hanno segnalato 3 casi di leucemia in un gruppo di 30 meccanici autoriparatori che adoperavano la benzina per pulire parti dei veicoli e per lavare le mani, e che erano soliti travasarla mediante un tubo aspirato con la bocca (14). Naizi et al nel 1989 segnarono che si trattava di pratiche ampiamente diffuse in Africa fra i rivenditori clandestini di carburante ed i meccanici di automobili: nel 26% dei casi studiati fu rilevata una persistente neutropenia (21). Analoga esposizione cutanea è segnalata in un caso di LMA descritto da Lumley et al nel 1990 (19). Tobi Mathias (1994) inserisce il benzene tra le sostanze assorbibili per via cutanea capaci di indurre mielofibrosi e Tondel et al (1995) ne citano un caso riferito ad un benzinaio, riportando che il rischio di mielofibrosi in Svezia risulta aumentato negli addetti al settore dei trasporti, probabilmente in rapporto alla esposizione a benzene (29, 30).

Diversi studi epidemiologici hanno riportato un eccesso di tumori ematologici tra le categorie professionali maggiormente esposte, come i meccanici autoriparatori ed i benzinaio, ed in più occasioni, in presenza di dati ambientali che non deponevano per un significativo inquinamento dell'aria, per giustificare l'incremento di rischio si è presa in esame la quota di assorbimento aggiuntiva dovuta al contatto cutaneo da uso improprio del carburante. Nel 1983 Milham riscontrò un incremento di leucemie linfatiche e linfomi tra i meccanici autoriparatori di Washington DC (20). Analoghi risultati ottenne Schwarz in una popolazione di meccanici del New Hampshire (26). In una coorte di benzinaio svedesi, molti dei quali usavano la benzina anche per lavare le mani, Jakobsson rilevò un rischio relativo per LMA significativamente elevato (15). Partendo dal *report* di Infante et al (14), Hunting et al, nel lavoro già citato sugli autoriparatori del Distretto della Columbia, evidenziarono un eccesso di incidenza di leucemie (3 casi) nel sottogruppo a maggiore

esposizione (9). Risulta da questi dati che gli autoriparatori sono una categoria di lavoratori particolarmente esposti a questa forma di rischio relativamente atipico.

Riguardo allo studio dei meccanismi di detossificazione, la valutazione del significato da attribuire alle evidenze sopra riportate è in corso, ponendosi varie ipotesi interpretative; tra queste: la normalità dei meccanismi di detossificazione, rilevata nel caso 1, farebbe supporre che, in presenza di un'esposizione intensa e prolungata a sostanze mielotossiche, la loro capacità lesiva sia indipendente dai meccanismi di detossificazione, oppure che i responsabili della aumentata suscettibilità allo sviluppo di patologie ematologiche siano altri polimorfismi enzimatici; per contro l'evidenza di alterazioni dei meccanismi di detossificazione, rilevata nel caso 2, potrebbe indicare che tali alterazioni favoriscano la comparsa di sindromi mieloproliferative.

In caso di esposizione a sostanze cancerogene, la normativa europea recepita in Italia con il Decreto Legislativo 66/2000 dispone che il datore di lavoro deve redigere un "registro degli esposti" e fornire ai dipendenti una approfondita informazione sui rischi e sui metodi per prevenirli (6). Se l'applicazione del Decreto fosse ubiquitaria, il pericolo che si possano tuttora realizzare condizioni di esposizione simili a quelle dei casi qui descritti sarebbe scongiurato, ma l'esperienza porta a ritenere che gli obblighi del Decreto non siano sempre osservati. Peraltro in Italia gran parte delle piccole imprese sono condotte da un singolo artigiano (come in 2 dei 3 casi qui presentati), che, essendo datore di lavoro, non è tenuto a seguire corsi di informazione; ciò configura una carenza di tutela, sia legislativa che reale.

La dimensione del fenomeno delle malattie da benzene in Italia non è nota; dal punto di vista assicurativo esse compaiono nella tabella delle malattie professionali del DPR 336/1994 alla voce 30, che comprende le malattie causate dagli idrocarburi aromatici; nell'ultimo quadriennio l'INAIL ha riconosciuto 75 casi ascrivibili a questa voce (12), ma non è possibile risalire al numero dei casi di emopatia benzenica, né alle loro cause. I casi riportati derivano dall'esperienza assistenziale di pochi mesi e spingono a chiedersi: si tratta di un'aggrega-

zione del tutto casuale, o è possibile che la pratica di usare la benzina come solvente sia più diffusa di quanto normalmente si creda, ed in questa ipotesi quanti casi di malattie da benzene sfuggono alla diagnosi etiologica? Ed ancora ci si può chiedere: una "normale" anamnesi lavorativa è in grado di cogliere una condizione di esposizione a rischio così atipica? Non è possibile dare risposte precise, ma le evidenze qui segnalate rendono auspicabile che qualora si ricerchino possibili determinanti lavorativi di malattie ematologiche venga sistematicamente ricercato un eventuale contatto con benzina.

I casi presentati sono stati diagnosticati recentemente, ma derivano da un'esposizione a benzene avvenuta in passato: non ci sono elementi per ritenere che si tratti di un problema superato, o che si tratti di casi isolati. Utilizzare la benzina come solvente costituisce un rischio evitabile causato da un deficit di informazione che amplifica gli effetti dei fattori di rischio lavorativi, in particolare per le piccole imprese artigiane in cui la cultura della prevenzione non sempre rappresenta un patrimonio acquisito. I tre casi osservati dimostrano che nonostante la conoscenza degli effetti mielotossici del benzene risalga a più di un secolo fa e nonostante le strategie preventive messe in atto, il benzene continua ad essere un fattore di rischio lavorativo ancora attuale.

## BIBLIOGRAFIA

1. AKSOY M: Benzene and Leukemia. *Lancet* 1978; *i*: 441
2. BLANK IH, MCCULIFFE DJ: Penetration of benzene through human skin. *J Invest Dermatol* 1985; *85*: 522-526
3. CROSIGNANI P, TITTARELLI A, BORGINI A, et al: Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2004; *108*: 596-599
4. DECRETO DEL MINISTERO DELLA SANITÀ N. 707 DEL 10.12.1996: Regolamento concernente l'impiego del benzene e suoi omologhi nelle attività lavorative. G.U. N. 97 del 28.4.1997
5. DECRETO DEL MINISTERO DELLE POLITICHE COMUNITARIE N. 214 DEL 28.5.1988: Attuazione della Direttiva n. 85/210/CEE relativa al tenore di piombo nella benzina. G.U. N. 143 del 20.6.1988.
6. DECRETO LEGISLATIVO N. 66 DEL 25/02/2000: Protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizio-

- ne ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro. G.U. N. 70 del 24.03.2000
7. DELORE P, BORGOMANO C: Acute leukemia in the course of benzene poisoning: on the toxic origin of certain acute leukemias and their relationship to severe anemia. *J Med Lyon* 1928; 9: 227-233
  8. GLASS DC, GRAY CN, JOLLEY DJ, et al: Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003; 14: 569-577
  9. HUNTING KL, LONGBOTTOM H, KALAVAR SS, et al: Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics. *Occup Environ Med* 1995; 52: 673-678
  10. IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Some industrial chemicals and dyestuff. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1982; 29: 93-148
  11. IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1989; 46: 159-202
  12. INAIL - ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO: Statistiche. [www.inail.it](http://www.inail.it)
  13. INFANTE PF: State of the Science on the Carcinogenicity of Gasoline with Particular Reference to Cohort Mortality Study Results. *Environ Health Perspect* 1993; 101: s105-s109
  14. INFANTE PF, SCHWARTZ E, CAHILL R: Benzene in petrol: a continuing hazard. *Lancet* 1990; *ii*, 336: 814-815
  15. JAKOBSSON R, AHLBOM A, BELLANDER T, LUNDBERG I: Acute myeloid leukemia among petrol station attendants. *Arch Environ Health* 1993; 48: 255-259
  16. LAGORIO S, FUSELLI S, IAVARONE I, et al: Benzene exposure in service stations and composition of gasoline. *Med Lav* 1994; 85: 412-421
  17. LEGGE N. 245 DEL 5.3.1963: Limitazione di impiego del benzolo e dei suoi omologhi nelle attività lavorative. G.U. N. 77 del 21.3.1963
  18. LEGGE N. 413 DEL 4.11.1997: Misure urgenti per la prevenzione dell' inquinamento atmosferico da benzene. G.U. N. 282 del 3.12.1997
  19. LUMLEY M, BARKER H, MURRAY JA: Benzene in petrol. *Lancet* 1990; 336: 1318-1319
  20. MILHAM S: *Occupational mortality in Washington State 1950-79*. Cincinnati (OH): National Institute of Occupational Safety and Health, DSHEFS, 1983 (NTIS No PB84-199769)
  21. NAIZI GA, FLEMING AF: Blood dyscrasia in unofficial vendors of petrol and heavy oil and motor mechanics in Nigeria. *Tropical Doctor* 1989; 19: 55-58
  22. OSHA: Occupational exposure to benzene; proposed rule and notice of hearing. *Fed Reg* 1985; 50: 50512-586
  23. PAUSTENBACH DJ, BASS RD, PRICE P: Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implication for future regulation. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 177-200
  24. RINSKY RA, SMITH AB, HORNING R, et al: Benzene and leukaemia: An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med* 1987; 316: 1044-1050
  25. SANTESSON CG: Chronic poisoning with coal tar benzene; four death. Clinical and pathological-anatomical observation of several colleges and illustrating animal experiments. *Arch Hyg (Munchen)* 1897; 31: 336-376
  26. SCHWARTZ E: Proportionate mortality ratio analysis of automobile mechanics and gasoline service station workers in New Hampshire. *Am J Ind Med* 1987; 12: 91-99
  27. SUSTEN AS, DAMES BL, BURG JR, NIEMEIER RW: Percutaneous penetration of benzene in hairless mice: an estimate of dermal absorption during tire-building operation. *Am J Ind Med* 1985; 7: 323-335
  28. TABERSHAW IR, LAMM SH: Benzene and leukaemia. *Lancet* 1977; *ii*: 867-868
  29. TOBY MATHIAS CG: Occupational dermatoses. In Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP (eds): *Occupational Medicine*. St Louis, Missouri (USA): Mosby Year Book, 1994: 93-131
  30. TONDEL M, PERSSON B, CARSTENSEN J: Myelofibrosis and benzene exposure. *Occup Med* 1995; 45: 51-52
  31. VERWILGHEN RL, VAN DORPE A, VEULEMANS H: Dangers of petrol used as solvent. *Lancet* 1975; *ii*: 1156
  32. VIGLIANI EC: Leukemia associated with benzene exposure. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 143-151
  33. VIGLIANI EC, SAITA G: Benzene and leukemia. *N Engl J Med* 1964; 271: 872-876
  34. VOSO MT, D'ALÒ F, PUTZULU R, et al: Negative prognostic value of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) deletions in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 100: 2703-2707
  35. WHYSNER J, REDDY MV, ROSS PM, et al: Genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutat Res* 2004; 566: 99-130

# Lead poisoning caused by Indian ethnic remedies in Italy

G. MUZI, M. DELL'OMO, N. MURGLIA, ANNA CURINA, SIMONA CIABATTA, G. ABBRITTI

Institute of Occupational Medicine and Toxicology, University of Perugia

## KEY WORDS

Lead poisoning; alternative medicine

## SUMMARY

**Background:** Complementary or alternative medicine has become widespread in Western Countries and since the remedies are "natural" they are believed to be free of toxic effects and health risks. Ethnic remedies may contain lead, other metals and toxic substances. **Objectives:** To show how lead poisoning as a result of using ethnic remedies may be severe enough to cause serious damage to health, and to increase awareness among family doctors and occupational physicians of the risks associated with ethnic remedies. **Methods and results:** Description of ethnic remedy-related lead poisoning in 2 native Italian adults, with clinical, laboratory and toxicological data. **Conclusions:** When metal poisoning is diagnosed, ethnic remedies should be included among the putative sources so as to avoid erroneous attribution to workplace exposure and application of unneeded preventive measures.

## RIASSUNTO

«Intossicazione da piombo in Italia da preparati etnici indiani». Il ricorso alle "medicine non convenzionale" (o "alternative") è sempre più diffuso nei Paesi Occidentali. I preparati impiegati nelle medicine alternative sono considerati "naturali" e pertanto privi di effetti tossici e di rischi per la salute. In realtà questi preparati possono contenere piombo ed altri metalli e sostanze tossiche e possono quindi causare intossicazioni, talora di considerevole gravità. In questo case report vengono descritti due casi di intossicazione da piombo dovute a rimedi etnici indiani. La conoscenza dei rischi legati all'uso di tali preparati è di estremo interesse per tutti i medici e in particolare per i medici del lavoro, che dovrebbero sempre interrogare i lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria sull'eventuale ricorso a medicine alternative. In caso di diagnosi di intossicazione da metalli, è necessario che il medico del lavoro consideri tra le possibili cause l'assunzione di preparati etnici, per evitare che tale intossicazione venga erroneamente attribuita ad una possibile esposizione lavorativa e che vengano presi inutili provvedimenti a carico del lavoratore e dell'azienda presso cui è impiegato.

## INTRODUCTION

More and more individuals in Western Countries are seeking various forms of alternative medicine, including ethnic medicine. Public opinion be-

lieves that as ethnic remedies use "natural" substances they are safe and free of adverse effects. However not all that is natural is harmless and diverse toxic effects, including lead (Pb) and other metal poisonings, have been observed (21).

Pervenuto il 8.3.2004 - Accettato il 12.1.2005

Corrispondenza: Prof Giacomo Muzi Istituto di Medicina del Lavoro, Via E.dal Pozzo, 06100 Perugia, Italy

Fax ++39 75 5783654 - Tel ++39 75 5783313 -e-mail: medlav@unipg.it

Physicians should regard ethnic medicines as a cause of non-occupational poisoning by Pb and other metals. Here we report two cases of lead poisoning in native Western adult subjects caused by the use of Indian ethnic remedies.

## CASE REPORTS

### Case No 1

On 2 September, 1996 a 48-year old female clerk was transferred to the Institute of Occupational and Environmental Medicine, Perugia General Hospital, with a diagnosis of lead poisoning. On 10 August she had been admitted to an other Unit in the same Hospital, because of loss of appetite, abdominal colic pain and fatigue over the last 2 months. Blood tests revealed severe normochromic, normocytic anaemia (Hb 7.4 g/dl; Hct 21.9%) and normal platelet and leukocyte counts. All other routine laboratory tests, including renal function tests, were normal except for a moderate increase in transaminases (s-AST 93 mU/ml, s-ALT 164 mU/ml; normal values <46 mU/ml). Screening for viral hepatitis indicated a previous type A hepatitis. An abdominal ultrasound scan visualized widespread liver steatosis. A series of abdominal X-rays showed the colon was distended with gas, low air-water levels and impacted areas. Results of endoscopy of the upper digestive tract, colon endoscopy and a gynaecological examination were normal.

The consultant surgeon diagnosed intestinal sub-occlusion. The patient underwent rectal enemas for 3 days. As anaemia persisted, on 18 August the patient received two packed red blood cell transfusions. Bone marrow biopsy indicated normal cell composition with a good proportion of myeloid and megakaryocyte cells, fewer than normal erythroid precursors and a slight lymphoid infiltration which was probably reactive in nature. Finally, considering less common causes of anaemia, Pb poisoning was suspected and biological markers of Pb exposure were dosed. Levels were indicative of Pb poisoning: blood Pb concentration was 47 µg/dl (upper reference limit 15 µg/dl; Hct 27.0%);

erythrocyte zinc protoporphyrine was 165 µg/dl (reference limit 40 µg/dl); urinary concentration of lead after 1 g EDTA i.v. was 2489 µg/24 h (reference limit 600 µg/24 h).

At the Institute of Occupational Medicine the patient was treated with EDTA (1 g i.v. daily for 5 days). At discharge on 11 September she no longer suffered abdominal pain; Hb concentration was 9.8 mg/dl; Hct was 29%; s-ALT was 26 mU/ml, and s-AST was 32 mU/ml; renal function tests were normal, blood Pb concentration was 39 µg/dl and erythrocyte zinc protoporphyrine was 192 µg/dl.

Over the following months, 2 further cycles of EDTA therapy were administered and in February 1997 Hct was 39%, blood Pb was 11 µg/dl and erythrocyte zinc protoporphyrine was 50 µg/dl.

The source of Pb poisoning was investigated in depth. The case history excluded occupational exposure. The lead concentrations in the water the patient usually drank and in her home-made vinegar were normal and results of the lead release test on the glazed plates she used daily were negative.

Finally some remedies the patient had taken for joint pain which had been supplied by an Indian healer were investigated. From February to May 1996 the patient had taken 2 small black pills daily and then from May until July 2 larger black pills daily. The Pb, cadmium, arsenic and mercury content in the pills and powders was determined (table 1).

Pb concentration in the large pills was 28 mg/g. Arsenic concentration was high in the small pills (43 mg/g) which also contained about 1 mg/g levels of Cd and Hg.

The Indian healer was charged with causing bodily harm and reports of the case appeared in the media.

**Table 1 - Concentrations (mg/g) of poisons in ethnic remedies (Case No 1)**

Sample	Pb	Cd	As	Hg	Al
Small pill	0.09	1.58	43.37	1.16	0.67
Large pill	28.01	<0.1	0.055	0.76	5.38

## Case No 2

In November 1996 a 61-year old male pensioner was referred to our Outpatients' Clinic because of suspected Pb poisoning.

He had been suffering from abdominal colic, constipation and marked fatigue since September and a moderate normochromic, normocytic anaemia (Hb 10.4 g/dl) had been diagnosed when he donated blood. Because of these signs and symptoms, he was admitted to his local hospital on 9 September.

Endoscopy of the upper digestive tract showed slight widespread gastritis and duodenal peptic inflammation. An abdominal ultrasound scan visualized liver steatosis. While in hospital the patient underwent rectal enemas. On 18 September he was discharged with a diagnosis of apparently bleeding-related anaemia and intestinal sub-occlusion due to fecal impaction. Pain gradually lessened and then disappeared over the following weeks.

However when the patient saw the report of the previous case of Pb poisoning on television he recognized the Indian healer. The patient had in fact suffered from low back pain since 1992 and had been treated, to little avail, with cycles of non-steroid anti-inflammatory agents and then steroids.

Dissatisfied with conventional medicine he consulted the Indian healer in mid-July 1996 who gave him ethnic pills and powders as remedies. Without obtaining any relief of his low back pain, the patient took them until the beginning of September when the abdominal symptoms and fatigue started.

On 19 November 1996 he attended our outpatients clinic and the biological markers of Pb exposure were dosed. Blood concentration of Pb was 65 µg/dl; erythrocyte zinc protoporphyrine was 462 µg/dl and the urinary lead level after 1 g EDTA i.v. was 1711 µg/24 h; Hct was 43%. The patient underwent treatment with EDTA. Results of renal function tests were normal before, during and after EDTA therapy. Pb content was measured in several samples of the remedies and the concentration in one was 14 mg/g.

## DISCUSSION

Cases of Pb poisoning in native Europeans or Americans due to ethnic remedies are rare (18, 34, 39, 45).

High Pb intake and many cases of sub-acute or chronic Pb poisoning due to Pb in traditional, ethnic remedies have been reported in populations from Asia, Latin America or the Middle East or in ethnic groups from these countries who have emigrated to Western Countries (e.g. UK, USA, Canada) (table 2) (20, 21, 31).

It is conceivable that ethnic minorities in Western Countries seek help from healers from their countries of origin for minor ailments, and continue to take their own traditional ethnic remedies. Because of the many potential toxic effects of these remedies, including Pb poisoning, Western health practitioners who have these immigrants in their care have repeatedly been alerted to this public health risk (5, 11, 17).

Moreover, a large part of the native Western population has recourse to alternative medicine, including ethnic and herbal remedies. A national USA survey found that about one third of the population had tried some form of alternative medicine at least once; in Australia approximately half the population reported using complementary medicine (19, 32) and between 20-65% of the general population in Europe is estimated to use some form of alternative medicine (22, 24).

Interest in alternative medicine relies on "positive" and "negative" motivations. The former include perceived effectiveness and safety, control over treatment, a good patient-therapist relationship, and congruence with personal worldview and beliefs; the latter comprises dissatisfaction with, and fear of, substantial adverse effects of conventional treatments for chronic and disabling diseases (such as in case no 2), and a poor patient-physician relationship.

We have described here the first 2 cases of Pb poisoning due to Indian ethnic remedies in 2 native Italians. We have already reported one case of severe arsenic poisoning in a 5-year-old boy (37). We believe such cases deserve careful consideration by all Western health practitioners and occupation-



Table 2 - *Ethnic cosmetics and remedies containing lead*

Lead containing remedy/cosmetic	Description/ Lead content	Uses	Subjects poisoned Ethnic group/ Country	Ref.
Pay-loo-ah	Reddish-orange powders/ up to 90%	Treatment of fevers and rashes in infants and children	Asian (Hmong)/ USA	10, 29
Surma	Fine black powders / lead sulphite up to 86%	Applied to the conjunctival surfaces for medical and cosmetic purposes	Asian/UK/ USA Indian/UK	2, 26, 47
Kohl	Fine gray-black powders, similar to Surma (the main difference appears to be the finer grinding of Kohl)/ up to 92%	Used as a medicine and cosmetic like Surma in infants and as an astringent pack on the raw umbelical stump	Middle Eastern/ Kuwait	23
Bint al Zahab (Daughter of gold)	Solid rock which is ground into a powder and mixed with honey or butter/82.5%	For abdominal colic and early passage of meconium in newborn babies	Middle Eastern/ U.A.E.	40
Al murrah	Resin of a tree collected on a piece of leather/ lead oxide 10-85%	For abdominal colic, diarrhoea, stomach ache, intestinal worms	Middle Eastern/ Saudi Arabia	42
Saoott - Cebagin	Powder/51-88%	For teething	Middle Eastern/ Saudi Arabia	1
Tiro	Gray powder/13-81%	Applied on outer eyelids of infants for treatment of eye infections and diseases as well as an "eye cleaner" and cosmetic	African/Nigeria	25
Azarcón	Fine bright orangish-red powders/lead tetraoxide 70-95%	For "empacho" (i.e. gastrointestinal complaints) in infants and children	Hispanic / USA, Mexico	5, 8, 9, 16
Greta	Light yellow-orange powders, similar to Azarcon/lead oxide about 89%	Like Azarcon	Hispanic /USA	12, 46
Ethnic Indian and Ayurvedic remedies				
Ghasard	Brown powder/1,6%	Tonic for infants	Indian/USA	11
Bola Goli	Flat, round, black bean/25 ppm	For stomach ache, tonic		
Kandu	Red powder/7 ppm	For stomach ache		
Maha Yogran Guggulu	Brown pill/6.5%	For back pain	Indian/Canada	43
Pushap Dhanva Ras	Deep brick red tablets/79 mg per tablet	Tonic	Australian/ Australia	18

(table 2 continued)

Table 2 - continued

Lead containing remedy/cosmetic	Description/ Lead content	Uses	Subjects poisoned Ethnic group/ Country	Ref.
Shakti Unspecified remedies	Tablets/56 mg per tablet greyish-white powders, tablets, pills, paste	Tonic For psoriasis, asthma, allergic diseases, diabetes, promoting brain growth and mental capabilities, as tonic	Indian and non-Asian/USA  European/Croatia Middle Eastern/ Israel/European/ Germany/Indian/UK	4, 27, 34, 36, 38, 39, 45
Asian herbal remedies Ba Baw San		Relief of hyperactivity and nightmares, for abdominal pain, as "detoxificant" in infants and children	Asian/Taiwan	15
Cordyceps	Powder/0.4-20 mg/g	Gastro-intestinal bleeding, hypertension, diabetes COPD	Asian/Taiwan	48
Hai ge fen (Clamshell powder)	Tea brewed from herbal preparation/301 mg/l		Korean/USA	33
Deshi Dewa	White powder/84%	Infertility	Asian/UK	28
Koo Sar	Red pills/4.5-12.5 ppm	Menstrual cramps, "general debility"	Cambodian/USA	13
Other unspecified Asian herbal/ethnic remedies	Reddish-brown hard rounded pellets/26.4 mg Pb/g Yellow-white powder/ 84% White and orange powders, tablets/6-60% Orange and red pills/0,5 mg per pill White powder/ 46%	Haemorrhoids  Impotence Infertility, hemiparesis  for arthralgias as aphrodisiacs For minor ailments in children	Korean/UK  Pakistani/UK Asian/UK/ USA Bangladeshi/UK Asian/Taiwan	35  17 3 30 6 14

al physicians, because, with growing interest in alternative medicine, and the rising use of drugs from uncontrolled sources, the risk of Pb and other heavy metal poisonings could increase in the future, especially in native Western subjects who are not normally expected to consume traditional remedies (18, 45).

In adults symptoms of lead poisoning caused by ethnic remedies have been reported to include abdominal pain, constipation, anorexia, nausea, weight loss, irritability, insomnia, weakness and malaise; anaemia with basophilic stippling on smear is usually present (3, 18, 34, 38). In newborn

babies and children more severe signs and symptoms of poisoning are often related to toxic Pb encephalopathy, and consist of behavioural changes, drowsiness, vomiting, hypertonia and hyperreflexia, convulsions and coma (23, 40). Fatalities have also occurred (9, 11). The newborn and children are highly susceptible to Pb poisoning, as they absorb a higher percentage of ingested lead than adults (7). Studies on children with variable degree of chronic exposure to lead showed that cognitive and psychomotor defects can occur with Pb blood concentrations well below what is commonly associated with clinically evident poisoning (41).

In some cases, Pb poisoning due to use of ethnic remedies is diagnosed only after a prolonged stay in hospital – as in our first case – and can be arduous for several reasons:

- when a case history is taken, patients rarely state voluntarily that they have taken ethnic remedies, believing them free of health risks. Even when asked openly, they are often reluctant to admit they have used such remedies (5, 8, 19, 34);

- signs and symptoms of Pb poisoning are often aspecific, can mimic many diseases and may easily be misdiagnosed. Furthermore, physicians in industrialised countries are becoming less used to diagnosing Pb poisoning because workplace conditions are more hygienic and because the number of cases of occupational Pb poisonings has dropped;

- the origin of Pb poisoning may be erroneously attributed to workplace exposure (44);

- if occupational Pb exposure is not present, before considering alternative medicine, several environmental sources are usually investigated, e.g., lead-based paints, soil and dust contaminated by industrial pollution, and food or fluids stored in lead containers or in lead-glazed pottery (26).

Once Pb poisoning is suspected, diagnosis is rather easy, as specific and sensitive biomarkers of exposure and effect are available (e.g. blood Pb, erythrocyte zinc protoporphyrine, urinary ALA). In some cases, X-ray examinations revealed a radio-opaque substance in the stomach (5, 8) or in the bowel (28) due to the ingestion of lead particles or dense metaphysial lines in children (40).

High Pb levels have been found in a variety of ethnic cosmetics and remedies (table 2). Surma and Kohl are traditionally used in India, Pakistan and Middle Eastern Countries as eye-liner. Rubbing the eyes and then licking the fingers or/and passing through the nasolacrimal duct may lead to Pb intake and absorption, and indeed cosmetic plumbism in Asian children living in Western countries (UK and USA) has been reported since 1968 (47). Ethnic Mexican remedies such as Azarcón and Greta ethnic remedies have been reported to cause Pb poisoning in Mexican children living in the south-western states of the USA (5, 8, 9). An Asian remedy named “Pay-loo-ah” has been responsible for several case of Pb poisoning in

Hmong children in Minnesota (10). Several Indian Ayurvedic remedies have caused cases of Pb poisoning in native Western citizens and in Indian-Asian subjects in the USA and Canada (11, 18, 34, 38, 39, 43-45). It is also worth considering that many Asian ethnic remedies have been found to contain, besides lead, significant amounts of other poisons (e.g. arsenic, mercury and cadmium). These so-called “heavy metal cocktails”, caused mixed poisonings (3, 18, 27, 33, 35).

In conclusion, we believe Pb poisonings and asymptomatic intoxications due to ethnic remedies may occur more often than is reported in native Westerns and we are of the opinion that native Europeans need to be more informed of the risks associated with them.

Occupational physicians should be made aware of the causes of non-occupational Pb and other metal poisonings, including ethnic medicine. When taking a worker’s case history occupational physicians do not usually ask about alternative medicines but they should be particularly alert when they hear the worker is taking preparations of unknown origin and content. Erroneously identifying the workplace as the source of sub-clinical or clinically evident Pb poisoning and not identifying ethnic remedies as the real source can have serious consequences. The worker’s health may decline because he does not stop taking alternative medicines; he may undergo tests and therapy which are not necessary; he may be removed from his job; expensive and unnecessary environmental investigations and preventive measures at the workplace may be implemented and last, but not least, the occupational physician might be prosecuted because of his/her mistakes. Physicians who diagnose poisoning caused by ethnic remedies ought to report their findings to the competent authority for prosecution.

## REFERENCES

1. ABDULLAH MA: Lead poisoning among children in Saudi Arabia. *J Trop Med Hyg* 1984; 87: 67-70
2. ALI AR, SMALES OR, ASLAM M: Surma and lead poisoning. *Br Med J* 1978; 2: 915-916

3. BAYLY GR, BRAITHWAITE RA, SHEEHAN TMT, et al: Lead poisoning from Asian traditional remedies in the West Midlands: report of a series of five cases. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 24-28
4. BEIGEL Y, OSTFELD I, SCHOENFELD N: A leading question. *New Eng J Med* 1998; 339: 827-830
5. BOSE A, VASHISTHA K, O'LOUGHLIN BJ: Azarcón por empacho - another cause of lead toxicity. *Paediatrics* 1983; 72: 106-108
6. BREARLEY RL, FORSYTHE AM: Lead poisoning from aphrodisiacs: potential hazard in immigrants. *Br Med J* 1978; 2: 1748-1749
7. CASTELLINO N, CASTELLINO P, SANNOLO N: *Inorganic lead exposure. Metabolism and intoxication*. Boca Raton (USA): Lewis Publishers, 1995
8. CDC: Use of lead tetroxide as a folk remedy for gastrointestinal illness. *MMWR* 1981; 30: 546-547
9. CDC: Lead poisoning from Mexican folk remedies - California. *MMWR* 1983; 32: 554
10. CDC: Folk remedy associated lead poisoning in Hmong children - Minnesota. *MMWR* 1983; 32: 555-556
11. CDC: Lead poisoning associated death from Asian Indian folk remedies - Florida. *MMWR* 1984; 33: 643-645
12. CDC: Lead poisoning associated with the use of traditional ethnic remedies - California, 1991-1992. *MMWR* 1993; 2: 521-524
13. CDC: Adult lead poisoning from an Asian remedy for menstrual cramps -Connecticut, 1997. *MMWR* 1999; 48: 27-29
14. CHAN H, YHE Y-Y, BILLMEIER GJ, EVANS WE: Lead poisoning from ingestion of Chinese herbal medicine. *Clin Toxicol* 1977; 10: 273-281
15. CHENG TJ, WONG RH, LIN YP, et al: Chinese herbal medicine, sibship, and blood lead in children. *Occup Environ Med* 1998; 55: 573-576
16. CUETO LM, BAER RD, GONZALEZ EM: Three cases of unusual lead poisoning. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1460
17. DOLAN G, JONES AP, BLUMSOHN A, et al: Lead poisoning due to Asian ethnic treatment for impotence. *J R Soc Med* 1991; 84: 630-631
18. DUNBABIN DW, TALLIS GA, POPPLEWELL Y, LEE RA: Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Med J Aust* 1992; 157: 835-836
19. EISENBERG DM, KESSLER RC, FOSTER C, et al: Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Eng J Med* 1993; 328: 246-252
20. ERNST E: Toxic heavy metals and undeclared drug in Asian herbal medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 136-139
21. ERNST E: Heavy metals in traditional Indian remedies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 891-896
22. ERNST E, FUGH-BERMAN A: Complementary and alternative medicine: what is it all about? *Occup Environ Med* 2002; 59: 140-144
23. FERNANDO NP, HEALY MA, ASLAM M, et al: Lead poisoning and traditional practices: the consequences for world health. A study in Kuwait. *Public Health* 1981; 95: 250-260
24. FISHER P, WARD: Complementary medicine in Europe. *Br Med J* 1994; 309: 107-110
25. HEALY MA, ASLAM M, BAMGBOYE OA: Traditional medicine and lead-containing preparations in Nigeria. *Public Health* 1984; 98: 26-32
26. JONES TF, MOORE WL, CRAIG AS, et al: Hidden threats: lead poisoning from unusual source. *Pediatrics* 1999; 104: 1223-1225
27. KEEN RW, DEACON AC, DELVES HT, et al: Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning. *Postgrad Med J* 1994; 70: 113-114
28. Kulshrestha MK: Lead poisoning diagnosed by abdominal X-ray. *Clin Toxicol* 1996; 34: 107-108
29. LEVITT C, GODES J, EBERHARDT M, ING R, SIMPSON JM: Source of lead poisoning *JAMA* 1984; 252: 3127-3128
30. LIGHTFOOTE J, BLAIR JH, COHEN JR: Lead intoxication in an adult caused by Chinese herbal medication. *JAMA* 1977; 238: 1539
31. LIOU SH, WU TN, CHIANG HC, et al: Three-year survey of blood lead levels in 8828 Taiwanese adults. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 80-87
32. MACLENNAN AH, WILSON DH, TAYLOR AW: Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996; 347: 569-573
33. MARKOWITZ SB, NUNEZ CM, KLITZMAN S, et al: Lead poisoning due to Hai Ge Fen. *JAMA* 1994; 271: 932-934
34. MCELVAINE MD, HARDER EM, JOHNSON L, et al: Lead poisoning from the use of Indian folk medicines. *JAMA* 1990; 264: 2212-2213
35. MITCHELL-HEGGS CA, CONWAY M, CASSAR J: Herbal medicine as a cause of combined lead and arsenic poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 195-196
36. MOORE C, ADLER R: Herbal vitamins: lead toxicity and developmental delay. *Pediatrics* 2000; 106: 600-602
37. MUZI G, DELL'OMO M, MADEO G, et al: Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedy. *J Pediatr* 2001; 139: 169
38. PONTIFEX AH, GARG AK: Lead poisoning from an Asian Indian folk remedy. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 1227-1228
39. PRPIĆ-MAJČIĆ D, PIZENT A, JURASOVIĆ J, et al: Lead

- poisoning associated with the use of ayurvedic metal-mineral tonics. *Clin Toxicol* 1996; *34*: 417-423
40. RAHMAN H, AL KHAYAT A, MENON N: Lead poisoning in infancy - unusual causes in the U.A.E. *Ann Trop Paediatr* 1986; *6*: 213-217
41. ROSEN JF, MUSHAK P: Primary prevention of childhood lead poisoning - the only solution. *N Engl J Med* 2001; *344*: 1470-1471
42. SALAMAH MM, ASHA M: Lead poisoning: a report from Saudi Arabia. *Am J Dis Child* 1988; *142*: 252-253
43. SARYAN LA: Surreptitious lead exposure from an Asian Indian medication. *J Anal Toxicol* 1991; *15*: 336-338
44. SMITHERMAN J, HARBER P: A case of mistaken identity: herbal medicine as a cause of lead toxicity. *Am J Ind Med* 1991; *20*: 795-798
45. SPRIEWALD BM, RASCU A, SCHALLER KH, et al: Lead induced anaemia due to traditional Indian medicine: a case report. *Occup Environ Med* 1999; *56*: 282-283
46. TROTTER RT: Greta and Azarcón: a survey of episodic lead poisoning from a folk remedy. *Hum Organ* 1985; *44*: 64-72
47. WARLEY MA, BLACKLEDGE P, O'GORMON P: Lead poisoning from Eye Cosmetic. *BMJ* 1968; *1*: 117
48. WU TN, YANG KC, WANG CM, et al: Lead poisoning caused by contaminated Cordyceps, a Chinese herbal medicine: two case reports. *Sci Total Environ* 1996; *182*: 193-195

ACKNOWLEDGEMENTS: *We wish to thank Dr GA Boyd, Faculty of Medicine, University of Perugia, for her invaluable help in preparing this report*

## Brucellosi professionale nella macellazione degli ovi-caprini: studio di 5 casi di un mattatoio comunale della Sicilia orientale

V. RAPISARDA, M. VALENTINO\*, P. RAVALLI\*\*\*, C. FENGA, D. DUSCIO\*\*

Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sez. di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Messina

\* Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Clinica di Medicina del Lavoro, Università Politecnica delle Marche

\*\* Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Catania

\*\*\* Servizio di Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro, AUSL 7 Ragusa

### KEY WORDS

Human brucellosis; zoonoses; meat industry; animal handlers

### SUMMARY

**«Occupational brucellosis in slaughtering of sheep and goats: study of five cases from a municipal abattoir in south-eastern Sicily».** Background: Brucellosis is a world-wide zoonosis of bacterial origin. In Italy, where reporting of the disease is mandatory, the incidence is 2.1 cases every 100,000 inhabitants, but tends to be higher in southern regions. However, the incidence decreased from 1999 to 2002. Cases: Five cases of occupational brucellosis, four slaughter-house operators and one veterinary surgeon, were reported in a slaughter-house in south-eastern Sicily employing 15 people. Results: A study of the slaughtering process for sheep and goats led to identification of 23 different operations, some of which involved greater probability of infection: animal consignment; unloading and leading animals from the stable to the trap; strangling and bleeding; skinning and removal of mammary glands; removal and processing of abdominal viscera; post-mortem examination; mobile equipment and facility maintenance, and washing/disinfection. All affected workers had participated in one or more of these operations. Conclusion: Eradication of brucellosis in stock-farms should lead to the disappearance of the human disease, since the two are closely related. Despite legislation aimed at eradicating brucellosis in cattle, which has been in force since 1992, the prevalence of the human disease has risen in Italy, especially in Sicily. Within the framework of prevention, occupational physicians should exercise specific surveillance of brucellosis risk by carefully examining the plasma antibody content of workers involved in the slaughtering process. Occupational health physicians should also provide ad hoc information regarding the infectious agent and modes of transmission during slaughtering operations as well as specific training in the use of protective equipment, which is the only way of providing protection from contagion by infected animals.

### RIASSUNTO

La brucellosi è una zoonosi presente in tutto il mondo che in Italia, in cui è obbligatoria la denuncia, ha un'incidenza di 2,1 casi su 100.000 abitanti, con incidenza maggiore nelle regioni meridionali; anche se il trend dal 1999 al 2002 è in diminuzione. Nel presente studio sono riportati 5 casi di brucellosi professionale, 4 operai macellai ed 1 veterinario, riscontrati presso un mattatoio della provincia di Ragusa in cui abitualmente sono occupati 15 lavora-

Pervenuto il 14.7.2004 - Accettato il 22.12.2004

Corrispondenza: M. Valentino. Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Clinica di Medicina del Lavoro, Università Politecnica delle Marche, via Tronto 10/a, 60020 Ancona

tori. Lo studio del processo di macellazione degli ovi-caprini ha permesso di identificare 23 diverse operazioni che si svolgono in fasi sequenziali, alcune operazioni hanno maggiori probabilità di contagio: ricevimento degli animali; scarico e cammino dalla stalla di sosta alla trappola; iugulazione e dissanguamento; scuoiamento e asportazione della ghiandola mammaria; asportazione e lavorazione dei visceri addominali; visita post-mortem; manutenzione e lavaggio/disinfezione dell'attrezzatura mobile e degli ambienti. Tutti i lavoratori ammalati avevano partecipato ad alcune di queste operazioni. L'eradicazione della brucellosi negli allevamenti dovrebbe portare alla conseguente scomparsa della patologia nell'uomo dal momento che l'incidenza della malattia nell'uomo e negli animali è strettamente correlata. Nonostante disposizioni legislative, emanate in Italia già dal 1992, volte a eradicare la brucellosi negli animali, la malattia nell'uomo non è diminuita. Il Medico del Lavoro nell'ambito della prevenzione dovrebbe attuare una specifica sorveglianza sanitaria per il rischio biologico derivante dalle brucelle valutando con attenzione il tasso anticorpale presente nel sangue dei lavoratori che operano nei macelli. Ovviamente dovrà anche partecipare ad un programma di informazione mirato a trasmettere nozioni sulla tipologia dell'agente infettante e sulle modalità di trasmissione durante il processo di lavorazione oltre che ad uno specifico programma di formazione destinato all'uso dei dispositivi di protezione individuali. In mancanza di un vaccino umano sicuro per la brucella le attività informativa e formativa rappresentano gli unici mezzi a disposizione per prevenire il contagio qualora sia presente un'infezione animale.

## INTRODUZIONE

La brucellosi è una malattia presente in tutto il mondo particolarmente diffusa nei paesi mediterranei (24). È causata da batteri Gram negativi, appartenenti a *Brucella spp.*: *B. Melitensis*, *B. Abortus*, *B. Suis*, *B. Canis*, *B. Ovis* e *B. Neotomae*, di cui le prime 4 sono in grado di contagiare anche l'uomo. La *Brucella Melitensis* è responsabile della quasi totalità dei casi di malattia che si riscontrano in Italia (4).

La brucellosi umana riconosce due principali vie di trasmissione: una attraverso mucose, ferite e piccole escoriazioni cutanee, tipica delle attività professionali (allevatori, veterinari, addetti ai macelli, ecc.) che determinano contatto diretto con materiale biologico proveniente da animali infetti (sangue, urine, secreti vaginali, lochiazioni, feti abortiti e soprattutto placenti), e una alimentare, legata al consumo di latte non pastorizzato o prodotti caseari, specialmente formaggi non stagionati, di pecora, capra e mucca (12, 23). Altre possibili vie di infezione sono quella inalatoria e la contaminazione congiuntivale (13).

L'incidenza dell'infezione nell'uomo è strettamente correlata alla diffusione dell'infezione negli animali (20). Di conseguenza la legislazione italiana degli ultimi anni ha indirizzato il proprio programma verso una eradicazione della malattia negli allevamenti bovini e ovi-caprini: Legge 615/64; Legge

218/88; DM 27/08/94 n. 651 e DM 02/07/92 n. 453.

La promiscuità è un importante fattore di rischio per l'infezione: grossi contingenti di animali ammassati in uno stesso pascolo all'aperto per lunghi periodi possono trasmettersi l'infezione a seguito della contaminazione ambientale con feti abortiti, placenti, lochiazioni, essudati e secrezioni utero-vaginali. L'infezione si può trasmettere per ingestione di alimenti contaminati, per trasmissione sessuale, per via aerogena e congiuntivale, specie nelle stalle e nei macelli (3). Altri fattori che influenzano il rischio di brucellosi sono: la tipologia e la modalità di conduzione degli allevamenti, il pascolo vagante, la presenza di flussi commerciali clandestini, la transumanza, l'abigeato, l'allevamento promiscuo bovino ed ovi-caprino, il pascolo in aree contaminate da animali selvatici che mantengono un ciclo silvestre (2, 10, 17).

Inoltre va considerata l'elevata resistenza della brucella che può resistere alla temperatura di 55°C per circa 3 ore e che viene inattivata dalla pastorizzazione. Nei tessuti in putrefazione ed essiccamento resiste per oltre 30 giorni. Negli alimenti la sua sopravvivenza varia dai 20 giorni della carne conservata a 4°C (30-120 giorni, nelle carni salate o affumicate, 60 giorni nei salumi, da 60 a 90 giorni nei formaggi, 140 giorni nel burro) fino a 12 mesi nella carne congelata.

In questo studio vengono descritti 5 casi di brucellosi professionale occorsi in 4 operai macellai ed un veterinario operanti presso un mattatoio per la macellazione di ovi-caprini della provincia di Ragusa che occupa un totale di 15 lavoratori.

Abbiamo individuato le fasi del ciclo produttivo più a rischio per contrarre tale patologia e delineato norme comportamentali procedurali standardizzate a fini preventivi.

Il numero di casi qui descritti, anche se esiguo, è di rilievo vista la scarsa numerosità di casi professionali segnalati all'INAIL ogni anno; solo 6 nel quinquennio 1993-1998 (20).

## METODI

### Ciclo produttivo

La macellazione degli ovi-caprini può essere schematizzata in 23 diverse operazioni, comuni a tutti i macelli, che si svolgono sequenzialmente: ricevimento degli animali, macellazione e lavorazione delle carni fino a lavaggio dell'attrezzatura mobile e disinfezione degli ambienti (tabella 1).

Benché nessuna operazione sia scevra da tale rischio è stato stimato, sulla base di indicazioni fornite dall'ISPESL (12), che la probabilità di contami-

**Tabella 1** - Lavorazioni nel ciclo di macellazione degli ovi-caprini e rischio di contrarre la brucellosi: presente in maniera rilevante (+) o trascurabile (-)

*Table 1* - Operations in the slaughtering process for sheep and goats: risk of brucellosis is relevant (+) or negligible (-)

Operazioni	Modalità di esposizione a materiale biologico	Rischio brucellosi
1 Ricevimento degli animali	Contatto con aerosol o spruzzi di acqua mista a feci o urine, durante il lavaggio	+
2 Cammino stalla di sosta-trappola	Contatto diretto con secreti ed escreti	+
3 Visita <i>ante-mortem</i>	Contatto diretto con secreti ed escreti	+
4 Stordimento	Nessun contatto	-
5 Iugulazione e dissanguamento	Contatto con il sangue (solo in fase batteriemia)	+
6 Asportazione estremità arti posteriori	Contatto con pelo e cute della carcassa, ma soprattutto con il latte (solo se il pelo o la cute sono contaminati da feci o latte)	-
7 Scuoiamento e asportazione della ghiandola mammaria	Contatto con latte, pelo, cute o eventuali ascessi sottocutanei	+
8 Distacco estremità arti anteriori e testa	Manipolazione del cervello	-
9 Completamento dello scuoiamento e lavorazione pelli	Manipolazione della pelle	-
10 Eviscerazione addominale	Contatto con visceri, con possibile rottura della vescica o dell'intestino o dei reni	+
11 Lavorazione visceri addominali	Contatto con visceri e acqua per il loro lavaggio. L'acqua provoca la macerazione della cute producendo soluzioni di continuo della cute e favorendo l'ingresso di agenti batterici	+
12 Apertura dello sterno	Contatto con la carcassa	-
13 Eviscerazione toracica	Contatto con i visceri.	-
14 Lavorazione dei visceri toracici	Contatto con i visceri.	-
15 Divisione in mezzane	Contatto con la carcassa	-
16 Visita <i>post-mortem</i>	Manipolazione di organi e visceri	+
17 Toelettatura	Contatto con pelo e cute	-
18 Bollatura sanitaria	Contatto con la carcassa	-
19 Raffreddamento	Contatto con la carcassa, ma limitato	-
20 Sezionamento carni	legato a verruche recidivanti delle mani	-
21 Stoccaggio in celle frigo	Nessun contatto	-
22 Spedizione delle merci	Nessun contatto	-
23 Manutenzione, lavaggio attrezzatura mobile, disinfezione ambienti	Contatto con attrezzatura contaminata	+



nazione da *Brucella* è maggiore in 9 delle 23 operazioni di macellazione degli ovi-caprini (tabella 1).

Le fasi del ciclo lavorativo più rilevanti per il rischio biologico da brucella sono:

- il ricevimento degli animali, in cui vi può essere un accidentale contatto con aerosol e/o spruzzi di acqua mista a feci o urine, prodotti durante il lavaggio degli autocarri e delle passerelle di discesa degli animali;
- contatto diretto e/o indiretto con secreti ed escreti durante il cammino degli animali dalla stalla di sosta alla trappola;
- contatto diretto e/o indiretto con secreti ed escreti durante la visita *ante-mortem*;
- la iugulazione e il dissanguamento, specie durante la fase batteriemicca della malattia;
- lo scuoiamento e l'asportazione della ghiandola mammaria, per contatto con secrezioni ghiandolari o eventuali lesioni cutanee;
- l'eviscerazione, per contatto con visceri, con possibile rottura della vescica o dell'intestino o dei reni;
- lavorazione dei visceri addominali, soprattutto per il continuo contatto con l'acqua che potrebbe ridurre la funzione di barriera della cute;
- contatto diretto e/o indiretto con secreti ed escreti durante la visita *post-mortem*;
- la manutenzione, il lavaggio dell'attrezzatura mobile e la disinfezione degli ambienti, in cui il rischio è legato alla manipolazione e quindi al contatto diretto con materiale infetto o all'inalazione di aerosol o spruzzi di acqua contaminata.

### Definizione dei casi

Le infezioni sono state registrate nel secondo semestre dell'anno 2002.

La definizione dei casi è stata effettuata sottoponendo i lavoratori ad analisi cliniche, microbiologiche, esami ematochimici, di funzionalità epatica e renale associati a riscontro clinico-anamnestico.

Le analisi microbiologiche hanno compreso: sierodiagnosi di Widal, Weil-Felix e Wright effettuate rispettivamente per *Salmonella Typhi H*, *Paratyphi A e B*, *Proteus OX-19 (Rickettsiosi)* e *Brucella*.

È stato giudicato significativo, un titolo anticorpale superiore a 1:200; nel caso di positività alla

*Brucella* è stata effettuata la ricerca degli anticorpi specifici anti-*Brucella Melitensis* (BRM-I.F.) di Classe IgM e IgG e il loro rispettivo titolo.

Dalle cartelle cliniche di ricovero ospedaliero sono state ricavate informazioni circa i segni e sintomi della malattia, le manifestazioni cliniche, nonché la data di insorgenza, la terapia effettuata ed il decorso della malattia se complicato o meno.

A ciascun soggetto sono state poste domande relative al: consumo di latte, suoi derivati non pastorizzati e di carne cruda; viaggi in altre aree endemiche; contatto con animali al di fuori dell'ambiente di lavoro; abitudini voluttuarie; anamnesi lavorativa ed uso di dispositivi di protezione individuali durante l'attività lavorativa.

### RISULTATI

#### Descrizione dei casi

I soggetti affetti da brucellosi erano quattro operai addetti alla macellazione e il Veterinario Ufficiale del medesimo macello.

Il macello, che poteva trattare anche animali infetti (DM n. 453 del 02/07/1992), operava dal lunedì al venerdì seguendo l'orario 8-16. Il numero medio di animali macellati giornalmente era di circa 130. La provenienza degli animali avveniva abitualmente dalla provincia di Ragusa e da quelle limitrofe.

La macellazione degli animali infetti avveniva in un unico giorno della settimana lavorativa o nelle ultime 2 ore del turno di lavoro. Il numero medio di animali infetti macellati ogni settimana era di circa 50.

Dall'anamnesi lavorativa è risultato che i lavoratori erano soliti mantenere gli stessi abiti da lavoro anche durante le pause mentre consumavano piccoli pasti o fumavano sigarette. Frammentarie e non coordinate erano state le informazioni ricevute circa i rischi di contrarre la brucellosi.

L'anamnesi sui comportamenti a rischio quali: consumo di latte e suoi derivati non pastorizzati; carne cruda; viaggi in altre aree endemiche al di fuori della Sicilia; contatto con animali al di fuori dell'ambiente di lavoro; abitudini voluttuarie; è stata in tutti i casi negativa.

I risultati delle analisi microbiologiche hanno rilevato una positività solo per il test di Wright. In tutti i 5 casi il titolo anticorpale è stato significativo (>1:200).

L'esordio della malattia è stato in tutti i casi acuto con febbre ( $38,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ) e sudorazione. Altri segni, sintomi e manifestazioni cliniche sono stati: cefalea (n=2), astenia (n=3), lombalgia (n=3), inappetenza (n=4), malessere (n=5), mioartralgie (n=3), perdita di peso (n=2), anemia (n=1), epatomegalia (n=5), splenomegalia (n=3), leucopenia (n=2), linfadenopatia (n=5), trombocitopenia (n=2), trombosi venosa profonda (n=1). Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi definitiva è stato di  $8,3 \pm 2,1$  giorni. Nella tabella 2 sono riassunti i segni, i sintomi e le manifestazioni cliniche della brucellosi umana riscontrati in ciascun soggetto.

Il trattamento è stato farmacologico con somministrazione di antibiotici, rifampicina e doxaciclina, per 6 settimane. Dopo i primi 8 giorni dal trattamento con antibiotici il quadro clinico si era normalizzato pur permanendo epato-splenomegalia e linfadenopatia.

La malattia è stata sempre notificata al centro epidemiologico provinciale, al Servizio Prevenzione Sicurezza Ambienti di Lavoro territorialmente competente e all'INAIL.

#### Caso N. 1

Operaio di 34 anni, addetto alla macellazione, con anzianità lavorativa di 8 anni. La brucellosi è stata diagnosticata a seguito di ricovero ospedaliero, avvenuto nel mese di Ottobre, per febbre ( $38,5^\circ\text{C}$ ) ondulante e persistente, associata ad abbondante sudorazione con caratteristico "odore di fieno"; artromioalgie, epato e splenomegalia, forte senso di astenia con progressivo dimagrimento.

Lo screening sierologico ha evidenziato un titolo 1/800. La ricerca degli anticorpi specifici anti-*Brucella Melitensis* di Classe IgM e IgG è stata positiva con titolo rispettivamente di 40 e 800. La persistenza del titolo si è mantenuta per un anno fino alla normalizzazione (valori <1:100).

#### Caso N. 2

Operaio di 29 anni, addetto alla macellazione, con anzianità lavorativa di 3 anni. La brucellosi è stata diagnosticata nel mese di Ottobre casualmente a seguito di ricovero ospedaliero per febbre ( $37,4^\circ\text{C}$ ) persistente, ondulante, associata ad aumento della sudorazione, forte cefalea, inappetenza, perdita di peso e malessere.

Tabella 2 - Segni, sintomi e manifestazioni cliniche della brucellosi umana riscontrati in ciascun soggetto

Table 2 - Signs, symptoms and clinical evidence of brucellosis observed in each subject

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Febbre	+	+	+	+	+
Sudorazione	++	+	+/-	+/-	+/-
Mio-artralgie	+	-	+	-	+
Perdita di peso	+	+	-	-	-
Astenia	+	-	+	+	-
Cefalea	-	++	+	-	-
Lombalgia	+	-	+	-	+
Inappetenza	+	+	-	+	+
Malessere	+	+	+	+	+
Anemia	+	-	-	-	-
Epatomegalia	+	+	+	+	+
Leucopenia	+	+	-	-	-
Linfadenopatia	+	+/-	+	+	+
Splenomegalia	+	+	+	-	-
Trombocitopenia	+	-	+/-	-	-
Trombosi venosa profonda	-	+	-	-	-

Abbondantemente presente=++; moderatamente presente=+; lievemente presente=+/-; assente=-

Abundantly=++; moderately present=+; lightly present=+/-; absent=-

Lo *screening* sierologico ha evidenziato un titolo 1/400. La ricerca degli anticorpi specifici anti-*Brucella Melitensis* di Classe IgM e IgG è stata positiva con titolo rispettivamente di 40 e 380. Il titolo si è normalizzato dopo circa 8 mesi. Il quadro clinico è stato complicato da trombosi venosa profonda, recidiva di malattia pregressa.

#### Caso N. 3

Operaio di 49 anni addetto da circa 5 anni alla macellazione. La sintomatologia è stata blanda con febbre (37,9°C), scarsa sudorazione, mio-artralgie, specie a livello lombare, e lieve epato-splenomegalia. I sintomi si sono manifestati nel mese di Novembre. Lo *screening* sierologico ha evidenziato un titolo 1/300. La ricerca degli anticorpi specifici anti-*Brucella Melitensis* di Classe IgM e IgG è stata positiva con titolo rispettivamente di 60 e 280. La persistenza del titolo si è mantenuta per 6 mesi.

#### Caso N. 4

Operaio di anni 30 di nazionalità tunisina, addetto alla macellazione da circa 2 anni. Ha manifestato febbre (38,2°C) associata a scarsa sudorazione, astenia, inappetenza, malessere. La sintomatologia ha fatto sospettare, sulla base dei precedenti episodi ad un'infezione da brucellosi. I sintomi si sono manifestati nel mese di Novembre. Lo *screening* sierologico ha svelato positività alla *Brucella*. La ricerca degli anticorpi specifici anti-*Brucella Melitensis* di Classe IgM e IgG ha rivelato un titolo di 1/320 con prevalenza inizialmente di anticorpi IgM (210) rispetto ad IgG (110) e successivamente prevalenza di questi ultimi. Il quadro sierologico si è normalizzato nell'arco di 6 mesi.

#### Caso N. 5

Veterinario di 43 anni, impiegato alla visita sanitaria degli animali presso quel mattatoio da circa 3 mesi. La manifestazione clinica di esordio, avvenuta nel mese di Novembre, è stata di febbre (37,8°C), scarsa sudorazione, mio-artralgia, specie a livello lombare, malessere e inappetenza. La diagnosi è stata posta solo a seguito della prolungata

persistenza dei sintomi. La sierodiagnosi di Wright è stata positiva con titolo di 1/210 con prevalenza di IgG. È stata effettuata terapia antibiotica; il titolo si è normalizzato in pochi mesi.

## DISCUSSIONE

Sono stati descritti 5 casi di brucellosi professionale riscontrati in un unico macello siciliano, mentre solo sei casi sono stati registrati nel quinquennio 1993-1998 su tutto il territorio nazionale (20).

Il numero di ammalati nella popolazione italiana supera quasi ogni anno il migliaio, si ha maggiore prevalenza nei maschi, nelle età inferiori a 34 anni (47% dei casi) (22) nelle regioni meridionali, Campania, Puglia, Calabria e Sicilia (20).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (28) stima che la reale incidenza di brucellosi nei paesi mediterranei è da 10 a 25 volte superiore. Le difficoltà nell'eseguire i test sierologici, specie nei malati che non vengono trattati in ambito ospedaliero (18, 20-22), possono spiegare le mancate notifiche. Stesse considerazioni possono essere avanzate per lo scarsissimo numero di casi di brucellosi professionale, nonostante sia stata registrata una elevata siero prevalenza nei macellai e nei veterinari (1, 15, 16). Va comunque ricordato che questa antropozoonosi rappresenta una problematica, che interessa il settore della macellazione delle carni, in tutti i paesi del mondo (9, 17, 26).

L'incidenza dei casi umani è correlata all'incidenza della brucellosi animale (2, 25) e l'eradicazione della brucellosi animale dovrebbe portare in futuro alla eradicazione della brucellosi umana. Per questo in Italia esiste, da oltre 10 anni, un piano (per i bovini e bufalini DM 651/94 e per gli ovi-caprini DM 453/92) che prevede l'identificazione degli animali infetti e la conseguente attuazione di misure di controllo sulla loro macellazione. Nonostante le Leggi la brucellosi, specie ovi-caprina, è ancora frequente nelle regioni meridionali dove si hanno difficoltà nell'effettuare controlli veterinari per la tipologia e le modalità di conduzione degli allevamenti che prevedono il pascolo vagante, la transumanza, l'allevamento promiscuo bovino ed ovi-caprino a cui si associano la presenza di flussi

commerciali clandestini, l'abigeato e il pascolo in aree contaminate da animali selvatici (2, 10, 17). Altri fattori che ostacolano l'eradicazione della malattia, specie nel meridione d'Italia, sono: i forti flussi importativi di animali vivi dalle altre regioni italiane e da alcuni Paesi dell'Unione europea, che nonostante siano destinati alla macellazione, vengono utilizzati anche per la riproduzione; il sistema di commercializzazione del bestiame vivo, troppo spesso rappresentato dai "classici mercati zootecnici rionali e/o territoriali"; gli interventi dei piani di risanamento spesso condotti a macchia di leopardo, senza un preciso criterio territoriale (8).

In Sicilia, in cui la quasi totalità degli animali da carne viene allevata allo stato brado o semibrado su terreni in affitto o occasionali, la brucellosi è ancora endemica: l'8% dei bovini e il 12% di ovi-caprini è ancora infetto (5, 20).

Dalla casistica non si è potuta chiarire l'esatta fonte del contagio, ma si può ipotizzare che atteggiamenti comportamentali poco attenti alle corrette procedure di igiene, abbiano potuto concorrere nel favorire la trasmissione.

Il Medico del Lavoro può aiutare a evidenziare quelle consuetudini, come il consumare di cibo o il fumare in locali dove è avvenuta la macellazione, come il continuare a indossare i dispositivi di protezione usati nel lavoro durante le pause, che possono poi portare al contagio.

Le brucelle, agenti biologici di classe 3 (ai sensi allegato XI D.lgs. 626/94), giustificano dunque l'attuazione di una specifica sorveglianza. Il Medico del Lavoro dovrebbe effettuare un periodico monitoraggio nei lavoratori, mediante il test di Wright, per conoscere lo stato immunitario dei lavoratori esposti e valutare eventuali siero conversioni. Dovrebbe partecipare ad un programma di informazione mirato a trasmettere nozioni sulla tipologia dell'agente infettante e sulle modalità di trasmissione durante il processo di lavorazione e dovrebbe essere coinvolto nella scelta dei dispositivi di protezione individuale e nei programmi di formazione per il loro uso poiché i dispositivi di protezione rappresentano gli unici mezzi a disposizione per prevenire l'infezione umana in caso di macellazione di animali infetti (27).

Vi è inoltre la possibilità di vaccinare sia l'uomo che gli animali. Tuttavia l'argomento è complesso e ancora in fase di studio dal momento che non mancano effetti collaterali nell'uomo e che non si hanno certezze sull'efficacia del vaccino negli animali (6, 7, 11, 14, 19). Per questo in Italia al momento la vaccinazione è vietata (Decisione del Consiglio della Comunità Europea 21-5-1991).

In sintesi la brucellosi umana rappresenta una malattia sottostimata che interessa i lavoratori coinvolti nella macellazione, specie degli ovi-caprini nelle aree dove la zoonosi è più radicata. L'istituzione di procedure preventive igieniche da adottare nei macelli e una adeguata sorveglianza sanitaria rappresentano il volano per evitare l'instaurarsi della malattia nei lavoratori non disgiunta da una adeguata formazione ed informazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. BARBUDDHE SB, KUMAR P, MALIKA SV, et al: Seropositivity for intracellular bacterial infections among abattoir associated personnels. *J Commun Dis* 2000; 32: 295-299
2. BELLISSIMA P, PARRINELLI N, BONFANTE S: Human and animal brucellosis in Caltagirone (CT) area: epidemiological features *Infez Med* 1998; 6: 156-159
3. BRINLEY MORGAN WJ, CORBEL MJ: *Brucella* infections in man and animals: contagious equine metritis. In Parker MT, Collier LH: *Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunology*. 8th ed. London (England): Edward Arnold, 1990: 547-570
4. CAPORALE V: Epidemiology and control of *Brucella melitensis* in Italy. In Verger M: *Brucella melitensis*. Bruxelles: Plommet (eds), 1985
5. CARACAPPA S: Livestock production and animal health in Sicily, Italy. *Parassitologia* 1999; 41: 17-23
6. CIESLAK TJ, CHRISTOPHER GW, KORTEPETER MG, et al: Immunization against potential biological warfare agents. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 843-850
7. CORBEL MJ: Vaccines against bacterial zoonoses. *J Med Microbiol* 1997; 46: 267-269
8. DECRETO REGIONE SICILIANA ASSESSORE AGRICOLTURA E FORESTE: Approvazione del piano regionale di settore per la zootecnia. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana*. Supplemento Ordinario 26 Gennaio 1998
9. DOBREAN V, OPRIS A, DARABAN S: An epidemiological and surveillance overview of brucellosis in Romania. *Vet Microbiol* 2002; 90: 157-163

10. GODFROID J: Brucellosis in wildlife. *Rev Sci Tech* 2002; 21: 277-286
11. HOOVER DL, CRAWFORD RM, VAN DE VERG LL, et al: Protection of mice against brucellosis by vaccination with *Brucella melitensis* WR201. *Infect Immun* 1999; 67: 5877-5884
12. ISPESL, ISTITUTO ZOOPROFILATTICO DEL TRIVENETO: *Definizione dei rischi di esposizione e misure di sicurezza e di tutela della salute nei settori allevamento, macellazione, trattamento, distribuzione delle carni*. Fogli di informazione ISPESL. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2000
13. IZADJOO MJ, BHATTACHARJEE AK, PARANAVITANA CM, et al: Oral vaccination with *Brucella melitensis* WR201 protects mice against intranasal challenge with virulent *Brucella melitensis* 16M. *Infect Immun* 2004; 72: 4031-4039
14. KO J, SPLITTER GA: Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clin Microb Rev* 2003; 16: 65-78
15. KUMAR P, SINGH DK, BARBUDDHE SB: Sero-prevalence of brucellosis among abattoir personnel of Delhi. *J Commun Dis* 1997; 29: 131-137
16. LANDAU Z, GREEN L: Chronic brucellosis in workers in a meat-packing plant. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 511-512
17. LITHG-PEREIRA PL, ROJO-VAZQUEZ FA, MAINAR-JAIME RC: Case-control study of risk factors for high within-flock small-ruminant brucellosis prevalence in a brucellosis low-prevalence area. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 201-210
18. LUNA SANCHEZ A, RODRIGUEZ DE CEPEDA A, SUAREZ MORANO T: Analysis of a disease outbreak of brucellosis in slaughterhouse workers. *Rev Esp Salud Publica* 1998; 72: 137-146
19. MORIYON I, GRILLO MJ, MONREAL D, et al: Rough vaccines in animal brucellosis: structural and genetic basis and present status. *Vet Res* 2004; 35: 1-38
20. PICCIOTTO D, VERSO MG, LACCA G, et al: The epidemiological trend of brucellosis in the provinces of Sicily. *Med Lav* 1999; 90: 786-790
21. RODRIGUEZ VALIN ME, POUSA ORTEGA A, PONS SANCHEZ C, et al: Brucellosis as occupational disease: study of an outbreak of air-born transmission at a slaughter house. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75: 159-169
22. SALMASO S, BELLA A, D'ANCONA F, et al: Epidemiologia della brucellosi in Italia. *Notiziario dell'ISS-Bollettino del Sistema Informatizzato Malattie Infettive* 2000; 13: 4-8
23. SAURET JM, VILISSOVA N: Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002; 5: 401-406
24. TASBAKAN MI, YAMAZHAN T, GOKENGIN D, et al: Brucellosis: a retrospective evaluation. *Trop Doct* 2003; 33: 151-153
25. THAKUR SD, KUMAR R, THAPLIYAL DC: Human brucellosis: review of an under-diagnosed animal transmitted disease. *J Commun Dis* 2002; 34: 287-301
26. THAKUR SD, THAPLIYAL DC: Seroprevalence of brucellosis in man. *J Commun Dis* 2002; 34: 106-109
27. WEBER DJ, RUTALA WA: Zoonotic infections. *Occup Med* 1999; 14: 247-284
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Brucellosis*. Fact sheet 173, 1997

# Occupation and lung cancer risk in Leningrad province, Russia

A. BACCARELLI\*, \*\*, MARIA TRETIAKOVA\*\*\*, S. GORBANEV\*\*\*\*, A. LOMTEV\*\*\*\*, IRINA KLIMKINA\*\*\*\*, V. TCHIBISSOV\*\*\*\*, OLGA AVERKINA\*\*\*\*, M. DOSEMECI\*

\* Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, USA

\*\* EPOCA Epidemiology Research Center, Department of Occupational Health "Clinica del Lavoro L. Devoto", Milano, Italy

\*\*\* Department of Pathology, University of Chicago, USA

\*\*\*\* Regional Center of Hygiene and Sanitation, St. Petersburg, Russia

\*\*\*\*\* Leningrad Oblast Pathological Bureau, Santiago-de-Cuba St, St. Petersburg, Russia

## KEY WORDS

Occupation; job title; epidemiology; case-control study; lung cancer; Russia; manufacturing industry

## SUMMARY

*To investigate the association between occupation and lung cancer risk in Leningrad Province, Russia, we identified 540 pathologically diagnosed lung cancer cases (474 males and 66 females) and 582 controls (453 males and 129 females) from the 1993-1998 autopsy records of the 88 state hospitals of the Province. Lifetime occupational histories were obtained from personal records coded according to the standard Russian occupational classification system. Lung cancer risk was increased in workers in the manufacturing industry, particularly in the food industry and wholesale/retail trade and in the miscellaneous manufacturing industry. An increased risk was also found in subjects employed in chemical and metal production for 10 years or more. When we considered the association between specific occupations and lung cancer, waste incineration operators and loaders exhibited an excess risk that increased with employment duration. The present study, which is the first to evaluate the risk of lung cancer by occupation in Russia, suggests the presence in Leningrad Province of exposure in the workplace to lung carcinogens that require further characterization to develop targeted and effective preventive measures.*

## RIASSUNTO

*«Occupazione e rischio di tumore del polmone nella Provincia di Leningrado (Russia)». Al fine di valutare l'associazione tra occupazione e rischio di tumore del polmone nella Provincia di Leningrado, abbiamo identificato 540 casi con diagnosi istologica di tumore del polmone (474 maschi e 66 femmine) e 582 controlli (453 maschi e 129 femmine) dai registri delle autopsie degli 88 ospedali statali della Provincia. Abbiamo utilizzato documenti personali basati sulla codifica delle occupazioni secondo il sistema standard russo di classificazione delle mansioni e categorie industriali per compilare, per ognuno dei soggetti, una storia lavorativa completa. Il rischio di cancro del polmone è risultato aumentato per i lavoratori della industria manifatturiera e, in particolare, nei settori dell'industria alimentare e della vendita, e nella categoria miscelanea delle industrie manifatturiere. Un rischio elevato è stato anche osservato per i soggetti che avevano lavorato nell'industria chimica e metallurgica per almeno 10 anni. Inoltre, sono emerse associazioni tra il rischio di tumore del polmone e alcune specifiche mansioni. La presente indagine, che è il primo studio caso-controllo a valutare il rischio di tumore del polmone dovuto all'occupazione in Russia, indica la presenza in specifici ambienti di lavoro di cancerogeni polmonari.*

Pervenuto il 23.7.2004 - Accettato il 20.1.2005

Corrispondenza: Mustafa Dosemeci, PhD Senior Investigator Occupational and Environmental Epidemiology Branch National Cancer Institute 6120 Executive Blvd, Bldg. EPS, Room 8002 Bethesda, MD 20892

Tel: +1 (301) 435-4715 - Fax: +1 (301) 402-1819 - E-Mail: Dosemeci@mail.nih.gov

## INTRODUCTION

Lung cancer is the neoplasm with the highest incidence and mortality in the world, accounting for 1.2 million cases and 1.1 million deaths per year according to the estimates of the International Agency for Research on Cancer (10). Although smoking is the principal risk factor for lung cancer, occupational exposure to carcinogens also has a significant effect on the occurrence of the neoplasm (2, 25).

Exposures in the workplace to several agents, including arsenic, asbestos, beryllium, cadmium, chloromethyl ethers, chromium, polycyclic aromatic hydrocarbons, radon and silica, are established risk factors for lung cancer (2, 4).

Leningrad Province, Russia, is a heavily industrialized area with a population of 1.5 million subjects and a high number of large factories in a variety of industries. The association between lung cancer and occupation in the area has never been investigated. We conducted an autopsy-based case-control study to evaluate the risk of lung cancer by occupation in this population.

## METHODS

### Study Subjects

In Leningrad Province, post-mortem examinations are performed on approximately 95% of the subjects who die in the 88 state hospitals of the area. The St. Petersburg central pathology laboratory performs all pathology diagnoses and records demographic information and pathological and clinical diagnoses, including causes of death, complications, concurrent diseases and cancer pathology.

We developed a novel approach to investigate the risk of lung cancer in this population. From the 1993-1998 autopsy records, we identified 540 pathologically diagnosed lung cancer cases (474 men and 66 women) and 582 controls (453 men and 129 women) selected from among deceased subjects with autopsy-based diagnosis including non-cancer and non-smoking related diseases.

Controls were frequency matched to the cases by gender, age (in 5-year groups), geographical area (17 regions) and year of death. Causes of death in the control subjects were: infectious diseases (1.4%), diabetes and other pancreatic disorders (0.9%), anemia and other blood diseases (1.0%), diseases of the nervous system (15.3%), ischemic heart disease (7.9%), diseases of pulmonary circulation (4.8%), diseases of the pericardium (2.2%), heart failure (33.0%), cerebrovascular disease (7.2%), other disorders of the circulatory system (0.5%), pneumonia and influenza (6.4%), other diseases of the lung and respiratory system (0.7%), diseases of the digestive system (9.6%), diseases of the genitor-urinary system (3.4%), symptoms involving the cardiovascular system (2.9%), injuries (0.3%), and other disorders and symptoms (2.4%). The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board of the National Cancer Institute.

### Occupational history and health-related data

In Russia, upon first employment each individual is issued a personal record book, commonly called "Green Book".

The workplace administration records in it detailed information, coded using the standard Russian occupational classification system, which includes the date of start and end of each job, industry and job title, factory name and department, as well as general data, such as demographics, education level and total number of jobs.

The Russian occupational classification system shares with other systems, such as the ISCO/ISIC, the characteristic of having higher specificity as the number of digits increases. For instance, occupational categories are indicated through codes consisting of 9+5 digits. The first nine digits identify the main occupational category, while the last five indicate the specific occupation.

When a worker changes jobs, the Green Book is transferred to the new employer and updated. We used the Green Books of the study subjects to compile detailed lifetime job histories. We retrieved the Green Books of all the study subjects either from family members of the deceased indi-

viduals (for 90% of the subjects, approximately), or from the archives of the hospital where the subjects had died (approximately 10%). Subjects were then assigned to industry and job categories on a ever/never basis. For some of the industries or occupations, we created exposure categories for the analyses by grouping related occupational codes. We obtained health-related data, including information on smoking, from local health services and hygiene centers, which routinely use standardized protocols to record them. Among data available at local health services and hygiene centers, we abstracted information on smoking, alcohol consumption, education level, marital status, leisure-time physical activity, and work-commuting physical activity.

### Statistical analysis

We calculated Odds Ratios (ORs), 95% Confidence Intervals (CIs) using unconditional multiple logistic regression adjusting for age, gender and smoking. We performed analyses by duration of employment for jobs or industries with more than 10 cases. We categorized employment duration in three categories (never, <10 years and  $\geq 10$  years). We carried out alternative analyses lagged by 10 years, and did not find any major changes in the results.

Therefore, we reported results with no lag-time in the manuscript. When analyses were repeated after excluding from the reference categories occupations or industries considered at high risk for lung cancer (2, 25), results did not change more than marginally. Jobs and industries considered a priori at high risk for lung cancer included a substantial proportion of subjects. Jobs at high risk (welders, foundry workers, miners, metal workers, drivers, chemical workers) had been held by 44.8% of cases and 39.4% of controls. As far as industries are concerned, 49.8% of cases and 52.9% of controls had worked in high-risk industries (construction industry, transport, petroleum, gas, coal, and peat industries, chemical industry and metal production).

The analyses reported throughout the paper are based on all the study subjects.

## RESULTS

### Characteristics of subjects

Median age at death in lung cancer cases was 63 years (range: 33-86 years) for male and 68 years (range: 22-84 years) for female subjects. Thirty-seven percent of the male cases and 59% of the female cases were older than 65 years of age (table 1). On average, lung cancer cases had held 4.3 jobs in their lifetime; controls had held 4.1 jobs. Male subjects showed a high prevalence of smoking; 43% of the controls were light smokers (< one pack/day) and 37% heavy smokers (one pack of cigarettes a day or more) (table 1). Among the male cases, 42% and 55% of the subjects were light and heavy smokers, respectively. The OR for lung cancer, adjusted for age and region of residence, was 7.3 (95% CI 3.9-13.6) for light and 11.4 (95% CI 6.1-21.2) for heavy male smokers. The proportion of smokers was lower in the female population (18% light and 4% heavy smokers in controls; 17% light and 11% heavy smokers in cases). In females, the OR for lung cancer, based on a relatively small number of subjects, was 0.9 (95% CI 0.4-2.0) for light smokers and 3.1 (95% CI 0.9-11.2) for heavy smokers.

### Risk of lung cancer by industry (table 2)

Subjects in the manufacturing industry had an increased risk of lung cancer (OR=1.5, 95% CI 1.2-1.9, adjusted for age, gender and smoking) compared to the other study subjects. Overall, the risk did not vary with employment duration (OR=1.6, 95% CI 1.1-2.3 and OR=1.5, 95% CI=1.1-1.9 for duration <10 years and  $\geq 10$  years, respectively). Within the manufacturing industry, we observed the highest risk of lung cancer in the food industry and wholesale/retail (OR=1.7, 95% CI 1.2-2.4) and in the miscellaneous manufacturing industry (OR=1.4, 95% CI 1.0-1.8). An excess risk was found in subjects employed in chemical and metal production for 10 years or more (OR=1.7; 95% CI=1.0-2.8).

When only female workers were considered, we observed a similar excess risk for subjects in the



Table 1 - Characteristics of the study subjects

	All subjects		Males		Females	
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	Cases (n=474)	Controls (n=453)	Cases (n=66)	Controls (n=129)
Age, years						
21-45	39	34	35	29	4	5
46-55	68	70	60	59	8	11
56-65	218	225	203	189	15	36
66-86	215	253	176	176	39	77
Smoking						
Never	61	190	13	90	48	100
<1 pack/day	208	217	197	194	11	23
≥1 pack/day	268	171	261	166	7	5
Industry <sup>a</sup>						
Agriculture and fishing	181	184	169	146	12	38
Construction	151	145	143	126	8	19
Transport	122	114	116	94	6	20
Manufacturing	349	331	307	260	42	71
Services	234	288	199	210	35	78
Ministry of Defense	369	355	358	342	11	13

<sup>a</sup> Subjects were assigned to industry categories on a ever/never basis. Subjects may have worked in one or more industry categories during their lifetime

Table 2 - Risk of lung cancer by industry

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>							
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years			
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>
Agriculture and fishing	181	184	1.0	0.7-1.2	70	63	1.0	0.7-1.5	111	121	0.9	0.7-1.2
Construction	151	145	1.0	0.8-1.3	65	60	1.2	0.8-1.8	86	85	0.9	0.6-1.3
Transport	122	114	1.1	0.8-1.5	58	50	1.2	0.8-1.8	64	64	1.1	0.7-1.6
Manufacturing	349	331	1.5	1.2-1.9	86	77	1.6	1.1-2.3	263	254	1.5	1.1-1.9
Food industry and wholesale/retail	90	74	1.7	1.2-2.4	54	31	2.1	1.3-3.5	36	43	1.3	0.8-2.2
Petroleum, gas, coal and peat	65	57	1.3	0.9-1.9	25	17	1.8	0.9-3.5	40	40	1.1	0.7-1.7
Chemical and metal production	61	46	1.4	0.9-2.2	22	19	1.1	0.6-2.2	39	27	1.7	1.0-2.8
Electronics	7	9	0.7	0.2-1.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Wood and paper	75	72	1.2	0.8-1.7	38	28	1.5	0.9-2.6	37	44	0.9	0.6-1.5
Printing	2	2	1.2	0.2-9.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Miscellaneous	179	166	1.4	1.0-1.8	66	52	1.6	1.1-2.5	113	114	1.2	0.9-1.7
Services	234	288	0.8	0.6-1.1	148	140	1.0	0.8-1.4	86	148	0.6	0.4-0.9
Ministry of Defense	369	355	1.0	0.7-1.3	299	292	0.9	0.7-1.3	70	63	1.1	0.7-1.8

<sup>a</sup> Study subjects were assigned to industry categories on a ever/never basis. Subjects may have worked in one or more industry categories during their lifetime

<sup>b</sup> The analysis by duration of employment was performed for industry categories including 10 or more lung cancer cases

<sup>c</sup> Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) adjusted for age, gender and smoking in multiple logistic regression models

manufacturing industry (42 cases, 71 controls; OR=1.4, 95% CI 0.7-2.5). However, no increased risk was found in the food industry and wholesale/retail (22 cases, 37 controls; OR=1.0, 95% CI 0.5-2.1). Increased risks were present in the petroleum, gas, coal, and peat industries (6 cases, 5 controls; OR=2.7, 95% CI 0.8-9.5), chemical industry and metal production (6 cases, 5 controls; OR=2.2, 95% CI 0.6-7.8); and miscellaneous manufacturing industry (18 cases, 27 controls; OR=1.5, 95% CI 0.7-3.1).

### Risk of lung cancer by occupation (table 3)

Among waste incineration operators, we found an elevated risk of lung cancer (OR=2.2, 95% CI 1.1-4.3), that increased with employment duration (OR=1.4, 95% CI 0.6-3.2 and OR=4.2, 95% CI 1.4-12.8 for duration <10 years and ≥10 years, respectively). Loaders also exhibited an excess risk (OR=2.0, 95% CI 1.2-3.1). Loaders with less than 10 years of employment had an OR for lung cancer equal to 1.9 (95% CI 1.1-3.3), while workers with

Table 3 - Risk of lung cancer by occupation

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>							
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years			
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>
<b>Machine workers</b>												
Furnace operators	58	40	1.4	0.9-2.1	39	31	1.2	0.7-2.0	19	9	1.9	0.8-4.3
Welders	26	23	1.0	0.6-1.9	8	7	1.0	0.3-2.8	18	16	1.1	0.5-2.2
Foundry workers	15	17	0.8	0.4-1.7	12	7	1.8	0.7-4.8	3	10	0.3	0.1-1.0
Metal workers	74	66	1.1	0.7-1.5	37	29	1.2	0.7-1.9	37	37	1.0	0.6-1.6
Loaders	59	33	2.0	1.2-3.1	39	22	1.9	1.1-3.3	20	11	2.1	1.0-4.7
Lathe operators	21	32	0.7	0.4-1.2	12	16	0.9	0.4-1.9	9	16	0.5	0.2-1.3
Repairmen	50	35	1.3	0.8-2.1	23	13	1.7	0.8-3.5	27	22	1.1	0.6-2.0
Drillers <sup>d</sup>	8	3	2.1	0.5-7.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Cutters (wood)	15	11	1.2	0.5-2.6	9	6	1.2	0.4-3.5	6	5	1.1	0.3-3.7
Cutters (other)	6	6	1.1	0.3-3.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Packers	7	7	1.1	0.4-3.5	-	-	-	-	-	-	-	-
Millers	12	9	1.4	0.6-3.5	4	5	0.9	0.2-3.4	8	4	2.0	0.6-7.2
Toolmakers <sup>d</sup>	3	1	2.9	0.3-29.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Shoemakers	4	6	0.5	0.1-2.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Textile workers <sup>e</sup>	6	5	2.7	0.8-9.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Machine operators, non-elsewhere classified	54	47	1.4	0.9-2.1	28	20	1.6	0.9-3.0	26	27	1.2	0.7-2.1
<b>Administrative and professional workers</b>												
Office workers/supervisors	100	146	0.9	0.7-1.3	33	62	0.7	0.4-1.2	67	84	1.1	0.8-1.6
Professional workers	11	13	1.0	0.4-2.5	2	2	1.8	0.2-14.6	9	11	0.9	0.4-2.4
Teachers	12	19	1.2	0.5-2.6	3	4	0.9	0.2-4.5	9	15	1.3	0.5-3.2
Salespersons	12	14	1.0	0.4-2.6	3	8	0.3	0.1-1.3	9	6	2.7	0.8-9.2
Security/protection workers	57	50	1.2	0.8-1.8	45	39	1.2	0.8-2.0	12	11	1.0	0.4-2.5
Health care workers	9	25	0.6	0.2-1.3	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Agricultural workers</b>												
Agricultural workers	43	54	0.9	0.6-1.4	22	30	0.7	0.4-1.3	21	24	1.1	0.6-2.2
Forestry workers	6	4	1.9	0.5-7.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Lumber workers	6	6	0.9	0.3-3.0	-	-	-	-	-	-	-	-

(continued table 3)

Table 3 - continued

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>							
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years			
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>
<b>Technical and chemical workers</b>												
Engineers/technicians	26	42	0.8	0.4-1.3	9	10	1.5	0.6-4.1	17	32	0.6	0.3-1.1
Mechanic workers	53	45	1.2	0.8-1.9	27	25	1.2	0.7-2.1	26	20	1.3	0.7-2.5
Electrical-mechanics	15	10	1.6	0.7-3.8	5	1	5.4	0.6-51.8	10	9	1.2	0.5-3.1
Electricians	31	38	0.9	0.5-1.5	12	15	0.9	0.4-2.1	19	23	0.8	0.4-1.6
Waste incineration operators	32	13	2.2	1.1-4.3	14	9	1.4	0.6-3.2	18	4	4.2	1.4-12.8
Chemical workers	14	15	0.9	0.4-2.0	8	7	1.0	0.3-2.8	6	8	0.9	0.3-2.7
<b>Construction and excavation workers</b>												
Masons	16	9	1.7	0.7-4.0	10	4	2.7	0.8-9.1	6	5	1.0	0.3-3.4
Carpenters <sup>d</sup>	47	48	0.8	0.5-1.3	17	27	0.6	0.3-1.1	30	21	1.2	0.6-2.1
Painters	10	20	0.6	0.3-1.4	6	13	0.5	0.2-1.5	4	7	0.8	0.2-3.0
Bulldozer/crane operators	16	14	1.1	0.5-2.3	7	6	1.1	0.4-3.6	9	8	1.0	0.4-2.7
Other construction workers	28	25	1.0	0.5-1.7	19	14	1.3	0.6-2.6	9	11	0.6	0.3-1.5
Miners <sup>d</sup>	22	24	0.8	0.4-1.5	5	9	0.5	0.2-1.6	17	15	1.0	0.5-2.0
<b>Transportation workers</b>												
Drivers	134	125	1.0	0.7-1.3	35	25	1.2	0.7-2.1	99	100	0.9	0.7-2.1
Railroad workers	13	18	0.9	0.4-1.9	8	8	1.4	0.5-4.0	5	10	0.6	0.2-1.7
Sailors	13	11	1.1	0.5-2.6	5	9	0.5	0.2-1.5	8	2	4.5	0.9-22.8
Distribution workers	7	13	0.8	0.3-2.1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Services</b>												
Laundry workers	13	12	1.4	0.6-3.2	8	7	1.4	0.5-4.1	5	5	1.3	0.4-5.0
Kitchen workers	7	14	0.5	0.2-1.5	-	-	-	-	-	-	-	-
Waitresses <sup>e</sup>	6	1	11.1	1.3-97.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Service workers, not-elsewhere classified	11	15	1.1	0.5-2.5	10	9	1.5	0.6-4.0	1	6	0.3	0.1-2.7
<b>Support workers</b>												
Warehouse worker	7	16	0.7	0.3-1.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Other support workers	10	9	1.1	0.4-2.8	7	6	1.0	0.3-2.9	3	3	1.5	0.3-8.3
Others												
Workers, not-elsewhere classified	85	76	1.2	0.8-1.7	63	46	1.4	0.9-2.2	22	30	0.8	0.5-1.5
Military persons	325	328	0.8	0.6-1.0	292	291	0.8	0.6-1.0	33	37	0.8	0.5-1.44
Pensioners	22	46	0.5	0.3-1.0	12	21	0.6	0.3-1.3	10	25	0.5	0.2-1.1
Students	63	91	0.9	0.6-1.3	63	91	0.9	0.6-1.3	0	0	-	-
Disabled	14	27	0.5	0.2-0.9	7	13	0.5	0.2-1.4	7	14	0.4	0.2-1.1
Housewives <sup>e</sup>	3	6	1.1	0.3-4.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Prisoners	24	20	1.0	0.5-2.0	16	13	1.2	0.5-2.6	8	7	0.8	0.3-2.4

<sup>a</sup> Study subjects were assigned to job categories on a ever/never basis. Subjects may have worked in one or more job categories during their lifetime

<sup>b</sup> The analysis by duration of employment was performed for job categories including 10 or more lung cancer cases

<sup>c</sup> Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) adjusted for age, gender and smoking in multiple logistic regression models

<sup>d</sup> The category included male subjects only. The OR and 95% CI reported are specific to males

<sup>e</sup> The category included female subjects only. The OR and 95% CI reported are specific to females

employment duration of 10 years or more had an OR equal to 2.1 (95% CI 1.0-4.7). Waitresses showed increased risk (OR=11.1, 95% CI 1.3-97.8), but the analysis was based on six cases and one control only. When only female workers were considered, the excess risk for loaders was even more pronounced, although based on few observations (5 cases, 2 controls; OR=6.3, 95% CI 1.2-

34.8). No other associations between occupation and lung cancer risk were found among women.

#### Risk of lung cancer for selected occupations by industry (table 4)

We analyzed lung cancer risk by industrial branch for selected occupations that may entail different

Table 4 - Risk of lung cancer for selected occupations by industry

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>								
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years				
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	
<b>Loaders</b>													
<i>All industries</i>	59	33	2.0	1.2-3.1	39	22	1.9	1.1-3.3	20	11	2.1	1.0-4.7	
Construction industry	7	2	4.3	0.8-22.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transport <sup>d</sup>	6	4	1.4	0.4-5.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Food industry and wholesale/retail	21	12	1.7	0.8-3.5	16	8	1.7	0.7-4.1	5	4	1.5	0.4-6.3	
Chemical industry and metal production	7	1	6.8	0.8-57.6	-	-	-	-	-	-	-	-	
Wood and paper industry <sup>d</sup>	9	3	3.0	0.7-12.0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Miscellaneous manufacturing industry <sup>d</sup>	6	5	1.8	0.4-7.4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Any other industry <sup>e</sup>	8	8	1.0	0.4-2.8	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Repairmen</b>													
<i>All industries</i>	50	35	1.3	0.8-2.1	23	13	1.7	0.8-3.5	27	22	1.1	0.6-2.0	
Construction industry <sup>d</sup>	7	4	1.4	0.4-4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transport <sup>d</sup>	6	8	0.7	0.2-2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chemical industry and metal production	11	7	1.4	0.5-3.7	5	4	1.3	0.3-5.3	6	3	1.4	0.3-5.8	
Miscellaneous manufacturing industry <sup>d</sup>	16	9	1.7	0.7-4.2	7	3	2.3	0.6-9.4	9	6	1.4	0.5-4.3	
Any other industry <sup>e</sup>	21	14	1.3	0.6-2.5	12	5	1.9	0.7-5.6	9	9	0.9	0.3-2.2	
<b>Office workers/Supervisors</b>													
<i>All industries</i>	100	146	0.9	0.7-1.3	33	62	0.7	0.4-1.2	67	84	1.1	0.8-1.6	
Agriculture and fishing	15	20	1.1	0.5-2.3	5	9	0.8	0.2-2.5	10	11	1.4	0.5-3.5	
Construction industry	13	10	1.8	0.8-4.5	4	5	1.1	0.3-4.4	9	5	2.6	0.8-8.6	
Transportation	7	11	0.8	0.3-2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	
Food industry and wholesale/retail	10	22	0.8	0.4-1.9	8	10	1.6	0.6-4.5	2	12	0.3	0.1-1.4	
Petroleum, gas, coal and peat industry	8	4	3.6	1.0-12.6	-	-	-	-	-	-	-	-	
Wood and paper industry	9	9	1.5	0.6-4.1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Miscellaneous manufacturing industry	26	33	1.1	0.6-2.0	13	15	1.3	0.6-2.8	13	18	1.0	0.5-2.1	
Services	28	48	0.7	0.4-1.1	18	30	0.7	0.4-1.3	10	18	0.8	0.3-1.6	
Ministry of defense	11	7	2.5	0.9-6.9	6	5	1.9	0.5-7.0	5	2	3.8	0.5-7.0	
Any other industry <sup>e</sup>	4	12	0.5	0.2-1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	

(continued table 4)

Table 4 - continued

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>								
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years				
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	
Security/protection workers													
<i>All industries</i>	57	50	1.2	0.8-1.8	45	39	1.2	0.8-2.0	12	11	1.0	0.4-2.5	
Agriculture and fishing	11	3	2.5	0.7-9.0	10	3	2.3	0.6-8.4	1	0	-	-	
Construction industry	11	4	3.1	0.9-10.4	10	3	3.6	0.9-13.8	1	1	1.6	0.1-28.5	
Food industry and wholesale/retail	6	4	1.4	0.4-5.4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Miscellaneous manufacturing industry	7	8	1.1	0.4-3.2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Services	15	13	1.2	0.5-2.5	11	10	1.1	0.4-2.8	4	3	1.3	0.3-6.0	
Any other industry <sup>e</sup>	12	20	0.6	0.3-1.4	7	16	0.5	0.2-1.2	5	4	1.2	0.3-4.7	
Engineers/technicians													
<i>All industries</i>	26	42	0.8	0.4-1.3	9	10	1.5	0.6-4.1	17	32	0.6	0.3-1.1	
Miscellaneous manufacturing industry	8	15	0.7	0.3-1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ministry of defense	6	7	1.0	0.3-3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Any other industry <sup>e</sup>	14	28	0.6	0.3-1.2	5	13	0.6	0.2-1.7	9	15	0.7	0.3-1.6	
Machine operators, not-elsewhere classified													
<i>All industries</i>	54	47	1.4	0.9-2.1	28	20	1.6	0.9-3.0	26	27	1.2	0.7-2.1	
Construction industry <sup>d</sup>	9	7	1.3	0.5-3.7	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transport	7	7	1.2	0.4-3.6	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chemical industry and metal production	8	2	6.5	1.3-32.9	-	-	-	-	-	-	-	-	
Miscellaneous manufacturing industry	13	13	1.3	0.6-2.9	5	6	1.0	0.3-3.7	8	7	1.5	0.5-4.2	
Services	7	6	1.1	0.4-3.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Any other industry <sup>e</sup>	16	15	1.2	0.6-2.5	9	5	2.2	0.7-7.2	7	10	0.7	0.3-2.0	
Workers, not-elsewhere classified													
<i>All industries</i>	85	76	1.2	0.8-1.7	63	46	1.4	0.9-2.2	22	30	0.8	0.5-1.5	
Agriculture and fishing	28	31	0.9	0.5-1.5	19	18	0.9	0.5-1.9	9	13	0.7	0.3-1.8	
Construction industry	10	14	0.9	0.4-2.1	7	10	0.9	0.3-2.5	3	4	0.9	0.2-4.3	
Transport	7	6	0.9	0.3-3.0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Food industry and wholesale/retail	6	5	2.1	0.6-7.3	-	-	-	-	-	-	-	-	
Wood and paper industry	14	2	9.3	2.0-42.8	10	1	14.1	1.7-114.7	4	1	4.7	0.5-45.5	
Miscellaneous manufacturing industry	8	3	2.6	0.6-10.2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Services	9	9	0.8	0.3-2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Any other industry <sup>e</sup>	11	9	1.1	0.5-2.9	9	2	3.8	0.8-18.4	2	7	0.3	0.1-1.5	

<sup>a</sup> Study subjects were assigned to job and industry categories on a ever/never basis. Subjects may have worked in one or more categories during their lifetime

<sup>b</sup> The analysis by duration of employment was performed for categories including 10 or more lung cancer cases

<sup>c</sup> Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) adjusted for age, gender and smoking in multiple logistic regression models

<sup>d</sup> The category included male subjects only. The OR and 95% CI reported are specific to males

<sup>e</sup> Industries with five or fewer lung cancer cases

exposures in distinct industries. Among loaders, the highest relative odds of lung cancer were observed for workers in the chemical and metal production industries (OR=6.8, 95% CI 0.8-57.6), construction (OR=4.3, 95% CI 0.8-22.5), and wood and paper industries (OR=3.0, 95% CI 0.7-12.0). Office workers and supervisors in the petroleum, gas, coal and peat industries showed an increased risk (OR=3.6, 95% CI 1.0-12.6). Among security and protection workers, the highest risk was found in the construction industry (OR=3.1, 95% CI 0.9-10.4) and in agriculture and fishing (OR=2.5, 95% CI 0.7-9.0). Not-elsewhere classified machine operators in chemical and metal production (OR=6.5, 95% CI 1.3-32.9) and not-elsewhere classified workers in the wood and paper industry (OR=9.3, 95% CI 2.0-42.8) also exhibited elevated risk.

### Risk of lung cancer for selected industries by occupation (table 5)

We evaluated the risk of lung cancer by occupation within the industries that showed increased lung cancer risk (i.e., food industry and wholesale/retail trade, chemical industry and metal production, and miscellaneous manufacturing industry). In addition, we also included in this analysis the petroleum, gas and coal industries, which we considered of interest for their potential association with carcinogen exposure.

Among the subjects in the food industry and wholesale/retail trade, furnace operators (OR=3.0, 95% CI 0.7-12.1), not-elsewhere classified workers (OR=2.1, 95% CI 0.6-7.3) and loaders (OR=1.7, 95% CI 0.8-3.5) showed the highest risk. In the

Table 5 - Risk of lung cancer for selected industry by occupation

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>							
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years			
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>
<b>Food industry and wholesale/retail</b>												
<i>All occupations</i>	90	74	1.7	1.2-2.4	54	31	2.1	1.3-3.5	36	43	1.3	0.8-2.2
Furnace operators	8	3	3.0	0.7-12.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Loaders	21	12	1.7	0.8-3.5	16	5	1.7	0.7-4.1	5	4	1.5	0.4-6.3
Office workers/supervisors	10	22	0.8	0.4-1.9	8	10	1.6	0.6-4.5	2	12	0.3	0.1-1.4
Salespersons	12	14	1.0	0.4-2.6	3	8	0.3	0.1-1.3	9	6	2.7	0.8-9.2
Security/protection workers	6	4	1.4	0.5-5.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Workers, not-elsewhere classified	6	5	2.1	0.6-7.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Any other occupation <sup>d</sup>	43	38	1.4	0.8-2.2	29	15	2.1	1.1-4.1	14	23	0.8	0.4-1.7
<b>Miscellaneous manufacturing industry</b>												
<i>All occupations</i>	179	166	1.4	1.0-1.8	66	52	1.6	1.1-2.5	113	114	1.2	0.9-1.7
Furnace operators <sup>e</sup>	8	5	1.6	0.5-5.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Welders <sup>e</sup>	13	11	1.2	0.5-2.9	7	4	1.8	0.5-6.9	6	7	0.9	0.3-2.8
Foundry workers	8	6	1.3	0.4-4.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Metal workers	27	19	1.5	0.8-2.9	17	10	1.7	0.7-3.8	10	9	1.4	0.5-3.7
Loaders <sup>e</sup>	6	5	1.8	0.4-7.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Lathe Operators	11	20	0.6	0.3-1.3	7	12	0.7	0.3-1.9	4	8	0.5	0.1-1.8
Repairmen <sup>e</sup>	16	9	1.7	0.7-4.2	7	3	2.4	0.6-10.4	9	6	1.4	0.5-4.3
Millers <sup>e</sup>	8	4	2.2	0.6-8.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Machine operators, non-elsewhere classified	13	13	1.3	0.6-2.9	5	6	1.0	0.3-3.7	8	7	1.5	0.5-4.2

(table 5 continued)

Table 5 - continued

Industry	Ever employed <sup>a</sup>				Duration of employment <sup>b</sup>							
	Cases (n=540)	Controls (n=582)	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	<10 years				≥10 years			
					Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>	Cases	Controls	OR <sup>c</sup>	95% CI <sup>c</sup>
Office workers/supervisors	26	33	1.1	0.6-2.0	13	15	1.3	0.6-2.8	13	18	1.0	0.5-2.1
Security/protection workers	7	8	1.1	0.4-3.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Engineers/technicians	8	15	0.7	0.3-1.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Mechanic workers <sup>e</sup>	15	6	2.6	0.9-7.0	11	5	2.3	0.7-6.9	4	1	4.0	0.4-37.2
Electricians <sup>e</sup>	10	13	1.1	0.4-2.6	5	7	1.1	0.3-3.7	5	6	1.1	0.3-3.9
Waste incineration operators <sup>e</sup>	7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carpenters <sup>e</sup>	6	5	1.2	0.3-4.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Drivers	20	14	1.5	0.7-3.1	6	7	0.9	0.3-2.8	14	7	2.1	0.8-5.6
Workers, not-elsewhere classified	8	3	2.6	0.6-10.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Any other occupation <sup>d</sup>	46	41	1.4	0.9-2.2	24	20	1.5	0.8-2.9	22	21	1.2	0.8-2.9
Petroleum, gas, coal and peat industry												
All occupations	65	57	1.3	0.9-1.9	25	17	1.8	0.9-3.5	40	40	1.1	0.7-1.7
Metal workers <sup>e</sup>	6	5	1.4	0.4-5.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Office workers/supervisors	8	4	3.6	1.0-12.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Electricians	9	8	1.3	0.5-3.5	-	-	-	-	-	-	-	-
Miners <sup>e</sup>	13	13	0.9	0.4-2.0	2	5	0.4	0.1-2.4	11	8	1.1	0.4-2.8
Drivers <sup>e</sup>	7	5	1.1	0.3-3.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Any other occupation <sup>d</sup>	31	33	1.0	0.6-1.7	13	10	1.2	0.5-2.8	18	23	0.9	0.5-1.8
Chemical Industry and metal production												
All occupations	61	46	1.4	0.9-2.2	22	19	1.1	0.6-2.2	39	27	1.7	1.0-2.8
Metal workers <sup>e</sup>	6	2	2.9	0.5-16.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Loaders	7	1	6.8	0.8-57.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Repairmen	11	7	1.4	0.5-3.7	5	4	1.3	0.3-5.3	6	3	1.4	0.3-5.8
Machine operators, not-elsewhere classified	8	2	6.5	1.3-32.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Drivers <sup>e</sup>	7	7	1.2	0.4-3.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Any other occupation <sup>d</sup>	37	36	1.1	0.7-1.8	17	17	0.9	0.5-1.9	20	19	1.2	0.6-2.4

<sup>a</sup> Study subjects were assigned to job and industry categories on a ever/never basis. Subjects may have worked in one or more categories during their lifetime

<sup>b</sup> The analysis by duration of employment was performed for categories including 10 or more lung cancer cases

<sup>c</sup> Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) adjusted for age, gender and smoking in multiple logistic regression models

<sup>d</sup> Occupations with five or fewer lung cancer cases

<sup>e</sup> The category included male subjects only. The OR and 95% CI reported are specific to males

miscellaneous manufacturing industry, the highest ORs were observed for mechanical workers (OR=2.6; 95% CI 0.9-7.0), non-elsewhere classified workers (OR=2.6, 95% CI 0.6-10.2) and millers (OR=2.2, 95% CI 0.6-8.3). In the petroleum, gas, coal and peat industries, working as office

workers or supervisors was associated with lung cancer (OR=3.6, 95% CI 1.0-12.6). In the chemical and metal production industries, we found the highest risk in not-elsewhere classified machine operators (OR=6.5, 95% CI 1.3-32.9) and loaders (OR=6.8, 95% CI 0.8-57.6).

## DISCUSSION

In the present study conducted in Leningrad Province, we found an excess risk of lung cancer for workers in the manufacturing industry and, in particular, in the food industry and wholesale/retail trade and in the miscellaneous manufacturing industry. In addition, specific occupations, such as waste incineration operators, loaders and waitresses, were at increased risk.

An excess risk of lung cancer within the manufacturing industry has been reported in several case-control studies conducted in different countries (5, 9, 16, 18, 24, 33-36). An association with lung cancer has been described for occupations included in the food industry and wholesale/retail trade, such as meat workers (3, 7, 12, 20), cooks (26) and bakers (8, 32). In our study, among the subjects in the food industry and wholesale/retail trade, furnace operators, loaders and not-elsewhere classified workers had the highest risk. Consistent with our results, Jahn et al (16) previously reported an excess risk for women in the food and tobacco industry and Williams et al (33) found an increased risk for wholesale workers, but other case-control studies did not observe any association with lung cancer for workers in the food industry and/or wholesale/retail trade (6, 9, 18, 24).

The elevated risk exhibited by waste incineration operators in our study may be related to exposure to multiple lung carcinogens possibly associated with waste management, including heavy metals, PAHs, asbestos and organo-chlorine compounds (1, 23). In agreement with our findings, Gustavsson (13) reported an excess of deaths from lung cancer in workers employed at a municipal waste incinerator. However, other investigators found mortality rates in sewage (11) and waste incinerator (29) workers comparable to the general population.

A moderate excess risk for lung cancer in waitresses/waiters has been previously described (16, 21). In our study, we found considerably high relative odds for waitresses, based on a small number of observations. Exposure to passive smoking, as well as residual confounding by active smoking, may have contributed to this finding. In addition, most waitresses in our study had had multiple jobs

during their lifetimes and were also employed in occupations with potential exposure to lung carcinogens, such as kitchen workers, drivers, assemblers and foundry workers.

We found an increased risk in loaders and not-elsewhere classified machine operators, which was particularly elevated for workers in the chemical industry and metal production and may be related to exposures specific to the industry rather than to the occupation.

In our study we did not find an increased risk for some occupational categories that were associated with lung cancer in other investigations. Workers employed in foundries may exhibit a higher occurrence of lung cancer, as a result of exposure to several agents, including arsenic, chromium, ferric oxide dust, PAHs and silica (25). We observed a moderate, non-significant excess risk in furnace operators and no increased risk in foundry workers. Welders, contrary to other reports (9, 19, 22, 28, 31), were not at a higher risk in our study. In addition, we did not observe any increase in lung cancer among miners (25). Most of the subjects included in the present study had held jobs in coal mines (46.4%). A lower proportion of jobs involved extracting building materials (26.8%). A few jobs were in peat mines (5.4%). Also, no excess risk was found in our study among drivers, who have been considered an at-risk category (2, 14, 15, 17).

The strengths and limitations of our study, some inherent to the case-control design, should be considered in interpreting the results. The present autopsy-based case-control study included lung cancer cases and non-lung cancer controls who had died in the hospitals of Leningrad Province. All cases had a pathological diagnosis of lung cancer. A limitation of the study is the lack of information on histological type of lung cancer. This limits our ability to identify histology-specific lung cancer risk. We are in the process of obtaining histological information on lung cancer to overcome this limitation.

The presence in the area of systematic, standardized and continuous recording of work-related data allowed us to compile lifetime occupational histories for all the study subjects. While recall bias is always a concern in retrospective case-control studies, the use of objective sources of information to



retrieve work histories of the study subjects is likely to have improved the reliability of our results. Differences in smoking habits were taken into account in the analysis by using data from personal records obtained from local health services and hygiene centers. Gender-specific proportions of smokers among control subjects in our study were comparable to the reported prevalence of tobacco use in the Russian Federation (27, 30). Although based on a limited number of cases, we found a relatively low proportion of smokers among female subjects with lung cancer, which, at least in part, may reflect lower smoking rates among females in Russia relative to other countries (27, 30). Although smoking data in our study had been recorded before the study and were, thus, not affected by recall bias, we cannot exclude that misclassification may have occurred. Because smoking was not considered proper for women in Russia, tobacco use may have been underreported by female subjects.

The case-control design allowed us to evaluate the association between lung cancer and multiple industries or job titles, but the analysis was limited for some of these categories by the small number of observations, particularly in the duration-based analysis, and for combinations of industries and branches (table 4 and 5). We cannot exclude the possibility of chance findings due to multiple comparisons; thus, our results should be interpreted with caution.

In conclusion, the present study showed increased lung cancer risk in the manufacturing industry and for a number of specific occupations in Leningrad Province, Russia. The carcinogenic exposures involved in the causation of lung cancer in those groups of workers need to be identified. Further characterization of possible occupational carcinogens in this population is critical for developing targeted and effective preventive measures against lung cancer.

## REFERENCES

1. BISHOP K, RING SJ, ZOLTAI T, et al: Identification of asbestos and glass fibers in municipal sewage sludges. *Bull Environ Contam Toxicol* 1985; *34*: 301-308
2. BLOT W, FRAUMENI JFJ: Cancers of the lung and pleura. In Fraumeni JFJ, Schottenfeld D (eds): *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 637-665
3. BOFFETTA P, GRIDLEY G, GUSTAVSSON P, et al: Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 2000; *11*: 627-633
4. BROWNSON RC, ALAVANJA MC, CAPORASO N, et al: Epidemiology and prevention of lung cancer in non-smokers. *Epidemiol Rev* 1998; *20*: 218-236
5. BRUSKE-HOHLFELD I, MOHNER M, POHLABELN H, et al: Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; *151*: 384-395
6. BUIATTI E, KRIEBEL D, GEDDES M, et al: A case-control study of lung cancer in Florence, Italy. I. Occupational risk factors. *J Epidemiol Community Health* 1985; *39*: 244-250
7. COGGON D, PANNETT B, PIPPARD EC, WINTER PD: Lung cancer in the meat industry. *Br J Ind Med* 1989; *46*: 188-191
8. DE STEFANI E, KOGEVINAS M, BOFFETTA P, et al: Occupation and the risk of lung cancer in Uruguay. *Scand J Work Environ Health* 1996; *22*: 346-352
9. DROSTE JH, WEYLER JJ, VAN MEERBEECK JP, et al: Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med* 1999; *56*: 322-327
10. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM: *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0*. Lyon: IARC Press, 2001
11. FRIIS L, EDLING C, HAGMAR L: Mortality and incidence of cancer among sewage workers: a retrospective cohort study. *Br J Ind Med* 1993; *50*: 653-657
12. GUBERAN E, USEL M, RAYMOND L, FIORETTA G: Mortality and incidence of cancer among a cohort of self-employed butchers from Geneva and their wives. *Br J Ind Med* 1993; *50*: 1008-1016
13. GUSTAVSSON P: Mortality among workers at a municipal waste incinerator. *Am J Ind Med* 1989; *15*: 245-253
14. HANSEN J, RAASCHOU-NIELSEN O, OLSEN JH: Increased risk of lung cancer among different types of professional drivers in Denmark. *Occup Environ Med* 1998; *55*: 115-118
15. HAYES RB, THOMAS T, SILVERMAN DT, et al: Lung cancer in motor exhaust-related occupations. *Am J Ind Med* 1989; *16*: 685-695
16. JAHN I, AHRENS W, BRUSKE-HOHLFELD I, et al: Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1999; *36*: 90-100

17. JAKOBSSON R, GUSTAVSSON P, LUNDBERG I: Increased risk of lung cancer among male professional drivers in urban but not rural areas of Sweden. *Occup Environ Med* 1997; *54*: 189-193
18. JOCKEL KH, AHRENS W, JAHN I, et al: Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998; *27*: 549-560
19. JOCKEL KH, AHRENS W, POHLABELN H, et al: Lung cancer risk and welding: results from a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1998; *33*: 313-320
20. JOHNSON ES, DALMAS D, NOSS J, MATANOSKI GM: Cancer mortality among workers in abattoirs and meat-packing plants: an update. *Am J Ind Med* 1995; *27*: 389-403
21. KJAERHEIM K, ANDERSEN A: Incidence of cancer among male waiters and cooks: two Norwegian cohorts. *Cancer Causes Control* 1993; *4*: 419-426
22. LAURITSEN JM, HANSEN KS: Lung cancer mortality in stainless steel and mild steel welders: a nested case-referent study. *Am J Ind Med* 1996; *30*: 383-391
23. LISK DJ: Environmental implications of incineration of municipal solid waste and ash disposal. *Sci Total Environ* 1988; *74*: 39-66
24. MATOS EL, VILENSKY M, MIRABELLI D, BOFFETTA P: Occupational exposures and lung cancer in Buenos Aires, Argentina. *J Occup Environ Med* 2000; *42*: 653-659
25. MONSON RR: Occupation. In Fraumeni JFJ, Schottenfeld D (eds): *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 373-405
26. NOTANI PN, SHAH P, JAYANT K, BALAKRISHNAN V: Occupation and cancers of the lung and bladder: a case-control study in Bombay. *Int J Epidemiol* 1993; *22*: 185-191
27. PERLMAN F, BOBAK M, STEPTOE A, et al: Do health control beliefs predict behaviour in Russians? *Prev Med* 2003; *37*: 73-81
28. PEZZOTTO SM, POLETTO L: Occupation and histopathology of lung cancer: A case-control study in Rosario, Argentina. *Am J Ind Med* 1999; *36*: 437-443
29. RAPITI E, SPERATI A, FANO V, et al: Mortality among workers at municipal waste incinerators in Rome: a retrospective cohort study. *Am J Ind Med* 1997; *31*: 659-661
30. SHAFETY O, DOLWICK S, GUINDON GE: Russian Federation. In Shafey O, Dolwick S, Guindon GE (eds): *Tobacco Control Country Profiles 2003*. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2003: 330-331
31. SJOGREN B, HANSEN KS, KJUUS H, PERSSON PG: Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1994; *51*: 335-336
32. TUCHSEN F, NORDHOLM L: Respiratory cancer in Danish bakers: a 10 year cohort study. *Br J Ind Med* 1986; *43*: 516-521
33. WILLIAMS RR, STEGENS NL, GOLDSMITH JR: Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 1977; *59*: 1147-1185
34. WUNSCH-FILHO V, MONCAU JE, MIRABELLI D, BOFFETTA P: Occupational risk factors of lung cancer in Sao Paulo, Brazil. *Scand J Work Environ Health* 1998; *24*: 118-124
35. WU-WILLIAMS AH, XU ZY, BLOT WJ, et al: Occupation and lung cancer risk among women in northern China. *Am J Ind Med* 1993; *24*: 67-79
36. XU ZY, BROWN L, PAN GW, et al: Lifestyle, environmental pollution and lung cancer in cities of Liaoning in northeastern China. *Lung Cancer* 1996; *14*: s149-s160

# Reazione avversa da sospetta inalazione di nichel tetracarbonile: un caso clinico

LIDIA PROIETTI, A. FERRARA\*, VELIA FRENT\*, A. DI MARIA\*\*, R. POLOSA\*\*

Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche - Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Catania

\* INAIL di Catania

\*\* Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica - Sezione Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Catania

## KEY WORDS

Nickel tetracarbonyl; carbon dioxide; respiratory distress

## SUMMARY

«*Adverse reaction following suspected inhalation of nickel tetracarbonyl: case report*». **Background:** Nickel tetracarbonyl ( $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ) is a highly toxic chemical that is produced as an intermediate compound in the Mond process of nickel refining. Occupational poisoning due to  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  is not frequent, and up to now about 300 cases have been reported in the medical literature worldwide. **Object:** A clinical case is reported of an industrial worker who developed clinical symptoms of respiratory distress probably due to accidental exposure to  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ . **Methods:** Clinical examination, chest X-ray data, history of exposure to nickel in the presence of carbon monoxide (CO) from a production plant that was located close to the reactor containing nickel, led to diagnosis of respiratory distress due occupational poisoning. **Results:** Patient history, clinical symptoms that were characteristic of  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  poisoning: mild transient initial symptoms followed within 24 hours by more severe life-threatening events environmental data, history of exposure to nickel near a carbon monoxide (CO) production plant that was located close to the nickel containing reactor, indicated a putative causal relationship between diagnosis and exposure to nickel tetracarbonyl. **Conclusions:** The accident that without adequate respiratory therapy might have had fatal consequences, could have been avoided if the rules of technical and procedural prevention had been carefully observed.

## RIASSUNTO

Il caso riportato riguarda una reazione avversa da sospetta inalazione di nichel tetracarbonile, il più tossico di tutti i composti del nichel e l'unico in grado di produrre effetti sistemici. La causa ipotizzata è stata la formazione di nichel tetracarbonile la cui inalazione, anche a basse concentrazioni determina un quadro clinico del tutto sovrapponibile a quello accusato dal lavoratore. Il catalizzatore esausto, contenente nichel, secco e finemente suddiviso, versato in contenitori privi di acqua, potrebbe aver dato luogo alla formazione di nichel tetracarbonile reagendo con ossido di carbonio che, anche se in tracce era sicuramente presente perché nelle vicinanze, si trovavano i compressori per l'ossido di carbonio. L'infortunio in oggetto, che senza una adeguata assistenza respiratoria avrebbe potuto avere conseguenze fatali, si sarebbe con tutta probabilità potuto evitare se fossero state attentamente osservate le norme di prevenzione tecnica e procedurale. La sottovalutazione del rischio in concomitanza con l'inosservanza delle norme ha reso possibile questo grave e raro infortunio.

Pervenuto il 4.10.2004 - Accettato il 3.2.2005

Corrispondenza: Lidia Proietti, Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Catania - Tel. 095-312417 - Fax 095-330462 - E-mail: lproietti@tiscalinet.it

## INTRODUZIONE

Oggetto del nostro studio è una reazione avversa da sospetta inalazione di nicheltetracarbonile, il più tossico di tutti i composti del nichel, e l'unico in grado di produrre effetti sistemici (2, 4, 7, 16, 18). Il caso riportato ci è sembrato particolarmente interessante sia per la relativa rarità di questo tipo di intossicazione (4, 11, 14), sia per la singolarità della dinamica che ha portato alla sua formazione.

Il nichel tetracarbonile viene assorbito per inalazione ed ingestione, e molto rapidamente anche attraverso la cute (9, 10, 16).

Per via inalatoria il nichel tetracarbonile libera atomi di nichel nell'organo bersaglio, il polmone, probabilmente in maniera diversa rispetto agli altri composti del nichel; l'allontanamento dai polmoni avviene in modo più rapido rispetto ad altri composti, il che sta ad indicare un massivo assorbimento (16). Le cellule alveolari sono rivestite di una strato di fosfolipidi ed è proprio la liposolubilità del nichel tetracarbonile che condiziona la penetrazione attraverso la membrana alveolare; secondo alcune ricerche attraverso immutato l'epitelio polmonare (1).

### Esposizione acuta

Il quadro clinico osservato dopo una esposizione acuta per inalazione a nichel carbonile è stato distinto in immediato e ritardato anche se questa distinzione può non essere netta (17). Individui che hanno avuto una intossicazione moderata sviluppano nel giro di pochi minuti mal di gola, tosse, senso di costrizione toracica e dispnea spesso associati a vertigini, nausea, mal di testa e crampi muscolari (12, 19). Nei casi più severi si può sviluppare una polmonite chimica alcune volte dopo un periodo di latenza di qualche giorno (3). Questi pazienti possono mostrare alterazioni generalizzate quali dolore muscolare, fatica oltre ai sintomi gastrointestinali e neurologici (7, 14, 17). Tra i segni clinici si può riscontrare iperemia delle congiuntive e della gola, cianosi, tachicardia e tachipnea con sibili e rumori crepitanti all'ascoltazione dei campi polmonari (12). Può sopravvenire la morte con gravi manifestazioni polmonari (1, 3, 7, 16). All'esame autopti-

co di individui intossicati con questa sostanza sono stati riscontrati depositi di nichel nei polmoni, epatizzazione polmonare o emorragia, ispessimento pleurico, infiltrati alveolari di fibrina e/ edema polmonare e cerebrale (3, 7, 16).

## RICOSTRUZIONE DELLA ESPOSIZIONE

L'infortunio si è verificato in uno stabilimento addetto alla produzione di paraffine, olefine, alchilobenzoli e alcoli a partire da materie prime quali kerosene, benzolo e metano. Questo stabilimento è collegato con altre realtà produttive per mezzo di oleodotti per lo scambio di materie prime ed i prodotti di risulta.

L'evento si è verificato nell'impianto alcoli nel quale avviene la produzione di alcoli dapprima attraverso un processo di idroformilazione, cioè di miscelazione e di compressione di  $H_2$  e CO con produzione di aldeidi, successivamente di idrogenazione primaria: le aldeidi prodotte vengono idrogenate in opportuno ambiente catalitico per essere trasformate in alcoli, i quali vengono successivamente sottoposti ad un processo di idrogenazione secondaria in appositi reattori, R 663, in presenza di un catalizzatore a base di ossido di nichel.

### Dinamica dell'infortunio

In data 5-5-2003 la squadra di manutenzione dello stabilimento svolgeva le attività di scarico del catalizzatore esausto dal fondo del reattore R663, nel quale durante la fase di esercizio, avviene il processo di idrogenazione secondaria sopra descritto, alla presenza di alcol, idrogeno e ossido di nichel. Prima di effettuare lo scarico del catalizzatore è necessaria la bonifica del reattore. Per tale motivo l'apparecchiatura era stata esclusa dalla produzione in data 2-5-2003 e sottoposta a flussaggio con azoto fino al 5-5-2003. La squadra di manutenzione era composta da quattro operai con un caposquadra ed un capo cantiere che aveva assegnato agli operai il lavoro da svolgere. Le operazioni di manutenzione consistevano, secondo una procedura prevista, nella ciecatatura del reattore, rimozione del fondello inferiore della apparecchiatura, apertura della val-

vola a farfalla di fondo e infine nello scarico, inizialmente dell'allumina e successivamente del catalizzatore. Il catalizzatore veniva normalmente raccolto in fusti da 200 litri con presenza di acqua.

Le operazioni di scarico dell'allumina, venivano effettuate quel giorno da due operai che scrostavano con un tondino di ferro il materiale dal bocchello inferiore del reattore operando su un piano di servizio appositamente predisposto poco al di sopra del livello stradale. Un altro operaio sul piano stradale collaborava allo scarico e al riempimento dei fusti mediante un rastrello, mentre un altro operaio, sempre operando sul piano stradale, stazionava presso il vaglio ove avviene la separazione dell'allumina dal catalizzatore. Poco dopo l'inizio dei lavori uno degli operai che operavano al di sopra del livello stradale, il sig. U., avendo avvertito dei malesseri, chiedeva di essere sostituito. Al riempimento del terzo fusto anche il sig. M. che aveva sostituito il sig. U. avvertiva malessere generale, nausea e vomito, per tale motivo veniva accompagnato dal caposquadra in infermeria dove il medico prescriveva l'interruzione dell'attività lavorativa ed il ritorno a casa, attribuendo i malesseri a problemi digestivi, senza porre alcuna correlazione tra il suddetto quadro clinico e l'attività lavorativa. Anche gli altri componenti della squadra di manutenzione, avvertivano malesseri, in particolare sudorazione e capogiri, di entità comunque tale da non dover ricorrere alle cure del medico di turno. Per tali motivi veniva effettuato un sopralluogo tecnico che però non rilevava alcuna anomalia, per cui i tre operai riprendevano l'attività lavorativa, pur continuando ad avvertire leggeri malesseri.

Risulta che siano state eseguite, prima dello scarico del reattore di idrogenazione, l'isolamento dell'apparecchiatura dal processo, al fine di evitare una accidentale fuoriuscita di prodotto o di idrogeno, mediante il montaggio di cieche sulle valvole del reattore, mantenendo un leggero flusso di azoto. Non risulta invece che siano stati adottati tutti i mezzi di protezione individuali, in particolare l'utilizzo del facciale filtrante antipolvere FFP3/P3, nonostante che nel permesso di lavoro ne venga indicato l'obbligo di utilizzo. Inoltre risulta che al momento dello scarico del catalizzatore, i primi fusti fossero stati riempiti senza acqua, nonostante la

specifico procedura preveda che i vengano riempiti con acqua per 1/3 circa del volume, per evitare che il prodotto, piroforico, venga a contatto con l'ossigeno atmosferico.

Nella mattinata del 5-5-2003 nella zona si avvertiva un cattivo odore, mai percepito prima durante le identiche operazioni di scarico e c'era venuto che proveniva dal mare in direzione parallela all'asse stradale per cui a seconda della posizione nella quale gli addetti operavano potevano essere sopravvento o sottovento. Nei pressi dell'area di intervento della squadra di manutenzione operavano nella stessa mattinata altri operai per il controllo delle valvole di polmonazione dei serbatoti di collaggio ed altri ancora per lo svuotamento di un pozzetto di fogna oleosa interna al reparto vicino alla pompa P 697. Nessuno di questi lavoratori, tra quelli successivamente contattati avevano avvertito anomalie né malesseri di alcun genere.

### **Analisi delle sostanze presenti nel reattore e loro pericolosità**

Al momento dei lavori di manutenzione le sostanze presenti nel reattore erano: il catalizzatore e gli alcoli. Il catalizzatore, come si rileva dalla scheda di sicurezza è costituito da nichel, il nichel infatti ha un notevole potere assorbente per i gas, specialmente per l'idrogeno, è perciò un attivissimo catalizzatore per le idrogenazioni di composti organici non saturi, ossido di nichel (20-40%) NiO, ossido di silicio, ossido di alluminio e grafite, tutti composti solidi, non in grado di dar luogo a vapori tossici. In caso di fuoriuscita accidentale, il catalizzatore è pericoloso per una eventuale inalazione di polveri, tanto che nella scheda di sicurezza è prescritto di indossare la maschera, guanti ed indumenti protettivi e di adottare tutte le misure al fine di evitare il più possibile la formazione delle polveri. Il prodotto secco può generare calore a contatto con l'ossigeno atmosferico, e, dato molto importante, riportato anche nella scheda di sicurezza, può dar luogo alla formazione di nichel carbonile a contatto con il monossido di carbonio.

In merito agli alcoli di cui era probabilmente impregnato il catalizzatore, non risulta alcun pericolo specifico in relazione al contatto con tali so-

stanze, se non irritazioni cutanee e oculari. Solo in caso di esposizione prolungata ad elevate concentrazioni di vapori possono insorgere stordimento, cefalea, irritazione congiuntivale e nasale. La formazione di vapori di alcol si potrebbe avere in caso di surriscaldamento.

### DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Il signor U., operaio addetto alla manutenzione dei reattori presso una fabbrica di prodotti chimici, durante le attività di scarico su un reattore manifestava malessere generale, percezione di odore dolciastro, nausea, vomito, per tali motivi veniva accompagnato dal medico di fabbrica che ne disponeva l'allontanamento dal lavoro attribuendo tale sintomatologia a problematiche gastrointestinali. Il giorno successivo il signor U. al termine del turno lavorativo e al rientro a casa accusava dispnea intensa per tale motivo veniva accompagnato al Pronto Soccorso dove venivano prestate le prime cure e successivamente ricoverato presso la Divisione di pneumologia per gli opportuni approfondimenti e le cure del caso. All'ingresso l'esame obiettivo del torace metteva in evidenza presenza di rantoli crepitanti, FVT ridotto, la saturazione ossiemoglobinica era del 92% sotto ossigenoterapia. La radiografia del torace eseguita in urgenza dimostrava ampi e diffusi disomogenei addensamenti parenchimali "a carta geografica" a carico delle regioni dorsali di ambedue i polmoni, e sottile falda di versamento bilaterale. L'esame TAC dimostrava numerose aree di addensamento parenchimale in entrambi i polmoni con aspetto a vetro smerigliato. Sulla base del quadro clinico e delle indagini strumentali eseguite, veniva formulata la diagnosi di insufficienza respiratoria acuta in paziente con interstiziopatia polmonare da inalazione di gas irritanti. L'ossigeno terapia, la somministrazione di cortisonici e di antibiotici portava a ad un graduale miglioramento del quadro clinico. Dopo circa 20 giorni di ricovero il paziente veniva dimesso con la prescrizione di terapia cortisonica da effettuarsi per altri per 30 giorni. Al momento della dimissione le condizioni generali erano buone, la TAC di controllo eseguita con tecnica a strato sottile per alta

risoluzione dimostrava rischiaramento delle aree di addensamento polmonare bilaterali, con persistenza di qualche di iperdensità a vetro smerigliato soprattutto nei campi basali. L'esame spirometrico dimostrava una severa riduzione dei volumi espiratori dinamici a patogenesi restrittiva, la capacità di diffusione alveolocapillare risultava moderatamente ridotta. Successivi controlli specialistici dimostravano progressivo miglioramento del quadro clinico. In data 22-12-2004 il signor U., in relazione ad una lamentata dispnea per sforzi anche di lieve entità, sintomatologia non supportata da modificazioni della saturazione ossiemoglobinica, viene nuovamente ricoverato per una nuova valutazione. Durante tale ricovero viene eseguito test spirometrico che dimostra discreta sindrome restrittiva, l'emogasanalisi mostra che modesta riduzione della  $pCO_2$ , nella norma gli altri parametri. Normale la capacità di diffusione polmonare. La radiografia e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione si rivelano sostanzialmente normali. La scintigrafia polmonare rivela lievi irregolarità del quadro ventilatorio e perfusionale a carico dell'apice e di parte del segmento anteriore del lobo superiore del polmone di sinistra. Il test del cammino 6 minuti mostra riduzione della distanza percorsa con aumento della dispnea: aumento della frequenza respiratoria e cardiaca con mantenimento di normali valori di saturimetria. La pulsiossimetria evidenzia una moderata compromissione fasica del profilo ossiemoglobinico notturno. Viene diagnosticato stato ansioso depressivo, e si ipotizza che la dispnea lamentata abbia una componente psicogena.

### DISCUSSIONE

È necessario innanzi tutto puntualizzare che i malesseri sono stati accusati da tutti i lavoratori addetti allo scarico del catalizzatore, quasi contemporaneamente, sia pure con intensità diversa, e sono quindi da attribuirsi alla attività lavorativa svolta.

L'ipotesi che responsabile della grave intossicazione sia stato l'ossido di nichel, le cui polveri erano sicuramente presenti nell'ambiente in quanto il catalizzatore, normalmente umido, era stato estratto dal reattore molto asciutto, e più secco rispetto

alle condizioni solite, non è compatibile con il quadro clinico di grave insufficienza respiratoria e di compromissione delle condizioni generali, nichel e monossido di nichel possono determinare irritazione oculare, cutanea, ed effetti a lungo termine. Per spiegare l'accaduto è stata quindi ipotizzata la formazione di nichel tetracarbonile la cui inalazione, anche a basse concentrazioni determina un quadro clinico del tutto sovrapponibile a quello accusato dal sig. U., sia per il tipo di sintomi: malessere generale, mal di testa, vertigini, debolezza, sudorazione, tosse, nausea e vomito, proprio questi ultimi due sintomi hanno tratto in inganno il medico deputato al controllo, che per le modalità di evoluzione degli stessi tipiche della intossicazione da nichel carbonile (8, 13, 16): dopo un periodo di relativa latenza, circa 24 ore, comparsa di grave insufficienza respiratoria e compromissione delle condizioni generali.

Per quanto attiene alle modalità di formazione di questa sostanza, si può escludere la sua presenza nel catalizzatore prima dell'apertura del reattore, in quanto il catalizzatore era stato in precedenza bonificato con flusso di azoto per alcuni giorni, è altresì da escludere che l'ossido di carbonio utilizzato nella reazione di idroformilazione possa aver raggiunto il catalizzatore dando luogo alla formazione di nichel tetracarbonile, in quanto l'utilizzo dell'ossido di carbonio avviene diversi stadi prima e i prodotti formati vengono sottoposti a purificazione. La formazione di questa sostanza andrebbe esclusa anche nella fase di idrogenazione finale, in quanto l'idrogeno utilizzato è di elevata purezza e non contiene ossido di carbonio, e nella fase di bonifica del catalizzatore con azoto, in quanto l'azoto utilizzato è puro. Invece, tenendo conto di alcuni elementi oggettivi accertati quali la presenza di ossido di carbonio nell'ambiente, delle condizioni atmosferiche, dello stato del catalizzatore, delle modalità di riempimento dei fusti, non si può escludere la formazione del nichel tetracarbonile.

Per quanto attiene al primo punto e cioè la presenza di ossido di carbonio nell'ambiente, questo gas anche se in tracce era sicuramente presente perché nelle vicinanze: a circa 20 metri, erano presenti i compressori per l'ossido di carbonio, la zona era infatti segnalata per il rischio di ossido di carbonio ed

era consentito l'accesso solo se si era dotati di rilevatore di questo gas. In merito alle condizioni atmosferiche relative a quella giornata risulta che il vento provenisse da est, cioè dal mare in direzione parallela all'asse stradale, per cui mentre gli operai delle altre ditte, che non hanno accusato alcun sintomo, operavano sempre sopra vento, quelli addetti al reattore potevano operare sia sopra che sottovento.

Il catalizzatore esausto, contenente nichel, secco e finemente suddiviso potrebbe aver dato luogo alla formazione di nichel tetracarbonile reagendo con ossido di carbonio. La formazione del nichel tetracarbonile potrebbe essersi verificata non solo all'uscita del catalizzatore dal reattore, ma anche all'interno dei contenitori che non erano stati preventivamente riempiti di acqua che avrebbe abbassato la temperatura del catalizzatore che è piroforico e che, ricoprendo la superficie avrebbe comunque interrotto la reazione.

Tenendo conto di tutti gli elementi sopra esposti è certo che i malesseri accusati dagli addetti alla manutenzione del reattore R663 siano da attribuire alle attività di scarico del reattore stesso; il fatto che tali malesseri non siano stati avvertiti dagli operai che operavano nelle zone limitrofe è spiegabile con la distanza dal reattore e con la posizione sopravvento che questi ultimi occupavano.

Durante le operazioni di scarico gli addetti, che non indossavano la maschera, possono aver inalato polveri di ossido nichel tenendo conto del fatto che durante le operazioni di scarico il catalizzatore era asciutto, quindi polveroso, mentre di norma viene trovato piuttosto umido e che nei fusti non vi era, come previsto dalla stessa procedura, presenza di acqua. Oltre all'ossido di nichel, a nostro avviso, gli operai hanno inalato piccole quantità di nichel tetracarbonile. Il catalizzatore esausto contenente nichel allo stato secco e finemente suddiviso potrebbe aver dato luogo alla formazione di questa sostanza per reazione con ossido di carbonio presente, sia pure in quantità modeste nella zona, ma la cui concentrazione in quella occasione potrebbe essere stata maggiore per la presenza del vento. L'assenza di acqua nei fusti potrebbe aver consentito la formazione di nichel tetracarbonile non solo all'uscita dai fusti ma anche all'interno del contenitore stesso. Il catalizzatore è piroforico e quindi potrebbe aver

mantenuto la temperatura a circa 40-50°C dando luogo alla formazione del nichel tetracarbonile secondo la reazione di Mond  $\text{Ni(s)} + 4\text{CO(g)} = \text{Ni(CO)}_4\text{(g)}$ , reazione che va verso destra a partire da 40°C fino a 100°C. L'ipotesi da noi formulata e suffragata da tutte le considerazioni sopra esposte, manca purtroppo della conferma relativa ai dati del monitoraggio ambientale, quantomeno dell'ossido di carbonio, e a quelli degli indicatori biologici di esposizione a Ni che sono il nichel urinario ed il Ni nel siero, in quanto non eseguiti. Tali dati rappresentano un buon sistema per valutare l'esposizione recente di pochi giorni al nichel metallico ed ai suoi composti solubili. Se fosse stato subito posto il corretto sospetto diagnostico, un esame delle urine avrebbe potuto far rilevare la presenza di nichel (5), la cui concentrazione in caso di esposizioni acute viene utilizzata come fattore predittivo della severità della intossicazione, in particolare in caso di concentrazione urinaria tra 60-100 µg/L la intossicazione si considera leggera, tra µg/L 100-500 moderata, superiore a µg/L 500 severa (15).

Il caso riportato è un esempio dell'importanza di una corretta informazione e formazione degli addetti, in particolare dei preposti, ai quali devono essere assicurati idonei strumenti operativi per l'attuazione delle norme di sicurezza in azienda e quindi garantire la reale funzionalità del sistema aziendale della sicurezza, e della importanza dell'osservanza delle norme di prevenzione tecnica e procedurale. L'infortunio in oggetto, che senza una adeguata assistenza respiratoria avrebbe potuto avere conseguenze fatali, si sarebbe con tutta probabilità potuto evitare se fossero state attentamente osservate le norme di prevenzione tecnica e procedurale, nel caso specifico anche abbastanza semplici da attuare: riempimento dei fusti con acqua, così come descritto nella parte riguardante la dinamica dell'infortunio.

Indubbiamente un ruolo determinante ha svolto nella vicenda la sottovalutazione del rischio: gli operai non consideravano a rischio le operazioni di scarico del reattore, tale sottovalutazione era probabilmente dovuta ad una non del tutto adeguata formazione ed informazione, ma soprattutto alla "anzianità di servizio" in quella particolare attività nella quale si sentivano particolarmente esperti. Il

mancato utilizzo dei mezzi di protezione delle vie respiratorie, facciali filtranti per le polveri, a disposizione ma non indossati, anche se in questo caso il loro utilizzo non avrebbe comunque potuto evitare la inalazione e quindi la intossicazione, la ripresa della attività lavorativa nonostante la persistenza dei malesseri, che sia pure con intensità diversa avevano interessato anche gli altri addetti, sono l'espressione di questa sicurezza, a questa si è probabilmente aggiunta la fretta di portare a termine il lavoro. La sottovalutazione del rischio in concomitanza con l'inosservanza delle norme ha reso possibile questo grave e raro infortunio.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMOR AJ: Toxicology of carbonyls. *J Indust Hyg* 1932; 14: 216-221
2. ANONYMOUS: Nickel carbonyl poisoning. *Lancet* 1903; 1; 268-269
3. BRANDES WW: Nickel carbonyl poisoning. *JAMA* 1934; 102: 1204-1206
4. GHEZZI I, CASTANO P: Studio ultrastrutturale di un caso di cirrosi epatica post-necrotica attribuita a pregressa intossicazione acuta da nichel tetracarbonile. *Med Lav* 1973; 64: 11-401
5. GHEZZI I, BALDASSERONI A, SESANA G, et al: Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure. *Med Lav* 1989; 80: 244-250
6. HACHETT RL, SUNDERMAN FW JR: Acute pathological reaction to administration of nickel carbonyl. *Arch Environ Health* 1967; 14: 604
7. JONES CC: Nickel carbonyl poisoning. Report of a fatal case. *Arch Environ Health* 1973; 26: 245-248
8. KURTA DL, DEAN BS, KRENZELOK EP: Acute nickel carbonyl poisoning. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 64-66
9. MORGAN LG: Problems in the toxicology, diagnosis, and treatment of nickel carbonyl poisoning. In Nieboer E, Nriagu JO (eds): *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York (NY): John Wiley & Sons, Inc., 1992: 261-271
10. MORGAN LG, USHER V: Health problems associated with nickel refining and use. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 189-198
11. SCANSETTI G, PIOLATTO PG, PERRELLI G: *Medicina del Lavoro*. Torino: Minerva Medica, 2000
12. SHI Z: Acute nickel carbonyl poisoning: a report of 179 cases. *Br J Ind Med* 1986; 43: 422-424
13. SHI Z: Long-term effects of exposure to low concentrations of nickel carbonyl on workers' health. In Nieboer



- E, Nriagu JO (eds): *Nickel and human health - current perspectives*. Vol 25. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1992: 273-279
14. SUNDERMAN FW: A pilgrimage into the archives of nickel toxicology. *Ann Clin Lab Sci* 1989; 19: 1-16
15. SUNDERMAN FW JR: Use of diethyldithiocarbamate in the treatment of nickel carbonyl poisoning. In Nieboer E, Nriagu JO (eds): *Nickel and human health- current perspectives*. Vol 25. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1992: 281-293
16. SUNDERMAN FW JR: Toxicokinetics of nickel in humans. In Nieboer E, Nriagu JO (eds): *Nickel and human health - current perspectives*. Vol 25. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1992: 69-76
17. SUNDERMAN FW, KINCAID JF: Nickel poisoning - II. Studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl. *JAMA* 1954; 155: 889-894
18. SUNDERMAN FW, SUNDERMAN JR FW: Loffler's syndrome associated with nickel sensitivity. *Arch Intern Med* 1961; 107: 405-408
19. VUOPALA U, HUHTI E, TAKKUNEN J, HUIKKO M: Nickel carbonyl poisoning. *Ann Clin Res* 1970; 2: 214-222

# Increased risk for Coronary Heart Disease in blue-collar workers at a military industrial plant in Greece?

G. RACHIOTIS, G. PAPANAGIOTOU\*, CONSTANTINA KAMBOSI\*, P. BEHRAKIS, D. KREMASTINOS\*\*

Department of Physiology, Medical School, Athens University

\* Department of Occupational Medicine, PYRKAL military industry plant

\*\* Cardiology Clinic, Medical School, Athens University, General Hospital Attikon

## KEY WORDS

Coronary Heart Disease; risk factors; occupation

## SUMMARY

**Objective:** To test the hypothesis that blue-collar workers have a higher prevalence of risk factors for Coronary Heart Disease than white-collar workers. **Methods:** A cross-sectional study of 262 employees (208 males, 54 females, mean age: 50,65 years) was made of a Greek military industrial plant. Blood samples were taken and analyzed for lipids, lipoprotein levels and glucose levels; arterial blood pressure and body mass index (BMI) were also recorded. Smoking habits were ascertained by the use of a self-administered questionnaire. **Results:** White-collar workers had significantly higher mean levels of total and LDL cholesterol than blue-collar workers. No significant differences were found regarding arterial blood pressure, BMI, glucose, triglycerides and HDL cholesterol levels. Both groups reported similarly high rates of smoking. Multivariate analysis confirmed an independent association of abnormal levels of total and LDL cholesterol with white-collar occupation. **Conclusion:** These findings partly contradict the current pattern of CHD risk factors in Western workforces. Possible interpretations, as well as the limitations of the study, are discussed.

## RIASSUNTO

«Aumento di rischio di malattia coronarica in lavoratori di una fabbrica militare in Grecia?». Scopo del presente lavoro è quello di verificare l'ipotesi che gli operai abbiano una maggiore prevalenza di fattori di rischio per malattie cardiovascolari rispetto agli impiegati. È stato effettuato uno studio trasversale su 262 dipendenti (208 maschi, 54 femmine, età media 50,65 anni) di una fabbrica militare. Sono stati raccolti campioni di sangue per l'analisi di lipidemia, lipoproteine e glicemia; dati sono stati raccolti anche relativi alla pressione arteriosa e all'indice di massa corporea (BMI). Dati sulle abitudini al fumo sono stati raccolti mediante un questionario autocompilato. I risultati hanno mostrato livelli di colesterolemia totale e LDL significativamente più elevati fra gli impiegati rispetto agli operai. Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda la pressione arteriosa, BMI, glicemia, trigliceridi e colesterolemia HDL. Entrambi i gruppi riferivano elevati consumi di sigarette, paragonabili tra i due gruppi. L'analisi multivariata ha confermato l'esistenza di una associazione indipendente dei livelli abnormi di colesterolemia totale e LDL con il lavoro impiegatizio. In conclusione, questi risultati sono parzialmente in contrasto con l'attuale distribuzione dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari nelle popolazioni lavorative occidentali. Vengono discusse le possibili interpretazioni, nonché le limitazioni dello studio.

Pervenuto il 23.7.2004 - Accettato il 20.1.2005

Corrispondenza: P. Behrakis, Department of Physiology, Medical School, Athens University, 75 Mikras Asias Street, Athens, Greece -

E mail: behrakis@hellasnet.gr

## INTRODUCTION

Social conditions and their impact on human health have long been studied in relation to societies, rather than to individuals (3). Observations on the social distribution of CHD have been recorded since the 1930's (19). These studies demonstrated that there was a greater prevalence of CHD in non-manual occupations.

In recent years, this trend has been reversed. Some studies did not find a clear relationship between occupation and the occurrence of CHD (23), but others reported a significant inverse association (2, 6, 18). Epidemiological studies suggest that blue-collar workers have a higher prevalence of CHD risk factors and higher mortality rates due to CHD than white-collar workers. One possible reason could be the fact that the former tend to come from lower social and educational groups. It has also been proposed that blue-collar workers have less favorable risk factor status (particularly higher rates of smoking, lower participation in health promotion programmes and poorer utilization of health services) than white-collar workers (13, 21, 24). For the period 1991-1993, in Greece, the Standardized Death Rate (SDR) was estimated at 29.6 per 100,000 persons, against 31.7 per 100,000 persons in the European Union (EU). Greece declined from one of the best positions in 1980 to around average in 1993 in terms of morbidity from all cardiovascular diseases and ischaemic heart diseases for people aged up to 64 years (28). Despite these trends, it is still worthwhile studying the incidence of CHD in occupational settings in order to reduce its overall prevalence. However, data on the prevalence of CHD factors in the Greek workforce are lacking. Our study aims to explore the prevalence of CHD-related risk factors in blue- and white-collar workers at a military industrial plant in Greece, in order to test the hypothesis that the former have a higher prevalence of these risk factors.

## METHODS

After exclusion of 5 workers with a known history of CHD, the population of our cross-sectional

survey consisted of 262 workers (208 men, 54 women) of a military industrial plant in Greece. The mean age of the sample was 50.65 years (SD=6.89). Blue-collar workers (n=183) were engaged in either skilled or unskilled manufacturing work. The white-collar group (n=79) consisted of clerical workers. All subjects worked 8 hours per day. Data on CHD risk factors were obtained by the occupational physician during annual medical check-ups (January/March 2001). All subjects gave their informed consent to participate in the study. During the examinations, blood tests and anthropometric measurements were taken, and arterial blood pressure measured. Blood samples were collected from the antecubital vein in a seated position, after 12 hours of fasting and abstinence from alcohol. Biochemical parameters, such as serum total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and blood glucose, were measured using the chromatographic enzymatic method, in an automatic analyzer. HDL cholesterol was separated after precipitation of the Apolipoprotein B containing lipoproteins with dextran-magnesium-chloride. As a measure of standardization of the above method, the intra- and inter-assay coefficients of variation did not exceed 9% for cholesterol levels, glucose 5%, HDL 4% and triglycerides 4%. Resting arterial blood pressure was measured with the worker sitting comfortably for 5 minutes, with the cuff arm supported at heart level. Three consecutive measurements were taken and the average calculated.

Height was measured to the nearest 0.5 cm, with the subject standing upright against a wall, without shoes. Weight was measured with a lever balance, to the nearest 100g, without shoes. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in Kg) divided by height (in meters) squared. Information about demographic characteristics (sex, age, occupation, education level) and smoking habits (current smoker, non current smoker, number of cigarettes/day) were obtained by the use of a self-administered questionnaire. "Current smoker" was defined as someone who reported smoking cigarettes regularly, and "non current smoker" as someone who reported not smoking, at the time of survey. Smoking of pipes or cigars was not taken into consideration.

Continuous variables were summarized using mean and standard deviations. These variables were checked for normality and the t-test was used to assess for differences between groups. Categorical variables were summarized using frequencies and proportions. The Chi-square test was used to test for differences between groups. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Logistic regression was used to explore the association between occupation and abnormal levels of total and LDL cholesterol, while controlling for potential confounding variables. Abnormal levels of total cholesterol were defined as levels  $\geq 220$ mg/dl, and for LDL cholesterol,  $\geq 160$ mg/dl (25, 12). Models included sex and age regardless of their level of significance in univariate analysis. Odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (CI) were presented. Statistical analysis was performed using SPSS software

## RESULTS

### Univariate analysis

Table 1 illustrates the demographic characteristics of the population under study.

Table 2 presents the prevalence of studied CHD risk factors by sex. Females had higher mean levels of total cholesterol than males, but the difference was not significant (221.2 versus 210.1, t-test,  $p=0.07$ ). The same was found for LDL cholesterol mean levels (149.7 versus 138.5, t-test,  $p=0.06$ ). From table 3 the association of mean levels of

Table 1 - Demographic characteristics of study population

Characteristic	Male n=208	Female n=54
Age (years)*	50.57 (7.37)	50.96 (4.62)
Occupation		
blue-collar	151 (72.6%)	32 (59.3%)
white-collar	57 (27.4%)	22 (40.7%)
Education		
$\leq 9$ yrs	141 (67.8%)	31 (57.4%)
$> 9$ yrs	67 (32.2%)	23 (42.6%)

\* Mean, standard deviation

HDL and triglycerides with sex is clear. In particular, females had significantly higher mean levels of HDL, and lower mean levels of triglycerides, than males (52.4 versus 46 for HDL, t-test,  $p=0.0001$  and 95.4 versus 128.1 for triglycerides, t-test,  $p=0.001$  respectively).

Table 2 - Prevalence of CHD risk factors by sex in workers of a military industrial plant in Greece

Factor	Male (n=208)	Female (n=54)
Cholesterol (mg/dl)*	210.1 (42.1)	221.2 (37.4)
LDL (mg/dl)*	138.5 (41.7)	149.7 (37.8)
Triglycerides (mg/dl)*	128.1 (66.4)	95.4 (33.8)**
HDL (mg/dl)*	46 (5.48)	52.4 (6.35)**
BMI (mg/dl)*	25.7 (2.87)	24.4 (3.95)
Glucose (mg/dl)*	89.2 (18.6)	84.8 (14.5)
Arterial blood pressure		
$< 140/90$ mmHg	72%	81.1%
$\geq 140$ mmHg	28%	18.9%
Smoking		
current smoker	53.4%	48.1%
non current smoker	46.6%	51.9%
Number cigarettes/day*	26.1 (11.7)	24.4 (3.95)

\* Mean, standard deviation; \*\*  $P < 0.001$

Table 3 - CHD risk factors in blue and white collar workers of a military industrial plant in Greece

Factor	Blue collar worker (n=183)	White collar workers (n=79)
Total cholesterol (mg/dl)*	208.6 (40.7)	221.9 (41.9)**
LDL (mg/dl)*	136.9 (40.4)	149.8 (41.7)**
HDL (mg/dl)*	47.4 (6.1)	47.3 (6.6)
Triglycerides (mg/dl)*	121.7 (67.8)	120.54 (59.8)
BMI*	25.7 (3.1)	25.2 (3.0)
Glucose (mg/dl)*	87.3 (15.5)	90.5 (22.6)
Smoking		
current smoker	53%	50.6%
non current smoker	47%	49.4%
Arterial blood pressure		
$< 140/90$ mmHg	73.2%	74.3%
$\geq 140/90$ mmHg	26.8%	25.7%
Number cigarettes/day*	25.1 (10.5)	26.5 (13.7)

\* Mean, standard deviation; \*\*  $P < 0.05$

Table 3 illustrates the prevalence of several CHD risk factors by occupation. Blue- and white-collar workers recorded similar mean ages (manual: 50.5 years, SD: 7.02; non manual: 50.8 years, SD: 6.63). The sex distribution between the two groups did not differ significantly (82.5% males and 17.5% females versus 72.2% and 27.8% respectively,  $\chi$  square,  $p=0.068$ ). Employees with more than 9 years of education were more prevalent in white-collar than in blue-collar occupations (92.4% versus 9.3% respectively,  $\chi$  square,  $p=0.0001$ ).

Univariate analysis of several CHD risk factors by occupation is also presented in table 3. There were a number of significant differences in coronary risk factors between blue- and white-collar workers. White-collar workers recorded higher mean levels of total cholesterol (221.9 versus 208.6,  $t$ -test,  $p=0.019$ ), and higher mean levels of LDL cholesterol (149.8 versus 136.9,  $t$ -test,  $p=0.022$ ). On the other hand, the two groups showed similar mean levels of blood triglycerides (121.7 versus 120.5) and HDL cholesterol (47.4 versus 47.3). White-collar employees were more likely to have higher mean levels of blood glucose (90.5 versus 87.3), but the difference was not statistically significant. The prevalence of hypertension did not differ between the two groups (26.8% of blue-collar workers had arterial pressure  $\geq 140/90$  mmHg ver-

sus 25.7% of white-collar workers). Blue-collar workers had a slightly higher but non-significant prevalence of smoking than white-collar workers (53% versus 50.6%). White-collar employees recorded a slight and non-significant higher consumption of cigarettes per day than blue-collar workers (26.5 versus 25.1).

Table 4 illustrates the prevalence of CHD risk factors by age group and educational level. Total and LDL cholesterol levels did rise with ageing, but the association was not statistically significant. A similar pattern was observed for triglycerides and glucose blood levels. Significantly higher prevalence for arterial hypertension was found for workers aged  $>50$  years.

Prevalence of smoking and daily consumption of cigarettes, demonstrated a non-significant decreasing trend with age. The  $>50$  years age group had a significant higher mean of BMI in comparison with the  $\leq 50$  yrs age group (26.1 versus 24.8,  $t$ -test,  $p=0.004$ ).

Prevalence of CHD risk factors by level of education is presented in table 4. Employees with more than 9 years of education had higher mean levels of total and LDL cholesterol than those with  $\leq 9$  years, but the difference did not achieve statistical significance (total cholesterol: 217.4 versus 210.1,  $t$ -test,  $p=0.17$ ; LDL cholesterol: 146.4 ver-

Table 4 - Prevalence of CHD risk factors by age and educational level in workers of military industrial in Greece

Risk factor	Age		Years of education	
	$\leq 50$ yrs (n=110)	$> 50$ yrs (n=152)	$\leq 9$ yrs (n=172)	$> 9$ yrs (n=90)
Total cholesterol (mg/dl)*	207 (40.8)	216.3 (41.6)	210.1 (42)	217.4 (40.3)
LDL (mg/dl)*	135 (42)	145 (40)	137.9 (42.1)	146.4 (39)
HDL (mg/dl)*	47.7 (6.2)	46.9 (6.3)	47.2 (5.9)	47.5 (6.7)
Triglycerides (mg/dl)*	119.3 (60)	124 (66)	121.1 (63.5)	121.7(61)
BMI *	24.8 (2.9)	26.1 (3.1)*	25.7 (3.1)	25.2 (3.0)
Glucose (mg/dl)*	85.8 (15)	90.1 (19.9)	87.8 (16.5)	89.2 (20.6)
Arterial blood pressure				
<140/90 mmHg	85%	64.2%*	72.7%	75%
$\geq 140/90$ mmHg	15%	35.8%	27.3%	25%
Smoking				
current smoker	55.5%	50%	54.1%	48.9%
non current smoker	44.5%	50%	45.9%	51.1%
Number cigarettes/day*	27.1 (10.2)	24.1 (12.7)	25.8 (11.8)	24.9 (11.3)

\* Mean, standard deviation \*  $P < 0.05$

sus 137.9, t-test,  $p=0.11$ ). The same was found for other factors. Univariate analysis demonstrated conclusively that white-collar employees had higher levels of total and LDL cholesterol than their blue-collar colleagues.

### Multivariate analysis

Logistic regression analysis (table 5) demonstrated that female sex (OR=2.26, Confidence Interval: 1.22-4.19,  $p=0.009$ ) and white-collar occupation (OR=2.51, CI: 1.42-4.45,  $p=0.0015$ ) were associated independently from age and gender with levels of total cholesterol  $\geq 220$  mg/dl. It was also shown (table 6) that white-collar occupation was the only factor associated independently from age and gender with levels of LDL cholesterol  $\geq 160$  mg/dl (OR=1.90, CI: 1.09-3.31,  $p=0.022$ ).

Table 5 - Logistic regression analysis of total cholesterol levels  $\geq 220$  mg/dl with selected variable

Variable	Odds ratio	Confidence interval	P value
Sex			
male	1.00 (ref)		
female	2.26	1.22-4.19	0.009
Age group			
$\leq 50$ yrs	1.00 (ref)		
$> 50$ yrs	1.71	0.86-3.10	0.12
Occupation			
blue-collar	1.00 (ref)		
white-collar	2.51	1.42-4.45	0.0015

Table 6 - Logistic regression analysis of LDL cholesterol levels  $\geq 160$  mg/dl with selected variable

Variable	Odds ratio	Confidence interval	P value
Sex			
male	1.00 (ref)		
female	1.63	0.86-3.10	0.12
Age group			
$\leq 50$ yrs	1.00 (ref)		
$> 50$ yrs	1.37	0.81-2.34	0.23
Occupation			
blue-collar	1.00 (ref)		
white-collar	1.90	1.09-3.31	0.022

### DISCUSSION

In this study we investigated, for the first time in Greece, the relationship between occupational status and the prevalence of several Coronary Heart Disease risk factors in a population of industrial workers. Multivariate analysis revealed that white-collar workers had elevated odds ratios for the prevalence of total and LDL hypercholesterolemia. Also, blue- and white-collar workers recorded similar high rates of smoking.

These findings are partly inconsistent with the prevalent pattern of CHD risk factors in Western countries. A case-control study from the United States found significantly higher prevalence in blue-collar employees for smoking, abnormal triglyceride levels and history of diabetes. Blue-collar workers recorded significantly lower mean levels of HDL and LDL, and slightly higher mean levels of total cholesterol, than their white-collar colleagues (13). Four Scandinavian studies (5, 6, 9, 20) and one Scottish (26) study also found higher mean levels of total cholesterol for blue-collar workers. The same was found in a recent Japanese cross-sectional study of a computer and printer manufacturing industry (11).

However, two British studies made during the 1980's presented a different and unexpected picture, with higher mean total cholesterol concentrations in the non-manual than in the manual workers (10, 18). A relatively recent cohort study from Taiwan revealed that white-collar workers were at elevated risk for dyslipidaemia (8). White-collar workers were more likely to have abnormal levels of HDL, LDL and triglycerides than manual (blue-collar) workers. A more recent cross-sectional study in a Chinese urban population demonstrated that people in higher socio-economic groups had a less favorable lipid profile than those in lower socio-economic grades (29).

These two studies from Eastern countries and the previously mentioned less recent British studies support our finding that white-collar employees had a less favourable lipid profile than blue-collar workers. At the same time, it should be acknowledged that the associations of social class with risk factors are not universal, but may change according

to time and place (16). However, it is difficult to explain the observed class differences in lipid levels in our study. It is possible that unexamined factors, such as dietary habits, could have caused these differences. Also, we did not study physical activity factors; though it seems unlikely that these produced confounding effects, given that HDL, which is strongly associated with physical activity (1), did not differ between blue- and white-collar employees. This absence of a difference in HDL mean levels by occupation is an interesting finding of our study. Some studies have shown that white-collar workers have higher levels of HDL cholesterol than blue-collar workers. These studies have suggested that differences in HDL cholesterol (and not the occupation *per se*) could explain the previously observed association between occupation and CHD (4, 7).

Our results also demonstrate that education level was not associated with the prevalence of several CHD risk factors. This finding is supported by a recent Greek case-control study which showed that in patients with acute coronary syndromes and in controls, education status was not associated with the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus (17). Furthermore, two recent Greek papers reported data on prevalence of CHD risk factors in a general population sample in Attica Province, Greece, including Athens. It was found that only HDL cholesterol (14) and triglyceride levels (15) had a consistent positive association with educational status. No significant associations were observed between blood lipid levels and income of the participants (14). A complex pattern of social gradient emerged regarding smoking habits: in participants with intermediate educational status there was a lower current smoking prevalence than in those with low and high educational status. However, the prevalence of non-smokers was the same across the three categories of educational level (15).

Our study demonstrated a high prevalence of smoking both for blue- and white-collar workers, regardless of educational level. Smoking habit and daily consumption of cigarettes were not associated with two important components of socio-economic status: occupation and education. This is contrary

to the findings of most studies in the literature, which show that blue-collar workers usually have higher rates of smoking than white-collar workers (22). The reason for this apparent contradiction may be the high prevalence of smoking (37%) in Greece (27), and the absence of adequate public health structures and anti-smoking campaigns. It is well known that white-collar workers benefit more from health education programmes than their blue-collar colleagues (21). The establishment of such programmes would probably widen the gap in smoking prevalence between the two groups.

Our study has several limitations. The cross-sectional character of the survey did not permit the expression of a causal association between occupation and abnormal levels of total and LDL cholesterol. Additionally, we did not study certain lifestyle factors which influence the risk for CHD such as dietary habits, anthropometric parameters (such as waist to hip circumference ratio), and the possible role of occupational stress. Finally, due to the limited size of our study population, results cannot be extrapolated to the entire industrial population in Greece. Despite these limitations, our study concludes that white-collar employees have a higher prevalence of dyslipidaemia, whilst both groups recorded similar high rates of smoking. Consequently we would argue that prevention initiatives for dyslipidaemia should be targeted at white-collar workers, while smoking prevention initiatives should be aimed at both white- and blue-collar employees of the industry under study.

## REFERENCES

1. BHARGAVA A: A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003; 1: 3
2. BURING JE, ENANS DA, FIORE M, et al: Occupation and risk of death from coronary heart disease. *JAMA* 1987; 258: 791-792
3. HALLMAN T, BURELL G, SETTERLIND S, et al: Psychosocial risk factors for coronary heart disease, their importance compared with other risk factors and gender differences in sensitivity. *Journal of Cardiovascular Risk* 2001; 8: 39-49

4. HEBERT P, BURING J, O'CONNOR G, et al: Occupation and risk of non-fatal myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2253-2257
5. HOLME I, HELGEGLAND A, HJERMANN I, et al: Coronary risk factors and socio-economic status. The Oslo study. *Lancet* 1976; 2: 1396-1398
6. HOLME I, HELGEGLAND A, HJERMANN I, et al: Four year mortality by some socio-economic indicators: the Oslo study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1980; 34: 48-52
7. HUBERT H, EAKER E, GARISSON R, et al: Life-style correlates of risk factor change in young adults: an eight-year study of coronary heart disease risk factors in the Framingham offspring. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 812-831
8. LEE Y, LIN R, SUNG F, et al: Chin-Chan Community Cardiovascular Cohort in Taiwan – baseline data and five-year follow-up of morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 838-846
9. LUOTO R, PEKKANEN J, UTELA A, TUOMILEHTO J: Cardiovascular risks and socio-economic status: differences between men and women in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 348-354
10. MARMOT MG, SHIPLEY MJ, ROSE G: Inequalities in death – specific explanations of a general pattern? *Lancet* 1984; 1: 1003-1006
11. NAKAMURA S, NAKAMURA K, TANAKA M: Increased risk of coronary heart disease in Japanese blue-collar workers. *Occup Med* 2000; 50: 11-17
12. NATIONAL CHOLESTROL EDUCATION PROGRAM: *Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents*. Bethesda: National Heart and Blood Institute, National Institutes of Health, 1991; 91: 27-32
13. NOURJAH P, WAGENER DK, EBERHARDT M, HOROWITZ AM: Knowledge of risk factors and risk behaviors related to coronary heart disease among blue and white collar males. *J Public Health Policy* 1994; 15: 443-459
14. PANAGIOTAKOS D, PITSAVOS C, CHRYSOHOOU C, et al: Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. *Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis* 2004; 173: 353-361
15. PANAGIOTAKOS D, PITSAVOS C, CHRYSOHOOU C, et al: The association between educational status and risk factors related to cardiovascular disease in healthy individuals: The ATTICA Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 188-194
16. PEKKANEN J, TUOMILEHTO J, UTELA A, et al: Social class, health behaviour, and mortality among men and women in eastern Finland. *BMJ* 1995; 311: 589-593
17. PITSAVOS C, PANAGIOTAKOS D, CHRYSOHOOU C, et al: Education and acute coronary syndromes: results from the CARDIO2000 epidemiological study. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 371-377
18. POCOCK SJ, COOK DG, SHAPER AG, et al: Social class differences in ischaemic heart disease in British men. *Lancet* 1987; 2: 197-201
19. ROSE G, MARMOT MG: Social class and coronary heart disease. *Br Heart J* 1981; 45: 13-19
20. ROSENGREN A, WEDEL H, WILHEMSEN L: Coronary heart disease and mortality in middle-aged men from different occupational classes in Sweden. *BMJ* 1988; 297: 1497-1500
21. SORENSEN G, STODDARD A, OCKENE JK, et al: Worker participation in an integrated health promotion/ health protection program: results from the WellWorks project. *Health Educ Q* 1996; 23: 191-203
22. SORENSEN G: Worksite tobacco control programs: the role of occupational health. *Respir Physiol* 2001; 128: 89-102
23. STAMLER J, LINDBERG HA, BERKSON DM, et al: Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata of the labor force of a Chicago industrial corporation. *J Chronic Dis* 1960; 11: 405-420
24. SYME SL: Social determinants of disease. In Last JM, Wallace RB (eds): *Maxcy, Rosenau, Last, Public Health Preventive Medicine*, 13<sup>th</sup> edition. London/East Norwalk (CN): Prentice-Hall International, Appleton Lange 1992: 687-701
25. WILSON P, D'AGOSTINO R, LEVY D, et al: Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847
26. WOODWARD M, SHEWRY MC, SMITH WCS, TUNSTALL- PEDOE H: Social status and coronary heart disease: results from the Scottish heart health study. *Prev Med* 1992; 21: 136-148
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Basic health indicators (country reported data). Website <http://www/reported-process.cfm=whosis, basic, reported, endpoint&language=englis>. Access: 9/5/2003
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE: Highlights of health in Greece in <http://www.who.dk/document/E62336.pdf>, access in 10/10/2003.
29. YU Z, NISSINEN A, VARTIAINEN E, HU G, et al: Socio-economic status and serum lipids: a cross-sectional study in a Chinese urban population. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 143-149



# A long-lasting pandemic: diseases caused by dust containing silica: Italy within the international context

F. CARNEVALE, A. BALDASSERONI\*

AUSL di Firenze, SPISLL

\* AUSL di Firenze, SA di Epidemiologia

## KEY WORDS

Silica; silicosis; history; Industrial Revolution; Italy

## SUMMARY

*Diseases caused by dust containing silica represent an exemplary case study in the field of work-related diseases and in the history of the discovery of chronic industrial disease and its relationship to industrial society. Both dust and steam are indissolubly linked to the Industrial Revolution which everywhere was expected to replace slaves with masses of proletarians "like lesser gods". The identification of different nosological entities of dust-related diseases, the discovery that the most harmful dust particles in gold mines were invisible, insurance compensation and the development of the silicosis threshold limit value were all subjects of intense political negotiation that accompanied, with the connivance of doctors and scientists, a compromise between the health of workers and the economic health of industry. The preference for damage compensation (insurance system) over risk prevention (industrial hygienic measures) was also asserted and maintained in post-war Italy. Decline and modification of silicosis in Italy proceeded at the same rate as the introduction and subsequent application of more effective preventative legislation, especially with the protest movements of the working class at the end of the 1960s, together with the elimination of entire sectors of industrial activities, first those specialising in extraction and then the metallurgy.*

## RIASSUNTO

**«Una pandemia di lunga durata: le malattie da polvere contenente silice. L'Italia nel contesto internazionale».** Le malattie causate da polveri contenenti silice rappresentano un caso esemplare nel campo della patologia da lavoro e nella storia delle malattie professionali nella loro relazione con la società industriale. Sia la polvere che il vapore sono indissolubilmente legati alla Rivoluzione Industriale che ovunque si aspettava sostituisse il lavoro degli schiavi con masse di proletari "come figli di un Dio minore". L'identificazione di entità nosologiche diverse per le malattie legate alle polveri, la scoperta che le più pericolose polveri nelle miniere d'oro erano invisibili a occhio nudo, l'indennizzo assicurativo e lo sviluppo di valori limite per l'esposizione a silice furono tutti oggetto di intensa negoziazione politica che accompagnò, con l'acquiescenza di medici e scienziati, un compromesso fra la salute dei lavoratori e il benessere economico delle imprese. La preferenza per "l'indennizzo del danno" (sistema assicurativo), piuttosto che quella per "la prevenzione del rischio" (misure d'igiene industriale) fu sostenuta e mantenuta anche nell'I-

Pervenuto il 6.10.2004 - Accettato il 25.11.2004

Corrispondenza: Dr. Franco Carnevale, SPISLL AUSL di Firenze, Via della Cupola 64, 50127 Firenze

Tel. +39055342331 - Fax +39055301293 - E-mail francesco.carnevale@asf.toscana.it

A short form of this paper was presented at 3<sup>rd</sup> International Symposium on "Silica, Silicosis, Cancer and other Diseases" S. Margherita Ligure 21-25 October 2002

*talia del dopoguerra. Il declino nella diffusione e la modificazione nelle forme cliniche della silicosi nel nostro paese procedette allo stesso tempo dell'introduzione e della seguente applicazione di una legislazione preventiva più efficace, specialmente quando ciò fu affiancato da un movimento di protesta delle classi lavoratrici verso la fine degli anni 1960, contemporaneamente all'abbandono o al drastico ridimensionamento di interi settori di attività produttive a particolare rischio silicotigeno, come l'industria estrattiva e quella metallurgica.*

## INTRODUCTION

*I was there / diggin' that tunnel / for six bits a day, / Didn't know I was / diggin' my own / grave. / Silicosis eatin' my / lungs away.*

*Six bits for diggin' / diggin' that tunnel / hole, / Take me away / from my baby, / It sho' done / wrecked my soul.*

*Now tell all my / buddies, tell all my / friends you see. / I'm going away up / Yonder. / Please don't weep / for me.*

*Silicosis is killin'me (Josh White, complete recorded works 1929-1940 in chronological order Vol. 18 (March 1935 to 7 March 1940) Document records DOCD-5196, 1993*

In his classic treatise "De re metallica" published in 1556, Agricola describes concisely but in detail the cause of diseases afflicting miners: "... some mines are so dry that they are entirely devoid of water, and this dryness causes the workers even greater harm, for the dust which is stirred and beaten up by digging penetrates into the windpipe and lungs, and produces difficulty in breathing, and leads to the disease which the Greeks call asthma ... hence, in the mines of Carpathian Mountains women were found who have married seven husbands, all of whom had been carried off prematurely by this terrible consumption" (1). George Rosen lists for the period between 1600 and 1800 more than 25 authors who had contributed decisively to the knowledge of dust-related diseases (19). Among them there is obviously Ramazzini, who writes about the stonecutters: "when the bodies of such workers are dissected, the lungs have been found to have been stuffed with small stones" (18).

The relationship between specific activities and lung diseases was clear but did not cause any particular alarm. As an occupational disease of miners, knife-grinders and granite-cutters, silicosis was considered as a "natural" phenomenon. Awareness

among workers of the dustiness of these activities and of the possible effect on health often caused a reduction of work rhythms and consequently a delayed onset of its more extreme effect.

In many European countries people who worked in these dangerous occupations in the country were less exposed through the frequent interruption of the cycles of agricultural year (harvest, sowing etc) (1). Both the primitive organisation of work in mines, based mainly on the role of the foreman recruiting his own workforce and mining independently, and the manual system of extraction with low energy explosives, balanced the poor hygiene. Exposure to silica in knife and cutter plants, potteries and foundries was also reduced by low work intensity. Under these circumstances silicosis appeared to have been a disease caused by accumulation, occurring after long-term exposure to dust and with chronic symptoms (2).

## TECHNOLOGICAL AND ORGANISATIONAL DEVELOPMENTS AS DETERMINANTS OF THE "SILICOSIS CRISIS"

Silicosis occurred with a similar pattern in different countries when the above mentioned conditions were replaced by a more advanced capitalist organisation of work. The situation in mines was typical: if in older societies land has belonged mainly to the Prince or to the Bishop who entrusted private citizens with constant bureaucratic control, with the Bourgeois Revolution the property relationship changed radically and the employers came to control the whole activity. This was followed by organisational changes and by the introduction of more advanced exploitation techniques. To maximise profit, work slowly became specialised and technical innovations led to a significant growth in production (12).

The use of compressed air in drilling and digging led to a dramatic increase in productivity. In Italy the first use of compressed air drills goes back to the Frejus tunnel (1857-1871). In Switzerland the St. Gotthard tunnel (1872-1880) became sadly famous for the large number of victims due to "An-cylostomiasis", but nobody was able to investigate whether silicosis was partly the cause of the number of victims. The rocks of this area are quartz-rich and the mining was done with pneumatic drills and dynamite, invented shortly before by Nobel (1866). 20 years later, during the Sempione tunnelling, only a "few" dozen miners died, mainly due to accidents. The "brilliant" standard of hygiene during the tunnelling led to the first International Congress on Occupational Diseases in Milan in 1906. But a question remains open: how many people got silicosis?. The introduction of piecework in all fields of industrial production and then the Scientific Management of work led to extremely intense rhythms of work and, as a consequence, to extremely high silica levels. Notwithstanding this, no adequate hygiene measures were adopted. Though the physical exertion was lower, dust-related risks increased uncontrollably.

#### SILICOSIS AS AN INDIVIDUAL DISEASE

If silicosis had been known since ancient times, why was it necessary to wait for the beginning of the XXth century for attention to be focused on it and for the adoption of the first preventative measures ?

Medical science, influenced by the success of the "microbiological paradigm" in disease causation (in 1880 Koch discovered the bacterium that causes TB) ended up by mistaking – both in an etiological and an epidemiological sense – silicosis for tuberculosis. This wasted time through complicated discussions over the highest disease incidence among certain dangerous activities. The question was essential in deciding on the most appropriate preventative measures to adopt: a microbiological origin of the disease led to initiatives aimed at reclaiming the environment and social-economic conditions. When attention was focused on dusts priority was

given to the working place and its physical and organisation characteristics; both points of view were reasonable considering the working conditions of workers. The theory of the tubercular origin of silicosis was developed within this context. For a while this theory prevailed, so that the adoption of more rigorous measures in the working place was compromised and attention was focused on single characteristics of the individual (24).

"Much of medical therapeutics rested on the belief that disease was a reflection of individuals' special social, personal, hereditary, and economic circumstances" (22), even if an important author such as Collis in 1913 had distinguished workers exposed to silica dust from those with primitive tuberculosis. In fact, according to Collis among the workers exposed to silica dust, phthisis

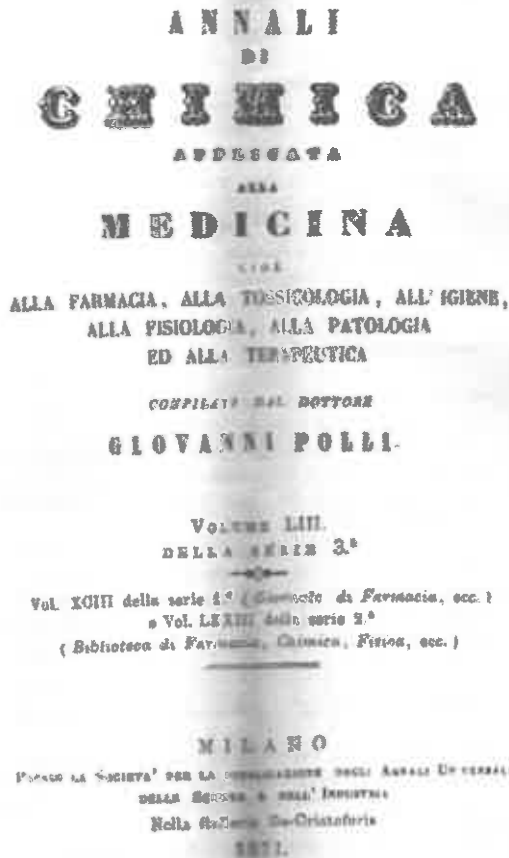
- occurs at a later age;
- is associated with an increase of other respiratory diseases;
- shows a low degree of infectivity among female relatives (6).

The idea of respiratory dust diseases emerged in scientific debate and to public knowledge only after the appearance of some dramatic epidemics caused by the technological and organisational developments in production. The first case of pulmonary coniosis, for which the term "silicosis" was used as described by Dr. Rovida (figure 1), refers to the autopsy of a stone-cutter performed by Dr. Visconti at the Sala Settoria (autopsy room) of the Great Hospital, the Ca' Granda, in Milan in 1871 (figure 2) (20). During the 1930s, another Italian pathologist, Prof. Mottura, described completely the silicosis anatomical features (Mottura, Levis 1961 (16). After the II World War, at Clinica del Lavoro in Milan, Vigliani and co-workers developed the immunological theory on the pathogenesis of silicosis (Vigliani, Pernis, 1959 (26)).

In 1862 the statistician Farr and the physician Peacock underlined the high mortality from respiratory diseases and outlined some differences between common and miners' phthisis, but maintained that the principle causes of miners' phthisis are exposure to the fumes of explosives and to fluctuations of temperature (19). In the 80'ies the significance of respiratory diseases in workers of pot-



Figure 1- The necroscopic register of Ospedale Maggiore in Milan and the original page where for the first time the word “Silicosi” was introduced. This document was retrieved by prof. Vigiani collaborator, Enrica Calori, in 1949 (25)



102

## PATOLOGIA.

Un caso di silicosi del polmone.  
con analisi chimica:  
del dott. CARLO LEOPOLDO ROVIDA.

Fra le varie materie polverose, che, inalate coll'aria atmosferica, possono impregnare i polmoni, la più frequente è la *silice*, la quale entra, si può dire, a far parte della cenere normale dei polmoni, che hanno respirato da qualche tempo; per il che questi differiscono essenzialmente dai polmoni de' feti e dei neonati, la cenere dei quali è affatto priva di acido silicico.

Così almeno risulta dalle poche analisi di SCHMIDT e di OEDTMANN, che sono però le sole che la scienza possiede intorno alla cenere dei polmoni sani. E sono in fatto così poche che non permettono di stabilire la massima quantità di silice, che può essere contenuta nei polmoni senza cagionarvi malattia. Ad ogni modo la massima trovata da SCHMIDT e KUSEMAUL nell'adulto è di 17.3 per 100 della cenere polmonare degli uomini per mestiere esposti alla polvere, di 21.7 per 100 poi nel taglia pietre. Anche qui però sembra che la presenza di tanta silice nei polmoni non sia stata causa della morte per malattia, come il carbone e l'ossido di ferro nei casi di antracosi e siderosi fatti noti da LEHRHOLD, RITTER, ZENKER, SULTZMAN, DECHAMBRE, REENS. Solo nel caso di PUK (1) la polvere di carbone carico di silice aveva dato

(1) PUK. *Case of colliers' lung*. Lancet 1870. pag. 137. — Centralbl. f. med. Wissenschaft. 1870, pag. 559.

Figure 2 - Front page of the journal and first page of the Rovida's paper on silicosis (20)

teries and in miners employed in tin mines in Cornwall caused a public debate both in newspapers and in Parliament. This was followed by the adoption of preventative and protective measures: the first to prevent silicosis (17). The well-known tragedy of the gold mines in the South-African Transvaal revealed the problem, not evident before, of "acute silicosis" (fatal in a short time - 3/5 year exposure) and of the incredibly high levels of dusts and silica (11). In the United States at the end of the 1920s and at the beginning of the 1930s the mixture of economic crisis and the spread of factories led to a real "silicosis crisis", characterised by compensation claims by masses of workers employed in metallurgical-engineering industries, in

finishing fusion parts through the use of grinders (13). The Hawk's Nest Disaster in West Virginia in the middle of the 1930s and the tragic events of 1940 in the mines of the Tri-State region of Missouri, Kansas and Oklahoma led to the necessity for American industry to guarantee insurance cover against health damage caused by silica exposure. In the Hawk's Nest Disaster 5000 miners, many of whom were coloured and came from all the States, but especially from the South, were employed in digging out a tunnel for Union Carbide; 500 died within 3-4 years from acute silicosis and 1500 fell seriously ill (5).

In Italy the "silicosis" was also a problem, though it emerged when lots of workers who were em-

ployed in the engineering and metallurgical industries made a claim for compensation, despite the authoritarianism of the period. The high costs for these claims led the guilty industries to push for insurance legislation to avoid financial penalties and to make the State responsible for the lack of preventative measures. In 1943, at the height of the War, a law was pursued which provided a refund for workers affected by silicosis and at the same time guaranteed the employer against the responsibility for taking preventative measures. The answer of insurance companies to the "silicosis crisis" of the 1930s led to the disease being included in the group of chronic pathologies caused by accumulation, with a slow but very serious onset. The relative disappearance of the worst forms of the disease was confused with its eradication (at that time silicosis was considered a disease of the past) which led to less public debate, restraining further developments in prevention (3). As a confirmation of this trend, Threshold Limit Values (TLVs) for dusts and silica were introduced. Starting from South African data, experts stated the exposure-response relationship between silica dust concentration and incidence of "phtisis". At the time of their first development in the USA in the second half of the 1930s the TLVs had the specific aim to prevent similar disasters in the future, and were compatible with the available technology (10).

If adequate hygienic measures had been adopted for the most obvious risks, particularly in mines, (table 1), even with delays due for example to the technical choice between ventilation and wet work, the same was not true of many other branches of production and in particular in metallurgy. Furthermore in coal mines the problem of silicosis appeared less important when compared with the health effects in mining of other minerals.

#### SILICOSIS AND THE MEDICAL PROFESSION: A STORY OF CONTRASTS

In the described context, the role of doctors was varied. General health assistance was among the guarantees that the owner-State offered its subjects-miners-soldiers, often represented by the

**Table 1 - An historical perspective on South African silicosis data from Teleky (24)**

General average of the dust content of the air of gold mines (in mg/ccm):	
1913	5.4
1915	4.9
1927	1.2
Rate of silicosis per 1.000 workers:	
1917-20	21.95
1926-29	21.1
1932-35	9.59
1935-38	8.0
1940-41	10.05
Mean duration of previous underground service in all new cases of silicosis:	
1917-20	9 years, 6 months
1928-29	12 years, 7 months
1933-35	16 years, 8 months
1937-38	18 years, 7 months
1940-41	20 years, 2 months

presence of a doctor and hospitals in the ore villages.

There are many examples of doctors of the XVII-XVIIIth centuries active in treating ore communities, in Spain, in South Africa and late in the United States. The most famous example is described in a Cronin's novels set in the 1930s (7, 8). These doctors, aware of the price paid by their patients who worked in mines in terms of their health, due both to fatal events and epidemics of respiratory diseases, often voiced their concern and were influential witnesses at commissions evaluating the social dimensions of the problem. In addition to these doctors there were other health experts, both Public Health doctors in Great Britain and statisticians of big insurance companies in the USA, who studied the phenomena of silicosis and more generally the high mortality due to respiratory diseases in groups of miners. From the point of view of epidemiological crises, the choice of sanitary and prevention policy was also very important, at least in Anglo-Saxon countries. A key figure in this context was Archibald Cochrane, who devoted a large part of his professional life studying the diffusion of respiratory diseases in ore communities in

Wales (4). As a consequence, instead of focussing public opinion on the problem of silicosis, another kind of doctor came to the fore who was paid directly by the employer and was in charge, at least at the beginning, for certain selection of workers. The goal was ambiguous. The idea, more or less well founded, was that only particularly suitable people could be employed in particular activities. For example, it was well known that to be "suitable" for work involving exposure to mine and foundry dusts the following conditions were necessary

- to be men;
- to have a robust complexion;
- not to suffer from active lung diseases and if the onset of silicosis was detected, even if only radiological, the doctor was obliged to remove immediately the worker from dangerous work.

As a consequence, mainly in countries with private insurance systems, a strong "selection of the healthy worker" took place, which was seen as a 'guarantee of innocence' for the employer, who could boast a disease-free workforce every time the Government's Labour Inspectors investigated.

In countries like Italy with a "social" insurance system, the doctors employed in these structures, supported in many cases by national schools of Occupational Medicine, limited their role to observers of pathological phenomena and clinicians of respiratory diseases caused by dusts. The "preventative therapy" with aluminium-oxide, which was very popular after the War and until the 1950s, exemplified this approach. The result was the development of a new branch of medicine, respiratory fi-siopathology, more useful for its epidemiological implications than for prevention.

#### CONCLUSION: RECENT SCENARIO

Technological developments, the effects of the subsequent improvements and initiatives of workers in countries with an advanced economy (15, 22) allowed further developments in the morphology of silicosis, now called "simple silicosis", a very mild form of the disease. The up-to-date hygienic standard for silica dust can guarantee the disappearance of the silicosis of the past.

When facing the problem of the carcinogenicity of silica it is evident that these protection levels are no longer adequate (23). In addition to the problem of carcinogenicity a supplementary analysis of recent mortality studies focussing on the dose-response relationship led to the conclusion that the exposure standard for crystalline silica used by many countries (0.1 mg/mc), is not enough protection against silicosis mortality (14).

The events taking place in developed countries, with the highest concentration of workers employed in manufacturing industries, have to be observed within the context of the globalisation of the economy and of production. It is above all in these countries that there is an unacceptable delay in the measures taken to combat the development of the disease caused by silica and consequently in the application of prevention measures.

#### REFERENCES

1. AGRICOLA G: *De Re Metallica Libri XII*. Basileae: Sumptibus Itemque Typis Chalcographicis Ludovici Regis, 1621
2. BANKS DE, PARKER JE (eds): *Occupational Lung Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1999
3. CARNEVALE F, BALDASSERONI A: *Mal da lavoro-Storia della salute dei lavoratori*. Roma-Bari: Laterza, 1999
4. CARPENTER RG, COCHRANE AL: Death rates of mines and ex-mines with and without coalworkers' pneumoconiosis in South Wales. *British J Ind Med* 1956; 13: 109-116
5. CHERNIACK M: *The Hawk's Nest incident. America's worst industrial disaster*. New Haven: Yale University Press, 1986
6. COLLIS EL: The effects of dust in producing diseases in the lungs. In *Seventeenth International Congress of Medicine*. Section XVIII, Hygiene and Preventive Medicine, Discussion No 1. London 1913. London: John Bale, Sons & Danielsson, 1913: 154-156
7. CRONIN A: *The Citadel*. Boston: Little Brown and Co, 1937
8. CRONIN A: *The stars look down*. Boston: Little Brown and Co, 1940
9. DELLA FRATTA MA: *Pratica minerale, trattato*. Bologna: Manolesi, 1678
10. DRINKER P, HATCH T: *Industrial Dust*, 2<sup>nd</sup> edition. New York: McGraw-Hill Company, 1954

11. KATZ E: *The white death, silicosis on the Witwatersrand gold mines 1885-1910*. Johannesburg: Witwatersrand University Press, 1994
12. LANDES DS: *The Unbound Prometheus*. Cambridge: Cambridge University Press, 1969
13. LANZA AJ (ed): *Silicosis and Asbestosis*. New York: Oxford University Press, 1938
14. MANNETJE A, STEENLAND K, ATTFIELD M, et al: Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occup Environ Med* 2002; *11*: 723-728
15. MARRI G: Proposte metodologiche per la identificazione e quantificazione del rischio silicotigeno nei luoghi di lavoro. In *Atti III convegno nazionale della silicosi*. Grosseto, 3-4 Novembre 1968. Siena: La Diana, 1968: 162-170
16. MOTTURA G, LEVIS F: Istopatologia della silicosi umana e sperimentale. In *Atti XXIII Congresso della Società Italiana di Medicina del Lavoro*. Rimini 13-16 settembre 1959. Milano: Stabilimento Tipo-Litografico INAIL, 1961: 55-66
17. OLIVER T: *Dangerous Trades*. London: Dutton & Co, 1902
18. RAMAZZINI B: *De Morbis Artificum Diatriba*. Mutinae: Typis Antonii Capponi Impressoris Episcopalis, 1700
19. ROSEN G: *The History of Miners' Diseases*. New York: Schuman's, 1943
20. ROVIDA CL: Un caso di silicosi del polmone, con analisi chimica. *Annali di Chimica applicata alla medicina* 1871; *53*: 102-106
21. ROSNER D, MARKOWITZ G: *Deadly dust. Silicosis and the politics of occupational disease in twentieth-century America*. Princeton: Princeton University Press, 1991
22. SEAGER DR BARRE Y Vermont granite workers and the struggle against silicosis 1890-1960. *Labor History* 2001; *42*: 61-79.
23. STEENLAND K, MANNETJE A, BOFFETTA P, et al: Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; *12*: 773-784
24. TELEKY L: *History of factory and mine hygiene*. New York: Columbia University Press, 1948
25. VIGLIANI E: Bibliografia ragionata delle pubblicazioni italiane sulla silicosi e le altre pneumoconiosi dal 1871 al giugno 1949. In *Atti del XV Congresso Nazionale di Medicina del Lavoro*. Genova 22-25 Settembre 1949. Genova: Fratelli Pagano Tipografi Editori, 1950: 157-205 e 351-413
26. VIGLIANI EC, PERNIS B: An immunological approach to silicosis. *J Occup Med* 1959; *1*: 319-324

ACKNOWLEDGEMENT: *We acknowledge prof. John Henderson of Birkbeck School of History (University of London) for his kind help in revising the text*



## L E T T E R E I N R E D A Z I O N E

**Mesotelioma maligno della pleura in barbiere: caso di esposizione professionale atipica ed indiretta ad amianto**

L'attività svolta dal Registro Mesoteliomi della Lombardia (RML) ha permesso di riconoscere il ruolo eziologico dell'amianto nell'insorgenza di non pochi casi di mesotelioma per i quali, altrimenti, avrebbe verosimilmente potuto rimanere misconosciuta. Da qui l'importanza di far conoscere ogni nuova osservazione di esposizione non tradizionale al minerale (2, 7). Segnaliamo quindi un caso di mesotelioma maligno della pleura occorso in un lavoratore con esposizione professionale atipica ad amianto.

Si tratta di un soggetto di sesso maschile di 60 anni, ex-fumatore, ricoverato nel marzo 2003 per comparsa di torca-coalgia sinistra associata a versamento pleurico omolaterale.

La diagnosi di mesotelioma maligno pleurico è stata posta con certezza (3) sulla base di esami radiologici (Rx e TAC) e di indagini istologiche.

La raccolta delle informazioni riguardanti l'eventuale esposizione ad amianto è avvenuta tramite questionario standardizzato ISPESL.

Sinteticamente: il soggetto ha svolto per circa 30 anni, prima come apprendista (1953-1964) e successivamente in proprio (1965-2003), l'attività di barbiere in botteghe site in comuni limitrofi a Broni (PV), località in cui dal 1932 al 1993 è stato attivo uno stabilimento di produzione di manufatti in cemento-amianto. Il paziente ha riferito che tra i suoi clienti vi erano numerosi dipendenti di tale impianto e che nel periodo in cui aveva lavorato come apprendista si era occupato anche della pulizia quotidiana dell'ambiente di lavoro. Era inoltre solito riparare o provvedere alla manutenzione di alcuni degli strumenti di lavoro quali ad esempio gli asciugacapelli.

In letteratura sono descritti numerosi casi di mesotelioma insorti in soggetti che avevano lavorato presso lo stabilimento citato ed anche casi in persone solamente residenti in località ad esso limitrofe, che sono stati quindi attribuiti all'esposizione ad amianto subita rispettivamente in ambito lavorativo o ambientale (1, 4).

Il caso in oggetto ha vissuto per un breve periodo di tempo (2 anni) in località sita a meno di 500 metri di distanza dall'insediamento produttivo in questione, quindi in condizioni di presumibile esposizione ambientale. Soprattutto

però ha svolto per tutta la vita lavorativa l'attività di barbiere, che ha comportato contatti ravvicinati con una clientela rappresentata da numerosi soggetti che erano esposti in modo significativo ad amianto. L'esposizione professionale si è verificata quindi per un periodo di tempo molto lungo, anche se a dosi certamente non elevate di fibre di amianto derivanti dagli abiti e dai capelli dei clienti che usufruivano della sua opera al termine della loro attività lavorativa. Anche la latenza (circa 40 anni) appare coerente con l'ipotesi di una associazione tra questa esposizione e la patologia neoplastica osservata. Il ruolo eziologico svolto da questa esposizione professionale appare predominante rispetto a quella ambientale, molto breve. Il gruppo di valutazione del RML ha classificato il caso come "Esposizione professionale certa ed ambientale" (3) e per tale motivo lo ha denunciato come malattia professionale (riconosciuta poi anche dall'Ente Assicuratore).

Un caso simile è stato descritto a Bagnolo in Piano (RE) dove era ubicata un'altra azienda produttrice di manufatti in cemento-amianto. Si trattava di un barbiere che, analogamente al caso sopra descritto, si è occupato per molti anni della cura e dell'igiene di capelli e barba di clienti che alla sera, al termine dell'attività lavorativa, si recavano alla bottega "con le tute e i capelli impolverati" per "mettersi in ordine prima di andare a casa o al bar" (5). Il terzo caso di mesotelioma in barbiere segnalato in letteratura (6) può essere ricondotto a condizioni del tutto analoghe.

La considerazione che una ricerca per settore lavorativo non avrebbe mai permesso di portare alla luce questi casi e, soprattutto, di evidenziare la correlazione con l'esposizione ad amianto che appare invece assai convincente, conferma ancora una volta la grande utilità del Registro Mesoteliomi, attraverso il quale si recuperano informazioni che sarebbero altrimenti perdute a scapito delle conoscenze scientifiche e dei dovuti riconoscimenti assicurativi.

Il caso conferma anche l'efficacia e la buona sensibilità degli strumenti di indagine utilizzati, in particolare il questionario anamnestico e la procedura adottata dal gruppo di valutazione, che permettono di valorizzare i dati raccolti in modo appropriato. La adeguatezza dei metodi di raccolta e

valutazione dati ha permesso non solo di mettere a fuoco singole esposizioni atipiche, ma anche di far emergere livelli significativi di rischio per interi settori lavorativi precedentemente insospettiti come ad esempio il tessile (2).

Il caso riportato induce a ribadire ancora una volta che il mesotelioma può conseguire ad esposizioni cumulative basse o molto basse e che la suscettibilità individuale, importante per tutte le neoplasie, gioca in questa un ruolo particolarmente rilevante.

L. Riboldi, Carolina Mensi,  
Zulejka Canti, S. Giordano,  
G. Chiappino

Centro Studi Effetti Biologici Polveri Inalate (EPBI) -  
Registro Mesoteliomi Regione Lombardia  
Dipartimento di Medicina del Lavoro  
Clinica del Lavoro "L. Devoto"  
Università degli Studi di Milano,

#### BIBLIOGRAFIA

1. AMENDOLA P, BELLI S, BINAZZI A, et al: Mortality from malignant pleural neoplasms in Broni (Pavia), 1980-1997. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 86-90
2. CHIAPPINO G, MENSÌ C, RIBOLDI L, RIVOLTA G: Il rischio amianto nel settore tessile: indicazioni dal Registro Mesoteliomi Lombardia e definitiva conferma. *Med Lav* 2003; 94: 521-530
3. ISPESL: *Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione dell'informazione all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali*. Roma: 2002 (Seconda Edizione)
4. MAGNANI C, COMBA P, DI PAOLA M: Mesoteliomi pleurici nell'Oltrepò Pavese: mortalità, incidenza e correlazioni con un insediamento del cemento amianto. *Med Lav* 1994; 85: 157-160
5. MALTONI C, PINTO C, CANTONI G, e coll: Mesotelioma pleurico in barbiere, da esposizione indiretta ad asbesto. *Acta Oncol* 1991; 12: XXXI
6. MUSTI M, CAVONE D, PALAMÀ L: *Casistica dei mesoteliomi in Puglia. L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti*. A cura di Minoia C, Scansetti G, Piolatto G, Massola A. I Documenti • 12. Pavia: Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Pavia 1997
7. RIBOLDI L, MENSÌ C, GIORDANO S, e coll: Mesotelioma maligno della pleura in un lavoratore con esposizione atipica ad amianto crisotilo. *Med Lav* 2004; 95: 320-324

## Sulla vaccinazione contro la tubercolosi con BCG nelle strutture sanitarie

L'elevato rischio dei lavoratori della sanità di contrarre la tubercolosi (TB) è largamente documentato in letteratura (1, 2). Numerose linee guida nazionali ed internazionali hanno raccomandato misure di valutazione e contenimento del rischio (1, 2, 4): tra queste è discusso l'uso del BCG a causa della sua controversa efficacia, dei possibili effetti collaterali, del cattivo rapporto costo/beneficio e della possibilità di rendere difficoltosa l'interpretazione dei test tubercolinici nella sorveglianza periodica dell'infezione tubercolare latente (1, 2, 4)

La legge 23 dicembre 2000, n. 388 all'art. 93, comma 2 ed il successivo DPR 7 novembre 2001, n. 465, (regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare) recepisce nella sostanza le raccomandazioni delle linee guida (3) modificando la legge 1088/70, che prevedeva l'obbligo di vaccinazione per il "personale ospedaliero cutinegativo al test tubercolinico".

Il DPR 7 novembre 2001, n. 465 individua, all'articolo 1, tra i soggetti per cui la vaccinazione antitubercolare è obbligatoria: "personale sanitario, studenti di medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multi-farmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cutipositivizzazione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici".

Questa norma, ambigua e di controversa interpretazione, è stata diversamente applicata in differenti regioni e, addirittura, in diverse ASL o ASO della stessa regione; l'obbligo, invece di essere ristretto (la norma è la norma in un capitolo della legge finanziaria mirato alla "razionalizzazione della spesa") è stato spesso, in contrasto con le linee guida e l'evidenza scientifica, allargato anche a lavoratori sanitari non ospedalieri.

Il gruppo di studio AIPO tubercolosi, poiché non ritiene (1) il BCG vaccino efficace allo scopo di controllare l'infezione TB, in particolare nelle strutture sanitarie, vuole con la presente presa di posizione fornire materiale di riflessione e supporto a quanti, Medici Competenti, Servizi di prevenzione e datori di lavoro, etc... si trovino a dovere provvedere a misure di controllo del rischio biologico a trasmissione aerea (TB) nelle strutture sanitarie

A giudizio del GS-AIPO-TB la norma del regolamento contenuto nel DPR 7 novembre 2001, n.465 deve essere interpretata alla luce di altre leggi e disposizioni (D.Lgs. 626/94 e successive modifiche) e delle linee guida nazionali (4).

Il regolamento al punto 2 renderebbe obbligatorio il vaccino (come raccomandato dalle linee guida nazionali citate) in tutti i soggetti professionalmente esposti e chiunque "operi" (compresi quindi volontari, frequentatori e, in senso lato, degenti e visitatori) in ambienti sanitari in cui vi è un alto rischio di contagio da forme TB multifarmaco-resistenti (MDR=casi di TB polmonare escreato positiva con dimostrata presenza di micobatteri resistenti almeno a Rifampicina ed Isoniazide contemporaneamente (5)).

Alla luce delle linee guida non deve considerarsi ad alto rischio la struttura in cui, anche se sono ricoverati abitualmente malati di tubercolosi MDR, sono operativi efficaci protocolli di contenimento. Questo limita pesantemente l'ambito di applicazione dell'obbligo vaccinale che non deve essere in nessun modo un sostituto dell'adozione di adeguate misure di contenimento e controllo del rischio.

Nella situazione epidemiologica italiana, dove è documentata la bassa prevalenza di forme TB MDR (<2% nei nuovi casi) (5), il rischio che tali malati siano ricoverati non diagnosticati ed isolati è molto limitato: sono ad alto rischio di tubercolosi MDR le strutture in cui sono ricoverati abitualmente malati di tubercolosi MDR, in cui siano stati documentati casi di trasmissione ospedaliera (tra pazienti o da pazienti ad operatori) o sono segnalati casi di malattia tra i dipendenti o sono evidenziati *clusters* di infezione dovuti a casi di TB MDR (1-4). Questa situazione (ad alto rischio) richiede interventi immediati di verifica di strutture e protocolli fino a rimuovere o riportare in limiti accettabili il rischio (1).

Quanto alla gravidanza dell'obbligo, il D.Lgs. 626/94, art 86 2 2b) stabilisce che: "il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedano misure speciali di protezione, fra le quali: a) la messa a disposizione di vaccini efficaci ... da somministrare a cura del medico competente".

L'allegato XI del Decreto Legislativo 626/94 (già modificato dal Decreto Ministeriale 12 novembre 1999) ricono-

sce, contro l'evidenza, per i ceppi di Micobatteri patogeni (MT complex) l'esistenza di un vaccino efficace, perseverando nell'uso nazionale di sancire con articoli di legge evidenze scientifiche.

In concreto, la vaccinazione con BCG può quindi, sulla base di una valutazione tecnico-scientifica del Medico Competente, essere messa a disposizione in situazioni specifiche evidenziate nel documento di valutazione del rischio e nel piano di sicurezza. Sono tali i casi di esposizione non evitabile ad alto rischio di contagio da TB MDR e l'esistenza di controindicazioni all'IPT.

Nell'attesa che siano riviste le misure di contenimento, la vaccinazione antitubercolare è da considerare, alla stregua di un DPI di non chiara efficacia, come misura di contenimento estrema da utilizzare nell'impossibilità di applicare immediatamente altre più efficaci misure di contenimento di tipo amministrativo, strutturale e personale, come raccomandato nelle linee guida (1, 2, 4), e previsto dalla legge.

Ricade sul datore di lavoro e sul medico competente l'eventuale obbligo di mettere a disposizione vaccini efficaci (qualora l'evidenza scientifica li riconosca tali e la valutazione di rischi ne individui la necessità) e al medico competente di somministrarli (cioè al datore di lavoro assumersene l'onere finanziario). Il lavoratore non ha un chiaro obbligo: il DPR 7 novembre 2001, n. 465, non prevede alcuna sanzione mentre il D.Lgs. 626/al comma 2 *quater* dello stesso articolo 86 prescrive che "Il medico competente fornisce ai lavoratori adeguate informazioni....., .. sui vantaggi ed inconvenienti della vaccinazione e della non vaccinazione", configurando un informato consenso non compatibile con l'obbligo. La eventuale non accettazione della vaccinazione offerta (per rifiuto o controindicazioni) potrebbe tuttavia implicare la non idoneità del lavoratore ad operare, ma limitatamente alla situazione ad alto rischio di contagio da TB MDR (con conseguente rischio di svuotamento delle strutture stesse).

Anche le eventuali controindicazioni alla Terapia Preventiva dell'infezione TB latente, devono essere valutate dal Medico Competente. In questi casi la scelta prioritaria sarà considerare il lavoratore come non idoneo a lavorare nella situazione di rischio e utilmente adibirlo, ove possibile, a mansioni o in strutture a rischio limitato (art. 8 D.Lgs. 277/91): mantenere il lavoratore nella situazione a rischio più elevato con l'inefficace protezione della vaccinazione con BCG è da considerare comportamento quantomeno imprudente (1).

Non risulta comunque né legittima, né giustificata la richiesta di vaccinazione obbligatoria con BCG all'assunzione. Si ricorda che il vaccino con BCG, come sopra ricordato, non è esente da effetti indesiderati (6) e da importanti controindicazioni di difficile accertamento: valga per

tutte l'infezione HIV (legge n. 135 del 1990); o lo stato di gravidanza (legge n. 1204 del 30 dicembre 1971, n. 903 del 9 dicembre 1977) per cui esiste un esplicito divieto di accertamento, particolarmente in sede di assunzione. In ogni caso l'opportunità di mettere a disposizione o raccomandare il vaccino dovrebbe essere valutata non all'assunzione, ma al momento in cui si debba adibire il lavoratore alla specifica lavorazione "ad alto rischio di contagio" da ceppi MDR.

In conclusione il GdS AIPO Tubercolosi ritiene la vaccinazione con BCG non efficace per la prevenzione della TB tra gli operatori sanitari e che le stesse disposizioni di legge ne limitino l'uso a situazioni molto circoscritte ed eccezionali.

Si raccomanda tuttavia un attenta valutazione del rischio TB nelle strutture sanitarie e l'adozione di appropriate misure di contenimento, compresa la sorveglianza sanitaria dell'infezione tubercolare latente in tutti gli esposti a rischio, a qualunque titolo.

Massimiliano Bugiani, Giorgio Besozzi,  
Luigi Codecasa, Giovan Battista Migliori,  
Fiorino Fiorentini  
Gruppo di studio AIPO Tubercolosi

#### BIBLIOGRAFIA

1. BUGIANI M, AIPO GRUPPO NAZIONALE DI STUDIO -TUBERCOLOSI: Proposta di protocollo per la prevenzione della trasmissione della tubercolosi tra i lavoratori della sanità in applicazione al D.Lgs. 626794 e successive modificazioni. *Med Lav* 1997; 88: 237-249
2. CENTER FOR DISEASE CONTROL: Guidelines for preventing the transmission of MT in health care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43: 1-132
3. COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702
4. CONFERENZA STATO REGIONI: Linee Guida per il controllo della tubercolosi in Italia. Dicembre 1998
5. MIGLIORI GB, AMBROSETTI M, FATTORINI L, et al: Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 940-946
6. TAVANI A, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, et al: Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 59-64

## NOTIZIARIO

## Convegno Nazionale: La formazione e l'informazione sulla prevenzione e sicurezza in edilizia - Bergamo, 22 Novembre 2004

Il 22 novembre 2004 si è svolto a Bergamo il Convegno Nazionale "La formazione e l'informazione sulla prevenzione e sicurezza in edilizia", promosso ed organizzato dal Comitato Paritetico Territoriale e dal Comitato Paritetico Territoriale Artigiano di Bergamo, in collaborazione con l'Unità Operativa Ospedaliera Medicina del Lavoro degli Ospedali Riuniti di Bergamo, il Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro dell'ASL di Bergamo, l'Associazione Medici Competenti della provincia di Bergamo e la Regione Lombardia.

Lo scopo dell'iniziativa è stato quello di creare un momento di incontro fra tutte le figure professionali a cui la formazione è rivolta ed i responsabili stessi della formazione. Non a caso fra i numerosi partecipanti (sia spettatori che relatori) erano presenti lavoratori, rappresentanze sindacali, imprenditori, tecnici della sicurezza, psicologi, medici competenti di imprese edili ed esperti di formazione.

Fra gli scopi del convegno vi era inoltre quello di valorizzare iniziative messe in campo al fine di definire le caratteristiche di maggiore efficacia dei percorsi formativi proposti, oltre che di individuare criteri e standard di qualità per l'accreditamento di tali attività.

Dopo i saluti delle autorità e la presentazione dell'iniziativa attraverso le parole dei presidenti dei due enti paritetici (Ottorino Bettineschi ed Ermes Mazzoleni), è stata proposta una Lezione Magistrale di Ivo Lizzola, professore associato di Pedagogia Sociale nel Corso di Laurea in Scienze dell'Educazione dell'Università di Bergamo, dal titolo "La sicurezza è una danza". Nel suo intervento Lizzola ha sottolineato la complessità del cantiere, luogo di lavoro nel quale esiste una forte interdipendenza fra i soggetti presenti, con diversità di storie, culture e pratiche. È per questo necessario contemplare anche una formazione riguardo ai rapporti sociali, per "costruire insieme un modo di stare insieme" (amicalità).

Il convegno si è quindi strutturato in quattro sessioni: due la mattina, entrambe plenarie, dal titolo "Il quadro di riferimento" e "L'analisi dei bisogni", una pomeridiana di comunicazioni, suddivisa in tre simposi paralleli: "Esperienze metodologiche e progettuali", "Esperienze pratiche"

e "Primo soccorso". Al termine è stata ricostituita una sessione plenaria per lo svolgimento della Tavola Rotonda dal titolo "Prospettive e proposte".

La prima sessione, dal titolo "Il quadro di riferimento", ha avuto come Chairmen Vittorio Carreri (Unità Organizzativa Prevenzione - Regione Lombardia), Giovanni Mosconi (Direttore UOOML - OORRBG) e Bruno Pesenti (Responsabile del Dipartimento di Prevenzione dell'ASL di Bergamo) ed è stata strutturata in cinque interventi.

Nel primo, tenuto da Cesira Macchia (professore Ordinario di Tecnologia dell'Architettura presso il Politecnico di Milano), è stato affrontato il tema della formazione ed informazione in edilizia in Italia, presentando il punto della situazione e mettendo a nudo gli elementi critici di carenza formativa interessanti tutti i livelli organizzativi ed operativi del cantiere.

Nei quattro interventi successivi Sergio Perticaroli (Direttore del Dipartimento Documentazione Formazione ed Informazione ISPEL), Fabrizio Benedetti (Direzione Centrale Prevenzione INAIL), Bruno Pesenti e Ginello di Camillo (Coordinatore nazionale CNCPT) hanno analizzato rispettivamente i compiti e le proposte dell'ISPEL, dell'INAIL, della Regione Lombardia e dei Comitati Paritetici Territoriali nella formazione ed informazione in edilizia.

La seconda sessione ("L'analisi dei bisogni"), che ha avuto come Chairmen Cesira Macchia e Pietro Apostoli (Professore Ordinario di Igiene Industriale presso l'Università di Brescia, Presidente della sezione lombarda della SIMLII) ha visto intervenire nell'ordine: Giorgio Russomanno (Direttore Area Ambiente e Sviluppo Sostenibile della Confartigianato) Francesco Gullo (Segretario Nazionale FENEAL - UIL), Gabriella Ablondi (Politecnico di Milano) e Giovanni Mosconi (Direttore UOOML - OORRBG). In questi interventi è stata affrontata la problematica della formazione e dell'informazione relativa alle principali figure professionali coinvolte nella prevenzione. Giorgio Russomanno ha trattato il tema della formazione ed informazione degli imprenditori, in particolare ponendo l'accento sull'importanza del coinvolgimento anche dei lavoratori autonomi, figura molto diffusa nel panorama na-

zionale e fino ad ora pressoché sfuggita ad obblighi formativi, talvolta con gravi ripercussioni. Delle esigenze e delle criticità relative alla formazione dei lavoratori dipendenti ha invece parlato Francesco Gullo. Un'altra figura professionale di estrema importanza, su cui si è concentrata l'attenzione dell'intervento di Gabriella Ablondi, è quella dei coordinatori per la sicurezza: in proposito è stato sottolineato ancora una volta il ruolo fondamentale di queste figure professionali nella corretta progettazione e corretta organizzazione del lavoro, al fine di contenere i rischi professionali. Infine, dall'alto della sua oramai decennale esperienza di collaborazione con i CPT, Giovanni Mosconi ha sviscerato con il suo intervento i bisogni formativi dei medici competenti di imprese edili, partendo dagli elementi che caratterizzano il lavoro in edilizia, evidenziando l'inadeguatezza dei più comuni approcci alla misura del rischio propri dell'Igiene Industriale, soffermandosi sulla necessità di conoscere i rischi (e pertanto l'attività lavorativa) per poter gestire correttamente un servizio sanitario aziendale di impresa edile.

Le tre sessioni parallele del pomeriggio hanno successivamente permesso a numerosi relatori (circa trenta), provenienti da diverse realtà nazionali (Puglia, Toscana, Piemonte, Veneto etc), di portare nuovi contributi utili per la discussione. Sono state quindi presentate numerose esperienze pratiche di formazione ed informazione già realizzate ed altrettante proposte da applicare. Lo stesso approccio è stato applicato nella sessione dedicata al primo soccorso

(Chairman Enzandrea Prandi del servizio PSAL dell'ASL di Milano), nella quale per prime sono state affrontate le novità legislative e successivamente sono state riportate alcune esperienze applicative di grande interesse.

A conclusione del convegno è stata organizzata una tavola rotonda, moderata da Cesira Macchia, alla quale hanno partecipato rappresentanti dell'ANCE, delle Associazioni Artigiane, della FENEAL-UIL, della FILCA-CISL, della FILLEA-CGIL, del Ministero del Lavoro e della Regione Lombardia, nella quale sono state rianalizzate e commentate dal punto di vista delle varie parti sociali le tematiche emerse nella mattinata e nel primo pomeriggio.

Come era nelle intenzioni degli organizzatori il Convegno si è dunque dimostrato sia un momento di incontro e riflessione su tematiche comuni a differenti figure professionali (medici, tecnici della prevenzione, lavoratori, progettisti etc.), sia occasione di condivisione di esperienze ed approcci alle problematiche provenienti da tutto il territorio nazionale, sia punto di partenza per applicare proposte e progetti volti a migliorare un quadro formativo sicuramente ricco di possibilità di miglioramento.

**Matteo Marco Riva**

**Giorgio Luzzana**

**Giovanni Mosconi**

U.O. Medicina del Lavoro  
Ospedali Riuniti - Bergamo

## 19° Congresso Nazionale AIRM: "Radioprotezione medica: nuove acquisizioni ed innovazioni dottrinarie" Centro Congressi Hotel Baia delle Zagare Mattinata (FG), 8-11 giugno 2005

Nei giorni 8-11 giugno 2005 si terrà il 19° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica - AIRM, presso il Centro Congressi dell'Hotel Baia delle Zagare sito sulla costiera garganica nei pressi di Mattinata (FG). I temi congressuali saranno: orientamenti in prospettiva e ultime pubblicazioni dell'ICRP, aggiornamenti in tema di radiazioni ionizzanti, valutazione e indennizzabilità delle patologie radioindotte, direttiva europea e normativa nazionale sulle NIR, ricerche epidemiologiche e sperimentali sulle esposizioni a radiazioni non ionizzanti. Inoltre, sarà fatto il punto sul ruolo del Medico del Lavoro nella prevenzione primaria e nella sorveglianza sanitaria delle NIR.

Da sottolineare, infine, due sessioni-laboratorio con il coinvolgimento attivo di medici autorizzati, medici competenti, esperti qualificati e rappresentanti dei datori di lavoro in tema di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti, rispettivamente, a radiazioni ionizzanti e a radiazioni non ionizzanti. Saranno richiesti punti ECM.

Presidente del Congresso: Giorgio Trenta.

Segretario scientifico ed organizzativo: Nicola L'Abbate, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università degli Studi di Bari c/o Policlinico Piazza G. Cesare 70125 Bari - Tel. 080 5478339; Fax 080 5478214 - E-mail: [n.labbate@radioprotezione.uniba.it](mailto:n.labbate@radioprotezione.uniba.it).

Per ulteriori informazioni: [www.airm.it](http://www.airm.it)

Collegium Ramazzini presents its third international scientific conference

## framing the future in light of the past: living in a chemical world

SAVE THE DATE

September 18<sup>th</sup>- 21<sup>st</sup> 2005, Bologna, Italy

Join international health experts as they address critical scientific questions in occupational and environmental medicine. Held in Bologna in 1985 and in Washington DC in 1995, Living in a Chemical World 2005 seeks to frame the future in light of the past with particular regard to the carcinogenic risks present in the general and occupational environment. Members of the Collegium Ramazzini, international agencies, as well academic, industry and interest groups are invited to participate in the conference.

Formal invitations with program will be mailed in early summer 2005.  
Abstracts for papers and posters may be submitted online at  
[www.ramazzini.it/living2005](http://www.ramazzini.it/living2005)



Presented by:  
European Ramazzini Foundation  
National Ramazzini Institute  
Town of Carpi

Conference and registration details can be  
found at [www.ramazzini.it/living2005](http://www.ramazzini.it/living2005)  
Questions? e-mail Kathryn Knowles at  
[living2005@ramazzini.it](mailto:living2005@ramazzini.it)

## R E C E N S I O N I

### Research methods in occupational epidemiology (second edition)

Harvey Checkoway, Neil Pearce, David Kriebel

New York: Oxford University Press 2004. Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Volume 34. ISBN 0-19-509242-2. (372 pagg., 29.95 Sterline)

È stata recentemente pubblicata la seconda edizione del volume di Checkoway et al, *Research methods in occupational epidemiology*. La prima edizione del 1989, con terzo autore Crawford-Brown è ben nota a chi in Italia e nel mondo si occupa di epidemiologia occupazionale ed ha costituito un testo di riferimento fondamentale per la disciplina, pertanto un suo aggiornamento era da tempo atteso. L'obiettivo di questa recensione non è quindi convincere gli epidemiologi che il libro sia fondamentale, ma mostrarne l'utilità ad altre figure professionali: ritengo perciò opportuno descrivere in dettaglio la struttura del testo e non solamente evidenziarne le novità.

L'impostazione del volume, articolato in 372 pagine, è stata mantenuta, con una divisione informale in due sezioni principali: la prima (Cap. 1-8) presenta concetti, metodi e strumenti di base della disciplina, la seconda (Cap. 9-11) affronta temi di carattere più avanzato. I vari argomenti sono presentati in modo sintetico ma approfondito, con numerosi riferimenti alla letteratura più recente; inoltre, sono illustrati con l'ausilio di ben 93 esempi reali tratti dalla letteratura, quasi completamente aggiornati rispetto alla prima edizione.

#### SEZIONE I

Nei primi 4 capitoli si delineano gli obiettivi, i concetti e i metodi della disciplina. Il Cap.1 (*Introduction*) introduce gli obiettivi generali, le origini, gli sviluppi storici dell'epidemiologia occupazionale e il suo ruolo nell'identificazione e quantificazione dei rischi. Il Cap. 2 (*Characterizing the Workplace Environment*), dedicato alla definizione dell'esposizione negli ambienti di lavoro, descrive le fonti informative e i metodi usati per misurare o ricostruire l'esposizione, a livello quali-quantitativo, nei diversi contesti di studio (aziendale o di comunità); è stato in parte riscritto, (soprattutto la parte degli studi di comunità, in cui è messa in risalto la funzione degli studi caso-controllo) ed è stata aggiunta una sezione su validità e affidabilità della valutazione dell'esposizione. Nel Cap. 3 (*Overview of Study Designs*), di poco modificato, si introducono sintetica-

mente i diversi tipi di studio e se ne evidenzia la stretta interconnessione: in particolare, si mostra come i vari tipi di studio siano modi diversi di studiare la frequenza di malattia di una popolazione in un certo periodo di tempo (*study base*). Il Cap. 4 (*Precision and Validity in Study Design*), anch'esso di poco variato, discute il problema dell'accuratezza degli studi: in particolare, illustra estesamente i tre tipi di *bias* o *errore sistematico* (confondimento, bias di informazione e di selezione) che possono condizionare la validità dello studio e fornisce indicazioni su come minimizzarli o valutarne l'impatto. Questo punto è particolarmente importante: molti studi vengono criticati per la possibile presenza di confondimento o altri bias, senza un attento apprezzamento della loro entità; il libro sottolinea invece l'importanza di una valutazione quantitativa dell'errore sistematico e quindi della distorsione della misura di stima (rischio relativo), anche attraverso analisi di diversi possibili scenari di errore (*sensitivity analysis*).

Nei capitoli 5-7 si presentano in dettaglio i tre tipi di studio fondamentali. Il Cap. 5 (*Cohort Studies*), è come nella prima edizione ricco di informazioni teoriche e pratiche sulla pianificazione, conduzione ed analisi statistica degli studi di mortalità o incidenza di malattie croniche in popolazioni lavorative, con utili informazioni pratiche sull'analisi di sottocoorti di esposizione definite in modo qualitativo (mansioni) o quantitativo (sulla base di indici quantitativi di esposizione). Il Cap. 6 (*Case-Control Studies*) è uno di quelli che hanno subito più modifiche. In particolare, è stato sostanzialmente riscritto il paragrafo sulle strategie di selezione dei controlli – che potremmo definire come un campione dei soggetti non (ancora) malati – all'interno di comunità o popolazioni lavorative; in relazione a ciò, viene mostrata la stretta relazione tra studi di coorte e caso-controllo e tra le fondamentali misure epidemiologiche (rischi, tassi, *odds*, e i loro rapporti: *risk ratio*, *rate ratio*, *odds ratio*). Sono delineati il *density sampling* (campionamento ripetuto nel tempo, che produce il cosiddetto *nested case-control study*) e il *case-cohort* (o *case-base*) *sampling* (campionamento all'inizio del periodo di studio), da cui deriva lo studio caso-coorte, che è noto da tempo ma solo recen-



temente ha trovato diffusione per lo studio contemporaneo di più tipi di casi (malattie). Viene inoltre discusso il disegno *case-crossover* – un tipo particolare di studio in cui il caso funge anche da controllo – sviluppato negli ultimi anni per lo studio degli effetti acuti, quindi utilizzabile per lo studio dei fattori precipitanti gli infortuni e in campo ambientale per lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento.

Per inciso, va notato che sugli studi caso-controllo talvolta vi è ancora confusione al di fuori dell'ambito statistico-epidemiologico: a volte si intendono erroneamente i "controlli" come "non esposti", cosicché può capitare di sentire parlare in ambiti congressuali di studi "caso-controllo" che non sono in realtà tali; si noti che non si tratta di una questione nominalistica, perché risultano errate impostazione, conduzione e analisi dello studio. Di questo sono in parte responsabili gli stessi epidemiologi e statistici, che usano il termine "controlli" in maniera non univoca (nelle sperimentazioni cliniche si indicano così i soggetti "non trattati"); la definizione di studio "caso-referente" proposta anni fa avrebbe forse risolto l'ambiguità, ma il termine non ha avuto fortuna.

Anche il Cap. 7 (*Cross-Sectional and Repeated Measures Studies*) ha subito un sostanziale ampliamento con l'inclusione di una nuova parte sugli studi "longitudinali" con misure ripetute. Tale argomento – particolarmente rilevante in Medicina del Lavoro, in quanto nei programmi di sorveglianza sanitaria periodica alcune variabili di risposta vengono misurate più volte nel tempo – viene qui inquadrato metodologicamente e poi ripreso nella parte sui metodi statistici avanzati.

Totalmente nuovo è il Cap. 8 (*Occupational Health Surveillance*), un riconoscimento dell'importante ruolo dei sistemi di sorveglianza delle malattie e degli infortuni occupazionali, di cui vengono descritti obiettivi, fondamenti e ambiti di studio (gruppi lavorativi o popolazione generale). Una parte interessante è quella sul *metodo cattura-ricattura*, sviluppato nell'ambito delle scienze naturali per stimare la numerosità delle popolazioni animali in un territorio, ma che da tempo viene utilizzato anche in sanità pubblica per ottenere – combinando diverse fonti informative (ad esempio INAIL e ISTAT) – stime più adeguate della reale frequenza di malattie o infortuni occupazionali nella popolazione.

## SEZIONE II

Mentre i più tradizionali metodi di analisi (ad esempio SMR, RR e OR di Mantel-Haenszel) sono trattati – sinteticamente e chiaramente – nella prima sezione, nel Cap. 9 (*Advanced Statistical Analysis*) viene discusso l'uso dei modelli di regressione, necessari quando si debba aggiustare per parecchi confondenti. Il capitolo mostra che il modello di Poisson e di Cox (studi coorte), il modello logistico (studi caso-controllo e

trasversali) e il modello di regressione lineare (studi trasversali) sono concettualmente molto simili e appartengono alla stessa famiglia. Gli argomenti sono piuttosto complessi ma il capitolo ha il pregio di omettere i dettagli tecnici e di porre invece l'accento sul significato del modello, sull'interpretazione dei parametri, sulle strategie di utilizzo, su alcuni aspetti pratici di uso. Con l'aiuto di poche formule (il minimo essenziale di sostegno al testo) si illustra il senso dei metodi multivariati e si mostra infine come leggerne i risultati, requisito ormai indispensabile per la comprensione di molti articoli scientifici. Una fondamentale aggiunta rispetto alla prima edizione è la parte sullo studio trasversale-longitudinale a misure ripetute, in cui sono introdotte le equazioni generalizzate di stima (*GEE, Generalized Estimating Equations*), un metodo che si sta rapidamente diffondendo in molti ambiti biomedici.

Il Cap. 10 (*Exposure and Dose Modeling*), è stato notevolmente revisionato ed ampliato. In esso si sottolinea l'importanza di una corretta definizione e misurazione dell'esposizione, e la relazione di questa con la dose. Per quanto riguarda l'esposizione sono introdotti diversi indici (esposizione media, di picco, cumulativa), mentre nella presentazione della relazione esposizione-dose sono discussi gli aspetti di assorbimento e clearance delle sostanze secondo vari modelli tossicocinetici (a uno o più compartimenti). Viene sottolineata l'importanza della temporizzazione dell'esposizione in modo da caratterizzare quella che conta ("eziologicamente pertinente") in relazione al tipo di effetto allo studio, quindi si presentano i fondamenti dell'analisi dei tempi di induzione (*induction time analysis*), complessa in apparenza ma in fondo piuttosto intuitiva; infine si accenna ai modelli di cancerogenesi multi-stadio.

Il Cap. 11 (*Special Applications of Occupational Epidemiology*) ha subito una profonda revisione, con l'aggiunta di una parte sui metodi per combinare i risultati di varie ricerche. Innanzitutto la metanalisi, che consiste in una revisione e sintesi quantitativa dei risultati di studi simili allo scopo di giungere ad una unica robusta stima di rischio; di essa vengono discussi principi, metodi e problemi e si descrive come ottenere stime di rischio riassuntive pesate (che tengano cioè conto della dimensione del singolo studio). Un'alternativa è il *data pooling*, in cui i set di dati originali di più studi vengono combinati e rianalizzati. La parte sul *risk assessment* è stata notevolmente semplificata: si è deciso di rimandare gli aspetti più tecnici alle pubblicazioni specialistiche e di mantenere solo una parte generale che discute principi, metodi e incertezze della metodica.

Una nota finale sugli Autori: chi ha avuto la fortuna di conoscerli di persona ha potuto apprezzarne, oltre alla profonda competenza, la grande disponibilità e simpatia.

Dario Consonni

## Ambiente e infanzia

A cura di I. Figà Talamanca e A. Mantovani  
Verducci editore Roma, 2004 pag. 293

Questo volume presenta, per la prima volta in Italia, le evidenze scientifiche degli effetti degli agenti ambientali sulla salute del bambino/a attraverso il contributo multidisciplinare di epidemiologi, tossicologi, nutrizionisti, pediatri appartenenti all'Università, all'Istituto Superiore di Sanità e altre istituzioni pubbliche sanitarie, anche internazionali, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le fonti di esposizione a rischi ambientali per i bimbi/e sono molteplici e vanno dagli agenti infettivi, all'alimentazione, all'aria inquinata (anche da fumo passivo), ai mezzi di trasporto, ai farmaci, ai giocattoli, all'ambiente domestico, scolastico e purtroppo anche all'ambiente di lavoro nei vergognosi casi del lavoro minorile (*child labour*). Il primo elemento sottolineato nel libro è che i bambini, e più in generale i minori, rappresentano una quota sempre più piccola della popolazione italiana (4,6% sotto i 5 anni nel 2001) e l'Italia si colloca ultima per la presenza di bambini nel panorama europeo. Il secondo aspetto da chiarire è che il bambino/a non è un piccolo adulto. L'organismo dei bambini reagisce in maniera diversa da quello degli adulti alle sostanze nocive e spesso i danni subiti durante la fase di sviluppo possono danneggiare l'organismo in maniera irreversibile. È indubbio per esempio che l'obesità infantile è un importante fattore di rischio di ipertensione e malattie cardiovascolari in età adulta. Altro esempio ben documentato è l'esposizione ad inquinanti che alterano lo sviluppo neuropsicologico tra i quali i ben noti piombo e mercurio ma anche i policlorobifenili e i pesticidi organofosforici. Questi inquinanti penetrano nell'organismo del neonato e del bambino/a attraverso l'aria, l'acqua e soprattutto l'alimentazione. Persino il latte materno può veicolare contaminanti al neonato in particolare alcune sostanze lipofile e

persistenti come i policlorobifenili e le diossine. Il volume riporta con chiarezza e rigore scientifico le relazioni tra questi agenti ambientali e le malattie infettive, i difetti congeniti, malattie respiratorie, tumori infantili, incidenti e avvelenamenti domestici che potrebbero essere significativamente ridotti con una migliore prevenzione anche grazie a statistiche mirate. Su altri fattori di rischio è dichiarata la necessità di aumentare le conoscenze come nelle interazioni geni-ambiente, nell'esposizione a radiazioni non ionizzanti e nell'esposizione a *endocrine disruptors*. Si rende necessaria maggiore informazione ed educazione su comportamenti e stili di vita corretti che coinvolgano i bambini e gli adulti, insieme agli interventi di prevenzione dei fattori di rischio ambientale a livello territoriale. Nel lavoro domestico, nel lavoro forzato e nello sfruttamento sessuale delle bambine si configurano infine gli estremi di uno sfruttamento dell'infanzia tra i bambini/e immigrati in Italia e quelli dei paesi in via di sviluppo legati a condizioni di povertà assoluta e abbandono scolastico.

Guardare i bimbi negli occhi e sostenere il loro sguardo è ancora oggi la vera sfida della nostra società disattenta verso gli adulti e assolutamente cieca nei confronti dell'infanzia. Questo libro fa luce e dà voce ai problemi studiati della relazione ambiente e infanzia tra i quali rimangono da approfondire gli aspetti di salute mentale, le differenze socio-economiche e le varie violenze non ultime, purtroppo, quelle delle numerose guerre che vedono nei bambini il primato delle vittime civili.

Silvana Salerno  
ENEA Casaccia  
Roma

«LA MEDICINA DEL LAVORO» pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina del lavoro e igiene industriale. I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. I dattiloscritti, in lingua italiana o inglese, devono essere inviati in duplice copia alla *Redazione de «La Medicina del Lavoro» - Via S. Barnaba, 8 - 20122 Milano*. I lavori saranno sottoposti a revisori; sulla base dei loro giudizi la Redazione si riserva la facoltà di suggerire modificazioni o di respingerli. Gli autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

**DATTILOSCRITTI** - I lavori dovranno essere chiaramente dattiloscritti in doppia spaziatura e con un ampio margine su un lato. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, devono essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sul retro delle figure. Nella prima pagina del dattiloscritto deve essere indicato il titolo dell'articolo, il cognome e il nome dell'autore o degli autori, l'istituto di appartenenza e l'indirizzo completo. Nella stessa pagina dovrà essere indicato in forma abbreviata il titolo che dovrà figurare in testa a ciascuna pagina dello stampato. Qualora il lavoro sia già stato oggetto di comunicazione orale, è necessario che in una nota a piè di pagina ne vengano indicate la data, il luogo, la sede. Al momento della accettazione finale del lavoro, per favorire le successive operazioni di stampa agli Autori sarà richiesto di allegare al manoscritto un dischetto per personal computer contenente l'elaborato stesso.

**TABELLE** - Le tabelle dovranno essere battute su carta bianca, in pagine separate dal testo. Ogni tabella deve essere numerata progressivamente in caratteri arabi. La didascalia in entrambe le lingue, italiano ed inglese, deve contenere le informazioni necessarie a interpretare la tabella stessa senza fare riferimento al testo. Nel testo la tabella deve essere citata per esteso (es.: tabella 1).

**FIGURE** - Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi a matita sul retro; le didascalie in entrambe le lingue, italiano ed inglese, devono essere separate dalle figure. Le figure devono essere disegnate su carta bianca con inchiostro di china. Eventuali fotografie in bianco e nero devono essere ben contrastate e stampate e le dizioni ben leggibili. Per le figure a colori è opportuno poter disporre di diapositive. Nel caso che gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviato alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

La base delle figure deve essere di 7 cm. o di suoi multipli. Non vengono accettate figure prodotte con calcolatore, a meno che la qualità delle stesse non sia elevata (uso di stampanti grafiche di qualità, plotter, stampanti laser). Nel testo la figura deve essere citata per esteso (es.: figura 1).

**PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI** - I lavori dovranno in linea di massima, essere suddivisi in: *Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Riassunto, Bibliografia*. Dovranno essere dettagliatamente descritti i metodi solo quando siano originali o presentino delle modifiche sostanziali rispetto ai precedenti. Per i metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali.

Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

**RIASSUNTO** - Il Riassunto in lingua italiana ed inglese deve esporre nella lingua originale del testo in modo conciso ma chiaro e sufficientemente illustrativo i risultati della ricerca. La sua estensione nell'altra lingua potrà essere maggiore al fine di comunicare al maggior numero di lettori i dati sostanziali della ricerca. Il riassunto in lingua inglese dovrà essere strutturato in: *background, objectives, methods, results, conclusions*, e non dovrà contenere più di 250 parole.

**BIBLIOGRAFIA** - La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche ricade sotto la responsabilità degli autori. Nella Bibliografia le citazioni vanno elencate in ordine alfabetico e numerate progressivamente.

Per la stesura attenersi agli esempi sottoelencati:

- KALLIOMAKI PL, KALLIOMAKI K, KORHONEN O, et al: Respiratory status of stainless steel and mild steel welders. *Scand J Work Environ Health* 1986; 8 (suppl 1): 117-121
- MC MAHON B, PUGH TF: *Epidemiology. Principles and methods*. Boston (MA): Little Brown and Co, 1970
- FOGARI R, ORLANDI C: Essential hypertension among workers of a metallurgical factory. In Rosenfeld JB, Silverber DS, Viskoper R (eds): *Hypertension control in the community*. London: Libbey J, 1985: 270-273
- GALLI DA, COLOMBI A, ANTONINI C, CANTONI S: Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a pigmenti e coloranti azoici. In Foà V, Antonini C, Galli DA (eds): *Atti del convegno Materie coloranti ed ambiente di lavoro*. Milano, 14-15 marzo 1984. Fidenza: Tipografia Mattioli, 1985: 129-137
- RANOFSKY AL: *Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975*. Hyattsville (MA): National Center for Health Statistics, 1978 (DEHW publ no PHS 78-1785; Vital and health statistics, series 13, no 34)
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Some chemicals used in plastics and elastomers*. Lyon: IARC, 1986 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans no 39)

Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus. Le comunicazioni personali e le comunicazioni a congressi, se non pubblicate, non devono far parte della bibliografia, ma devono essere citate per esteso nel testo.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero della citazione in Bibliografia.

**BOZZE** - Gli autori riceveranno le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

**RECENSIONI** - I libri e i lavori di medicina del lavoro e di igiene industriale che gli autori o gli editori desiderano far recensire sulla rivista, devono essere inviati alla Redazione.

**PUBBLICITÀ, NUMERI ARRETRATI E RICHIESTE DI ESTRATTI** - Per inserzioni pubblicitarie, oppure ordini di fascicoli arretrati o estratti, si prega di contattare: Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice, Via Coduro 1/b, 43036 Fidenza (Parma), Tel. 0524/84547, Fax 0524/84751.

La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.

## INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

«LA MEDICINA DEL LAVORO» publishes original contributions, brief reports, reviews and letters related to the field of occupational health and industrial hygiene. Papers are accepted on the understanding that they have not already been published or submitted for publication elsewhere. Manuscripts, in either Italian or English, should be submitted in duplicate to *The Editorial Board, «La Medicina del Lavoro», Via San Barnaba 8, 20122 Milano, Italy*. Papers are submitted to reviewers and the editorial board reserves the right to suggest alterations or to reject any article. Authors will be informed of the reasons for any suggestions or rejections. Opinions expressed by authors are not in any way binding for the Journal.

**MANUSCRIPTS** - Manuscripts should be clearly type-written with double spacing and wide margins. All pages, including references, must be numbered consecutively. The surname of the senior author and the running title should appear at the top of all pages, including references and tables, and on the back of figures. The first page of the manuscript should contain the title of the article, author's or authors' name and surname, affiliation, and full address of the author to whom communications and proofs should be sent. If the article has already been the subject of a personal communication, a footnote should be added giving the date and place. After acceptance, a diskette with a copy of the final version of the manuscript will be required for typesetting.

**TABLES** - Tables should be typed on separate sheets of white paper. Each table should be numbered consecutively with arabic numerals. The title should contain sufficient information to render the table self-explanatory without reference to the text.

**FIGURES** - Figures should be numbered consecutively with arabic numerals in pencil on the reverse side. All legends should be typed together on a separate sheet. Figures should be drawn on white paper with black India ink. Black and white photographs must be high quality *glossy* prints with strong contrasts and any lettering must be clearly legible. For coloured figures it is advisable to submit transparencies. If figures or graphs taken from other journals or books are intended to be published, the contributor must obtain prior written authorization to do so from the author and the publisher of such material. A copy of this authorization should be sent to the editorial board of the Journal and the source of the material used should be quoted in the article.

**ARRANGEMENT OF MANUSCRIPT** - It is recommended that articles be divided into *Introduction, Methods, Results, Discussion, Summary, References*. Methods should be described in detail only when they are original or substantially modified compared to previous methods. For methods already known and reported in the literature, quotation of the original articles is sufficient. Repetition in the text under *Results* of data already given in tables and figures should be avoided.

**SUMMARY** - The summary should report the results of the study concisely but clearly and with adequate description.

It will be divided into: *background, objectives, methods, results, conclusions*, and it must be composed by no more than 250 words.

**REFERENCES** - Responsibility for the accuracy and completeness of references lies with the author. References should be listed in alphabetical order (and in chronological order if the same authors are listed more than once) and numbered consecutively.

References should be compiled following the examples below:

- KALLIOMAKI PL, KALLIOMAKI K, KORHONEN O, et al: Respiratory status of stainless steel and mild steel welders. *Scand J Work Environ Health* 1986; 8 (suppl 1): 117-121

- MC MAHON B, PUGH TF: *Epidemiology. Principles and methods*. Boston (MA): Little Brown and Co, 1970

- FOGARI R, ORLANDI C: Essential hypertension among workers of a metallurgical factory. In Rosenfeld JB, Silverber DS, Viskoper R (eds): *Hypertension control in the community*. London: Libbey J, 1985: 270-273

- GALLI DA, COLOMBI A, ANTONINI C, CANTONI S: Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a pigmenti e coloranti azoici. In Foà V, Antonini C, Galli DA (eds): *Atti del convegno Materie coloranti ed ambiente di lavoro*. Milano, 14-15 marzo 1984. Fidenza: Tipografia Mattioli, 1985: 129-137

- RANOFSKY AL: *Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975*. Hyattsville (MA): National Center for Health Statistics, 1978 (DEHW publ no PHS 78-1785; Vital and health statistics, series 13, no 34)

- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Some chemicals used in plastics and elastomers*. Lyon: IARC, 1986 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans no 39)

Names of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

Unpublished personal communications and unpublished communications at congresses should not be included in the References but quoted in full in the text.

References in the text should be indicated by the corresponding arabic numeral in brackets.

**PROOFS** - Contributors will receive one set of proofs for correction of printing errors. No substantial alterations may be made to the proof. Correction of proofs by the author relieves the editorial board of all responsibility for any errors in the printed text.

**REVIEWS** - Books and other publications on occupational health and industrial hygiene which authors or publishers wish to be reviewed in the Journal should be sent to the editorial board.

**ADVERTISEMENTS, BACK ISSUES AND REPRINTS** - Advertisers and persons interested in back issues and reprints should contact: Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice, Via Coduro 1/B, Fidenza (Parma), Tel. 0524/84547, Fax 0524/84751

«La Medicina del Lavoro» is protected by international copyright law.