

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

IMPAGINAZIONE Paolo Benvenuti

REVISIONE LINGUISTICA Kathleen White

SEGRETERIA Lilly Visintin

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

E-MAIL 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
www.mattioli1885.com (CCP N. II.286.432)

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

ABBONAMENTI 2004

Abbonamenti e ordini

on line	☞	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 2004

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[39S]06230[65732]000094186751
cod. BIC CRPPIT2P487

VISA MASTERCARD

N° CARTA

SCADENZA

FIRMA

Mattioli 1885 CASA EDITRICE
VIA CODURO 1/B
43036 FIDENZA (PR)

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

www.mattioli1885.com

Nanotubi e fullereni: attuali vedute sul possibile impatto ambientale e biologico delle bio-nanotecnologie

M. BOTTINI, A. MAGRINI*, N. BOTTINI**, A. BERGAMASCHI*

Dipartimento di Ingegneria Elettronica, Sezione di Optoelettronica, Università di Roma "Tor Vergata"

* Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Roma "Tor Vergata"

** The Burnham Institute, La Jolla, CA

KEY WORDS

Nanotechnology; nanotubes; environmental impact; occupational risk

SUMMARY

«*Nanotubes and fullerenes: an overview of the possible environmental and biological impact of bio-nanotechnologies*». **Background:** Nanotechnology operates in a dimension that is invisible not only to the human eye but also to most highly sensitive instruments; this technology has made it possible to manufacture materials that have not existed in our environment before. In the medical sphere, many important applications in the diagnosis and treatment of diseases are foreseen. Up to now nanotechnology has evaded social, political and regulatory scrutiny concerning the safety of nano-particles in workplaces and in commercial products. **Objectives:** The present article reports the most important bio-medical applications of nanotechnology, followed by the results of research on the individual and environmental effects of nanomaterials and in particular of nanotubes, that are considered one of the most fascinating discoveries of the last millennium. **Methods:** A report is given on the data presented at the 225th ACS National Meeting (March 23-27, 2003, New Orleans, LA), division of Industrial and Engineering Chemistry. **Results:** Nanotubes and fullerenes are recently discovered different forms of carbon-based materials which are widely applied in various technical fields. One of the main concerns regarding these structures is that they resemble asbestos fibers. **Conclusions:** Although preliminary studies suggest that these materials are not associated with any health risk, many researchers highlight the need to assess possible risks of such structures before they become ubiquitous in every aspect of life.

RIASSUNTO

La nanotecnologia opera ad una dimensione invisibile non solo all'occhio umano ma anche alla maggior parte degli strumenti più sensibili, permettendo di creare materiali mai esistiti in Natura. In ambito medico si prevedono applicazioni importanti nel settore della diagnosi e della terapia di molte malattie. Sino ad ora la nanotecnologia ha evaso lo scrutinio sociale, politico e regolatorio riguardante la sicurezza delle nanoparticelle presenti negli ambienti di lavoro e nei prodotti sul mercato. Nel presente articolo, dopo aver mostrato le applicazioni più importanti della nanotecnologia in ambito bio-medicale, vengono riportati i risultati della ricerca sugli effetti a livello individuale ed ambientale dei nanomateriali ed in particolare dei nanotubi, riconosciuti come una delle scoperte più affascinanti

Pervenuto il 15.1.2003 - Accettato il 22.5.2003

Corrispondenza: Prof. Antonio Bergamaschi, Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Università di Roma "Tor Vergata", Via di Tor Vergata 135, 00133 Roma

dello scorso millennio. In particolare vengono riportati i risultati presentati durante il 225th National Meeting (23-27 Marzo 2003, New Orleans, LA) nella divisione di Industrial and Engineering Chemistry. Nanotubi e fullereni sono forme di aggregazione del carbonio scoperte di recente e largamente applicate in ambito tecnico-industriale. La principale preoccupazione a riguardo di queste strutture ha origine dalla loro somiglianza con le fibre di amianto. Sebbene studi preliminari sembrano indicare tali materiali come non pericolosi per la salute, molti ricercatori sottolineano la necessità di mettere in luce i pericoli di queste strutture prima che diventino parte integrante della nostra vita.

INTRODUZIONE

“Ciò che Dio ha creato in Natura è ciò che stiamo cercando di fare in Nanotecnologia” ha detto David Tomanek, professore di fisica alla Michigan State University ed uno dei più autorevoli esperti nel campo. “La nanotecnologia ci permette di creare materiali che non sono mai esistiti in Natura”, aggiunge Larry Bock, del gruppo di nanoelettronica Nanosys.

La nanotecnologia opera ad una dimensione invisibile non solo all'occhio umano ma anche alla maggior parte degli strumenti più sensibili. A queste dimensioni i componenti di partenza sono gli atomi della tavola periodica. Le industrie del settore predicono che la nanotecnologia in un futuro non lontano rivoluzionerà totalmente la nostra vita permettendo, per esempio, di realizzare computer più piccoli e veloci, di rimuovere particelle nanoscopiche dall'acqua, di creare particelle che possono viaggiare all'interno del nostro organismo, raggiungere una specifica cellula, entrare in essa e rilasciarvi, per esempio, un farmaco. Al giorno d'oggi le applicazioni della nanotecnologia sono meno cospicue, e per la maggior parte sono focalizzate nella realizzazione di materiali nanoscopici caratterizzati da proprietà specifiche. Le industrie hanno già posto sul mercato tonnellate di nano-materiali utilizzati come catalizzatori, cosmetici, vernici oppure come rivestimenti per aumentare la resistenza di materiali preesistenti. Alcuni materiali sono composti ben noti le cui dimensioni sono state portate per la prima volta su scala nanoscopica (*old-nano*). I ricercatori hanno notato che particelle nanoscopiche si comportano in modo diverso rispetto a particelle dello stesso materiale ma di dimensioni microscopiche: cambiando le dimensioni e lasciando

immutata la composizione chimica, si possono ottenere materiali più resistenti agli stress meccanici o più leggeri, migliori conduttori elettrici o termici. Altri materiali, invece, sono composti modificati atomicamente che non esistono in natura (*new-nano*). I fullereni ed i nanotubi sono state realizzati per la prima volta, ed hanno rivelato essere caratterizzati da proprietà straordinarie ed un elevato grado di applicabilità.

BIO-NANOTECNOLOGIA

Tutto il mondo biologico è una forma di nanotecnologia. Le creature più complicate sono composte di cellule, le quali, a loro volta, sono realizzate a partire da blocchi nanoscopici: proteine, acidi nucleici, lipidi ed altre molecole biologiche complesse. Anche se convenzionalmente il termine “nanotecnologia” viene di solito usato per riferirsi a ciò che è realizzato artificialmente (semiconduttori, metalli, plastiche, vetri) e non a ciò che è presente in Natura, è proprio quest'ultima a mostrare i più alti esempi di ingegneria (basti pensare al semplice esempio di una cellula) i cui principi spesso vengono replicati nelle applicazioni nanotecnologiche.

La *National Nanotechnology Initiative* (NNI) include fra i suoi progetti di ricerca lo sviluppo di tecniche per il rilevamento, la diagnosi ed il trattamento di malattie. Alcuni di questi progetti riguardano lo sviluppo di nuove tecnologie per l'aiuto della vista e dell'udito, la messa a punto di test rapidi per il rilevamento della suscettibilità a malattie o della risposta a farmaci, la realizzazione di dispositivi miniaturizzati in grado di individuare disfunzioni all'interno dell'organismo e di mandare le relative informazioni ad un ricevitore esterno. Sebbe-

ne molti di questi progetti siano ben lontani dall'essere realizzati, l'interconnessione tra nanotecnologia e medicina ha portato alla realizzazione di efficienti strumenti diagnostici e terapeutici, alcuni dei quali sono già largamente impiegati.

Molti test rivelano la presenza di una molecola, o di un organismo nocivo, attraverso il legame di un anticorpo alla specie da rivelare. Ultimamente presso la University of California (Berkeley) è stata messa a punto una tecnica in cui gli anticorpi vengono "marcati" tramite nanoparticelle magnetiche, e fatti interagire con il *target* immobilizzato su di un substrato fisso (4, 8). Se esposti ad un campo magnetico solo i complessi che si sono legati al *target* emetteranno un forte campo magnetico, in quanto quelli non legati avranno un segnale netto nullo (essendo liberi di muoversi in soluzione). In questo modo è stato risolto il problema del lavaggio prima di poter effettuare le misure, in quanto gli anticorpi non legati non producono alcun segnale utile. Un campo molto sviluppato riguarda il rilevamento di specifiche sequenze genetiche di DNA. A tal proposito all'IBM Zurich Research Laboratory hanno messo a punto un biosensore basato sull'uso di travi nanoscopiche (cantilever) sulla cui superficie sono ancorati frammenti di DNA (6, 15). Quando del materiale genetico con sequenze complementari si lega ai frammenti ancorati, la trave subirà uno stress superficiale piegandosi di qualche nanometro. Pertanto realizzando dispositivi con più cantilevers ricoperti con diversi tipi di DNA, è possibile testare contemporaneamente la presenza di specifiche sequenze genetiche nella stessa soluzione. Chad A. Mirkin e Robert L. Letsinger della Northwestern University, hanno recentemente messo a punto una tecnica per il rilevamento di sequenze genetiche in soluzione basata sull'uso di nanoparticelle d'oro (10). In soluzione sono presenti due gruppi di nanoparticelle: il primo gruppo è costituito da particelle alle quali sono ancorati segmenti di DNA in grado di legarsi ad una metà della sequenza genetica in esame, il secondo da particelle con segmenti complementari all'altra metà. Se in soluzione è presente la sequenza genetica in esame, questa si legherà ad entrambi i tipi di nanoparticelle, formando una densa matrice e causando il cambiamento del colore della soluzione.

Recentemente si è andato sviluppando l'uso dei *quantum dots*, nanoparticelle semiconduttrici che emettono ad una lunghezza d'onda strettamente legata alle dimensioni della particella (13). Se una biglia di latex viene riempita con *quantum dots* di differente (e nota) dimensione, questa potrà essere riconosciuta facilmente tramite le lunghezze d'onda registrate all'uscita di un prisma, sul quale viene fatta incidere la luce emessa dalla biglia illuminata. In questo modo (che ricorda un po' la tecnica dei codici a barre) è possibile ottenere una quantità infinita di marcatori.

Gli esempi riportati in precedenza mostrano come la nanotecnologia sia di notevole aiuto in campo diagnostico. Molti ricercatori, però, stanno cercando di mettere a punto nanostrumenti per uso terapeutico.

Due decenni fa Donald A. Tomaia del Michigan Molecular Institute per primo lanciò l'idea dei "dendrimeri organici", molecole globulari artificiali la cui forma ricorda ciò che si otterrebbe affogando dei ramoscelli in una palletta di schiuma in modo tale che rametti escano ovunque ed in ogni direzione. I dendrimeri hanno le dimensioni di una proteina tipica, ma sono tenute da legami più forti e quindi non vanno incontro a problemi di denaturazione. Inoltre hanno una elevata superficie interna essendo caratterizzati da una struttura spugnosa. In un futuro non molto lontano potrebbero essere realizzate strutture dendrimeriche per il trasporto di DNA all'interno delle cellule o per il trasporto di farmaci nel caso in cui sia possibile modificare la morfologia dei pori interni.

Un'altra struttura che promette di essere applicata estesamente in campo diagnostico e terapeutico è rappresentata dalle *nanoshell*, recentemente inventate dai ricercatori della Rice University (11). Si tratta di biglie di vetro estremamente piccole ricoperte d'oro. Possono essere modellate in modo tale da assorbire luce a diverse lunghezze d'onda, ma quelle di maggior interesse sono quelle in grado di assorbire luce nel vicino infrarosso in quanto luce con questa lunghezza d'onda penetra per alcuni centimetri nei tessuti. Pertanto, se iniettate all'interno dell'organismo, possono essere scaldate dall'esterno e, se realizzate tramite un polimero sensibile al calore, rilasciare uno specifico farmaco. In

campo terapeutico le *nanoshell* potrebbero essere applicate nella cura dei tumori. Legate ad anticorpi, potrebbero essere in grado di legarsi alle cellule cancerogene e, se scaldate dall'esterno, distruggerle senza danneggiare quelle sane.

Altre strutture sono state messe a punto per essere utilizzate nella nanobiotecnologia. Le più affascinanti sono sicuramente i fullereni (composti da qualche dozzina di atomi di carbonio) ed i nanotubi, blocchi nanoscopici che permetteranno agli scienziati di creare strutture che mimeranno processi naturali della biologia.

NANOTUBI E FULLERENI

A lungo si è creduto che il carbonio esistesse solamente in due forme di aggregazione: il diamante e la grafite, con le strutture e le caratteristiche che tutti conosciamo (la grafite ha proprietà meccaniche, ottiche, elettroniche e termiche totalmente differenti da quelle del diamante).

Nel 1985 furono sintetizzate le prime molecole di fullerene (5), con una struttura diversa da quella della grafite e del diamante: il fullerene (C_{60}) è composto da 60 atomi di carbonio legati a formare un icosaedro troncato (può essere visualizzato facilmente come un pallone da calcio ai cui vertici vi sono atomi di carbonio). E più importante di tutto

si iniziarono a scoprire nuove forme di aggregazione del carbonio, a seconda delle quali cambiavano notevolmente le proprietà ottiche, meccaniche, elettroniche, termiche del materiale (figura 1).

Tra questi i nanotubi di carbonio, scoperti nel 1991 dal microscopista giapponese Iijima (18), hanno suscitato un grande interesse per il loro potenziale applicativo, ancora tutto da sviluppare. Sono costituiti da fogli di grafite arrotolati e costituiscono l'equivalente nanoscopico della ben nota fibra di carbonio (figura 2).

Con i nanotubi si possono realizzare materiali estremamente leggeri e resistenti adatti sia agli impieghi aerospaziali sia a quelli per protesi ed impianti *in vivo* nel corpo umano. Poiché i nanotubi possono essere anche degli ottimi conduttori, se aggiunti in maniera opportuna a materiali normalmente non conduttori, si possono modificare le proprietà di trasporto elettrico. Così, materiali polimerici nanocompositi possono diventare conduttori elettrici trovando applicazioni di grande interesse nel campo delle telecomunicazioni, nella costruzione di satelliti, delle automobili e da qualche anno dei pneumatici (mescolando piccole quantità di nanotubi al materiale di carico dei pneumatici questi acquisirebbero la necessaria sensibilità elettrica per rilevare in modo continuo lo stato dei pneumatici).

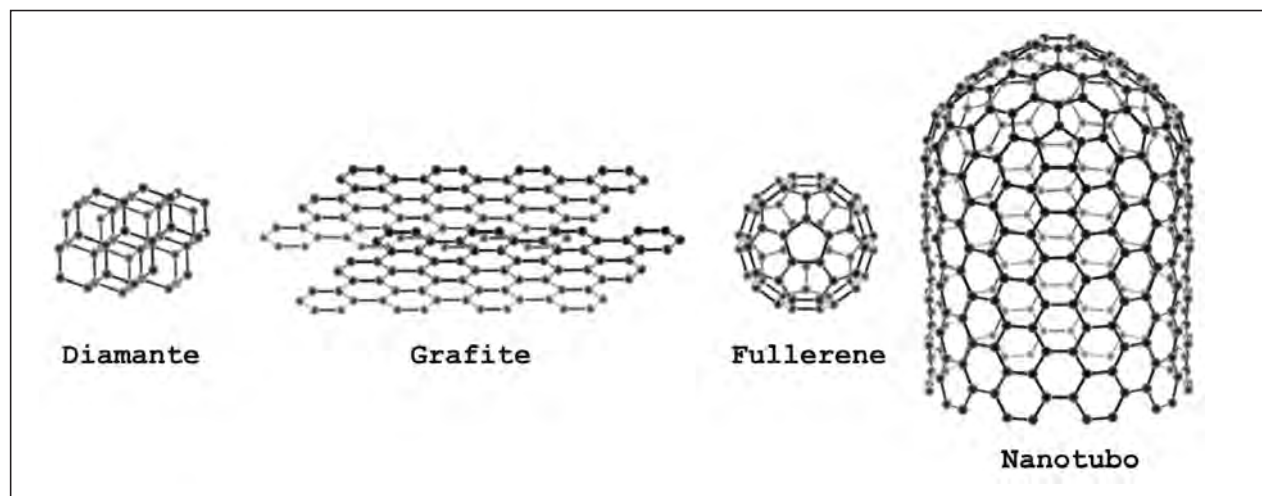


Figura 1 - Forme di aggregazione del carbonio

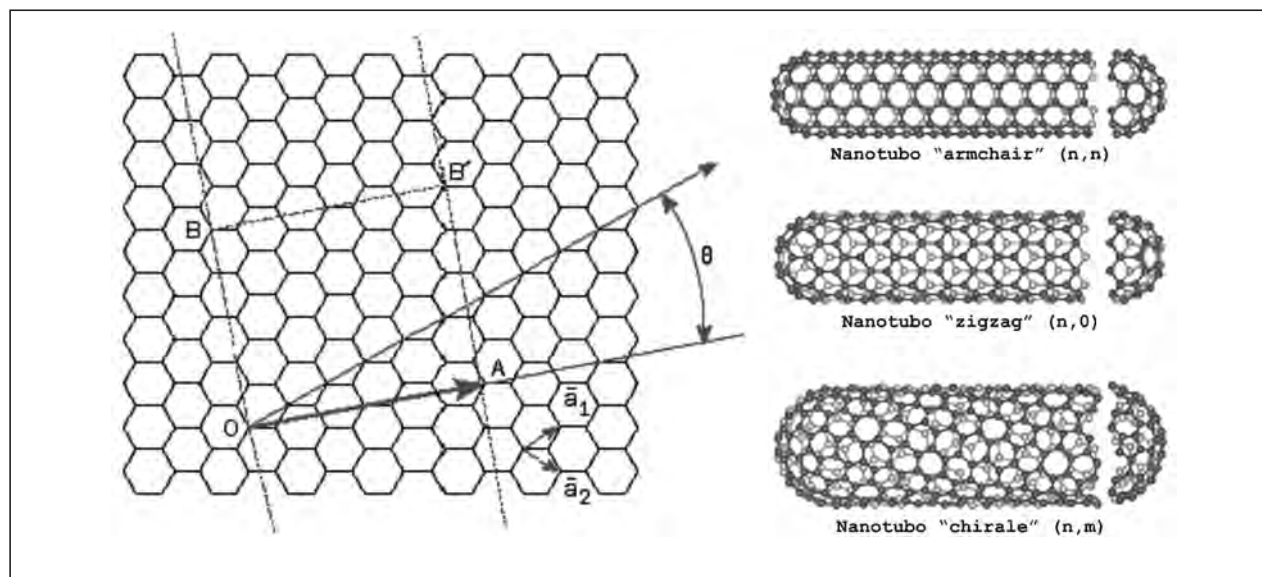


Figura 2 - Un nanotubo di carbonio (*single-wall nanotube*, SWNT) può essere ottenuto avvolgendo un singolo foglio di grafite in modo che due punti equivalenti della matrice esagonale coincidano (nel caso in cui i nanotubi siano costituiti da molti fogli cilindrici concentrici prendono il nome di *multi-walls nanotube*, MWNT). OA è chiamato vettore chirale C_n (o vettore di avvolgimento, *wrapping vector*). Esso definisce la posizione relativa di due siti equivalenti ed è definito tramite una coppia di numeri interi (n,m) che correlano C_n ai due vettori unitari a_1 ed a_2 , $C_n = na_1 + ma_2$. L'angolo chirale, θ , è misurato relativamente alla direzione definita da a_1 . In figura è mostrato lo schema per la coppia $(n,m)=(4,2)$. La sua cella unitaria è rappresentata dal perimetro $OAB'B$. Per formare un nanotubo, occorre avvolgere la cella unitaria in modo tale che O e B coincidano rispettivamente con A e B' e chiudere le estremità del tubo mediante due metà fullereni (C_{60}). Un nanotubo viene detto *armchair* se $n=m$, e *zigzag* nel caso in cui $m=0$. Tutti gli altri tipi di nanotubi sono di tipo chirale, caratterizzati da $0^\circ < \theta < 30^\circ$. Le proprietà dei nanotubi sono determinate dal diametro d , e da θ , entrambi i quali dipendono da n e da m . La lunghezza dei nanotubi è di solito maggiore del micron mentre il diametro è dell'ordine del nanometro. Le proprietà elettroniche sono dovute al confinamento degli elettroni nella direzione normale all'asse. Gli elettroni possono propagarsi solo lungo l'asse del nanotubo (il loro vettore d'onda è parallelo all'asse). I nanotubi possono essere metallici o semiconduttori in funzione del diametro e dell'angolo chirale. In generale, un nanotubo (n,m) è metallico se $n-m=3q$, con q numero intero (tutti i nanotubi *armchair* sono metallici). I nanotubi, come la grafite, presentano un'elevata costante elastica (circa 1 TPa). Inoltre, analogamente alle fibre di carbonio comunemente usate in ambito aerospaziale, sono molto resistenti alle fratture dovute ad estensione del materiale. Contrariamente alle fibre di carbonio, i nanotubi sono flessibili (possono essere, per esempio, avvolti a formare anelli senza spezzarsi) e non si rompono sotto pressione (formano uno spigolo a "ginocchio" che rilassa elasticamente quando termina l'azione dello stress). Pertanto i nanotubi presentano non solo le proprietà meccaniche delle fibre di carbonio, ma sono più elastici e non si fratturano se compressi. Come le fibre di carbonio vengono usate nei materiali compositi per irrobustirli o per aumentarne la conducibilità, i nanotubi possono essere combinati con una matrice polimerica per variane le proprietà in funzione di una specifica applicazione.

L'IMPATTO AMBIENTALE

Queste forme di carbonio sono state "scoperte" più che "inventate" recentemente e solo dopo aver ottimizzato le tecniche di crescita è stato possibile produrli in quantità consistenti e con proprietà controllate. Sarebbe difficile stimare la quantità di nanotubi e fullereni prodotti fino ad ora nei laboratori sparsi in tutto il mondo, nei quali i ricercatori

stanno cercando di mettere a punto tecniche nuove di crescita per poter aumentare la produzione, abbassare i costi ed avere un controllo maggiore sulle proprietà chimico-fisiche del prodotto. Entrambe queste due nuove forme del carbonio hanno rivoluzionato il settore nanotecnologico, rivelando di poter essere applicate nei più disparati settori industriali, dalla scienza dei materiali all'elettronica, dalla farmaceutica alla vita quotidiana.

Usando la definizione più stretta di nanotecnologia, circa 470 industrie nanotech sono distribuite tra l'America del Nord, l'Asia e l'Europa ed il fenomeno viene visto dai governi e dalle industrie come la rivoluzione industriale più veloce e vasta del mondo. La *National Science Foundation* (NSF) predice che entro dieci anni l'intera industria dei semiconduttori e metà delle industrie farmaceutiche saranno dedicate alla nanotecnologia e che entro il 2015 il mercato globale sarà di circa un trilione di dollari (19).

Dato che la nanotecnologia generalmente lavora con i blocchi elementari della vita (gli atomi) invece che con la vita direttamente, ha largamente evaso lo scrutinio sociale, politico e regolatorio. La *Food and Drug Administration* (FDA) non ha stabilito alcun protocollo riguardante la sicurezza delle nanoparticelle nei prodotti già presenti sul mercato. In generale, se si acquista un qualsiasi reagente chimico, questo viene consegnato munito di etichetta in cui vengono descritte le caratteristiche chimico-fisiche ed inoltre vengono segnalate le eventuali patologie che può arrecare all'organismo umano o all'ambiente e, quindi, le eventuali precauzioni da prendere durante il suo utilizzo. Se si ordinano dei nanotubi o dei fullereni ad una qualunque delle ditte produttrici si riceveranno questi in un flaconcino munito di un'etichetta in cui vengono descritte solo le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto senza alcun riferimento ai potenziali pericoli per la salute dell'utilizzatore o per l'ambiente. Alla *Action Group on Erosion, Technology and Concentration* (ETC group) hanno iniziato a chiedersi se questi nanocompositi siano innocui, puntando l'attenzione sul loro impatto ambientale e su due potenziali problemi strettamente legati a questi materiali: la forma e la dimensione (12).

Uno dei più grandi problemi riguardanti i nanotubi è che essi ricordano nella forma le fibre di amianto: sono lunghi ed hanno la forma di un ago (20). Come precauzione, molti ricercatori, indossano mascherine durante il loro utilizzo. Nella realtà, i nanotubi si trovano la maggior parte delle volte organizzati in gomitolini, a causa delle intense forze di Van der Waals tra le pareti, più che come singole fibre (che avrebbero la potenzialità di creare seri problemi respiratori come nel caso dell'amianto

(21)). Gran parte della ricerca sui nanotubi è indirizzata non solo nella messa a punto di nuove tecniche per la loro crescita e per la loro deposizione su substrati, ma anche (e specialmente) nella definizione di tecniche per la loro purificazione, la funzionalizzazione e la solubilizzazione in acqua in modo che possano essere utilizzati in campo biologico. Alla fine di questi processi i nanotubi somigliano molto alle fibre d'amianto. Pochi studi sono stati fatti per capire i loro effetti sulla salute umana come per esempio sulle patologie dell'apparato respiratorio o sulle risposte immunitarie nel caso che essi vengano utilizzati come mezzo di trasporto di farmaci all'interno dell'organismo.

Nel 2001 un gruppo di ricercatori dell'Università di Varsavia ha condotto esperimenti su patologie polmonari indotte in cavie mediante inalazione di polveri contenenti nanotubi (17). Dopo quattro settimane le cavie non presentavano sostanziali differenze nelle funzioni respiratorie e successive autopsie non rivelarono differenze nelle reazioni infiammatorie. Su queste basi i ricercatori hanno ipotizzato che "lavorare a contatto con polveri contenenti nanotubi non è associabile a rischi per la salute". Lo stesso gruppo di ricercatori, inoltre, ha effettuato uno studio per valutare i pericoli sulla pelle: i risultati dei test dermatologici non mostrarono alcun segno di pericolo per la salute associato ad irritazioni cutanee e rischi allergici (16).

L'immunologa Silvana Fiorito del Bernier Lab (Montpellier), ha eseguito esperimenti su cellule di ratto atti ad rivelare gli effetti apportati da strutture carbonacee di diversa dimensione: i suoi esperimenti hanno investigato cosa potrebbe accadere se nanotubi venissero utilizzati per i trapianti (7). Quando ricoperti da polimeri, i nanotubi possono formare fibre resistentissime, utilizzabili per esempio nelle articolazioni artificiali. Vi è comunque la possibilità che i nanotubi a contatto con le cellule creino dei problemi. I risultati della sua sperimentazione sono stati interessanti: particelle di grafite della dimensione di un micron stimolavano le cellule a produrre ossido nitrico (indicatore di risposta immune), mentre i nanotubi non suscitavano alcuna risposta immune, ossia le cellule erano totalmente trasparenti. Lo stesso effetto è stato osservato se le cellule venivano fatte interagire con dei fullereni.

La Fiorito ha commentato questi risultati come preliminari non sapendo perché alcune forme di carbonio venivano tollerate mentre altre no.

Il fatto che nanotubi e fullereni riescano ad evitare l'azione del sistema immunitario potrebbe essere una conseguenza della loro dimensione e, se così fosse, si potrebbero utilizzare i nanomateriali come trasportatori di farmaci all'interno della cellula. Ma sorgono altri interrogativi. Mark Wiesner, professore di Ingegneria Civile ed Ambientale al *Center for Biological and Environmental Nanotechnology* (CBEN) della Rice University (Houston), ha effettuato misure di assorbimento di materiali nel fegato degli animali da laboratorio, osservando accumuli di materiale inorganico nelle cellule del fegato (2). Se queste prove tranquillizzano in parte sui possibili effetti dovuti all'interazione tra cellule e nanoparticelle, Wiesner pone l'interrogativo: "se dei batteri dovessero interagire con delle nanoparticelle, la cellula saprà ancora difendersi dal loro attacco?". Jennifer West, studiando l'impatto ambientale delle nanoparticelle alla CBEN, spiega che se nanoparticelle fossero presenti nel sangue, le proteine nel sangue attaccherebbero la superficie delle nanoparticelle nel tentativo di avvolgerle, con la possibilità che la proteina cambi la sua forma e la sua funzionalità. Pertanto l'uso delle nanoparticelle per il trasporto di farmaci nell'organismo umano potrebbe portare all'alterazione delle funzioni di alcune proteine oppure di batteri che dopo averle inglobate presenterebbero caratteristiche diverse contro le quali il sistema immunitario sarebbe incapace di difendersi (7). Wiesner è preoccupato anche riguardo all'uso commerciale dei nanotubi. "Dove vanno a finire dopo il loro utilizzo? Quale è la loro interazione con l'ambiente? Si tratta del materiale mediante il quale in futuro taglieremo il pane oppure il materiale che rimpiazzerà l'amianto?" In particolare egli ha espresso un giudizio negativo riguardo l'uso di questi materiali nella realizzazione dei pneumatici, visto che quelli usati vengono abbandonati ovunque.

Alla CBEN, i ricercatori stanno studiando due classi di nanomateriali, i nanocristalli di TiO_2 ed i nanotubi, confrontando le proprietà di questi materiali con quelle delle nanoparticelle presenti nelle acque ambientali. Il loro interesse è rivolto essen-

zialmente a capire l'interazione di agenti inquinanti (organici ed inorganici) con i nanocristalli di TiO_2 ed i nanotubi e gli effetti di tali nanomateriali sui processi di aggregazione dei comuni costituenti inorganici presenti nelle acque naturali. E dall'anno prossimo partiranno altri due progetti, uno rivolto allo studio dei processi di aggregazione e mobilità delle nanoparticelle, l'altro allo studio delle interazioni con sistemi biologici, per esempio i batteri (14).

EFFETTI SULLA SALUTE

Queste problematiche comparvero per la prima volta sul giornale on-line *Small Times* che riportava un meeting dal titolo *Nanotechnology: Environmental Friend or Foe?*, tenutosi al *US Environmental Protection Agency* (EPA) di Washington nel Marzo 2002 (3). L'EPA ha successivamente organizzato un simposio dal titolo *Nanotechnology and the Environment* all'interno del "225th ACS National Meeting" (1, 9), tenutosi nel Marzo 2003 a New Orleans (Louisiana). Barbara Karn (*National Center for Environmental Research, US Environmental Protection Agency*) ha introdotto il simposio con una domanda: "Possono uomo e natura esistere in armonia produttiva?". L'EPA ha come missione la protezione della salute dell'uomo e la nanotecnologia potrebbe essere applicata nella soluzione di diversi problemi come il miglioramento dei processi di depurazione delle acque, la realizzazione di nuovi materiali meno inquinanti per infrastrutture urbane, la nascita di una nuova medicina. Karn ha concluso la sua presentazione (*How does nanotechnology relate to the environment?*) con una serie di domande: "Ciò che è nano è un dispositivo o una medicina? Le dimensioni contano? La nanotecnologia è un agente chimico o biologico?". Successivamente Tina M. Masciangioli (*Office of Research and Development, NCER, AAAS Fellow/US Environmental Protection Agency*) nella sua presentazione (*Environmental technologies at the nanoscale*) ha mostrato quali benefici potrebbe apportare un corretto uso della nanotecnologia. Quest'ultima, a suo avviso, ha il potenziale di migliorare la qualità ambientale attraverso la prevenzione ed il trattamento del-

l'inquinamento. Potenziali benefici derivanti dall'utilizzo della nanotecnologia comprendono tecniche di rilevamento di tossine biologiche e chimiche, la depurazione dai nanocontaminanti delle acque, dell'aria e del suolo. Inoltre la nanotecnologia potrebbe indurre lo sviluppo di nuovi processi industriali "verdi", cioè a bassissimo tasso di inquinamento. Vicki L. Colvin (Department of Chemistry, Rice University, Houston) in *Public policy and the environmental implications of nanotechnology* ha descritto quali sono i potenziali pericoli derivanti dall'uso delle nanoparticelle, studio a suo avviso necessario specialmente ora che la nanotecnologia emerge come nuova rivoluzione industriale in moltissimi settori. Bernard F. Erlanger (Department of Microbiology, Columbia University, New York) con la sua presentazione (*Role for immunology in nanotechnology*) ha introdotto una serie di *talks* riguardanti l'aspetto tossicologico delle nanoparticelle, ed in particolare dei nanotubi e dei fullereni. Il suo gruppo ha isolato un anticorpo monoclonale specifico contro i fullereni mostrando successivamente come tali anticorpi siano in grado di legare anche la superficie dei nanotubi, realizzando così potenziali sensori per specifiche bio-molecole. Chiu-wing Lam (Toxicology Section, Wyle Laboratories, Johnson Space Center, Houston) nel suo talk (*Histopathological study of SWNT in mice 7 and 90 days after instillation into the lungs*) ha descritto lo studio tossicologico effettuato su tre tipi di nanotubi (realizzati mediante tecniche diverse e contenenti diversi tipi e quantità di impurezze) condotto mediante instillazione tracheale in topi. Le cavie (4 o 5 per ogni gruppo) furono sottoposte all'instillazione nasale di una sospensione contenente nanotubi o una polvere di riferimento (nero fumo o quarzo) ed uccisi dopo 7 o 90 giorni per poi essere sottoposti a studio istopatologico polmonare. Il nero fumo indusse minimi effetti mentre il quarzo solo in alte dosi produsse infiammazioni dei polmoni. Questo studio ha mostrato che i nanotubi sono in grado di indurre infiammazione granulomatosa polmonare in topi sacrificati a 90 giorni dall'esposizione. Lesioni meno gravi furono osservate nei topi sacrificati dopo una settimana. Lam ha concluso dicendo che se nanotubi raggiungessero i polmoni, potrebbero essere più lesivi del quar-

zo, conosciuto come una delle sostanze ad attività più intensamente pneumosclerogena. A suo avviso, pertanto, è altamente consigliato usare protezioni in quei luoghi in cui sia presente polvere di nanotubi. David B. Warheit (Pulmonary Toxicology, DuPont Haskell Laboratory, Newark) ha eseguito uno studio analogo sui ratti (*Pulmonary toxicity screening studies with SWNT*) ed ha suggerito che l'instillazione nasale dei nanotubi non è in grado di produrre alcun effetto infiammatorio nel polmone. Ulteriori studi sono necessari per valutare la possibile tossicità derivante dall'inalazione dei nanotubi.

Le qualità che rendono così attraenti i nanotubi (la possibilità di viaggiare nel sangue, superarne le barriere e di penetrare all'interno delle cellule), potrebbero rappresentare le stesse qualità che li rendono dannosi. Vi è urgenza di fare chiarezza circa le conseguenze delle interazioni tra le nanoparticelle ed il mondo biologico, specialmente ora che molte industrie stanno cercando di applicare la nanotecnologia nella diagnostica e prevenzione medica. Ricercatori della NanoSphere stanno cercando di porre le nanoparticelle nei medicinali per poi rivelarle attraverso l'analisi respiratoria allo scopo di monitorare le eventuali complicazioni nel paziente. Alla Kraft Foods stanno lavorando nella messa a punto di una bibita "interattiva" che sia in grado di cambiare colore a seconda dei desideri del consumatore. La Advectus Life Sciences è focalizzata nel trattamento del cancro al cervello ed è una delle tante industrie farmaceutiche che stanno sperimentando nanoparticelle per il trasporto di farmaci all'interno dell'organismo umano. Gli scienziati della Advectus sono stati in grado di mandare nanoparticelle di un potente farmaco anti-tumorale attraverso il sangue: le nanoparticelle sono state iniettate nel sangue dove hanno attratto lipoproteine che, aderendo alla loro superficie, venivano da queste mascherate. Il complesso veniva assorbito dai recettori che in tal modo assorbivano sia il colesterolo che il farmaco anti-tumorale nascosto nel primo.

CONCLUSIONI

Cosa accade se nanoparticelle entrano nelle cellule o si accumulano nel fegato? Cosa accade se tra-

sportano particelle dannose? Quanto danno può arrecare una particella di un qualsiasi materiale? Il problema principale risiede nella natura della scala tecnologica. L'impeto riservato alla nanotecnologia come campo di ricerca (motivo per il quale hanno spinto a spendere nel mondo circa quattro miliardi di dollari) risiede nel fatto che le nanoparticelle si comportano in modo differente, talvolta imprevedibile. Una sostanza rossa alla dimensione di un metro, potrebbe diventare verde se portata alle dimensioni nanoscopiche; una sostanza soffice e malleabile a dimensioni microscopiche, potrebbe diventare più dura dell'acciaio a dimensioni nanoscopiche. Un grammo di catalizzatore realizzato con particelle di dimensioni nanoscopiche è circa mille volte più reattivo di un grammo di materiale formato da particelle aventi diametro del micron. I cambiamenti di colore, resistenza e reattività osservabili su scala del nanometro sono da attribuirsi solamente ad una riduzione nella dimensione delle particelle. Il nostro problema di partenza è che in realtà non sappiamo con certezza cosa accade nel nostro organismo nel caso in cui quantità di nanomateriali si accumulano nel fegato, nei polmoni oppure nelle acque, anche se sappiamo molto bene quali siano gli effetti degli stessi materiali, ma con dimensioni maggiori, quando si accumulano nel fegato, nei polmoni o nelle acque. E' necessario, quindi, puntare l'attenzione della ricerca sull'impatto ambientale della nanotecnologia non per frenarla, ma per saper usare al meglio ciò che si presenta come la vera rivoluzione del nuovo millennio.

BIBLIOGRAFIA

1. 225th ACS National Meeting, *Book of Abstracts*
2. BROWN D: Nano litterbugs? Experts see potential pollution problem. Small Times 2002 (http://www.smalltimes.com/document_display.cfm?document_id=3266)
3. BROWN D: U.S. Regulators want to know whether nanotech can pollute. Small Times 2002 (http://www.smalltimes.com/document_display.cfm?section_id=21&document_id=3231)
4. CHEMLA YR, GROSSMAN HL, POON Y, et al: Ultrasensitive magnetic biosensor for homogeneous immunoassay. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 14268-14272
5. DRESSELHAUS MS, DRESSELHAUS G, EKLUND PC: *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*. London: Academic Press, 1996
6. FRITZ J, BALLER MK, LANG HP, ROTHUIZEN H, et al: Translating biomolecular recognition into nanomechanics. Science 2000; 288: 316-318
7. GORMAN J: Taming high-tech particles: cautious steps into the nanotech future. Science News 2002; 161 (<http://www.sciencenews.org/20020330/bob8.asp>)
8. <http://www.cchem.berkeley.edu/~pagrp>
9. <http://www.chemistry.org/portal/Chemistry?PID=neworleans2003.html&DOC=meetings\neworleans2003\homepage.html>
10. <http://www.chem.nwu.edu/~mkngrp/dnasubgr.html>
11. <http://www.ece.rice.edu/~halas>
12. <http://www.etcgroup.org/article.asp?newsid=356>
13. <http://www.qdots.com>
14. <http://www.ruf.rice.edu/~cben/NanoEnvi.shtml>
15. <http://www.zurich.ibm.com/st/nanoscience/cantilever.html>
16. HUCZKO A, LANGE H: Carbon nanotubes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. Fullerene Sci Techn 2001; 9: 247-250
17. HUCZKO A, LANGE H, CALKO E, et al: Physiological testing of carbon nanotubes: are they asbestoslike? Fullerene Sci Techn 2001; 9: 251-254
18. IJIMA S: Helical microtubules of graphitic carbon. Nature 1991; 354: 56-58
19. ROCO M, BAINBRIDGE WS: *Societal implications of nanoscience and nanotechnology*. National Science Foundation 2001
20. SERVICE RF: Nanotubes: the next asbestos? Science 1998; 281: 941
21. ZHANG Y, LEE TC, GUILLEMIN B, et al: Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. J Immunol 1993; 150: 4188-4196

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo il Sig. Graziano Bonelli (Laboratorio Fotografico del Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Roma "Tor Vergata") per l'aiuto fornito nella rielaborazione delle immagini

Appropriatezza degli interventi di prevenzione e controllo dell'infezione tubercolare nelle strutture sanitarie: revisione delle raccomandazioni ATS, CDC, OSHA

A. FRANCHI, M.B. BANFI, G. FRANCO

Cattedra, Servizio e Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università di Modena e Reggio Emilia - Servizio di Sorveglianza Sanitaria, Azienda Policlinico di Modena

KEY WORDS

TB prevention; health care workers; health surveillance; risk assessment; appropriateness; scientific evidence

SUMMARY

«Effectiveness of interventions for the control and prevention of tuberculosis infection in health care facilities: a review of ATS, CDC, OSHA recommendations». **Background:** Health care workers (HCWs) are occupationally exposed to a multitude of biological hazards, and among these to the risk of tuberculosis (TB) infection, especially involving individuals working in specific workplace (TB and Chest divisions, Infectious Diseases wards, Microbiology laboratories) and performing thoracic endoscopy and "cough-inducing" procedures. According to national legislation (title VIII D.lgs. 626/94, 1998 Health Minister guide lines document) concerning the control and prevention of TB transmission among HCWs, health care facilities are required to (i) perform an accurate risk assessment and (ii) implement an exposure control plan and worker health surveillance program, thus involving the occupational health professionals. **Objectives:** The aim of this paper is to provide a general view of the epidemiological and scientific evidence related to the effectiveness of health interventions in the prevention of occupational TB infection. **Methods:** Comparative evaluation and critical review of U.S. CDC (1994) guidelines, OSHA (1997) rules, and the most recent ATS and CDC (2000) "statement" documents. **Results:** In low risk groups TCT shows decreased positive predictive value, high variability, and can be confounded by other factors (age, BCG, MNT), thus reducing its diagnostic value for latent TB infection. **Conclusions:** Recent recommendations on the control of TB infection in health care settings underline the need of implementing accurate risk evaluation in all hospital units, compared to the epidemiological profile in the community, and "targeted tuberculin testing" programs among high risk HCWs.

RIASSUNTO

Nell'ambito del rischio biologico, i lavoratori della sanità risultano esposti al rischio professionale di tubercolosi (TB), particolarmente gli operatori di alcuni reparti (tisiopneumologia, malattie infettive, laboratori di microbiologia) e con specifiche mansioni (endoscopia toracica, cough-inducing procedures). La legislazione vigente in materia di tutela della salute dei lavoratori esposti a rischio tubercolare (titolo VIII D.lgs. 626/94, Documento di linee guida 1998, Ministero della Sanità) impone alle aziende sanitarie (i) una accurata valutazione del rischio e (ii) la

Pervenuto il 5.3.2003 - Accettato il 24.6.2003

Corrispondenza: Dr. Alberto Franchi, Cattedra di Medicina del Lavoro, Università di Modena e Reggio Emilia, Servizio di Sorveglianza Sanitaria, Policlinico di Modena - Tel. 059-4224909 - Fax 059-4222465 - E-mail: ssmedlav@unimo.it

predispensione di un piano di interventi preventivi per il controllo dell'infezione tubercolare e la sorveglianza sanitaria degli operatori, attività nelle quali si vede coinvolta la figura professionale del Medico Competente aziendale. Lo scopo del presente lavoro, pertanto, è quello di fornire un panorama sulle più recenti evidenze epidemiologiche e scientifiche in materia di appropriatezza degli interventi sanitari nel controllo della trasmissione occupazionale dell'infezione tubercolare, mediante l'analisi comparativa e la revisione critica delle raccomandazioni proposte dai U.S. CDC (1994) ed OSHA (1997), alla luce dei più recenti statement di ATS e CDC (2000). Nei gruppi a basso rischio il TCT mostra un ridotto valore predittivo positivo, alta variabilità, e possibilità che fattori di confondimento (età, BCG, MNT) interferiscano nella corretta interpretazione del risultato per la diagnosi di infezione tubercolare latente. Pertanto, le più recenti raccomandazioni in materia di controllo della infezione tubercolare nelle strutture sanitarie sottolineano la necessità di implementare un'accurata valutazione del rischio in tutte le unità ospedaliere, in confronto al profilo epidemiologico nella popolazione generale, e programmi di screening tubercolinico mirato agli operatori ad alto rischio.

INTRODUZIONE

La tubercolosi (TB) è una patologia infettiva principalmente causata nell'uomo da *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), che si presenta in due diverse condizioni cliniche, l'infezione tubercolare latente (ITL) e la malattia attiva (23). Le differenze tra le due condizioni comprendono:

- la "dose interna" di micobatteri presenti nel polmone (bassa nella ITL, alta nella TB);
- la contagiosità (assente nella ITL, potenziale nella TB);
- la sintomatologia (assente nella ITL, spesso presente nella TB);
- gli esami microbiologici e radiologici del torace (normali nella ITL, alterati nella TB).

Negli individui sani normosuscettibili occorrono generalmente 2-10 settimane dall'acquisizione dell'infezione perché si induca una risposta immunologica evidenziabile mediante test cutaneo tubercolinico (TCT). Nella popolazione generale degli USA il tasso di infezione annuale (*Annual Rate of Infection* - ARI) è stato stimato pari a 0,05%, mentre negli operatori di strutture sanitarie situate in aree a bassa ed alta incidenza di TB è risultato pari rispettivamente a 0,5-1% e 1-5% (23).

Si stima che una frazione di soggetti pari a circa il 10%, se non trattata con adeguata terapia preventiva, svilupperà malattia attiva: il 5% nei primi due anni dall'acquisizione dell'infezione, il restante 5% nel corso dell'intera vita (8). È calcolato che un'appropriata terapia preventiva riduce la probabilità di progressione a TB del 54-88% (20). La TB è consi-

derata, comunque, una malattia con grado moderato di contagiosità, poiché si stima che solo una frazione da 30 a 50% di soggetti che hanno avuto contatti ad alto rischio (pazienti affetti da TB contagiosa) svilupperà ITL, contrariamente, ad esempio, al morbillo in cui circa 80% dei soggetti esposti a pazienti in fase contagiosa viene infettato (27).

I contatti "a rischio" (stretti, prolungati, in ambienti confinati) costituiscono il presupposto per la trasmissione interumana dell'infezione, sebbene siano stati documentati casi di trasmissione dell'infezione dopo esposizione di soli pochi minuti (45). In particolare la trasmissibilità interumana dell'infezione da MTB dipende dai seguenti fattori:

- grado di infettività del paziente-fonte, correlato al numero ed alla virulenza dei bacilli;
- tempo di esposizione a paziente con TB contagiosa o ad aria ambiente contaminata;
- caratteristiche dell'ambiente in cui si verifica il contatto (dimensioni della stanza, tipo di ventilazione, ecc.);
- integrità funzionale del sistema immunitario ed altre variabili biologiche del soggetto esposto.

In ambiente sanitario, la trasmissione di aerosol contenenti particelle infettanti può avvenire durante l'esecuzione di diverse manovre, quali ad esempio le indagini di endoscopia toracica, espettorazione indotta, somministrazione di aerosol e le manovre atte ad indurre tosse (*cough-inducing procedures*), come quelle di ventilazione meccanica e fisiochinesiterapia respiratoria, oltre alle attività di laboratorio microbiologico, indagini autoptiche, assistenza a pazienti con AIDS, o in corso di irrigazione o

drenaggio di ascessi e cavità tubercolari, da trasmissione da broncoscopi non adeguatamente sterilizzati, autoinoculazioni accidentali e trapianto renale (21).

IL CONTROLLO E LA PREVENZIONE DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE: IL CONFRONTO TRA LE RACCOMANDAZIONI CDC E OSHA

Ogni programma di controllo e prevenzione dell'infezione da MTB deve essere basato, secondo gli orientamenti di CDC (16) e OSHA (36), su una valutazione del rischio, che consenta di adottare misure di prevenzione per ogni livello di rischio. Le linee guida dei CDC descrivono 5 categorie di rischio (minimo, molto basso, basso, intermedio, alto (figura 1) (e specificano le relative misure di controllo (12, 16, 20). Sono definite per ogni livello di rischio diverse misure, quali la stesura scritta di un piano di controllo, informazione e formazione dei lavoratori, protocolli per identificare precocemente i pazienti con TB.

La valutazione del rischio

La valutazione del rischio è basata sull'analisi di:

- "profilo tubercolare" nella comunità locale, compreso lo studio di casi di TB farmaco/multi-resistenti (*Multi-Drug Resistant* - MDR);
- numero e tipologia di pazienti affetti da TB farmaco-sensibile o MDR all'interno della struttura sanitaria;
 - protocolli terapeutici;
 - confronto dei tassi di conversione al TCT negli operatori sanitari (suddivisi per mansione e per reparto) rispetto a gruppi di non esposti, o ad un intervallo di tempo antecedente, con particolare riferimento all'analisi dei "cluster";
 - evidenza di trasmissione interindividuale dell'infezione;
 - presenza di casi di TB tra i lavoratori.

Il processo di valutazione del rischio prevede, inoltre, la verifica di tutte le misure di controllo di tipo amministrativo e le procedure di lavoro clinico-diagnostiche, allo scopo di identificare possibili ritardi o lacune nella diagnosi precoce o nel tratta-

mento di pazienti affetti da TB contagiosa. Nella tabella 1 sono riportate le misure proposte da CDC e OSHA. OSHA considera onerose per le aziende le valutazioni epidemiologiche, ed in particolare, non raccomanda l'analisi dei dati di conversione al TCT ai fini di classificare le unità a basso rischio, o di implementare o revisionare i piani di controllo dell'esposizione. Secondo OSHA, nelle strutture sanitarie in cui non sia stato mai documentato un rischio di TB tra gli operatori dovrebbe essere imposto un ridotto numero di misure di controllo. Le aziende a cui si fa riferimento devono documentare di:

- non ricoverare, né fornire assistenza a pazienti con TB sospetta o certa;
- non aver registrato alcun caso di TB contagiosa negli ultimi 12 mesi;
- essere ubicate in aree nella cui comunità non sono stati segnalati casi di TB contagiosa durante uno dei due anni precedenti, e meno di 6 casi nel secondo dei due anni.

Per le strutture che soddisfano questi tre criteri OSHA raccomanda di limitare gli adempimenti alla:

- elaborazione di un piano scritto di controllo dell'esposizione;
- esecuzione di anamnesi individuale mirata al rischio;
- conduzione di *screening* con TCT basale in due tempi (*two-step*) senza ulteriori controlli periodici;
- valutazione dell'esposizione accidentale a "casi indice" (*contact investigation*);
- assicurazione per la tutela dell'impiego dei lavoratori con TB;
- conduzione di programmi di formazione degli operatori;
- registrazione e conservazione della documentazione sanitaria (tabella 2).

Nelle strutture classificate a rischio minimo i CDC non raccomandano l'esecuzione di TCT in due tempi se i precedenti programmi tubercolinici non hanno mostrato fenomeni di *boosting*. Infine, entrambe le istituzioni propongono di identificare in modo più mirato le mansioni lavorative a maggior rischio, e di adottare per tali operatori misure di protezione individuale più restrittive (TCT periodico, dotazione di adeguati dispositivi di protezione respiratoria e test di tollerabilità (*fit-testing*)).

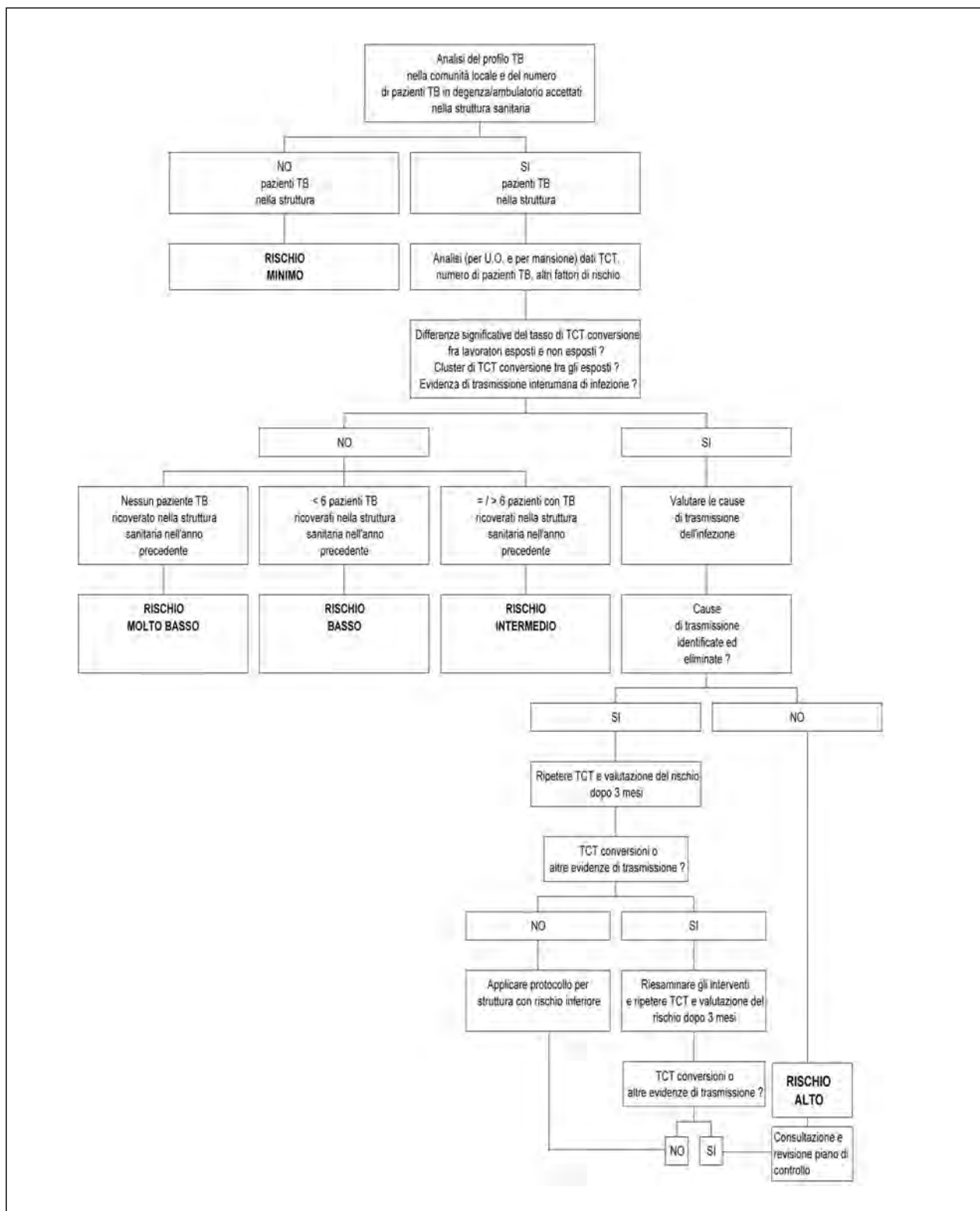


Figura 1 - Flow-chart operativa per la valutazione del rischio tubercolare nelle aziende sanitarie. Da: CDC, MMWR 1994, modificata. TB=Tubercolosi; U.O.= Unità Operativa; TCT= Test Cutaneo Tubercolinico

Tabella 1 - Valutazione del rischio ed implementazione dei programmi di controllo

	CDC	OSHA
Responsabilità	Assegnare la responsabilità per i programmi di controllo a persone qualificate La programmazione deve includere figure esperte nel controllo delle infezioni ospedaliere, della tutela della salute dei lavoratori e delle misure tecniche e ingegneristiche	Assegnare la responsabilità per i programmi di controllo a persone qualificate
Valutazione del rischio ed implementazione dei programmi di controllo		
Analisi TB nella comunità	Analisi di TB nella comunità locale (incidenza, prevalenza, farmaco-resistenza)	Analisi di TB in ambito provinciale (<i>county</i>)
Analisi TB nell'ospedale	Analisi dei risultati di laboratorio, diagnosi di dimissione, dati sulla farmaco-resistenza, revisione delle cartelle sanitarie, tipo di trattamento	Non raccomandato
Analisi TCT conversioni	Analisi TCT conversioni nei lavoratori suddivisi per UO e mansione	Non raccomandato
Attribuzione categorie di rischio	Attribuzione ad ogni struttura o ad ogni UO (all'interno della struttura) di una delle diverse categorie di rischio, sulla base dei dati di TCT conversione tubercolinica e di altri fattori	Non raccomandato
Rivalutazione periodica del rischio	Rivalutazione periodica del rischio basata sui dati aggiornati dell'epidemiologia nella comunità locale, revisione delle cartelle sanitarie dei pazienti, monitoraggio delle procedure di lavoro, ecc.	Rivalutazione annuale ed aggiornamento dei programmi di controllo dell'esposizione qualora necessario (variazioni nelle procedure di lavoro, misure di controllo tecnico, o definizione delle mansioni)
Elaborazione ed implementazione di programmi di controllo, secondo i livelli di rischio	Elaborazione ed implementazione di programmi di controllo scritti a seconda del livello di rischio valutato (stesura di programmi di controllo per UO e per mansione lavorativa a rischio rilevante; selezione di protocolli di controllo dell'infezione per ciascuna UO della struttura e per ciascuna mansione lavorativa; divulgazione dei programmi a dirigenti, manager aziendali e lavoratori; verifica del livello di implementazione dei programmi e revisione dove opportuno	

Aspetti giuridico-assicurativi

OSHA propone varie forme di tutela del lavoratore ed indennizzi, non specificati nelle linee guida CDC. Tali forme di tutela comprendono la continuazione del percepimento del salario (ed altri be-

nefici) per gli operatori con diagnosi sospetta o certa di TB, anche senza onere della prova sulla natura professionale della malattia. In ogni caso essi devono essere allontanati dall'ambiente di lavoro fino a quando saranno giudicati "non contagiosi". Sebbene entrambe le istituzioni richiedano l'analisi delle

Tabella 2 - *Misure di controllo amministrativo*

	CDC	OSHA
Formazione e informazione		
Formazione generale su TB e rischio occupazionale	Educare i lavoratori (in rapporto alle proprie responsabilità professionali) riguardo l'infezione tubercolare, la malattia, i sintomi, la trasmissione, la terapia e i rischi nella comunità e nell'ospedale	Educare i lavoratori (in rapporto alle proprie responsabilità professionali) riguardo l'infezione tubercolare, la malattia, la trasmissione, la terapia e i rischi nella propria comunità locale e nella struttura
Formazione su misure preventive e di controllo dell'infezione	Formazione dei lavoratori sulle misure preventive, collettive ed individuali, in rapporto alle responsabilità professionali	Formazione dei lavoratori sulle misure preventive, collettive ed individuali, in rapporto alle responsabilità professionali. E' richiesto, inoltre, aggiornamento annuale della formazione dei lavoratori (eccetto i casi in cui la direzione dimostri che il lavoratore abbia acquisito le abilità e le conoscenze necessarie). Ogni corso di formazione deve essere adeguato al livello culturale di ogni lavoratore
Informazione	Informare il lavoratore riguardo al significato di <ul style="list-style-type: none"> - una risposta positiva al TCT; - sospetta o documentata esposizione a paziente con TB attiva; - diagnosi di malattia attiva; - possibili terapie 	
Collaborazione con Servizi di Igiene e Salute Pubblica		
Registrare i casi di TB attiva	Registrare i casi di TB attiva	Segnalazione dei casi professionali di infezione e di TB attiva direttamente all'OSHA
Collaborare nelle indagini in episodi di esposizione e trasmissione d'infezione	Collaborare nelle indagini epidemiologiche nei casi di esposizione e trasmissione dell'infezione per la rapida identificazione dei contatti (<i>contact investigation</i>)	Registrazione e conservazione di tutta la documentazione (cartella clinica, sorveglianza sanitaria, formazione, controlli tecnico-ingegneristici, disponibilità dei dati e tutela della <i>privacy</i>)

circostanze di una conversione, secondo i CDC è più importante identificare le eventuali carenze nei piani di prevenzione e controllo dell'infezione, piuttosto che valutare la probabilità che la conversione sia di natura professionale. OSHA, inoltre, al contrario dei CDC, impone l'esecuzione di un TCT entro 30 giorni dal termine del rapporto di lavoro in azienda, sebbene risulti che tale test venga eseguito in meno del 6% degli ospedali (1) (tabella 3).

Le linee guida dei CDC, infine, sottolineano l'importanza di una precoce identificazione, isolamento e trattamento dei casi con TB contagiosa, e raccomandano alle aziende di istituire tali procedure basandosi sia sulla:

- prevalenza e caratteristiche della malattia nella comunità che afferisce alla struttura sanitaria;
- sintomatologia e valutazione dell'indice di sospetto clinico, parametri peraltro variabili secondo le caratteristiche dei diversi gruppi nella popolazione.

Tabella 3 - Programma di sorveglianza sanitaria secondo i "livelli di rischio"

	CDC	OSHA
Programma di sorveglianza sanitaria		
TCT basale <i>two step</i>	TCT basale <i>two-step</i> ai lavoratori senza un documentato TCT (positivo o negativo) entro gli ultimi 12 mesi (se si dimostra tra i TCT precedenti che non avviene fenomeno di boosting, il metodo <i>two-step</i> può non essere applicato; il TCT basale è opzionale nelle strutture con rischio minimo)	TCT basale in tutti i lavoratori neo-assunti con esposizione occupazionale (anche nelle UO a basso rischio)
TCT periodico	TCT periodico ad intervalli di 3, 6, o 12 mesi secondo la valutazione del rischio (UO, mansione) e le caratteristiche individuali del lavoratore	TCT periodico ad intervalli di 6 mesi per lavoratori con mansioni ad alto rischio; 12 mesi per gli altri. TCT entro 30 giorni dal termine del rapporto di lavoro
Valutazione diagnostica e terapia preventiva	<i>Iter</i> diagnostico di follow-up e, se appropriato, eventuale terapia preventiva per i lavoratori con TCT positivo	<i>Iter</i> diagnostico di follow-up e, se appropriato, eventuale terapia preventiva per i lavoratori con TCT positivo; in aggiunta è richiesta consulenza scritta da parte di medico abilitato
Sorveglianza di malattia	Valutazione e sorveglianza clinica dei lavoratori con segni o sintomi di TB attiva, ed esclusione dei lavoratori con TB contagiosa dagli ambienti di lavoro fino a cessazione della contagiosità	Valutazione e sorveglianza clinica dei lavoratori con segni o sintomi di TB attiva, ed esclusione dei lavoratori con TB contagiosa dagli ambienti di lavoro fino a cessazione della contagiosità. Conservazione di salario, indennità e altre tutele per i lavoratori allontanati dal lavoro a causa di TB contagiosa (sospetta o certa); si richiede al datore di lavoro il pagamento delle prestazioni sanitarie di follow-up e terapie per i lavoratori con TCT conversione o affetti da TB
Valutazione di trasmissione dell'infezione	Valutazione delle possibili modalità di esposizione e trasmissione di infezione negli ambienti di lavoro, mediante: – elaborazione di procedure per la identificazione di esposizioni accidentali, trasmissione di malattia, e dei fattori associati; – analisi delle TCT conversioni e diagnosi di TB attiva e di esposizioni accidentali nei lavoratori	Non raccomandato
Ridefinizione della mansione	Proporre mansioni alternative che comportino basso rischio per i lavoratori con condizioni di immunodepressione e particolari stati patologici	Non raccomandato. Adeguate formazione sul rischio di TB per lavoratori con particolari condizioni cliniche ed immunodepressione

SORVEGLIANZA INDIVIDUALE ED EPIDEMIOLOGICA DELL'INFEZIONE

Significato del test cutaneo tubercolinico (TCT)

Il TCT, sebbene sia un test in uso da oltre un secolo, rappresenta ancora oggi il metodo praticato per la diagnosi di ITL. Non è ancora disponibile alcun test alternativo al TCT, anche se negli ultimi anni la ricerca si è indirizzata all'applicazione di nuovi indicatori immunologici *in vitro* per la diagnosi precoce di ITL (9, 10, 24, 29-31).

Il TCT si basa sul fatto che l'infezione con MTB determina una reazione *in vivo* nei confronti di componenti antigenici contenuti in estratti di colture filtrate, chiamate "tubercoline", di cui la preparazione maggiormente utilizzata è il Derivato Proteico Purificato (*Purified Protein Derivate* - PPD), costituito da piccole proteine con peso molecolare intorno a 10 KDa, polisaccaridi e lipidi (19). Le raccomandazioni internazionali prevedono che il TCT sia somministrato solo con metodo di Mantoux mediante iniezione intradermica di 0,1 ml (5 Unità Internazionali di PPD-Siebert) sulla superficie volare dell'avambraccio con formazione di un pomfo di 6-10 millimetri (mm) di diametro, e lettura dopo 48-72 ore dall'inoculo (3).

Sensibilità e specificità del test

Considerando che esiste una variabilità interindividuale (circa 2,4 mm in deviazioni standard) ed intraindividuale (circa 1,6 mm) nella somministrazione e lettura del test, è stato calcolato che solo le variazioni tra test di oltre 6 mm sono da attribuirsi ad eventi biologici quali la conversione o l'effetto *booster*, piuttosto che a fenomeni di variabilità casuale (32).

La corretta interpretazione del TCT è legata alla valutazione della sensibilità e specificità del test. La sensibilità del TCT nell'identificare la ITL è risultata pari a 80% (28, 35), mentre il 20% di falsi negativi è stato attribuito a "deficit" della risposta immunitaria di tipo ritardato o a malattia acuta con marcato deperimento delle condizioni generali (TB grave disseminata, TB meningea, infezione da HIV) (5). A causa della bassa sensibilità del TCT,

soprattutto nella fase acuta di malattia ed in individui HIV positivi, il TCT può non costituire, pertanto, uno strumento efficace per l'identificazione di ITL e TB attiva. Nella tabella 4 sono riportati i fattori, legati all'individuo o al test, che possono causare reazioni false negative. Nonostante siano disponibili test *in vivo* per la valutazione dell'anergia cutanea, come il multitest (15), l'interpretazione e l'accuratezza di queste metodiche rimane tuttora dubbia, e pertanto CDC e ATS attualmente non ne raccomandano l'uso in programmi di *screening* (18, 41).

Per quanto riguarda la specificità del test (% di soggetti sani con test negativo), i falsi positivi si possono riscontrare in soggetti con infezione sostenuta da altri micobatteri (es., micobatteri non tubercolari (MNT), vaccinazione con Bacillo di Calmette e Guèrin (BCG)). Tale reattività "crociata" può determinare una risposta al TCT con un indurto cutaneo di dimensioni ridotte rispetto a quello che si forma in soggetti portatori di infezione da MTB. Negli *screening* su individui provenienti da aree ad alta circolazione ambientale di MNT la specificità del TCT potrà essere aumentata elevando il *cut-point* per la definizione della risposta positiva. Nella tabella 5 sono riportati i criteri proposti dalle più recenti linee guida per la definizione della risposta positiva al TCT nei principali gruppi di rischio (3).

La probabilità che una risposta positiva al TCT sia indice di "vera" infezione tubercolare è influenzata dalla prevalenza di ITL nella comunità. In presenza di prevalenza di infezione da MTB tra 5 e 10%, il TCT possiede un basso valore predittivo positivo (2). In presenza di un tasso di infezione annuale nella popolazione generale, senza esposizione nota a casi di TB, compreso tra 0,1 e 0,01% non è quindi raccomandabile lo *screening* tubercolinico, in quanto la probabilità di ottenere una risposta falsa positiva sarebbe elevata (3). Al contrario, negli operatori sanitari esposti ad elevato rischio professionale, la probabilità di essere infettati con MTB è circa del 25-50%, ed una risposta positiva al test è fortemente suggestiva di ITL. Sulla base di queste considerazioni, i soggetti a "basso" rischio non dovrebbero essere sottoposti a TCT, dal momento che nei gruppi a bassa prevalenza il valore

Tabella 4 - Fattori che possono causare reazioni false negative al test cutaneo tubercolinico (TCT)

Fattori relativi al soggetto testato	Fattori relativi alla tubercolina	Fattori relativi alla metodica di somministrazione	Fattori relativi alla lettura e registrazione
Infezioni intercorrenti virali (parotite, morbillo, varicella, HIV); batteriche (tifo e paratifo, brucellosi, lebbra, pertosse, TB disseminata, TB pleurica); fungine (blastomicosi)	Non corretta conservazione (esposta al caldo, alla luce)	Iniezione insufficiente di antigene	Limitata esperienza del medico refertante (lettura)
Vaccinazioni con virus vivi (antimorbillosa, antiparotite, antipolio, antivaricella)	Non corretta preparazione della soluzione (polvere + diluente)	Iniezione sottocutanea	Fattori di confondimento consapevoli o non
Dismetabolismi (insuff. renale cronica)	Tipo di denaturazione chimica	Ritardata iniezione dopo aspirazione in siringa	Errori di registrazione
Disprotidemie (ipoprotidemia, afibrinogenemia)	Contaminazione	Sito di inoculo troppo vicino ad altri test cutanei	
Patologie sistema linfatico (Hodgkin, linfomi, leucemia linfatica cronica, sarcoidosi)	Eccessivo adsorbimento (in parte controllato da Tween 80)		
Farmaci steroidei ed immunosoppressivi			
Età (neonati, anziani con immunità svanita)			
Stress (int. chirurgici, ustioni, psicopatie, malattie del trapianto contro l'ospite)			

Da: ATS Statement, Am J Respir Crit Care Med 2000, modificata

predittivo positivo del test è molto ridotto. Nel caso si preveda l'esecuzione di TCT al momento dell'assunzione di operatori sanitari per i quali si preveda l'esposizione a rischio si raccomanda l'utilizzo di un *cut-point* pari a 15 mm allo scopo di aumentare la specificità del test (4) (tabella 5).

Pertanto, i sospetti "falsi negativi" fanno perdere la possibilità di intraprendere una efficace terapia preventiva (e, quindi, di ridurre il rischio di malattia) in individui con vera ITL, mentre i sospetti "falsi positivi" possono indurre a trattamenti farmacologici non necessari, costosi e potenzialmente dannosi in soggetti che non sono portatori di ITL (23).

La definizione di conversione al TCT

Nei soggetti sottoposti a *screening* periodici con TCT, quali gli operatori sanitari, un aumento del diametro dell'indurato ≥ 10 mm nell'arco di due anni rispetto ad un test precedente viene considerato suggestivo di conversione (3, 20) e, quindi, di recente acquisizione di ITL. Incrementi o variazioni di piccole dimensioni possono essere non significativi. E' raccomandato, quindi, l'utilizzo di un *cut-point* uguale o superiore a 15 mm per gli operatori sanitari, senza esposizione pregressa a rischio tubercolare, in corso di accertamento sanitario in assunzione, ed a 5 mm in caso di recente contatto

Tabella 5 - Linee guida per la definizione della risposta positiva al test cutaneo tubercolinico (TCT)

Indurato ≥ 5 mm	Indurato ≥ 10 mm	Indurato ≥ 15 mm
Soggetti HIV-positivi	Immigrati di recente (<5 anni) da paesi ad alta prevalenza di TB	Soggetti senza fattori di rischio per TB
Contatti recenti con pazienti affetti da TB attiva	Residenti e lavoratori in strutture residenziali ad alto rischio (carceri, ospedali e strutture sanitarie, case protette, residenze per pazienti AIDS, per indigenti)	Lavoratori che sono altrimenti a basso rischio, testati in assunzione
Esiti radiografici fibro-(calcifici) di pregressa TB	Tossicodipendenti per via endovenosa	
Pazienti trapiantati e pazienti con terapia immunosoppressiva (equivalente a >15 mg/die di prednisone per periodo >1 mese)	Personale di laboratori di micobatteriologia Soggetti portatori di condizioni cliniche ad alto rischio: silicosi, diabete mellito, insuff. renale cronica, alcune emopatie (leucemie, linfomi), neoplasie maligne (es.: distretto capo-collo, polmone), perdita di peso >10% del peso ideale, gastrectomia, bypass digiuno-ileale Neonati, bambini con età <4 anni, adolescenti esposti a soggetti adulti appartenenti a gruppi ad alto rischio	

Da: *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*. ATS Statement, Am J Respir Crit Care Med 2000, modificata

con pazienti affetti da TB contagiosa. Nei soggetti con verosimile infezione da MNT o vaccinati con BCG, nei quali è presente un certo grado di indurato cutaneo, si definisce come conversione la presenza di un aumento di circa 10 mm rispetto al test precedente. Nei soggetti portatori di particolari condizioni clinico-patologiche, sono stati definiti *cut-point* più appropriati per la definizione di una risposta positiva al test (tabella 5).

Effetto booster

Nella maggior parte degli individui la reattività al TCT si mantiene per tutta la vita, sebbene la misura delle dimensioni (intensità) della risposta cutanea possa decrescere nel corso del tempo, ed addirittura scomparire come nei:

- portatori di infezione tubercolare acquisita nel passato;
- soggetti che mostrano reazioni crociate ad antigeni di MNT;
- immigrati provenienti da paesi ad alta prevalenza di TB;
- anziani;
- vaccinati con BCG (32).

In soggetti infettati con ridotta reattività cutanea al PPD, la risposta al test iniziale (1° TCT) può essere minima o assente, ma la ripetizione di un secondo test con una nuova dose di PPD (2° TCT) può stimolare (*boost*) la sensibilità di tali individui al test. L'effetto *booster*, pertanto, è definito come l'incremento della risposta tubercolinica in seguito a ripetizione del TCT (*re-testing*), in assenza di nuova infezione e viene attribuito al richiamo (*re-*

call) immunologico di una precedente ipersensibilità agli antigeni micobatterici (32). Tale fenomeno è di particolare rilevanza operativa nei programmi di *screening* tubercolinico periodico in operatori sanitari, in quanto l'effetto *booster* può condurre ad una errata interpretazione delle risposte al TCT (6). Nello *screening* tubercolinico in due tempi (*two-step*), raccomandato soprattutto nei programmi di sorveglianza su operatori sanitari (tabella 3), solo il risultato del 2° TCT (praticato generalmente dopo 1-3 settimane dal primo) deve essere considerato quello "corretto". L'eventuale risultato positivo di quest'ultimo va interpretato come risposta dovuta a stimolazione (*boosting*), e non a conversione (3).

È stato stimato che il fenomeno del *boosting* è massimo se l'intervallo tra il primo ed il secondo TCT è compreso tra 1 e 5 settimane (14, 22), ed è infrequente con un intervallo di 48 ore o superiore a 60 giorni, sebbene sia stato dimostrato di rado anche uno o più anni dopo un primo TCT negativo (6, 46).

Nei soggetti provenienti da zone dell'emisfero meridionale a clima caldo e ad alta circolazione ambientale di micobatteri, la sensibilizzazione ad antigeni micobatterici è frequente, causando problemi di reattività "crociata" nei confronti di MTB e difficoltà di interpretazione del test. Negli individui appartenenti a tale gruppo, è stato stimato che il 13% dei sensibilizzati ad antigeni di MNT mostrerà *boosting* al TCT eseguito in due tempi (*two-step*), in confronto all'1% dei soggetti non sensibilizzati a tali antigeni (33, 38). Il *boosting* può essere quindi considerato una risposta aspecifica nei confronti di qualunque precedente esposizione a micobatteri (MTB, MNT, BCG), mentre la conversione deve essere considerata come lo sviluppo di ipersensibilità ritardata ad antigeni micobatterici dovuta a nuova infezione con MTB, MNT, o BCG.

Diagnosi differenziale tra *boosting* e conversione

La diagnosi differenziale tra il *boosting* e la conversione in gruppi sottoposti a programmi di TCT periodico si basa, oltre che sulle dimensioni del secondo TCT, sul contesto clinico-epidemiologico e

sul valore predittivo positivo del secondo TCT. Sulla base del criterio clinico-epidemiologico è possibile che un TCT incrementato (o positivizzato rispetto al precedente) sia attribuibile a *boosting* se l'aumento si verifica entro un lasso di tempo di 1-5 settimane (durante il quale sia stata esclusa la possibilità di contatti a rischio, come in assunzione). Lo stesso TCT è considerato espressione di conversione qualora sia occorsa una significativa esposizione a rischio (es., coinvolgimento in *outbreak* d'infezione nosocomiale, contatto stretto con paziente affetto da TB contagiosa) o sia stata eseguita in precedenza vaccinazione con BCG. Il valore predittivo positivo del secondo TCT varia nei differenti contesti epidemiologici, così come varia il rischio di infezione e malattia. La probabilità che un secondo test positivo rappresenti la reale conversione è molto bassa tra operatori con contatto "casuale" (comunque non stretto), immigrati da paesi endemici per MNT, vaccinati con BCG (32).

Pertanto, nei gruppi a basso rischio di infezione tubercolare un risultato positivo al secondo TCT è attribuibile con maggiore probabilità a *boosting* piuttosto che a "conversione". Tali considerazioni hanno orientato le raccomandazioni sui programmi di *screening* con TCT mirati al rischio (*targeted tuberculin testing*) (2). Alcuni autori, inoltre, hanno anche proposto di eseguire un unico TCT dopo 8 settimane dall'esposizione in soggetti normosuscetibili a basso rischio di infezione (contatti "casuali"), sia per ridurre al minimo l'incidenza di *boosting* che per evitare il rischio di diagnosi erronea di conversione, nonché l'esecuzione di ulteriori accertamenti e terapie farmacologiche non necessarie e potenzialmente pericolose (32).

Vaccinazione con BCG e risposta al TCT

La prevenzione primaria nei confronti della TB si attua mediante immunizzazione attiva con il Baccillo di Calmette-Guèrin (BCG), un vaccino vivo e attenuato di *Mycobacterium bovis*, attualmente in uso in molti paesi del mondo. La vaccinazione con BCG è efficace nel prevenire le forme tubercolari ematogene (miliariche) disseminate e quelle meningee nei bambini (40), mentre non lo è nei confronti di quelle polmonari specialmente di tipo es-

sudativo sia nei bambini che negli adulti (47). La variabilità genetica dei soggetti vaccinati, la distribuzione e la natura dei diversi ceppi di micobatteri circolanti, l'uso di differenti ceppi di BCG, di diverse dosi utilizzate per la vaccinazione e di protocolli diversi di immunizzazione possono contribuire a determinare questa ampia variabilità di efficacia (11).

Sebbene non sia disponibile alcun metodo in grado di discriminare la risposta al TCT dovuta a vaccinazione da quella sostenuta da infezione naturale con MTB, è stato tuttavia osservato che il tasso di conversione post-vaccinale spesso risulta di molto inferiore al 100%, la dimensione dell'indurato cutaneo è in genere inferiore a 10 mm di diametro e la sensibilità del TCT tende a decrescere nel tempo dopo la vaccinazione. Alla luce di ciò è fondamentale l'identificazione dei veri infetti (ITL) tra i soggetti con risposta positiva al TCT, per consentire l'eventuale terapia preventiva (7, 17).

Esami supplementari

L'esame radiografico (Rx) del torace in proiezione antero-posteriore è indicato per tutti i soggetti da sottoporre alla terapia preventiva della ITL, allo scopo di escludere la malattia attiva. A causa del rischio di progressione a TB o di trasmissione di TB congenita, anche le donne in stato di gravidanza che siano risultate positive al TCT, o risultate negative ma con recente stretto contatto con pazienti affetti da TB contagiosa, dovrebbero essere sottoposte ad esame Rx del torace, anche durante il primo trimestre di gravidanza. Nel caso in cui l'esame Rx risulti negativo e non siano riferiti sintomi di malattia, i soggetti potrebbero essere candidati alla terapia preventiva. Qualora l'esame Rx (o altri segni clinici) siano suggestivi di TB attiva, dovrebbero essere eseguiti ulteriori accertamenti (visita medica specialistica, esami microbiologici, confronto con esami Rx precedenti) per verificare l'indicazione alla terapia della TB attiva (2).

Di solito, l'esame microbiologico dell'espettorato per la ricerca di MTB non è raccomandato per la maggior parte di persone candidate alla terapia preventiva della ITL. Tale indagine dovrebbe essere eseguita (per 3 giorni consecutivi) nei soggetti per i

quali l'esame Rx del torace abbia evidenziato reperti suggestivi di pregressa infezione tubercolare. È stato stimato, tuttavia, che la maggior parte di tali individui con esame Rx che mostra noduli polmonari calcificati di verosimile natura "specificata" non necessita di tale indagine (2).

Condizioni di ipersuscettibilità

I soggetti ad alto rischio per TB sono identificabili come coloro che presentano un rischio di malattia superiore a quello della popolazione generale. Essi comprendono soggetti con infezione da MTB recentemente acquisita (12,9 casi di TB/1000 persone/anno negli individui con ITL acquisita da meno di un anno, rispetto a 1,6 casi di TB/1000 persone/anno in quelli con ITL sviluppata da 1-7 anni (3)) e portatori di condizioni morbose associate ad una maggiore probabilità di progressione da ITL a TB attiva (figura 2). Rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di TB attiva:

- gli esiti fibro-(calcifici) polmonari di pregressa infezione tubercolare non trattata (incidenza pari a 2,0-13,6 casi di TB/1000 persone/anno);
- infezione da HIV (incidenza di 35-162 casi di TB/1000 persone/anno);
- condizioni comportanti calo ponderale (incidenza pari a 2,6, 2,1, 1,1 casi di TB/1000 persone/anno in soggetti con sottopeso rispetto al peso ideale, rispettivamente superiore al 15%, pari al 14-5%, inferiore al 5%);
- sovrappeso corporeo oltre il 5% (0,7 casi di TB/1000 persone/anno) (3).

Anche il gruppo dei soggetti immigrati da paesi ad elevata incidenza di TB rappresenta una categoria a rischio, in quanto l'infezione con MTB avvenuta nel paese di origine può progredire a malattia attiva, generalmente entro i primi anni dall'arrivo nel paese ospite (2).

La gravidanza è considerata avere scarsa influenza sul rischio di progressione da ITL a TB attiva (13, 26). È stato dimostrato, inoltre, che la risposta al TCT non è influenzata dallo stato gestazionale. Infatti, sebbene da un lato sia stata documentata una riduzione della reattività linfocitaria (42), dall'altro non sono stati evidenziati effetti sulla risposta al test (34, 37). Le linee guida proposte per la

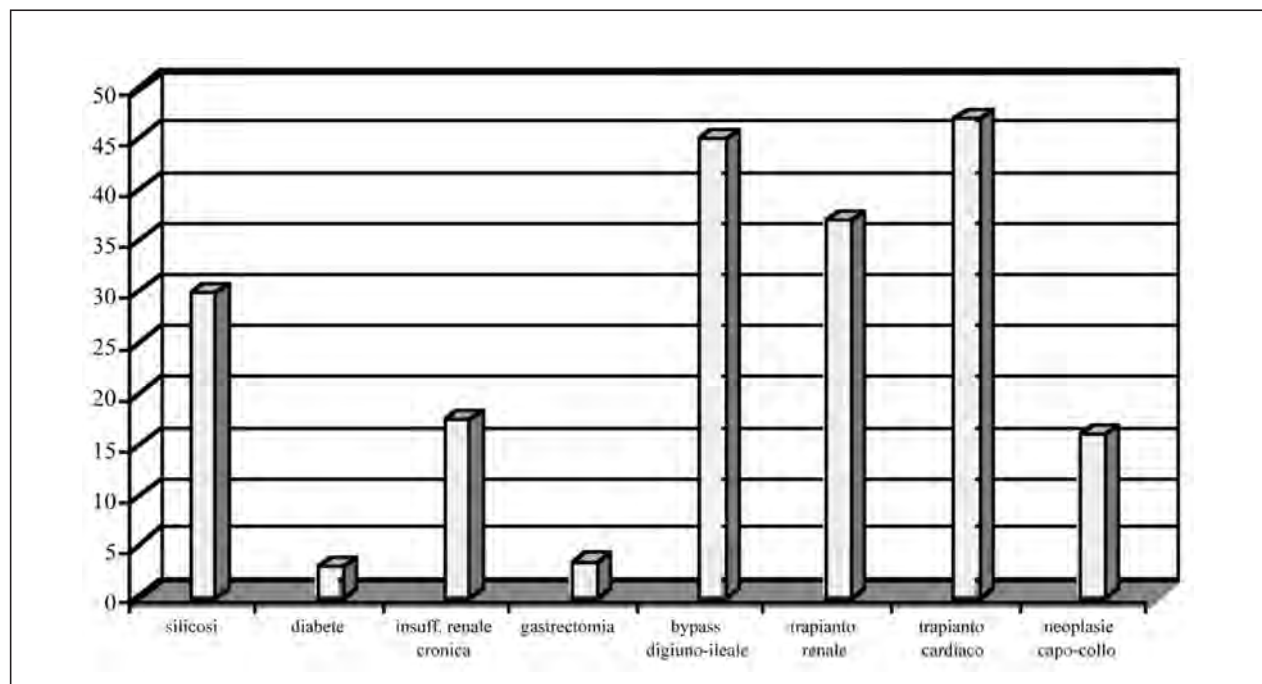


Figura 2 - Rischio relativo medio di sviluppare tubercolosi attiva in portatori di specifiche condizioni patologiche. Da: ATS/CDC, Am J Respir Crit Care Med 2000, modificata

definizione della risposta positiva al TCT, quindi, possono essere utilizzate anche per le donne in stato di gravidanza, e l'indicazione al TCT è legata alla presenza di uno o più fattori di rischio per ITL o per progressione a TB (tabella 5). Inoltre, non è stato mai documentato che l'inoculo di PPD produca effetti avversi sulla madre o sul feto (44). Per quanto riguarda le indicazioni all'esecuzione di terapia preventiva in corso di gravidanza, la questione rimane ancora controversa se:

- posticipare il trattamento dopo il parto;
- instaurare il regime terapeutico almeno nelle donne portatrici di condizioni di "ipersuscettibilità" con monitoraggio degli effetti collaterali da isoniazide (25, 43).

Pertanto, è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio di tale intervento, cioè stimare il rischio di epatotossicità farmaco-indotta rispetto alla probabilità di sviluppare TB attiva, e le relative conseguenze sulla salute della madre e del feto (2).

In conclusione, diversi fattori di rischio e particolari stati clinico-patologici incrementano di per se la probabilità di sviluppare TB, potendo rappre-

sentare condizioni di ipersuscettibilità individuale nei confronti del rischio tubercolare, e comportare eventuali limitazioni nell'esecuzione di compiti e nell'accesso ad ambienti lavorativi con rischio più elevato.

CONCLUSIONI

I programmi di *screening* con TCT devono essere condotti per identificare i soggetti ad alto rischio di TB che potrebbero trarre benefici dalla terapia preventiva della ITL. Il TCT deve essere effettuato in corso di accertamento sanitario preventivo in ogni operatore la cui mansione comporti un'esposizione ad alto rischio. Nei gruppi a basso rischio, invece, tale intervento è di scarsa efficacia e suscettibile di false positività (39). Il numero di soggetti "falsi positivi" al TCT tende a crescere gradualmente nel tempo in modo inversamente proporzionale all'intervallo temporale fra i test, con la conseguenza che TCT periodici ravvicinati possono comportare un aumento di frequenza di reazioni false positive, indipendentemente dalla reale trasmissione dell'infe-

zione (5). I programmi di sorveglianza sanitaria che utilizzano il TCT, pertanto, devono essere condotti in modo mirato (*targeted*) e limitati ai gruppi di lavoratori ad alto rischio, evitando l'esecuzione di tale pratica a fini amministrativi.

In conclusione, i servizi e le figure professionali deputate al controllo ed alla sorveglianza sanitaria degli operatori esposti a rischio tubercolare devono:

- valutare il profilo epidemiologico della TB nella popolazione lavorativa e nella comunità locale;
- identificare i gruppi ad alto rischio;
- formare il personale sanitario sul rischio tubercolare;
- individuare gli operatori con mansioni maggiormente a rischio;
- collaborare all'identificazione di potenziali "casi indice" ed alle fasi di *counseling* con gli specialisti;
- partecipare all'analisi delle modalità e caratteristiche dell'esposizione tra operatori e pazienti contagiosi (*patient tracking*);
- istituire, condurre ed elaborare i risultati dei programmi di *screening* con TCT;
- eseguire in casi selezionati accertamenti diagnostici e strumentali supplementari e di secondo livello;
- proporre la terapia preventiva con monitoraggio degli effetti collaterali;
- analizzare periodicamente i risultati del programma sanitario allo scopo di valutare l'efficacia degli interventi attuati.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN HOSPITAL ASSOCIATION: *Technical comments (on) OSHA proposed standard for occupational exposure to tuberculosis*. Attachment to letter to Jeffress CN from Pollack R. Washington, DC, October 5, 1998
2. AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; *161*: s221-s247
3. AMERICAN THORACIC SOCIETY: Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; *161*: 1376-1395
4. BASS JB JR: The tuberculin test. In Reichman L, Herschfield E (eds): *Tuberculosis*. New York: Marcel Dekker, 1993: 139-148
5. BASS JB JR: The tuberculin skin test. In Field MJ (ed): *Tuberculosis in the Workplace*. Washington (DC): National Academy Press, 2001: B1-10
6. BASS JB, SERIO RA: The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981; *123*: 394-396
7. BLOOM BR, FINE PEM: The BCG experience: implication for future vaccines against tuberculosis. In Bloom BR (ed): *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington (DC): American Society for Microbiology, 1994: 531-557
8. BLOOM BR, MURRAY CJL: Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; *257*: 1055-1064
9. BOTHAMLEY GH: Serological diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J* 1995; *8*: s676-s688
10. BOTHAMLEY GH, BECK JS, POTTS RC, et al: Specificity of antibodies and tuberculin response after occupational exposure to tuberculosis. *J Infect Dis* 1992; *166*: 182-186
11. BRETSCHER PA: A strategy to improve the efficacy of vaccination against tuberculosis and leprosy. *Immunol Today* 1992; *13*: 342-344
12. BUGIANI M, GRUPPO DI STUDIO AIPO-TUBERCOLOSI: Proposta di protocollo per la prevenzione della trasmissione della tubercolosi tra i lavoratori della sanità in applicazione al D.lgs. 626/94 e successive modificazioni. *Med Lav* 1997; *88*: 237-249
13. CARTER EJ, MATES S: Tuberculosis during pregnancy: the Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest* 1994; *106*: 1466-1470
14. CAUTHEN GM, SNIDER DE, ONORATO IM: Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; *149*: 1597-1600
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Purified Protein Derivate (PPD) tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; *40*: 27-33
16. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *MMWR* 1994; *43*: 1-132
17. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996; *45*: RR-4
18. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997; *46*: 1-10
19. DANIEL TM: The immunology of tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; *1*: 189-201

20. DOCUMENTO DI LINEE-GUIDA PER IL CONTROLLO DELLA MALATTIA TUBERCOLARE, su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del D.lgs. 31 marzo 1998, n. 112. Supplemento Ordinario alla GU, n. 40 del 18 febbraio 1999 Serie Generale
21. DOOLEY SW, TAPPER M: Epidemiology of nosocomial tuberculosis. In Wenzel RP (ed): *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 3rd edition. Baltimora: Williams & Wilkins, 1997: 357-394
22. FEREBEE SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1969; *17*: 28-106
23. FIELD MJ (ed): Basics of Tuberculosis. In *Tuberculosis in the Workplace*. Washington (DC): National Academy Press, 2001: 2.1-2.16
24. FRANCHI A, AMICOSANTE M, ROVATTI E, et al: Evaluation of a western blot test as a potential screening tool for occupational exposure to *M. tuberculosis* in health care workers. *JOEM* 2000; *42*: 64-68
25. FRANKS AL, BINKIN NJ, SNIDER DE JR, et al: Isoniazid-hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Pub Health Rep* 1989; *104*: 151-155
26. GOOD JT, ISEMEN MD, DAVIDSON PT, et al: Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; *140*: 492-498
27. HAAS DW, DES PREZ RM: The *Mycobacterium tuberculosis*. In Mandell G, Bennett J, and Dolin R (eds): *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995
28. HOLDEN M, DUBIN MR, DIAMOND PH: Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; *285*: 1506-1509
29. LALVANI A, PATHAN AA, DURKAN H, et al: Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; *357*: 2017-2021
30. LALVANI A, PATHAN AA, MCSHANE H, et al: Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *163*: 824-828
31. MAZUREK GH, LOBUE PA, DALEY CL, et al: Comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001; *286*: 1740-1747
32. MENZIES D: Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; *159*: 15-21
33. MENZIES RI, VISSANDJEE B, ROCHER I, ST-GERMAIN Y: The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; *123*: 394-396
34. MONTGOMERY WP, YOUNG RC JR, ALLEN MP: The tuberculin skin test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; *100*: 829-831
35. NASH DR, DOUGLASS J: A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; *77*: 32-37
36. OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, US DEPARTMENT OF LABOR: Occupational exposure to tuberculosis; proposed rule. *Federal Register* 1997; *62*: 54161-54308
37. PRESENT PA, COMSTOCK GW: Tuberculin sensitivity in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1975; *112*: 413-415
38. RICHARDS N, NELSON K, BATT M, et al: Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1979; *120*: 59-65
39. ROSE DN, SCHECTER CB, ADLER JJ: Interpretation of the tuberculin skin test. *J Gen Intern Med* 1995; *10*: 635-642
40. SHAPIRO C, COOK N, EVANS D, et al: A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali. *Int J Epidemiol* 1985; *14*: 441-446
41. SLOVIS BS, PLITMAN JD, HAAS DW: The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing. *JAMA* 2000; *283*: 2003-2007
42. SMITH JK, CASPERY EA, FIELD EJ: Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; *113*: 602-606
43. SNIDER DE JR, CARAS GJ: Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; *145*: 494-497
44. SNIDER DE JR, LAYDE PM, JOHNSON MW, LYLE MA: Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; *122*: 65-69
45. TEMPLETON GL, ILLING LA, YOUNG L, et al: The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995; *122*: 922-925
46. THOMPSON NJ, GLASSROTH JL, SNIDER DE, FARER LS: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; *119*: 587-597
47. WILSON ME, FINEBERG HV, COLDITZ GA: Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guèrin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; *20*: 982-991

Il rischio amianto nel settore tessile: indicazioni dal Registro Mesoteliomi Lombardia e definitiva conferma

G. CHIAPPINO, C. MENSI*, L. RIBOLDI, G. RIVOLTA

Centro Studi Effetti Biologici Polveri Inalate - Dipartimento di Medicina del Lavoro - Milano

* Responsabile Registro Mesoteliomi Lombardia

KEY WORDS

Mesothelioma; asbestos; textile workers

SUMMARY

«Asbestos risk in the textile industry: final confirmation of data from the Lombardy Mesothelioma Register».
Background: Cases of mesothelioma in non-asbestos textile workers have been frequently reported but the identification of asbestos dispersion sources in the workplaces has never been adequately performed. During 3 years of activity of the Mesothelioma Register for Lombardy, 40 cases (10.8% of all cases) were collected in textile workers engaged in all types of productive activities. The hypothesis that a significant asbestos risk for textile workers appeared not negligible. **Objectives:** The research was aimed at the identification of asbestos dispersion sources in textile factories. **Methods:** Specific information was collected by technicians, maintenance personnel and other experts and direct inspections were carried out in numerous workplaces that had not yet undergone significant changes with respect to the past. Also the industrial machinery utilised in the previous 40-50 years was thoroughly examined. **Results:** Epidemiological evaluation of the recorded cases showed a widespread distribution in the different phases of textile production. Inspections also showed that a large amount of asbestos had been regularly used applied to the ceilings and also to the walls of factories in order to avoid both condensation of steam and reflection of noise. In addition, asbestos had also been widely used to insulate water and steam pipes. The braking systems of most of the machines also had asbestos gaskets, and on several looms some brakes operated continuously in order to keep the warp in constant tension. **Conclusions:** Our observations confirmed that since production techniques in the textile industry required working in damp and warm conditions with the noise of the rapidly moving machines, asbestos was very often used because of its absorbent and soundproofing qualities and its resistance to friction. We demonstrated that asbestos was thus widely used in the industry and this certainly produced considerable fibre dispersions in the atmosphere of the workplaces. Asbestos risk must therefore be recognised for all those who have worked in the textile industry in the recent past and, as a result, cases of mesothelioma must be considered occupational diseases.

RIASSUNTO

Casi di mesotelioma sono stati descritti tra i lavoratori della industria tessile non-amianto ma il rischio amianto non è stato mai esaurientemente documentato in questo settore ove il minerale non è utilizzato come materia prima. Nel primo triennio di attività il Registro Mesoteliomi Lombardia ha raccolto numerosi casi in ex lavoratori che

avevano operato in tutte le fasi produttive: i casi sono stati tanto frequenti da rendere meritevole di conferma la ipotesi recentemente suggerita in letteratura secondo la quale il rischio amianto nel settore tessile poteva essere rilevante nei decenni appena trascorsi. In una indagine che ha raccolto informazioni da tecnici ed esperti del settore e che è stata compiuta con sopralluoghi in ambienti non ancora modificati rispetto al passato e con ispezioni sui principali macchinari usati fino a non molti anni fa è stato possibile dimostrare che l'amianto era largamente utilizzato nelle strutture edilizie per contrastare sia la condensazione del vapore acqueo che la riflessione del rumore, ed inoltre nella coibentazione delle tubature, negli impianti e soprattutto nelle guarnizioni frenanti di tutti i macchinari. Dispersioni ambientali di fibre si verificavano certamente negli ambienti di lavoro. La produzione tessile, per le sue peculiari caratteristiche tecnologiche richiedeva un materiale che fosse contemporaneamente adsorbente, fonoassorbente, coibente e resistente alla frizione e quindi ha utilizzato amianto in quantità notevolmente superiori rispetto ad altri comparti produttivi. Oggi il rischio amianto residua soltanto in pochi stabilimenti non bonificati che sono accuratamente controllati dagli organi di sorveglianza. Si ritiene che le osservazioni effettuate nella presente indagine siano sufficienti a documentare l'esistenza di un significativo rischio amianto in tutte le fasi della produzione tessile nel corso degli ultimi quattro-cinque decenni. Ogni mesotelioma che si manifesti in un ex lavoratore tessile deve pertanto essere considerato malattia professionale ai fini assicurativi, medico-legali ed epidemiologici. Anche la casistica del nostro Registro deve essere riclassificata.

INTRODUZIONE

Il rischio amianto negli stabilimenti tessili non è stato mai messo a fuoco adeguatamente, fatta eccezione per le circoscritte situazioni produttive dei tessuti ignifughi contenenti amianto. La scarsa considerazione della possibilità che nel settore tessile esistessero significative dispersioni ambientali di amianto si è protratta anche dopo l'acquisizione della conoscenza relativa al potere patogeno delle basse esposizioni per il mesotelioma: in una revisione di casistica dello Sloan-Kettering Cancer Center del 1982 i mesoteliomi comparsi in lavoratori tessili non sono neppure sospettati come provocati dall'amianto e sono classificati tra quelli da altre cause (2); anche una revisione più recente dei gruppi a rischio non considera l'industria tessile (6). In Italia sono stati da tempo segnalati i casi manifestatisi tra i cernitori dell'area pratese (8, 9) esposti alle fibre disperse dai sacchi riciclati di iuta o di polipropilene e forse anche da lane che erano state deliberatamente miscelate con amianto negli anni '70 per motivi commerciali (10).

Per alcuni casi comparsi tra filatrici di seta in Lombardia è stata correttamente segnalata la possibile esposizione all'amianto disperso dalle coibentazioni e guarnizioni delle tubature (1). Dal Registro Mesoteliomi Toscana molto recentemente è stata evidenziata la necessità di approfondire meglio le

occasioni di esposizione nel comparto tessile poiché i casi, numerosi, colpiscono soggetti che hanno svolto differenti mansioni (5).

Alcune componenti delle macchine (boccole, guarnizioni) sono state indicate come punti di potenziale dispersione (7) ma soltanto alla scuola pavese di medicina del lavoro si deve il primo preciso richiamo al fatto che tutto il ciclo tecnologico tessile si è svolto per decenni impiegando amianto in molteplici applicazioni (4).

Scopo del presente lavoro è la dimostrazione di quanto la casistica studiata dal Registro Mesoteliomi Lombardia nel triennio 2000-2002 richiami la esistenza di un rischio significativo e diffuso nel settore tessile e di quanto i nostri successivi controlli sul campo abbiano definitivamente confermato e documentato che in questo settore il rischio amianto è stato sicuramente importante in passato e non è ancora completamente abbattuto.

LA CASISTICA STUDIATA DAL REGISTRO DELLA LOMBARDIA

Per tutti i casi di sospetto mesotelioma il Registro applica le procedure ISPESL volte innanzitutto a definire il grado di attendibilità della diagnosi e, successivamente, a definire la eventuale pregressa esposizione professionale, domestica o ambientale

ad amianto. Per la esposizione professionale la indagine retrospettiva mira a valutare tutti i dettagli delle attività svolte in modo da classificare la eventuale eziologia professionale in possibile, probabile o certa.

Nel periodo 2000-2002 sono stati valutati e conclusi complessivamente 75 casi manifestatisi in soggetti che avevano lavorato nel settore tessile. Questi rappresentano il 20,2% di tutti i casi con diagnosi attendibile. Per altri casi segnalati è ancora in corso la raccolta dei dati necessari per la valutazione conclusiva.

Dopo una selezione volta ad escludere i soggetti per i quali esistevano anche modeste occasioni di esposizione ad amianto professionali e/o ambientali al di fuori del settore tessile, i casi considerati sono risultati 40 pari al 10,8% di tutti i casi con elevato grado di accuratezza diagnostica finora conclusi dal Registro Mesoteliomi della Lombardia. Tra questi solo 3 sono stati classificati inequivocabilmente come malattie professionali in quanto avevano manipolato direttamente materiali contenenti amianto in qualità di addetti alla manutenzione di macchine e di impianti mentre per tutti gli altri, in assenza di conoscenze sufficientemente approfondite in merito al rischio, la esposizione ad amianto è stata classificata come "ignota" seguendo la definizione stabilita dalle linee guida ISPESL: "l'esposizione ad amianto non si può escludere allo stato attuale delle conoscenze".

La distribuzione dei 40 casi in riferimento alle lavorazioni svolte è riportata nella tabella 1.

La tabella dimostra che i casi si verificano in lavoratori che hanno operato in tutte le fasi produttive, tra le quali esistevano notevoli differenze nel tipo di lavoro e nella organizzazione degli stabilimenti.

Dalla osservazione della tabella emerge l'ipotesi della possibile presenza di un fattore di rischio comune per tutte le fasi, che potrebbe essere l'amianto.

Si è ritenuto opportuno, pertanto, esaminare tutto il processo produttivo tessile per mettere in evidenza le eventuali situazioni capaci di originare dispersioni di amianto nell'ambiente di lavoro.

Dalla tabella emerge anche una elevata frequenza di casi tra gli addetti a filatura e tessitura in con-

fronto a tintostamperia e finitura. Pur tenendo presenti i possibili fattori di confondimento, la osservazione potrebbe indicare un rischio relativamente più elevato in queste fasi lavorative.

LE FONTI DI DISPERSIONE DI AMIANTO NEGLI STABILIMENTI TESSILI

Seguendo la indicazione emergente dalla casistica che richiama l'ipotesi di un rischio amianto ubiquitario nelle strutture produttive tessili abbiamo analizzato la situazione attuale e quella del recente passato raccogliendo informazioni da tecnici, manutentori ed esperti, effettuando sopralluoghi in ambienti non ancora bonificati ed ispezionando le macchine utilizzate oggi e nei decenni trascorsi.

Abbiamo constatato che, indipendentemente dal tipo di fibra lavorata (lana, cotone, seta, fibre artificiali, fibre sintetiche) e dalla fase produttiva (filatura, tessitura, tintostamperia, finissaggio) nella industria tessile l'impiego di amianto era costante ed esteso nelle strutture edilizie, negli impianti e nei macchinari e che persiste ancor oggi in alcune realtà produttive.

Strutture edilizie

Fino agli anni '70 di regola l'amianto floccato veniva applicato su tutti i soffitti con due scopi: riduzione dei fenomeni di condensa del vapor acqueo e abbattimento del rumore poiché la capacità fonoassorbente del rivestimento riduceva i fenomeni di riflessioni delle onde sonore.

Tutti i tipi di amianto, compresa la crocidolite, sono stati utilizzati. In certi ambienti la applicazione a spruzzo di amianto si estendeva anche alle pareti (figure 1, 2, 3). Ogni intervento di manutenzione elettrica, idraulica o edilizia, che di norma era effettuato senza interrompere l'attività produttiva, provocava dispersioni di fibre nell'ambiente così come ogni altro evento "disturbante" la superficie di amianto floccato (interventi sulla parete, spruzzi di vapore in pressione, vibrazioni, urti, correnti d'aria, infiltrazioni di umidità) (figure 4, 5, 6).

Tabella 1 - *Distribuzione dei casi di Mesotelioma Maligno nelle diverse fasi del ciclo produttivo tessile*

ID	Fasi del ciclo produttivo				
	Filatura	Tessitura	Tintostamperia	Finissaggio	Confezioni
2000					
1	*				
2		*			
3	*				
4			*	*	
5	*				
6	*				
7	*	*			
8				*	
9		*			
10		*			*
11	*	*			
12	*				
13	*				
14		*			
15		*			
16		*			
17		*	*		
18			*		
19			*	*	
20	*				
21			*		
2001					
22		*			
23			*		
24	*				
25	*				
26		▲			
27		*			
28			*		
29	*				
30	*				
31				▲	
32		*			
33		*			
2002					
34		*			
35		*			
36	▲	▲	▲	▲	
37		*			
38		*			
39	*				
40		*			

▲ Manutentori

Impianti

Molte fasi della produzione tessile avvengono a caldo e a umido. Caldaie e tubazioni coibentate con amianto (corde, nastri, coppelle, ecc.) caratterizzavano non solo le tintostamperie ma anche numerosi altri ambienti del settore. In fase di finissaggio, ad esempio, i rulli della calandra erano riscaldati mediante vapor acqueo e altri trattamenti del tessuto (follatura, decatizzo) comprendono bagni caldi e vapore.

Tutti gli interventi di manutenzione, smontaggio ed installazione di macchinari, di modifica dei percorsi delle tubazioni, come quelli sulla struttura edilizia, avvenivano ed avvengono di norma senza interrompere l'attività produttiva e, quando riguardavano parti coibentate delle pareti o delle tubazioni, comportavano e comportano dispersioni anche notevoli nell'ambiente.

Macchine

Tutte le macchine tessili possiedono freni di rallentamento o di arresto, tutti i freni operavano con guarnizioni in amianto fino all'entrata in vigore delle leggi di bando.

A differenza delle guarnizioni frenanti del settore automobilistico e ferroviario che, dovendo sostenere sollecitazioni particolarmente intense e prolungate, contenevano le fibre di amianto legate in una matrice compatta di resina termoindurente, quelle dei freni a zoccolo o a nastro delle macchine tessili erano costituite da strisce di amianto tessuto o pressato con debole legante e fissate con chiodatura ribadita (figura 7). In frenata la dispersione di fibre per attrito era pertanto particolarmente elevata.

In certe situazioni la macchina operava con frenatura continua: ad esempio nei telai a navetta utilizzati fino agli anni '80 il cilindro portante i fili dell'ordito (subbio) era rallentato nella sua rotazione da due freni a nastro alle estremità azionati da contrappesi che lavoravano in continuo per mantenere in tensione i fili dell'ordito (figura 8 e 9). Se si considera che in un capannone di tessitura erano in funzione decine di telai si può intuire l'entità del contributo della frenatura continua all'incremento

della concentrazione atmosferica di fibre fini, respirabili.

In alcune macchine ad alta velocità di rotazione esistevano oltre ai freni anche frizioni monodisco a secco in amianto che non ci è stato possibile documentare fotograficamente.

Attualmente la situazione negli stabilimenti tessili è radicalmente trasformata. Nelle grandi strutture produttive, l'amianto è scomparso dai macchinari come dalle coibentazioni d'impianto e le componenti edilizie sono state bonificate estesamente. Amianto su soffitti e pareti ed anche su tratti di tubatura si ritrova ancora in un certo numero di stabilimenti medio piccoli che, in attesa di bonifica o di ristrutturazione, sono di regola attentamente controllati dagli organi di vigilanza con prescrizione di limitazioni rigorose per ogni intervento potenzialmente capace di provocare dispersioni di fibre.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La elevata incidenza di mesoteliomi nei soggetti che hanno lavorato nell'industria tessile deve essere attribuita a pregressa esposizione ad amianto negli ambienti di lavoro.

Le peculiari tecniche produttive del settore tessile, caratterizzate da molte lavorazioni a caldo e a umido, da macchinari particolarmente rumorosi e funzionanti a velocità via via crescenti traevano notevole vantaggio dall'impiego di un minerale dotato di poteri adsorbenti per i liquidi, coibente, fonoassorbente ed inoltre resistente all'attrito. Anche altre caratteristiche non trascurabili come la resistenza al fuoco hanno reso l'amianto per l'industria tessile un ausilio insostituibile per decenni fino all'avvento delle tecnologie di ultima generazione e delle disposizioni legislative che, seppur non ancora completamente, ne hanno determinato la eliminazione.

Le dispersioni, alcune continue ed altre saltuarie, in ambienti confinati ove le polveri sedimentate non venivano radicalmente rimosse, determinavano concentrazioni atmosferiche di fibre respirabili che certamente tendevano ad incrementarsi nel tempo oltre che per i nuovi apporti, anche per

trasformazione dei fasci dell'inquinamento primario in fibre respirabili dell'inquinamento secondario (3).

E' verosimile ritenere che nei reparti di filatura e tessitura, le concentrazioni atmosferiche di fibre risultanti dalla sommatoria delle dispersioni dalle soffittature, dalle coibentazioni degli impianti e dalle guarnizioni di freni e frizioni dei macchinari siano state significativamente superiori a quelle generate in tintostamperia e in finissaggio dalle sole applicazioni edilizie e coibentazioni di impianto senza l'apporto dei macchinari. Va ricordato, fra l'altro, che le guarnizioni amiantifere frenanti disperdevano prevalentemente fibre fini, respirabili. Potrebbe essere così spiegata la più elevata concentrazione di casi da noi osservata fra i soggetti adibiti ad attività presso le macchine tessili. In assenza di misure di concentrazione atmosferica tuttavia questa interpretazione rimane soltanto ipotetica.

Sulla base delle nostre osservazioni e delle consi-

derazioni fin qui sintetizzate il rischio professionale amianto deve oggi essere riconosciuto per tutti i soggetti che hanno lavorato nell'industria tessile. La entità di questo rischio, espressa in termini di dose cumulativa raggiungibile, è sempre stata certamente inferiore rispetto a quella propria di attività comportanti la diretta manipolazione di amianto, ma i nostri dati e quelli registrati in altre regioni (5) permettono di considerarla certamente adeguata a provocare la comparsa di mesoteliomi nei soggetti suscettibili.

Ai fini epidemiologici, medico legali ed assicurativi il mesotelioma che si manifesta in un ex lavoratore tessile deve essere pertanto considerato malattia professionale ossia certamente conseguente alla esposizione ad amianto nell'ambiente di lavoro.

Le osservazioni fin qui riportate impongono una ulteriore valutazione della nostra casistica per una riclassificazione dei nessi di causa più aderente a queste conoscenze che riteniamo ormai definitivamente documentate.



Figura 1 - Soffitto di tintostamperia rivestito di amianto spruzzato (amosite): sono evidenti le alterazioni dovute a urti con oggetti solidi



Figura 2 - Soffitto di tintostamperia rivestito di amianto spruzzato (crocidolite): sono evidenti il colore bluastro, le asportazioni dovute a modifiche dell'impianto elettrico ed altre da urti



Figura 3 - Particolare della situazione riportata in figura 2: ben visibili i fenomeni di sfioccamento dell'amianto blu



Figura 4 - Parete di stabilimento di tessitura coibentata da strato antirumore di amianto (amosite) fino ad altezza d'uomo: area alterata da un intervento murario di eliminazione di un passaggio di tubi



Figura 5 - Soffitto con rivestimento in amianto alterato da getti di vapore in pressione. La sottostante vasca di tintoria mostra le moderne coibentazioni delle tubature che erano in precedenza in amianto a vista



Figura 6 - Soffitto di stabilimento di filatura con amianto spruzzato evidentemente eroso da infiltrazioni di umidità



Figura 7 - Orditoio sezionale. Grande zoccolo frenante che rallenta o blocca la rotazione del tamburo: è visibile la guarnizione in amianto fissata mediante chiodatura



Figura 8 - Telaio a navetta con frenatura continua del cilindro dell'ordito (subbio): freno a nastro mantenuto in tensione con un sistema di leve e pesi. Si nota la guarnizione biancastra in tessuto di amianto fissata con chiodatura

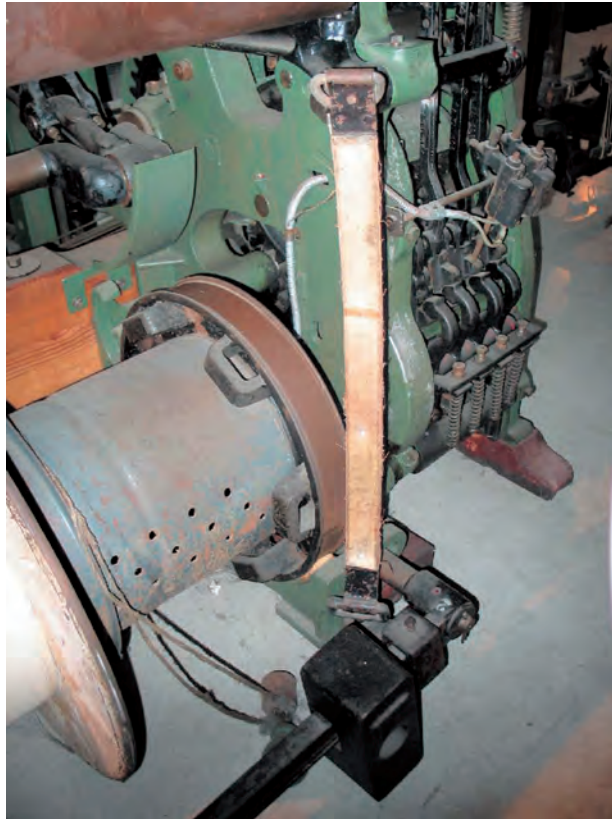


Figura 9 - Freno a nastro descritto nella figura 8: il nastro sganciato e disteso mostra la faccia frenante rivestita con tessuto di amianto. Evidenti le sfilacciate

BIBLIOGRAFIA

1. BARBIERI PG, MIGLIORI M, MERLER E: Incidenza del mesotelioma maligno (1977-1996) ed esposizione ad amianto nella popolazione di un'area limitrofa al Lago d'Iseo, Nord Italia. *Med Lav* 1999; 90: 762-775
2. BRENNER J, SORDILLO PP, GORDON B, et al: Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. *Cancer* 1982; 49: 2431-2435
3. CHIAPPINO G, SEBASTIEN P, TODARO A: L'inquinamento atmosferico da amianto dell'ambiente urbano. *Med Lav* 1991; 82: 424-438
4. COLLI G, TERZI M, VINCI L, e coll: Un caso di mesotelioma pleurico da inusuale esposizione professionale ad amianto nell'industria della lana. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 18-20
5. GORINI G, SILVESTRI S, MERLER E, e coll: La valutazione della esposizione ad amianto in Toscana attraverso i dati dell'Archivio Regionale Toscano dei Mesoteliomi Maligni (1988-2000). *Med Lav* 2002; 6: 507-518
6. HUNCHAREK M: Changing risk groups for malignant mesothelioma. *Cancer* 1992; 69: 2704-2711
7. IL JE YU, JEONG KEUN CHOI, SEONG-KYU KANG, et al: Potential source of asbestos in non-asbestos textile manufacturing company. *Environ Internat* 2002; 28: 35-39
8. PACI E, BUIATTI E, GEDDES M: A case - referent study of lung tumors in non-asbestos textile workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 267-273
9. PACI E, DINI S, BUIATTI E, et al: Malignant mesothelioma in non-asbestos textile workers in Florence. *Am J Ind Med* 1987; 11: 249-254
10. QUINN MM, KRIEBEL D, BUIATTI E, et al: An asbestos hazard in the reprocessed textile industry. *Am J Ind Med* 1987; 11: 255-266

RINGRAZIAMENTI: *Gli autori ringraziano per la preziosa collaborazione il Prof. S. Candura Università di Pavia, il Dott. M. Terzi ASL di Biella, la Dott.a M.R. Castoldi ASL Varese ed i responsabili del Museo del Tessile di Busto Arsizio*

Chronic psychological effects of exposure to mercury vapour among chlorine-alkali plant workers

N. PRANJIC¹, O. SINANOVIĆ², R. JAKUBOVIĆ³**

Division of Occupational Medicine, Tuzla University School of Medicine, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

¹ Division of Psychiatry, Tuzla University School of Medicine Tuzla, Bosnia and Herzegovina

² Institute of Occupational Medicine of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

KEY WORDS

Environmental worry scale; occupational exposure; mercury vapour poisoning; abnormal performance of psychological tests; neurotic syndrome

SUMMARY

Background: *Quantitative assessment of nervous system function is essential in characterising the nature and extent of impairment in individuals experiencing symptoms following work-place mercury vapour exposure.* **Objectives:** *The purpose of this study was the application of standardised tests of behavioural, psychomotor and memory function to understand the neuropsychological effects of mercury in occupationally exposed chlorine-alkali plant workers.* **Subjects and methods:** *The study comprised 45 workers at a chlorine-alkali plant with the mean age of 39.36±5.94 years, who had been exposed to daily inhalation of mercury vapour over long-term employment of 16.06±4.29 years. The cumulative mercury index was 155.32± 95.02 µg/g creatinine, the mean of urinary mercury concentrations on the first day of the study was 119.50±157.24 µg/g creatinine, and the mean of urinary mercury concentrations 120 days after cessation of exposure was 21.70± 26.07 µg/g creatinine. The analysis included tests of behavioural, psychomotor and memory function. The behavioural test battery consisted of: Environmental Worry Scale (EWS), Minnesota Modified Personal Inventory (MMPI-2), Purdue standard 25 minute test, and adapted, 10 minutes test, Bender's Visual-Motor Gestalt test (BGT), and Eysenck Personality Inventory (EPQ). The data were compared to a control group of 32 not directly exposed workers.* **Results:** *In the mercury vapour exposed workers with relatively high level exposure to inorganic mercury vapour (TWA/TLV=0.12 mg/m³/0.025 mg/m³) we identified somatic depression-hypochondria symptoms with higher scores for scales: hysteria (P<0.001), schizoid and psycho-asthenia (MMPI-2). The mercury-exposed workers had introvert behaviour (EPQ, MMPI-2). The cognitive disturbances in mercury-exposed workers were identified as: concentration difficulty, psychomotor, perceptual and motor coordination disturbances, and brain effects. We identified fine tremor of the hands in 34 out of 45 mercury-exposed workers (BGT).* **Conclusions:** *The results point to a relationship between the duration of mercury exposure and the long-term, probably irreversible, psychological disturbances.*

RIASSUNTO

«*Effetti psicologici cronici dell'esposizione a vapori di mercurio in lavoratori di un impianto di cloro-soda*». La valutazione quantitativa delle funzioni del sistema nervoso è fondamentale al fine di caratterizzare la natura e l'entità di compromissione in soggetti con sintomi dovuti all'esposizione professionale a vapori di mercurio. Lo scopo del presente studio è stato quello di applicare test standardizzati delle funzioni comportamentali, psicomotorie e

Pervenuto il 28.10.2002 - Accettato il 25.7.2003

Corrispondenza: Nurka Pranjic MD MPH, Tuzla University School of Medicine, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina - E-mail: pranicnurka@hotmail.com

della memoria per valutare gli effetti neuropsicologici del mercurio in lavoratori professionalmente esposti di un impianto cloro-soda. Sono stati inclusi nello studio 45 lavoratori di un impianto di cloro-soda, con età media $39,36 \pm 5,94$ anni, che erano stati esposti quotidianamente all'inalazione di vapori di mercurio nel corso di un lungo periodo di occupazione ($16,06 \pm 4,29$ anni). L'indice di esposizione cumulativa a mercurio è stato di $155,32 \pm 95,02$ $\mu\text{g/g}$ creatinina, la media delle concentrazioni urinarie di mercurio al primo giorno dello studio è stata di $119,50 \pm 157,24$ $\mu\text{g/g}$ creatinina, e la media delle concentrazioni urinarie di mercurio a 120 giorni dalla cessazione dell'esposizione è stata di $21,70 \pm 26,07$ $\mu\text{g/g}$. L'indagine comprendeva tests delle funzioni comportamentali, psicomotorie e della memoria. I test comportamentali consistevano in: Environmental Worry Scale (EWS), Minnesota Modified Personal Inventory (MMPI-2), Purdue test (test standard di 25 minuti, test adattato di 10 minuti), Bender's Visual Motor Gestalt test (BGT), e Eysenck Personality Inventory (EPQ). I dati così ottenuti sono stati confrontati con quelli relativi ad un gruppo di controllo di 32 lavoratori non direttamente esposti. Fra i lavoratori con livelli relativamente alti di esposizione a vapori di mercurio inorganico ($\text{TWA/TLV} = 0,12 \text{ mg/m}^3 / 0,025 \text{ mg/m}^3$) sono stati identificati sintomi di depressione/ipocondria somatica con elevati punteggi per le scale: isterismo ($P < 0,001$), psicoastenìa e astenia schizoide (MMPI-2), e tendenza all'introversione (EPQ, MMPI-2). Si sono osservati, quali difficoltà di concentrazione, disturbi psicomotori, percettivi e di coordinazione motoria, nonché effetti cerebrali. Fine tremore delle mani è stato osservato in 34 dei 45 lavoratori esposti al mercurio (BGT). I risultati indicano una relazione fra la durata dell'esposizione al mercurio ed i disturbi psicologici, probabilmente irreversibili.

INTRODUCTION

Chronic exposure to elemental mercury vapour is known to produce major effects on the central nervous system (CNS). Behavioural effects of occupational mercury exposure have been described for many years in numerous clinical reports of exposure to metallic mercury, inorganic mercury compounds, and organic mercury. Recently, quantitative psychomotor testing of workers with long-term exposure to inorganic mercury has increased our knowledge of the behavioural effects of mercury exposure. Mercury vapour poisoning is an uncommon but serious occupational disease causing a prominent neurologic syndrome (5, 6, 24, 28).

This study describes chronic psychological effects of mercury exposure in a group of 45 men currently exposed to mercury vapour while performing routine maintenance work on the mercury cell of a chlorine-alkali plant. There is still concern that current occupational exposure levels may cause sub-clinical effects on the nervous system (15, 24, 28, 33). Recent data have shown that mercury toxicity results in long-term, probably irreversible, neurological consequences (3). The central nervous system is known to accumulate mercury after

vapour exposure and Buchet and Lawery (4) reported that in a rat model brain concentrations of mercury were not influenced by chelation therapy. Additionally, Hargreaves and co-authors (16) reported a patient with mercury intoxication who showed clinical improvement after chelation therapy, but 16 years later was found at autopsy to have large elemental mercury deposits in the brain. The biological half-life of mercury in the body is 60 days.

Excretion of inorganic mercury, like organic mercury, is mostly through the feces. Renal excretion of mercury is considered insufficient, thus creating long term exposure and accumulation of mercury in the brain, causing CNS effects.

After long-term mercury vapour exposure, however, behavioural effects are less easily recognised.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects and study design

Our investigation was part of a programme of routine medical surveillance of workers exposed to mercury vapour, which comprises target medical

examinations and biological monitoring. This study covered 45 chlorine-alkali plant workers continually exposed to mercury vapour. The control group aged 40.25 ± 7.37 years (median 29, range=29-58) was recruited among employees of the same plant to be classified as workers not directly exposed to mercury. This group consisted of 32 workers: 9 drivers, 17 clerks, and 6 porters working outside the plant area or in offices near the plant.

The groups were matched ($P > 0.05$) for age, gender (all men), duration of employment, alcohol intake, smoking habits, place of residence (urban-rural), and levels of education.

This study was conducted in accordance with the ethical standards laid down by the Declaration of Helsinki (8). All subjects gave their informed consent before their inclusion in the study. The data were obtained by specific questionnaires and from the workers' medical files. The targeted medical examinations were based on the findings of other authors (4-6, 24, 29).

Using the questionnaire, we focused on medical and occupational history, in particular, the use of medication, smoking habits, alcohol consumption, and typical specific psychic symptoms. The examination included the evaluation of neurological status: postural tremor of the upper extremities, coordination, reflexes, the presence or absence of pathological reflex, including nostrils reflex and pin-pain sensation, touch pressure, two-point discrimination and vibrator sensation (using a 128 Hz tuning fork). Postural tremor was identified with a type EAP-ETS tremor-meter (D'Applications Psycho-techniques, France). The task of the workers was to fit the metal bars into the holes moving quickly from the widest to the narrowest holes in the metal plate without touching the edges of the holes. There are twelve holes and the test lasts 15 seconds. When the bar touches the edge of the metal plate, a red visual signal is activated. Otherwise a green visual signal is activated. The frequency of tremor (the number of movements during task solving) was measured directly on the tremor meter counter and expressed in Hz.

The subjects were recruited according to the following criteria: no history of psychoses and other

psychiatric diseases, no consumption of analgesics or sedatives and no alcohol intake for three weeks before the examination.

The duration of employment at the chlorine-alkali plant ranged from 10 to 30 years. To avoid constant exposure, the workers were regularly switched between workplaces involving high mercury concentrations and non-contaminated sites. At the beginning of our study the workers had not been exposed to metallic mercury for 90-180 days. At the time we started our research they had stopped working only because of financial problems in the plant after our last war. The workers selected for investigation were followed up after exposure to mercury vapour had ceased. Urinary mercury was used for biological monitoring of the workers. Current urinary mercury was determined in eight urine samples. The first morning urine samples (pre-shift) of all examined subjects were analysed before the first psychological testing. Urine samples were again collected 120 days after exposure at the time of the second psychological testing. This time period was important, too, because we expected some mercury elimination from the body. The concentration of mercury in the air, as individual external exposure, was measured (for a normal 8-hour workday) and a time-weighted average (TWA) of total exposure was derived. The TWA was based on the assumption that the workers were exposed to the same concentration of mercury for the entire duration of their employment (total of 545 air samples) expressed in mg/m^3 .

Past mercury exposure was calculated as a cumulative mercury index (as a mean value of urinary mercury resulting from the exposure over the entire job history). Urinary mercury was expressed as $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine. The records of the monitoring of daily and monthly external exposure of chlorine-alkali workers and the amount of mercury excreted in the urine of workers are kept in special plant laboratory archives.

Methods

Indoor air mercury was measured in the working areas using the instant reading method (MVI mercury vapour indicator (Shawcity, UK) with range

0-2 mg/m³, sensitivity 1 µg/m³, and repeatability ±5%). Once monthly the plant laboratory performed analyses of mercury in workplace air using continuous samples (KMnO₄) for the purpose of controlling regular minute measurements with UV indicators. The measurements of mercury concentrations in work areas were performed by a special team under the supervision of the Safety at Work service. Data on measurement at individual workplaces and the exposure times of individual workers were also used to analyse the intensity of external exposure of individual workers. The measurement of mercury vapours was performed daily with so-called instant reading methods in the following workplace areas of the chlorine-alkali plant: workplaces under the cells, workplaces in the control room, and the workplaces of the brine preparation operator, cell operator, maintenance staff, assistant workers and foremen. These measurements are generally performed during every critical work phase in which the highest mercury concentrations are expected. Early morning urine samples were collected in mercury-free plastic containers. The total mercury concentration in urine was determined by reduction-amalgamation cold vapour atomic absorption spectrophotometer (CVAAS) after acid digestion in closed tubes at room temperature (19). The detection limit of mercury in a 0.5 ml urine sample was 0.05 µg, and the coefficient of variability (CV) ranged from 5% to 10%, depending on the concentration. Urinary mercury was determined using Jaffe's picrate method (18). This monitoring was performed in the chlorine-alkali plant laboratory. The results of the analysis of total mercury in urine were checked by means of certified references NBS (SRM 2672a, Freeze-Dried Urine Certified for Mercury, CV 105 µg/±8).

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has established a recommended exposure limit (REL) for mercury vapour of 0.05 mg/m³ as a time-weighted average (TWA) for up to an 8-hour workday and 40-hour workweek (36). The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) has assigned mercury vapour a threshold limit value (TLV) of 0.025 mg/m³ as a TWA for a normal 8-

hour workday and a 40-hour workweek (1). The Biological Exposure Index (BEI) for (pre-shift) total mercury in urine is 35 µg/g creatinine (1).

Psychiatric Assessment

The principal difficulty in evaluating behavioural effects is the relative lack of available standardised psychological tests which can be administered to environmentally exposed workers in a practicable period of time, and which can then be scored and interpreted reliably. The Environmental Worry Scale measures etiological factors of anxiety in relation to environmental health disturbances (14, 27).

For personality and mood disturbances the authors included two tests: the Minnesota Modified Personal Inventory (MMPI-2), and the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ). MMPI-2 consists of ten clinical scales and 567 items, and is the most widely used personality inventory. The scores are plotted (normal distribution or normal curve) and the actual raw scores converted to achieve a normal score of 50 with 40-60 as the normal range. Above or below is considered a critical score. MMPI-2 was included because of its long-established use in clinical psychology for diagnosing neurotic tendency (7). On the other hand, EPQ is a commonly used test to detect behavioural effects of industrial toxic (9). EPQ consists of 90 questions and measures three bipolar characteristics of personality: extraversion-introversion, psychotic behaviour/no psychotic behaviour, and neurotic behaviour/no neurotic behaviour. The combination of pathological scores defines psychological disorders of a personality (10).

The authors used Purdue test for measuring intellectual function (tested on standard 25 minutes, and adapted for measurement of overall intellectual function tested for 10 minutes) (7).

Bender visual-motor gestalt adult test (BGT) is primarily a copying test. In this test, nine sample geometric designs are presented one at a time on cards. The subject requested to copy each design, with the sample before him. It reveals different intellectual and emotional disorders. Diagnostic interpretations about the test results are based on the author's well-developed BGT scoring system. To

assist with scoring, examinations of 12 different types of BGT performance errors can be viewed on screen (14).

MMPI-2 test and EPQ test were administered to mercury exposed workers on the first day of the study and again 120 days after cessation of exposure.

Statistics: Data were analysed by using a multiple regression technique (10). the Pearson correlation and the paired, non-paired Student's t-test, ANOVA and non-parametric χ^2 -test. A probability factor of $P \leq 0.05$ was considered as significant.

RESULTS

In table 1 the groups were compared using the basic characteristics of the examined workers (age, duration of employment, smoking habits, and alcohol consumption, cumulative mercury index and mean of Time Weighted Averages (TWA) of mercury in air); the subjects appear to be a relatively heterogeneous group. The range for the 8-hour TWA air concentration of inorganic mercury in chlorine alkali-plant workers was 0.03-0.15 mg/m³ with a mean of 0.12 mg/m³ over an average duration of exposure of 16.09 years (SD 4.29; median 15; range 10-30). TWA airborne mercury concentrations were 20% above the ACGIH recommended exposure limit (TLV) of 0.025 mg/m³. The chlorine-alkali plant workers were exposed to relatively high mercury levels. The mean of cumulative mercury urine index was 155,32 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$ (s. error 14.16; SD 95.03; median 130.07; geometric mean 464.67) and the data ranged from 34 to 499 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$.

The mean of urinary mercury concentrations on the first day was 119.50 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$ (s. error 14.16; median 52.43; geometric mean 74) and data ranged from 24 to 801 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$. The urinary mercury concentrations of the 32 control subjects were significantly lower than in exposed workers ($t=4.195$; $P<0.001$; table 2). A significant number of mercury-exposed workers (29 out of 45) had urinary mercury concentrations on the first day of the study higher than the ACGIH BEI of 35 $\mu\text{g/g creatinine}$. A significant positive

correlation was found between the cumulative mercury urine index and mercury urinary concentrations on the first day of the study, and a positive correlation between the cumulative mercury urine index and urinary mercury concentrations 120 days after cessation of exposure ($P<0.001$). But no significant correlation was found between urinary mercury concentrations on the first day of the study and urinary mercury concentrations 120 days after cessation of exposure ($P>0.05$; table 3). No correlation was found between external exposure (airborne mercury concentrations on the first day, mean 0.478 mg/m³; s. error 0.171; geometric mean 1.22; median 0.21; range 0.8-1.3 mg/m³) and urinary mercury concentrations (data not presented).

Furthermore, the mercury-exposed workers showed symptoms or signs of typical mercury exposure impairment after exposure (table 4). The somatic symptoms or signs most commonly described were fatigue, weakness, diarrhoea, abdominal cramps, metallic taste, and loss of teeth. The most frequent psychological symptoms relating to the central nervous system were irritability/anger, headache, anxiety, sleep changes, and neuromuscular tremor.

Table 1 - Characteristics of the studied groups (age, duration of employment, smoking status, cumulative mercury index, time-weighted averages of mercury in air) among mercury-exposed subjects (N=45) and control group (N=32)

Characteristics	Mercury-exposed group	Control group
Age (years)	35 (23-58)	29 (29-58)
Smoking status		
Cigarette smokers	34	21
No. of cigarettes	20 (15-40)	18 (13-40)
Duration of employment (years)	20 (10-30)	26 (8-34)
^a Cumulative mercury index	464.67 (34.3-499)	3 (0-8)
^b TWAs (mg/m ³)	0.12 (0.03-0.15)	-

The results are presented as mean values and range values in parentheses

Notes: Mercury-exposed workers were defined as chlorine-alkali plant workers occupationally repeatedly exposed to mercury vapour, day after day, for at least 10 years; ^a Sum of urinary mercury values over the full duration of mercury exposure; ^b Time-weighted averages of mercury in air

Table 2 - Urinary mercury concentrations on the first day of the study in the Study Group

Study group	Mean \pm SD $\mu\text{g/g}$ creatinine	Geometric Mean	Median Value	Range $\mu\text{g/g}$ creatinine
Exposed (N=45)	119.50 \pm 157.24 ^a	74	52.43	24-801.50
Control (N=32)	1.59 \pm 1.99 ^a	0	1	0-6.86

^aMeans bearing various superscripts in the same row differ significantly ($P < 0.001$, $t = 4.195$; $df = 30$)

Table 3 - Correlation matrices between cumulative urinary mercury index and urinary mercury (U-Hg) concentrations on the first day of the study and 120 days after cessation of exposure (N=45)

Variables correlated	r	P
^a Cumulative U-Hg index: U-Hg first day of the study	0.455	<0.001*
Cumulative U-Hg index: U-Hg 120 days after exposure	0.430	<0.001*
U-Hg first day of the study: U-Hg 120 days after exposure	0.162	>0.05

Variables were correlated by Pearson-correlation

^aSum of urinary mercury concentrations based on measurements over the entire job history; * Statistically significant correlation

Table 4 - Frequency distribution of clinical symptoms and signs reported by mercury-exposed workers and control group workers

^a Symptoms	Exposed	χ^2	Control
General			
Fatigue	41/45	27.5**	6/32
Weakness	37/45	24.0**	7/32
^b CNS			
Headache	25/45	7.8*	12/32
Irritability/anger	41/45	25.6**	7/32
Sleep changes	32/45	13.8**	8/32
Forgetfulness	27/45	1.6	13/32
Anxiety	27/45	4.8*	10/32
Gastrointestinal			
Loss of teeth	35/45	26.1**	4/32
Diarrhoea	29/45	19.2**	4/32
Abdominal cramps	40/45	22.5**	7/32
Metal taste	33/45	26.1**	2/32
Neuromuscular			
^c Tremor	27/45	13.3**	6/32

^a means identical expression of symptoms on first day and 120 days after exposure cessation (based on Questionnaire "Yes- answer"); ^b CNS-central nervous system; ^c tremor identified by tremor-meter; Statistically significant correlation by χ^2 -test: * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$

The frequency distribution of clinical symptoms and signs showed a significant relationship between groups ($P < 0.001$ and $P < 0.05$) except for forgetfulness ($P > 0.05$). Mercury-exposed workers reported that their "behaviour was different from usual". The study results indicate that there was a significant increase in average forearm tremor frequency in mercury-exposed workers as compared to control subjects ($P < 0.001$; tremor measured on tremor meter; data not presented).

When the performance of the mercury-exposed workers was compared to the control group of workers, the scores on "MMPI-2" personality test variables: Hysteria, Depression, Hypochondria ($P < 0.001$), Psychopathy, Schizophrenia, Psychoasthenia, and Social introversion (ANOVA, $P < 0.05$) were significantly worse than the control workers' scores (table 5). The results of the other test were within the reference range.

Using scores of the MMPI-2 personality test variables, the mercury-exposed workers group was evaluated on the first day of the study (first day after cessation of exposure) and 120 days after exposure (after the biological half-life of mercury in the body, pre- and post-MMPI-2 Inventory).

Table 5 - Test scores for MMPI-2 (Personality test-variables) as number of correct responses in mercury-exposed workers^b (Mean±SD)

Clinical Scales	P-value	Control group N=32	Mercury-exposed group N=45
Hypochondria	**	51.2±10.5	69.6±18.1
Depression	**	48.0±13.2	63.4±17.5
Hysteria	**	51.2±10.0	64.4±15.6
Psychopathy		45.4±8.0	47.8±9.4
^a M/F		45.1±5.8	48.5±9.4
Paranoia		46.4±12.0	52.6±14.8
Psycho-asthenia	*	50.7±9.0	57.6±9.5
Schizophrenia	*	48.3±8.3	54.1±9.7
Hypomania		50.1±9.7	52.7±11.9
Social introversion	*	49.3±8.0	58.1±9.0

^a M/F, masculinity/ femininity
Variables were correlated by ANOVA

* P<0.05; ** P<0.001

^b (Mean ± SD), normal score=50; normal range =40-60
MMPI-2, clinical scale names: HS, hypochondria; D, depression; HY, hysteria, PD, psychopathy (deviate); MF, masculinity/femininity; PA, paranoia; PT, psycho-asthenia; SC, schizophrenia, MA, hypomania; SI, social introversion

No correlations were detected between personality test variable (table 6) except for Schizophrenia variable (ANOVA; P<0.05). The “Schizophrenia” score decreased significantly 120 days after cessation of mercury exposure (table 6). All personality MMPI-2 variables were statistically compared to first day urinary mercury concentration in mercury-exposed workers by the Pearson correlation. A significant correlation was found between urinary mercury concentrations on the first day of the study and scores of scales: Depression (r=0.47, P<0.001), Hypochondria (r=0.34, P<0.001), Hysteria (r=0.248, P<0.05). A strong correlation was found between duration of exposure and scores of MMPI-2 scales: Depression (r=0.399, P<0.001), and Hypochondria (r=0.499, P<0.001, data not presented).

Mercury vapour exposed workers were aware that Hg toxic effects might cause loss of intellectual abilities, and that people who handle chemicals had an increased health risk (ESW questionnaire, data not presented).

Table 7 shows a significant positive difference between exposed and control groups in psychotic dimension scores and a significant negative one in extroversion/introversion behaviour. The results of the social introversion scale (MMPI-2) were directly comparable with introvert behaviour dimension EPQ (r=0.44, P<0.001). A significant difference was found between the score of psychotic behaviour on the first day of the study and the score of psychotic behaviour 120 days after exposure ($\chi^2=10.6$, P<0.001; data not presented).

Table 6 - The mean test scores^b MMPI-2 for mercury exposed workers (on first day of the study and 120 days after cessation of mercury exposure). Pre-and post-exposure MMPI-2 inventory

Clinical Scales	P-value 120 days	Mercury exposed group (N=45)	
		First	day
Hypochondria		70.1±15.5	69.6±18.1
Depression		62.0±17.2	63.4±17.5
Hysteria		64.2±15.6	64.4±15.6
Psychopathy		45.7±8.0	47.8±9.4
^a M/F		47.1±8.8	48.5±9.4
Paranoia		46.4±12.0	52.6±14.8
Psycho-asthenia		57.7±9.8	57.6±9.5
Schizophrenia	*	43.3±8.3	54.1±9.7
Hypomania		53.1±9.7	52.7±11.9
Social introversion		58.0±8.3	58.1±9.0

^a M/F, masculinity/ femininity
Variables were correlated by ANOVA

^b (Mean±SD), normal score=50; normal range=40-60
MMPI-2, clinical scale names: HS, hypochondria; D, depression; HY, hysteria, PD, psychopathy (deviate); MF, masculinity/femininity; PA, paranoia; PT, psycho-asthenia; SC, schizophrenia, MA, hypomania; SI, social introversion.

* Schizophrenia score significantly decreased 120 days after cessation of exposure (B=1.15; SEB=0.47; F=3.15; P<0.05)

Table 7 - Test scores for Eysenck Personality Questionnaire (Personality test-variables) as number of correct responses in mercury-exposed workers^b (Mean±SD)

Dimension of personality	Mercury exposed group ^b N=45	Control group N=32
Psychotic	5.1±2.2**	3.0±1.7
Neurotic	7.8±4.6	8.1±3.3
^a E/I	11.9±4.8*	14.0±2.6
Scale of LIES	15.3±3.6	14.4±3.2

^a E/I, Extroversion/Introversion; t-test; *P<0.05; **P<0.001

Psychological testing (Purdue test, standard, 25 minute test) showed normal levels of intellectual functioning in both groups. Cognitive disturbances such as difficulty in concentrating on tasks that required attention and thinking were significantly more severe compared to those of controls (modified Purdue test, 10 minute test, table 8).

Table 8 - Test scores for Purdue standard intelligence test (25 minutes) and Purdue modified test-scores (10 minutes) as number of correct responses in mercury exposed workers^b (Mean±SD)

Purdue-test scores	Mercury- exposed group ^b N=45	Control group N=32
Standard test	29.3±5.1	29.6±4.3
Modified test	23.2±5.0	26.6±4.2 [*]

^{*}t-test. P<0.05; - (negative significance difference)

Analysis of the deformation of original geometric designs of BGT showed that 9 out of 45 of the mercury-exposed workers and one out of 32 of the control group workers demonstrated part-fragmentation of the first geometric design. This error results from difficulties in perceptual and motor coordination, reveals early cognitive disorders and may develop into a psycho-organic syndrome (figure 1). Figure 2 shows other kind of errors in geometric design reproduction: deviation of colon inclination, abnormal circles due to tremor, and changes of corners.

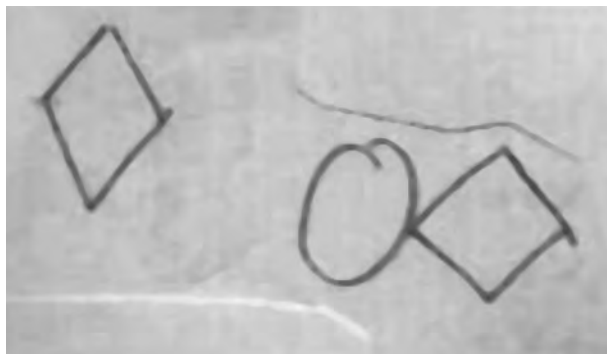
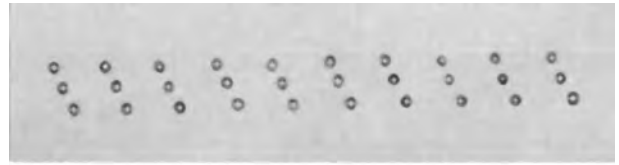


Figure 1 - The fragmentation of the first geometric design (BGT). This phenomenon was observed in 9 out of 45 Hg-exposed workers but not observed in control group workers. It indicates disorders of perceptual and motor coordination, which is a prime cognitive defect



The original geometric desing

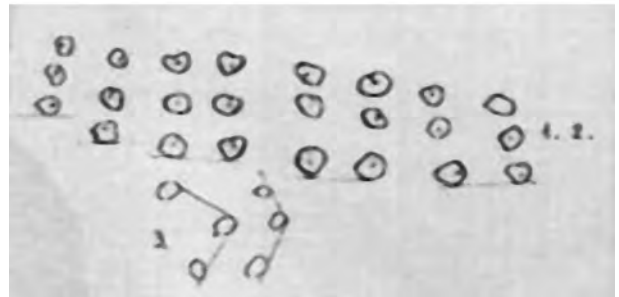


Figure 2 - More than one deviant characteristic of personality in interpretation of one geometric design (BGT) compared to the original geometric design: 1. Deviation of colon inclination, 2. Abnormal circles, due to tremor, 3. Changes of corners. This phenomenon was observed in 19 out of 45 Hg-exposed workers but not in control group workers

In the reproduction of geometric design, 34 out of 45 mercury-exposed workers showed difficulties in closing the designs corners against 2 out of 32 controls. This may be caused by concentration difficulties (figure 3, 4).

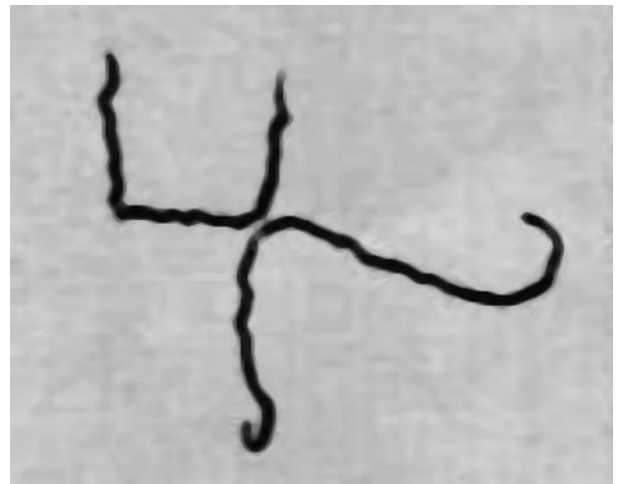


Figure 3 - Deviant characteristics of geometric design, due to tremor. This phenomenon was observed in 34 out of 45 Hg-exposed workers and in 2 out of 32 control group workers

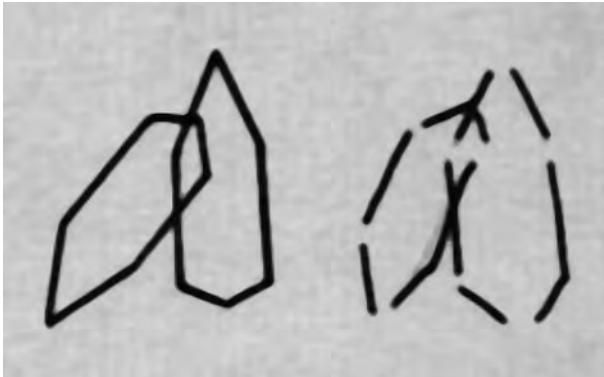


Figure 4 - Deviant characteristics of geometric design express reproduction with difficulty in closing down corners. This phenomenon was observed in 34 out of 45 Hg-exposed workers and in 2 out of 32 control group workers

DISCUSSION

It is known that occupational, long-term mostly uninterrupted, exposure to inorganic mercury may affect the central nervous system and produce behavioural disorders (2, 12, 25, 28, 30, 31). As a vapour, mercury is absorbed rapidly through the lungs, reaching the blood and entering the brain (37). Multiple CNS symptoms were reported by the mercury-exposed workers. Most of the workers complained of headache and fatigue, symptoms that have previously been reported to be the most common neurological complaints after metal intoxication (32). Irritability and anxiety associated with marked alterations in mood occurred in these workers and are consistent with the classical pattern of symptoms referred to in the literature as "erethism" (11). These symptoms indicate persistent subjective distress.

In comparison to the chosen control group, the group of mercury-exposed workers showed significantly more psychopathologic disorders. Some of these disorders may be explained by the higher prevalence of depression, hypochondria, hysteria, social introversion, and psycho-asthenia, which are associated with sensitivity to mercury exposure.

Insomnia and sleep alterations as typical signs of a depressive syndrome were in fact found in mercury exposed subjects suffering from depression.

Eysenck thought that personality dimensions such as aggressive or hatred disposition is somewhat related to genetic factors. The extroversion/introversion personality dimension is related to chemical factors as well, in our case, mercury vapour (9, 10). EPQ indicated that workers exposed to mercury had introvert behaviour and are not emotionally stable persons, which is in agreement with published findings (17, 23, 34, 35).

The results show significantly increased values of neurotic symptoms as well as characteristic MMPI personality profiles, directly related to the level of urinary mercury and duration of exposure, except the schizophrenia high index. The hypothesis might be that the greater the mercury exposure, the greater the psychological impairment. MMPI-2 analysis showed psychosomatic disorders involving an exaggerated inclination to hypochondriac anxiety. Schizophrenic characteristics of personality may have a tendency to psychotic development. Psycho-asthenia occurs as a type of association between emotional disturbances and somatic functioning. The results of our observations are partly in agreement with the results of other authors (13, 21, 22). The possibility cannot be excluded that in acute-to-high doses of mercury exposure an acute psychic crisis may develop.

The mercury vapour exposed workers group had no particular deficits in memory: their most striking deficit was impaired concentration, which resulted in erratic performance of various tests. These disorders manifested primarily in emotional symptoms, with negative secondary effects on performance test (2, 20, 26).

However, the errors observed in BGT graphic designs indicated psychomotor disorders, perceptual and motor co-ordination disturbances, cognitive disorders and brain deficit. We observed fine hand tremor in 34 out of 45 mercury-exposed workers. BGT measures all psychological disturbances, both psychic and cognitive, and is useful in evaluating psychological disturbances in mercury-exposed workers.

The psychological symptoms varied with each worker according to the level and duration of exposure to mercury vapour. The evaluation of the psychological effects of mercury exposure in this group

of workers of a chlorine-alkali plant indicated that long-term effects are evident. Thus, it is probable that irreversible neurological damage occurred in these workers at the time of the initial manifestation of symptoms.

REFERENCES

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS: *May 1994 ACGIH annual reports on threshold limit values and biological exposure indices*. Occupational Safety & Health Reporter: June 1, 1994: 26-35
2. ANDERSEN A, ELLINGSEN DG, MORLAND T, et al: A neurological and neuropsychological study of chlorine-alkali workers previously exposed to mercury vapour. *Acta Neurol Scand* 1993; *88*: 427-433
3. BLUHM R, BOBBIT GR, LARRY WW, et al: Elemental mercury vapour toxicity, treatment and prognosis after acute intensive exposure in chlorine-alkali plant workers. *Neuropsychological Find and Chelation* 1992; *11*: 201-210
4. BUCHET JP, LAWERY RR: Influence of 2,3 dimercaptopropane -1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the mobilisation of mercury from tissues of rats pretreated with mercuric chloride, phenyl-mercury acetate or mercury vapours. *Toxicology* 1989; *54*: 323-333
5. BUNN WB, MCGILL CM, BERBER TE, et al: Mercury exposure in chlorine-alkali plants. *Am Ind Hygiene Assoc J* 1986; *47*: 249-254
6. CHANG LW: Neurotoxic effects of mercury. A review. *Environ Res* 1977; *14*: 329-373
7. COSTA PT: Clinical use of the Five-Factor Model: An introduction. *J Person Assess* 1991; *57*: 393-398
8. DECLARATION OF HELSINKI: Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Finland, 1964 and as revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, 1975
9. EYSENCK HJ: *Dimensions of personality: 16, 5: Personality and Individual Differences* London, 1991. (Criteria for taxonomic paradigm no 12)
10. EYSENCK HJ, EYSENCK SBG: *Manual for the Eysenck Personality Inventory*. London: University of London Press, 1965
11. FELDMAN RG: Central and peripheral nervous system effects of metals: a survey. *Acta Neurol Scand* 1982; *92*: s143-s166
12. FIEDLER NC, MACCIA C, KIPPEN H: Evaluation of chemically sensitive patients. *J Occup Med* 1992; *34*: 529-553
13. FRIDRIKSSON A, DENCKER L, ARCHER T, et al: Prenatal co-exposure to metallic mercury vapor and methylmercury produce interactive behavioral changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratology* 1996; *19*: 129-134
14. GOETHE CJ, MOLIN C, NILSSON CG: The environmental somatization syndrome. *Psychosomatic* 1995; *36*: 1-11
15. GOYER RA: Environmentally related diseases of the urinary tract. *Med Clin North Am* 1990; *74*: 377-389
16. HARGREAVES RJ, EVANS JG, JANOTA I, et al: Persistent mercury in nerve cells 16 years after metallic mercury poisoning. *Neuropath Appl Neurobiology* 1988; *14*: 443-452
17. HENNINGSON M, SUNDBOM E: Defense characteristics in individuals with amalgam illness as measured by the percept-genetic method. Defense mechanism test. *Acta Odontol Scand* 1996; *54*: 176-181
18. HENRY RJ: *Clinical Chemistry: Principles and Techniques. 3rd edition*. New York (NY): Harper and Row, 1965
19. HORVAT M, ZVONARIC T, STEGNAR P: Optimization of a wet digestion method for the determination of mercury in blood by cold vapour atomic absorption spectrometry (CV AAs). *Vests Slov Kem Drus* 1986; *33*: 475-487
20. KISHI R, DOI R, FUKUCHI Y: Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapor. *Occup Environ Med* 1994; *51*: 35-41
21. KNIGHT AL: Mercury and its compounds. In Zenz C (ed): *Occupational medicine*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1988: 593
22. LANGAUER-LEWOWICKA H, ZAJAC-NEDZA M: Changes in the nervous system due to occupational metallic mercury poisoning. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1997; *31*: 905-913
23. LIANG Y, SUN R, SUN Y, et al: Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral system. *Environ Med* 1993; *60*: 320-327
24. MATTIUSI R, ARMELI G, BAREGGI V: Statistical study of the correlation between mercury exposure (TWA) and urinary mercury concentrations in chlorine-alkali workers. *Am J Ind Med* 1982; *3*: 335-339
25. MULLERMINY H, ERBER D, MOLLER H, et al: Is there a hazard to health by mercury exposure from amalgam due to MRI. *J Magnetic Rezone Image*, 1996; *6*: 258-260
26. O'CARROLL R, MASTERTON G, DOUGALL N, et al: The neuropsychiatry sequel of mercury poisoning. The Mad Hatter's diseases revised. *Br J Psychiatry* 1996; *167*: 95-98

27. ROSEMARIE B, SCHWARZER R: *Environmental worry scale EWS*. Berlin: Free University of Berlin, Department of Health Psychology, 1991
28. SIMON GE: Immunological, psychological and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: A controlled study. *Ann Intern Med* 1993; *119*: 97-103
29. SMITH RG: Dose-response relationship associated with known mercury absorption at doses levels of inorganic mercury. In Harting R, Dinman B, Arbour A (eds): *Michigan Environmental Mercury contamination*. Michigan: Ann Arbor Science Publishers, 1972: 207-222
30. STEEL RGD, TORRIE JH: *Principles and procedure of statistics: a biometrics approach*. New York: McGraw-Hill companies, 1983
31. STEWART DE, RASKIN J: Psychiatric assessment of patients with 20th century disease (total allergy syndrome). *Canadian Med Assoc J* 1985; *33*: 1001-1100
32. STOKINGER HE: The metals. In Clayton GD, Clayton FE (eds.): *Ind Hygiene and Toxicology*. New York: John Wiley and Sons, 1981: 1778-1791
33. TRIEBIG G, BUTTNER J: Neurotoxic occupational substances: Metal and their compounds. A literature review of the years 1970-1982. *Zeitbl für Bacterial Microbial und Hygiene* 1983; *177*: 11-36
34. UZZELL BP, OLER J: Chronic low-level mercury exposure and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychology* 1986; *8*: 581-593
35. VIMY MJ, LORSCHIEDER FL: Intra-oral mercury from dental amalgams. *J Dent Res* 1985; *64*: 1069-1071
36. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Methyl-mercury*. Geneva: WHO, 1990 (Environmental health criteria 101. International Program on Chemical Safety no 101)
37. YEATES KO, MORTENSEN ME: Acute and chronic neuropsychological consequences of mercury vapour poisoning in two early adolescents. *J Clin Exp Neuropsychology* 1994; *16*: 209-222

Un esempio di caratterizzazione dimensionale di fibre vetrose artificiali

S. CASCIARDI, ANTONELLA CAMPOPIANO, FLAVIA FIORAVANTI, DEBORAH RAMIRES

Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Dipartimento Igiene del Lavoro, Laboratorio Polveri e Fibre, Monte Porzio Catone (Roma)

KEY WORDS

SVF; fibre size characterization; length weighted mean diameter; log normal distribution

SUMMARY

«An example of size characterization of synthetic vitreous fibres». Background: *The size characterization of synthetic vitreous fibres must be carried out to include or exclude them from classification as a carcinogen and to conduct in vivo and in vitro toxicity studies. The length weighted geometric mean diameter, together with its standard error, determines the toxicity of fibres according to Italian legislation relating to the provisions for classification, packaging and labelling of dangerous substances as formulated in the European Commission Directive 97/69/EC. Up to now there is no national or European guideline, which provides a technical procedure to obtain the size characterization parameters.* **Objectives:** *The aim of this paper was to measure the fibre size of some rock wool and ceramic fibre samples in order to estimate the length weighted geometric mean diameter and its standard error, and to calculate the related toxicity parameter. We also wanted to analyse whether the measured lengths and diameters were log-normally distributed or not.* **Methods:** *We reduced the fibre length by the two most used techniques: cutting the rock wool fibres with a blade and pressing the ceramic fibre material in a die for infrared spectroscopy. Each sample was suspended in water by ultrasonic agitation and a small amount of it was filtered on a polycarbonate membrane. The diameter and length measurements of 300 fibres were carried out by a scanning electron microscope and the experimental data were analysed to calculate the main statistical parameters. The size distributions obtained for each sample were studied using the Kolmogorov-Smirnov test for normality and Q-Q plot.* **Results:** *The fibre dispersion on the polycarbonate membrane area was suitable: there was a sufficient number of fibres to be measured without an excessive fibre overlapping. The main statistical parameters were calculated for two different cutting times ($t=20$ min and $t=1$ h) and two different applied forces ($F=1.2$ t, corresponding to a pressure of 90 MPa, and $F=1.6$ t, corresponding to a pressure of 120 MPa). For each substance the two sets of measurements were acquired by two different operators. This gave us an estimation of the variability of the calculated statistical parameters in the worse case (different applied forces or cutting times, and different operators). For the ceramic fibres only, one of the two operators carried out the measurements for both the applied forces to obtain more close information about the variability related to the method itself. The normality tests and the Q-Q plots showed that some of the data were far from having a lognormal distribution due to the tails of the distributions.* **Conclusions:** *Both fibre length reduction methods were effective, but the press method was found to be much easier and*

Pervenuto il 14.11.2002 - Accettato il 17.6.2003

Corrispondenza: Dr. Stefano Casciardi, Laboratorio Polveri e Fibre, Dipartimento Igiene del Lavoro, Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Via Fontana Candida 1, 00040 Monte Porzio Catone (Roma)

Tel. 06 94181445 / 06 94181446 - Fax 06 94181419 - E-mail: s.casciardi@dil.ispesl.it

quicker. The data obtained showed that it is relatively easy to estimate the main statistical parameters related to the size characterization of synthetic vitreous fibres. Nevertheless, further studies must be carried out in order to better evaluate the method reproducibility and the variability of the parameters estimated by one and more operators, and to associate an error with the cancerogenicity parameter.

RIASSUNTO

La classificazione di pericolosità delle fibre vetrose artificiali ed il loro impiego per studi di tossicità in vivo ed in vitro impongono la caratterizzazione dimensionale del materiale fibroso. In tale lavoro sono stati esaminati alcuni campioni di lana di roccia e di fibre ceramiche, preparati per studi in vitro. Dopo aver eseguito la riduzione della lunghezza delle fibre dei campioni in massa per mezzo delle due tecniche più diffuse, il taglio con bisturi e l'applicazione di una pressione, sono state preparate delle sospensioni acquose ed una loro aliquota è stata filtrata su membrane in policarbonato. I diametri e le lunghezze di 300 fibre di ciascun campione sono stati misurati tramite un microscopio elettronico a scansione. Sono stati quindi calcolati i principali parametri statistici dei dati dimensionali acquisiti, tra i quali il diametro medio geometrico pesato sulla lunghezza ed il parametro discriminante per la classifica di cancerogenicità. Sono anche stati eseguiti test statistici per studiare l'andamento delle distribuzioni dei dati. I risultati sono analizzati e discussi tenendo conto dei criteri di classificazione presenti nella normativa in materia e delle problematiche da affrontare per definire una procedura standard che fornisca i metodi con cui eseguire la caratterizzazione dimensionale delle fibre vetrose artificiali.

INTRODUZIONE

Le fibre vetrose artificiali (SVF, *Synthetic Vitreous Fibre*) identificano una categoria di fibre inorganiche che sono prodotte da rocce, argille, scorie e vetri. Tale famiglia di fibre, indicata anche con MMVF (*Man-Made Vitreous Fibre*) o con MMMF (*Man-Made Mineral Fibre*), include materiali che costituiscono attualmente alcuni dei principali sostituti dell'amianto (12, 17). La loro importanza e diffusione ha posto il problema di stabilire quanto siano pericolose per la salute umana. Da qui la necessità di effettuare indagini per valutare il rischio di esposizione a SVF e di eseguire studi *in vivo* ed *in vitro* di biosolubilità e di cancerogenicità.

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC), nell'ambito del programma *Re-evaluates carcinogenic risks from airborne man-made vitreous fibers* ha preso la decisione di considerare le SVF non classificabili come cancerogene per l'uomo, inserendole nella categoria 3 a modifica della precedente classificazione (14, 15). Solo i materiali più biopersistenti, secondo il gruppo di lavoro IARC, rimangono classificati come possibili cancerogeni per l'uomo, quindi in categoria 2B. Rientrano in tale ambito le fibre ceramiche refrattarie usate in-

dustrialmente quali isolanti negli ambienti ad alta temperatura, ad esempio negli altoforni elettrici, ed alcune lane di vetro usate per scopi speciali e non come materiale isolante.

L'attuale normativa (3, 6-8), non avendo ancora recepito la recente riclassificazione da parte della IARC, fonda la valutazione della tossicità delle SVF in base al contenuto in peso degli ossidi alcalini ed alcalino terrosi ed ai requisiti dimensionali, per caratterizzare i quali viene introdotto, come parametro discriminante, il diametro medio geometrico pesato rispetto alla lunghezza (D_{LG}). Il principale testo normativo in materia, emanato in recepimento della Direttiva della Commissione Europea 97/69/CE (4), è costituito dal Decreto del Ministro della Sanità del 1° settembre 1998 (7) e dalle note esplicative contenute nella Circolare Ministeriale N. 4 del 15 marzo 2000 (3), in cui si enuncia il seguente criterio, definito nota R e valido sia per la lane minerali sia per le fibre ceramiche: "se il diametro medio geometrico delle fibre ponderato rispetto alla lunghezza meno due errori standard risulta maggiore di 6 μm , tali fibre non sono cancerogene".

Il corpus normativo nazionale e comunitario non individua però le procedure operative con le quali ottenere tali parametri dimensionali. I diversi me-

todi proposti sono in fase di studio e deve ancora essere stabilito quale tra questi costituisca la migliore procedura da adottare come standard. A tal proposito, è in fase di stesura una bozza di proposta da parte della *European Chemical Bureau* (ECB) in cui viene indicato il metodo ed i calcoli necessari per ottenere il valore di D_{LG} .

La caratterizzazione dimensionale delle SVF è indispensabile, oltre che per la loro classificazione in base alla pericolosità tossicologica, anche nella preparazione dei campioni fibrosi da utilizzare in esperimenti di biosolubilità e di cancerogenicità *in vitro* e *in vivo*.

In tale ambito si inserisce il presente lavoro, in cui la necessità di preparare campioni di SVF da utilizzare per studi di cancerogenicità *in vitro*, ha indotto ad eseguire studi su alcuni dei parametri operativi che intervengono nella definizione di una procedura che risulti idonea per una corretta valutazione dimensionale delle fibre.

METODI

I materiali scelti per eseguire le misurazioni dei diametri e delle lunghezze sono stati due tipi di fibre artificiali vetrose, la lana di roccia e le fibre ceramiche.

La documentazione inviata insieme ai materiali dalle ditte produttrici includeva tra i dati delle fibre ceramiche anche il valore del diametro medio, pari a $3,5 \mu\text{m}$, mentre per la lana di roccia non sono stati forniti i requisiti dimensionali ma solo quelli di biopersistenza.

La riduzione della lunghezza è stata ottenuta impiegando due diversi metodi: la tecnica del taglio col bisturi (18, 22) ed il metodo dell'applicazione di una pressione sul campione in massa (11, 19, 20). Entrambi i metodi possono essere usati sia per le lane minerali sia per le fibre ceramiche, come risulta dai lavori riportati in letteratura e da prove preliminari effettuate presso i nostri laboratori.

La prima tecnica è stata utilizzata per ridurre le lunghezze delle fibre della lana di roccia. Una piccola quantità di materiale fibroso, circa 2 mg, è posta su di una basetta in vetro ed è triturrata per mezzo di un bisturi. L'operazione viene effettuata sotto

cappa, ma per diminuire la dispersione di fibre il materiale posto sulla basetta è cosparso con alcune gocce di acqua. La riduzione della lunghezza delle fibre è ovviamente determinata dal tempo di triturazione col bisturi. Una prima indicazione della riduzione ottenuta si ha ponendo una piccola quantità del materiale triturrato su di un vetrino ottico ed osservando le fibre in microscopia ottica (microscopio Leitz Aristoplan), dopo aver lasciato evaporare l'acqua presente ed aver aggiunto alcune gocce di liquido di contrasto. Sono stati preparati diversi campioni, utilizzando tempi di triturazione pari rispettivamente a 10 minuti, 20 minuti ed 1 ora.

La tecnica della pressione è stata invece impiegata per ridurre la lunghezza delle fibre ceramiche. Una quantità di 200 mg di materiale è posta in uno stampo per pasticche, utilizzato in spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier, di diametro pari a 13 mm. In questo caso la riduzione delle lunghezze è determinata dalla pressione esercitata sul materiale fibroso. I campioni sono stati preparati applicando una forza di circa 1,2 tonnellate (più precisamente di 12 kN, pari ad una pressione di 90 MPa) ed una di circa 1,6 tonnellate (1,6 kN, pari a 120 MPa), per la durata di un minuto. (Nel seguito, anche se sarebbe più corretto riportare i valori della pressione in MPa, per semplicità i campioni saranno identificati con i valori approssimati della forza espressi in tonnellate, intendendo che si tratta di tonnellate-peso.) Anche in questo caso è stato utilizzato il microscopio ottico per avere una prima indicazione sulla riduzione ottenuta per le lunghezze, ovvero sulla validità dei valori scelti per i parametri operativi, primo fra tutti la forza applicata.

Tutti i materiali fibrosi ridotti in lunghezza sono stati dispersi in acqua e sono state preparate delle sospensioni, con concentrazioni di circa 0,0001% in peso. Dopo aver immerso la sospensione in bagno di ultrasuoni per 1 ora, una aliquota di 5 ml viene prelevata e filtrata su membrana di policarbonato di 25 mm di diametro e $0,4 \mu\text{m}$ di porosità, tramite un sistema filtrante da vuoto Millipore. I filtri sono quindi stati posti in stufa alla temperatura di 60°C per tre ore. Successivamente una porzione di filtro, pari a circa un quarto, è stata posta su di un supporto di alluminio per microscopia elettronica ed è stata metallizzata per mezzo di uno sputter coater,

ricoprendola con uno strato di oro di spessore pari a circa 30 nm.

La misurazione del diametro e della lunghezza di 300 fibre per ciascun campione è stata eseguita mediante l'uso del microscopio elettronico a scansione (SEM, LEO S 440). Sono state lette le dimensioni di tutte le fibre (particelle con rapporto lunghezza su diametro maggiore di tre), senza escluderne alcuna ponendo limiti sul valore delle due grandezze dimensionali, come avviene ad esempio nella conta delle fibre regolamentate aerodisperse di amianto. Si è posta la massima attenzione a non contare mai due volte la stessa fibra, seguendo sulla porzione del filtro un percorso a greca. Non è stato usato un ingrandimento fisso, ma è stato scelto quello che di volta in volta permetteva la misura più accurata della grandezza dimensionale della fibra, nell'intervallo 300 X - 80 kX. In presenza di due fibre appaiate, i diametri e le lunghezze sono stati misurati separatamente, come indicato nel metodo di riferimento della Commissione Tecnica WHO/EURO relativa al monitoraggio e valutazione delle SVF aerodisperse (27).

Le elaborazioni statistiche dei dati, cioè il calcolo delle variabili descrittive e dei parametri pesati sulle lunghezze, sono state ottenute utilizzando il programma Microsoft EXCEL.

Per il calcolo del diametro medio geometrico pesato sulla lunghezza (D_{LG}) e della relativa deviazione standard geometrica pesata sulla lunghezza (σ_{LG}) valgono le seguenti espressioni (3, 7)

$$\log D_{LG} = \frac{\sum_{i=1}^N \log(d_i) l_i}{\sum_{i=1}^N l_i},$$

$$(\log \sigma_{LG})^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (\log d_i - \log D_{LG})^2 l_i}{\sum_{i=1}^N l_i},$$

dove con d_i ed l_i sono indicati rispettivamente il diametro e la lunghezza della i -esima fibra ed N è il numero totale di fibre misurate, che nel nostro caso corrisponde a 300.

Il valore del parametro discriminante per la classificazione di cancerogenicità, $D_{LG} - 2 ES$, dove ES è l'errore standard, è dato da (3)

$$D_{LG} - 2 ES = \exp \left[\log D_{LG} - 2 \frac{\log \sigma_{LG}}{\sqrt{N}} \right].$$

La percentuale di fibre con diametro inferiore a $3 \mu\text{m}$ pesata sulla lunghezza ($P_{3\mu\text{m}}$) è data dal rapporto

$$P_{3\mu\text{m}} = \frac{\sum_{d_i < 3\mu\text{m}} l_i}{\sum_{i=1}^N l_i} 100,$$

dove la sommatoria a numeratore è effettuata su tutte le fibre i -esime aventi diametro inferiore a $3 \mu\text{m}$.

I grafici Q-Q di probabilità normale delle distribuzioni ed i test di normalità sono stati ottenuti tramite il programma SPSS. Tale software applicativo utilizza, per verificare la normalità di una distribuzione, il test di Shapiro-Wilk (25) se la dimensione campionaria è minore o uguale a 50 ed il test di Kolmogorov-Smirnov con la correzione di significatività di Lilliefors (5, 21) per dimensioni campionarie maggiori di 50. Per i nostri dati ($N=300$) è stato utilizzato questo secondo test e sono stati calcolati la statistica D (definita come il massimo, in valore assoluto, della differenza tra la funzione cumulativa del campione e quella normale attesa) e la corrispondente significatività p (nel calcolo di tale probabilità è necessaria la correzione di Lilliefors quando la media e la deviazione standard non sono note a priori ma devono essere stimate dal campione).

RISULTATI

In figura 1 è riportato un esempio di come si presentano al SEM le fibre deposte su filtro di policarbonato (nel caso specifico fibre ceramiche, sottoposte ad una forza di 1,2 t). Le modalità di preparazione dei campioni, illustrate nella precedente sezione, permettono di ottenere una concentrazione di fibre su filtro sufficientemente elevata, tale da

consentire una agevole misurazione di un adeguato numero di fibre, evitando però una eccessiva sovrapposizione delle fibre stesse. Si noti anche, ben evidenziato nella stessa figura, la notevole dispersione nei valori dei diametri e delle lunghezze delle fibre, caratteristica comune a tutti e due i materiali analizzati. In figura 2 è mostrato un esempio di misura del diametro e della lunghezza ed in figura 3 è riportato un dettaglio che evidenzia il fenomeno della rottura irregolare delle estremità delle fibre. La presenza di sezioni non ortogonali all'asse longitudinale delle fibre può porre dei problemi nella misura delle lunghezze ed è una caratteristica che si riscontra in tutti i campioni. Entrambi i processi di riduzione delle lunghezze producono tale fenomeno, che però risulta più accentuato nell'uso del metodo della pressione. Altro fenomeno ben evidenziato in figura 1 è la presenza di particolato, generato dal processo di riduzione delle lunghezze. Anche in questo caso, il metodo della pressione è quello che produce la maggiore quantità di particolato.

Nella tabella 1 sono riportati i valori dei principali parametri statistici descrittivi dei diametri e delle lunghezze misurate per i due campioni di lana di roccia in cui la riduzione delle fibre è stata ottenuta tramite bisturi, con tempi di triturazione pari rispettivamente a 20 minuti e 1 ora. Le misure re-

lative ai due campioni sono state acquisite al SEM da due operatori diversi.

E' stato anche preparato un campione impiegando come tempo di taglio con il bisturi 10 minuti, ma tale intervallo si è rivelato troppo breve per ridurre la lunghezza delle fibre in maniera sufficiente da permettere una corretta lettura al SEM.

La tabella 2 riporta i valori dei principali parametri statistici descrittivi dei diametri e delle lunghezze ottenuti per i due campioni di fibre ceramiche, ridotti in lunghezza sottoponendoli rispettivamente ad una forza di 1,2 t e ad una di 1,6 t. I dati

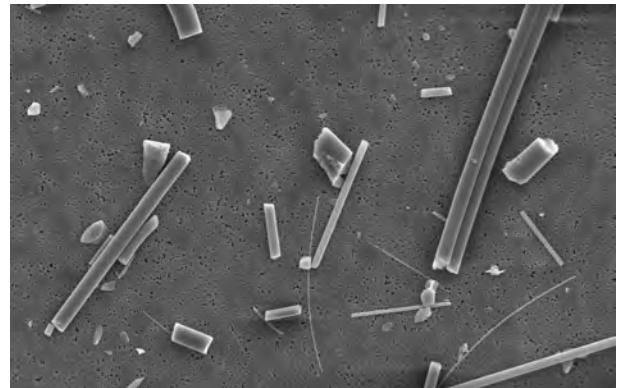
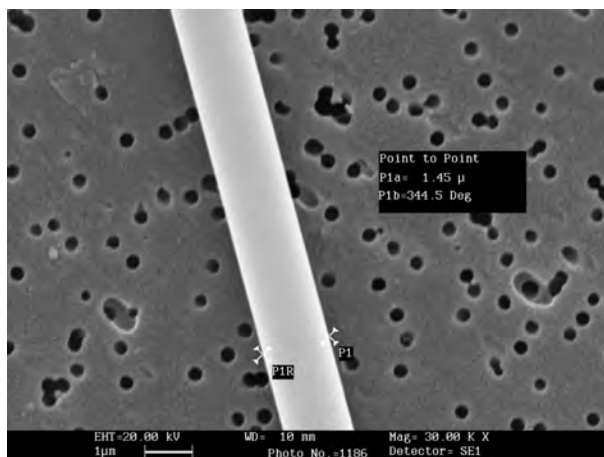
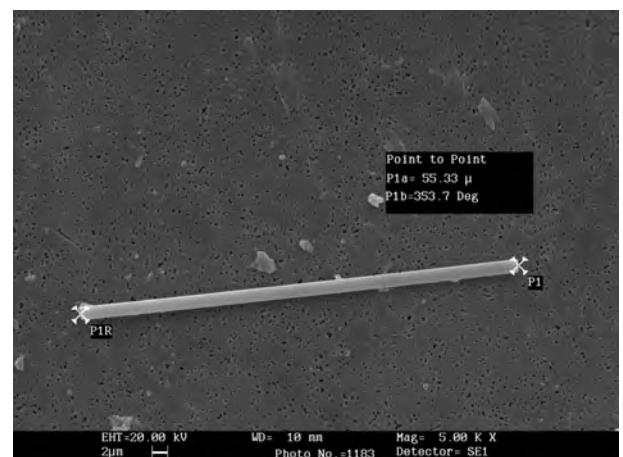


Figura 1 - Fibre ceramiche deposte su filtro di policarbonato per la misura dei diametri e delle lunghezze al SEM



a)



b)

Figura 2 - Esempio di misura del diametro (a) e della lunghezza (b) di una fibra al SEM

relativi ai due campioni sono stati acquisiti da due operatori diversi. Per avere una prima stima della possibile influenza dell'operatore sulla misurazione dei parametri dimensionali, uno dei due operatori ha effettuato le misurazioni su entrambi i campioni. Tali dati sono quelli relativi alle grandezze contraddistinte con un asterisco.

Alcuni dei principali parametri che caratterizzano le distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze sono riportati rispettivamente nella

tabella 3 per i campioni di lana di roccia e nella tabella 4 per i campioni delle fibre ceramiche. In tabella 5 infine sono riportati i parametri che caratterizzano i campioni, ottenuti come medie pesate sulla lunghezza.

Nelle figure 4 e 5 sono riportati i grafici Q-Q di probabilità normale delle distribuzioni dei diametri e delle lunghezze per i campioni di lana di roccia e di fibre ceramiche, mentre nelle figure 6 e 7 sono riportati gli analoghi grafici per le distribuzioni dei logaritmi.

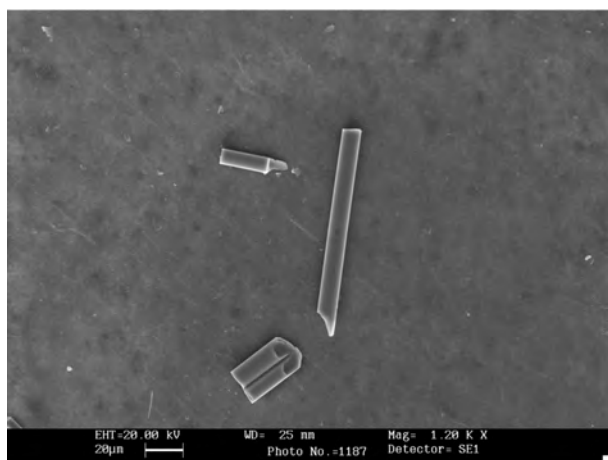


Figura 3 - Esempio di rottura irregolare delle estremità, mostrata per alcune fibre ceramiche e prodotta durante il processo di riduzione delle lunghezze

DISCUSSIONE

Nelle tabelle 1 e 2 sono stati riportati, tra i principali parametri statistici descrittivi dei diametri e delle lunghezze, oltre i valori aritmetici anche quelli geometrici, che come è noto sono le grandezze più appropriate per la descrizione di distribuzioni lognormali (16). Per lo stesso motivo è stata inclusa la mediana, che per tali distribuzioni coincide con la media geometrica.

Il processo di riduzione delle lunghezze non dovrebbe alterare i parametri relativi ai diametri. I valori dei diametri mostrano un modesto aumento, per entrambi i materiali, per tempi di taglio e forze applicate crescenti.

Tabella 1 - Parametri statistici descrittivi delle misure dei diametri (d) e delle lunghezze (l) per le fibre di lana di roccia, per due diversi tempi di taglio con il bisturi

	$t_{\text{taglio}}=20 \text{ min}$		$t_{\text{taglio}}=1 \text{ h}$	
	d	l	d	l
Media aritmetica (μm)	1,72	157,57	2,28	52,08
Deviazione standard (μm)	1,48	179,33	1,60	52,83
Coefficiente di variazione	0,86	1,14	0,70	1,01
Media geometrica (μm)	1,24	81,50	1,77	37,11
Deviazione standard geometrica (μm)	2,31	3,56	2,13	2,27
Mediana (μm)	1,26	90,94	1,98	37,23
Minimo (μm)	0,14	1,19	0,23	3,50
Massimo (μm)	10,56	1010,00	11,03	410,00
Asimmetria	1,95	2,03	1,47	3,40
Curtosi	5,56	4,88	3,63	15,83
Statistica D	0,169	0,192	0,099	0,188
Significatività	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fibre con $d < 3 \mu\text{m}$	83,3%		74,0%	

Tabella 2 - Parametri statistici descrittivi delle misure dei diametri (d) e delle lunghezze (l) per le fibre ceramiche, per due diversi valori della forza applicata. I dati relativi alle grandezze contraddistinte con l'asterisco sono stati acquisiti dal medesimo operatore

	F=1,2 t		F=1,6 t		F=1,6 t	
	d*	l*	d	l	d*	l*
Media aritmetica (μm)	3,05	49,88	3,27	44,50	3,06	42,92
Deviazione standard (μm)	2,05	59,60	1,94	38,27	2,10	40,61
Coefficiente di variazione	0,67	1,19	0,59	0,86	0,69	0,95
Media geometrica (μm)	2,40	34,37	2,75	34,50	2,39	32,12
Deviazione standard geometrica (μm)	2,08	2,21	1,84	1,97	2,09	2,08
Mediana (μm)	2,64	31,74	2,95	32,57	2,62	30,61
Minimo (μm)	0,31	5,71	0,50	7,13	0,28	4,72
Massimo (μm)	12,47	417,02	13,62	255,76	12,41	314,62
Asimmetria	1,34	3,74	1,34	2,49	1,33	3,09
Curtosi	2,61	16,96	3,06	7,62	2,36	12,81
Statistica D	0,097	0,240	0,102	0,216	0,101	0,179
Significatività	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fibre con $d < 3 \mu\text{m}$	57,3%		51,7%		57,7%	

Tabella 3 - Parametri delle distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze per i campioni di lana di roccia

	$t_{\text{taglio}}=20 \text{ min}$		$t_{\text{taglio}}=1 \text{ h}$	
	$\ln(d)$	$\ln(l)$	$\ln(d)$	$\ln(l)$
Asimmetria	-0,126	-0,385	-0,414	0,006
Curtosi	-0,415	-0,330	-0,347	0,292
Statistica D	0,043	0,049	0,065	0,029
Significatività	0,200	0,080	0,004	0,200

Tabella 4 - Parametri delle distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze per i campioni di fibre ceramiche

	F=1,2 t		F=1,6 t		F=1,6 t	
	$\ln(d^*)$	$\ln(l^*)$	$\ln(d)$	$\ln(l)$	$\ln(d^*)$	$\ln(l^*)$
Asimmetria	-0,509	0,651	-0,291	0,496	-0,432	0,359
Curtosi	-0,057	0,540	-0,292	0,012	-0,132	0,167
Statistica D	0,073	0,081	0,050	0,067	0,060	0,046
Significatività	0,001	<0,001	0,071	0,003	0,011	0,200

Tabella 5 - Parametri pesati sulla lunghezza che caratterizzano i campioni di lana di roccia e di fibre ceramiche

	Lana di roccia		Fibre ceramiche		
	$t_{\text{taglio}}=20 \text{ min}$	$t_{\text{taglio}}=1 \text{ h}$	F*=1,2 t	F=1,6 t	F*=1,6 t
$D_{LG} (\mu\text{m})$	1,59	2,17	2,23	2,71	2,34
$\sigma_{LG} (\mu\text{m})$	2,04	2,01	2,13	1,88	2,18
$D_{LG} - 2 \text{ ES} (\mu\text{m})$	1,47	2,01	2,05	2,52	2,14
$P_{3\mu\text{m}}$	79,5%	65,9%	64,1%	50,4%	56,2%

I dati a disposizione non permettono di stabilire la presenza o meno di un effetto sistematico nel processo di riduzione delle lunghezze che alteri il valore dei diametri, anche se i dati relativi al medesimo operatore riportati nella tabella 2 inducono a ritenere che le differenze siano dovute solo alle fluttuazioni statistiche strettamente correlate alla preparativa ed al metodo di misura. Tale ipotesi dovrà però essere confermata da successive indagini, con un numero di misurazioni maggiori e test statistici specifici.

Per quanto concerne le lunghezze i dati sono consistenti con i valori scelti per i parametri dei metodi di riduzione. Ad esempio si noti come aumentando di tre volte il tempo di taglio con il bisturi, i valori delle lunghezze si riducano di un analogo fattore. I valori scelti per le forze applicate alle

fibre ceramiche sono invece in un rapporto più contenuto e di conseguenza lo è anche la differenza tra i valori delle lunghezze. Per questo metodo di riduzione vi è una relazione di linearità tra la forza applicata ed il valore medio della lunghezza delle fibre, come riportato in letteratura (19, 20). I valori delle forze sono stati scelti in maniera da ottenere campioni con valori delle lunghezze paragonabili a quelli ottenuti per la lana di roccia. Si noti come con il metodo della pressione si ottengano, in un minuto, campioni con lunghezze paragonabili a quelle che si sarebbero ottenute con un tempo di triturazione con bisturi di 1 ora.

Altro dato che emerge dalle tabelle è la dispersione dei valori dei diametri e delle lunghezze per tutti i materiali, come risulta dal minimo, dal massimo e dal coefficiente di variazione, che per defi-

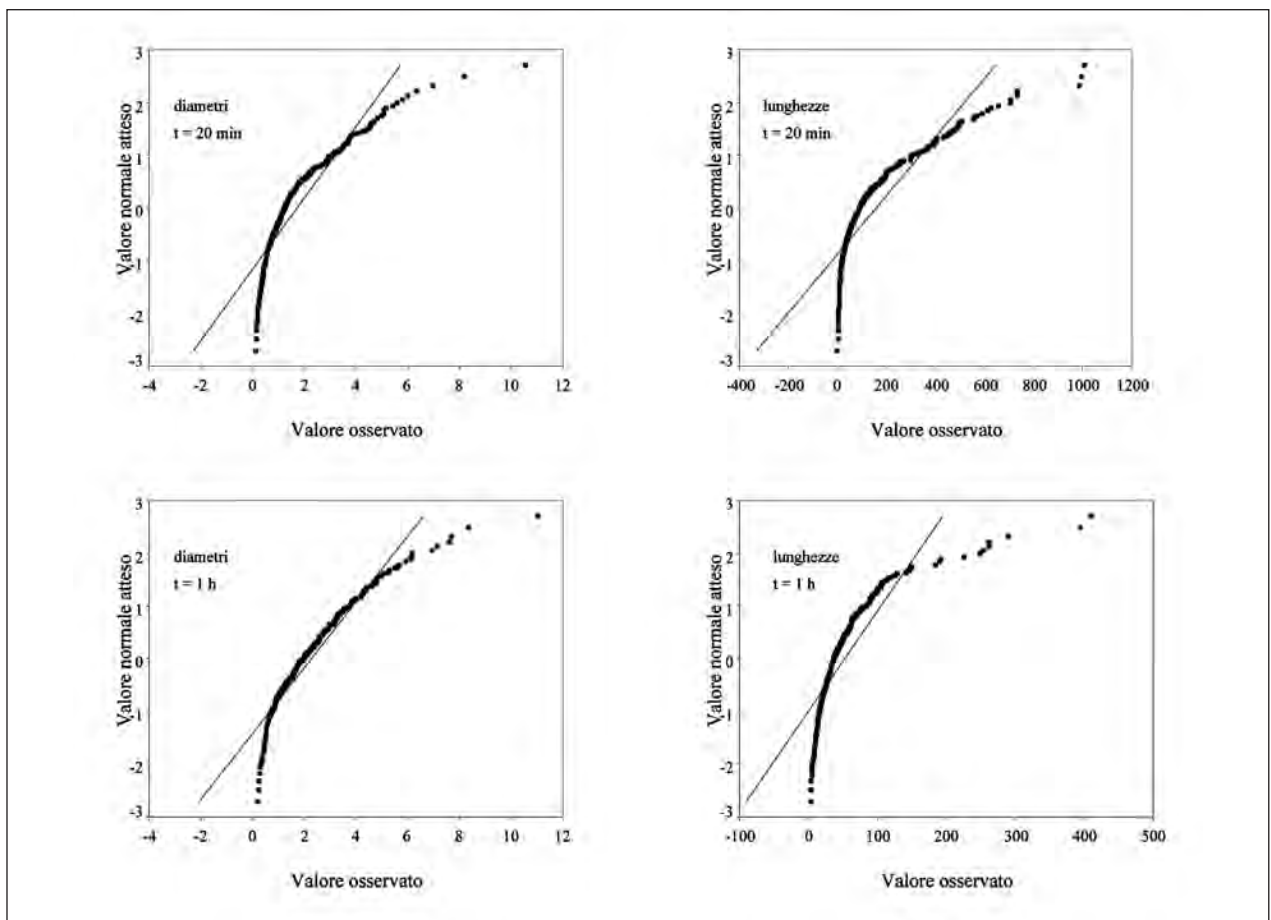


Figura 4 - Grafici Q-Q di probabilità normale per le distribuzioni dei diametri e delle lunghezze per i campioni di lana di roccia

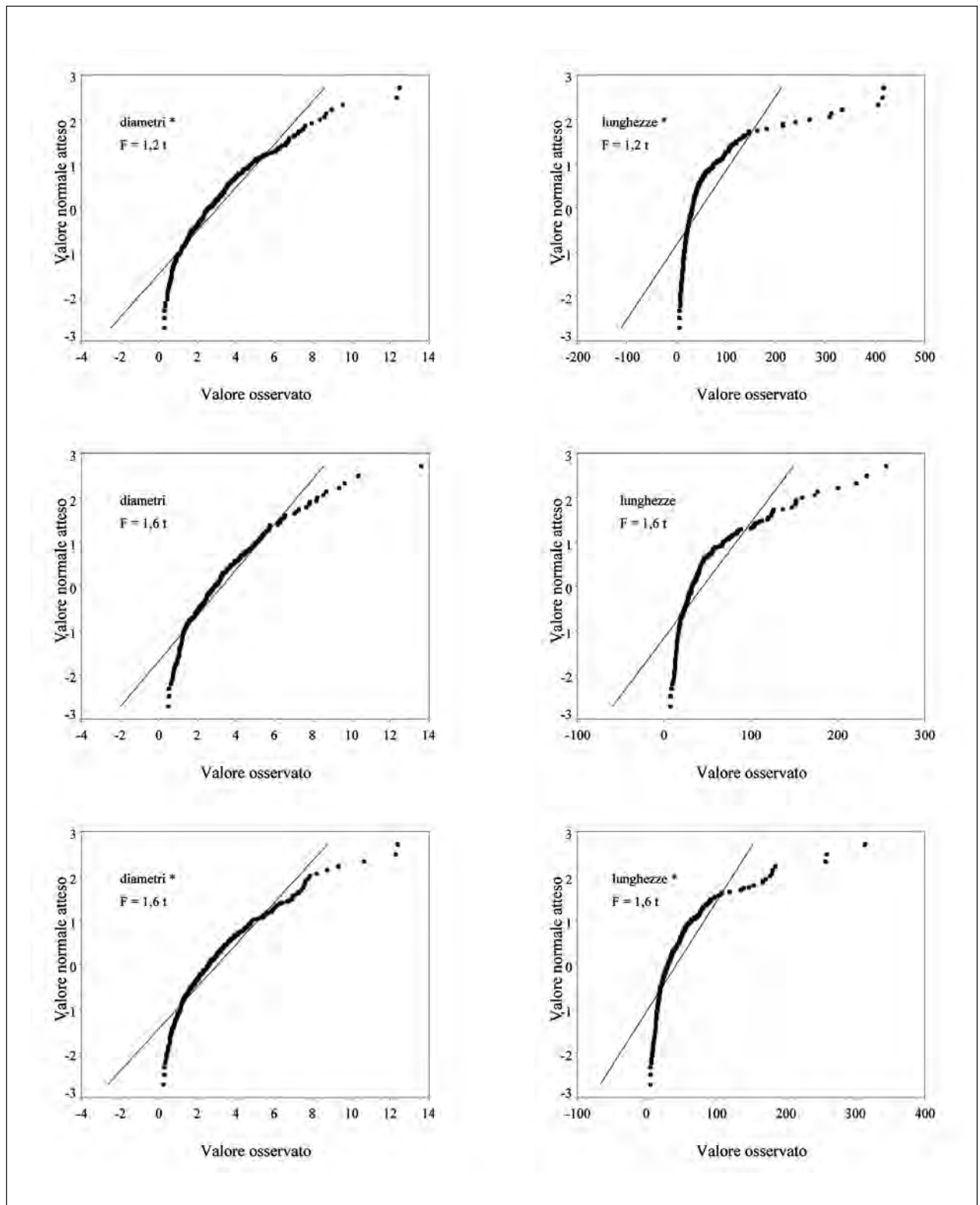


Figura 5 - Grafici Q-Q di probabilità normale per le distribuzioni dei diametri e delle lunghezze per i campioni di fibre ceramiche (i dati delle grandezze contrassegnate con l'asterisco sono stati acquisiti dal medesimo operatore)

nizione è il rapporto tra la deviazione standard e la media aritmetica. La dispersione tende a diminuire per tempi di taglio e forze maggiori.

La percentuale di fibre con diametro minore di $3\ \mu\text{m}$ è un dato rilevante per fornire informazioni sulla quantità di fibre respirabili che possono essere disperse nell'ambiente dal materiale in esame. Va ricordato che la distribuzione dei diametri delle fibre aerodisperse non è la stessa di quella del campione in massa che le ha generate, con un ovvio spostamento verso i valori inferiori (9, 24, 26). Le due distribuzioni sono però correlate e la percentuale di fibre con diametro inferiore a $3\ \mu\text{m}$ del campione in massa è un indice della potenziale pericolosità del materiale fibroso. Il valore della percentuale dovrebbe essere indipendente dal processo di riduzione delle lunghezze, come risulta dai dati

ottenuti sia per la lana di roccia sia per le fibre ceramiche.

E' noto che le distribuzioni dei parametri dimensionali delle fibre aerodisperse sono lognormali (13, 24). Per quanto riguarda invece le analoghe distribuzioni dimensionali dei campioni in massa tale certezza non è stata raggiunta (2).

La asimmetria e la curtosi, momenti centrali terzo e quarto della distribuzione dei dati, forniscono rispettivamente informazioni sulla simmetria della curva rispetto alla media e sulla forma delle code rispetto ai dati vicino alla media, inoltre permettono una prima valutazione di quanto la distribuzione dei dati sia prossima ad una gaussiana. Infatti tali due parametri sono definiti in maniera da valere zero per una distribuzione normale.

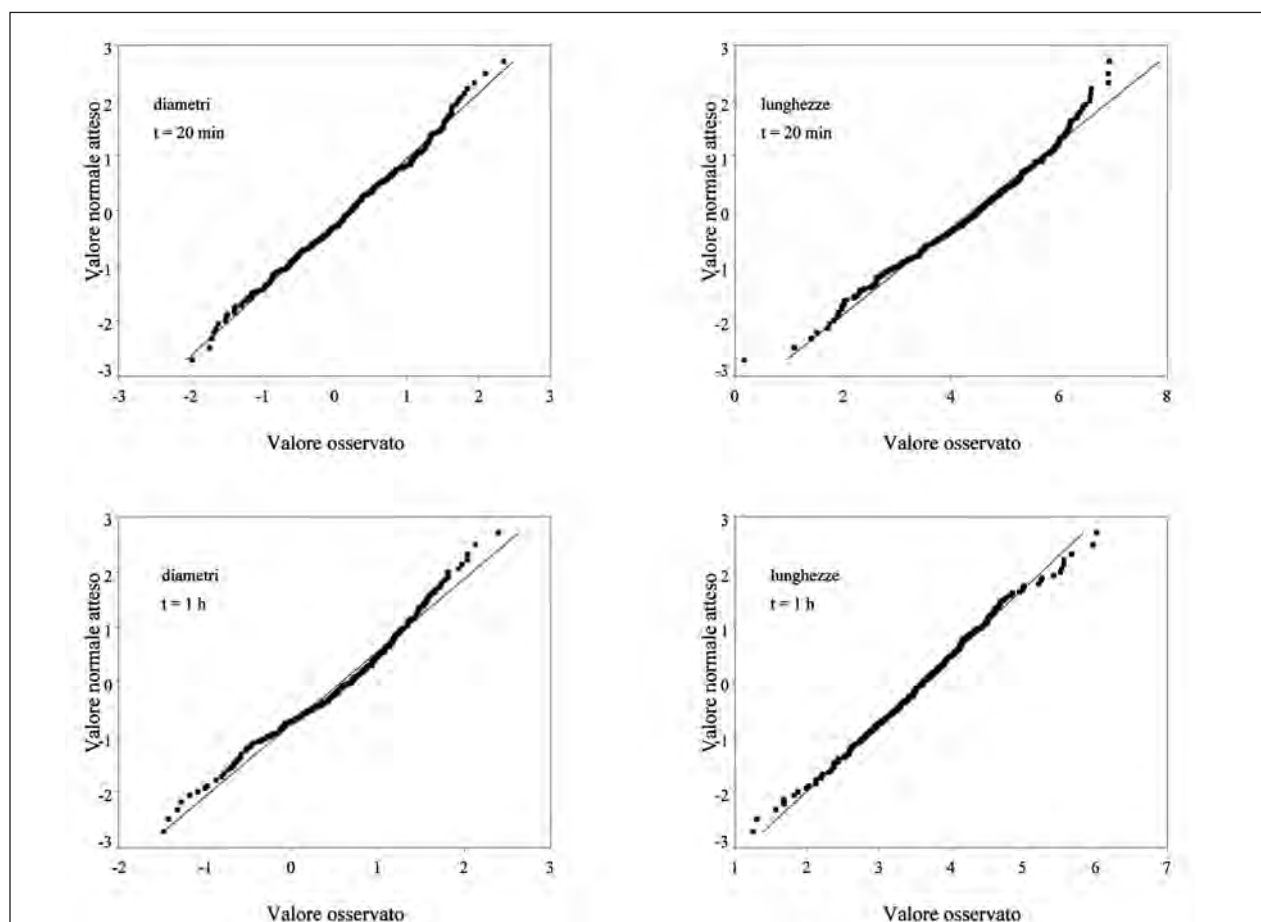


Figura 6 - Grafici Q-Q di probabilità normale per le distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze per i campioni di lana di roccia

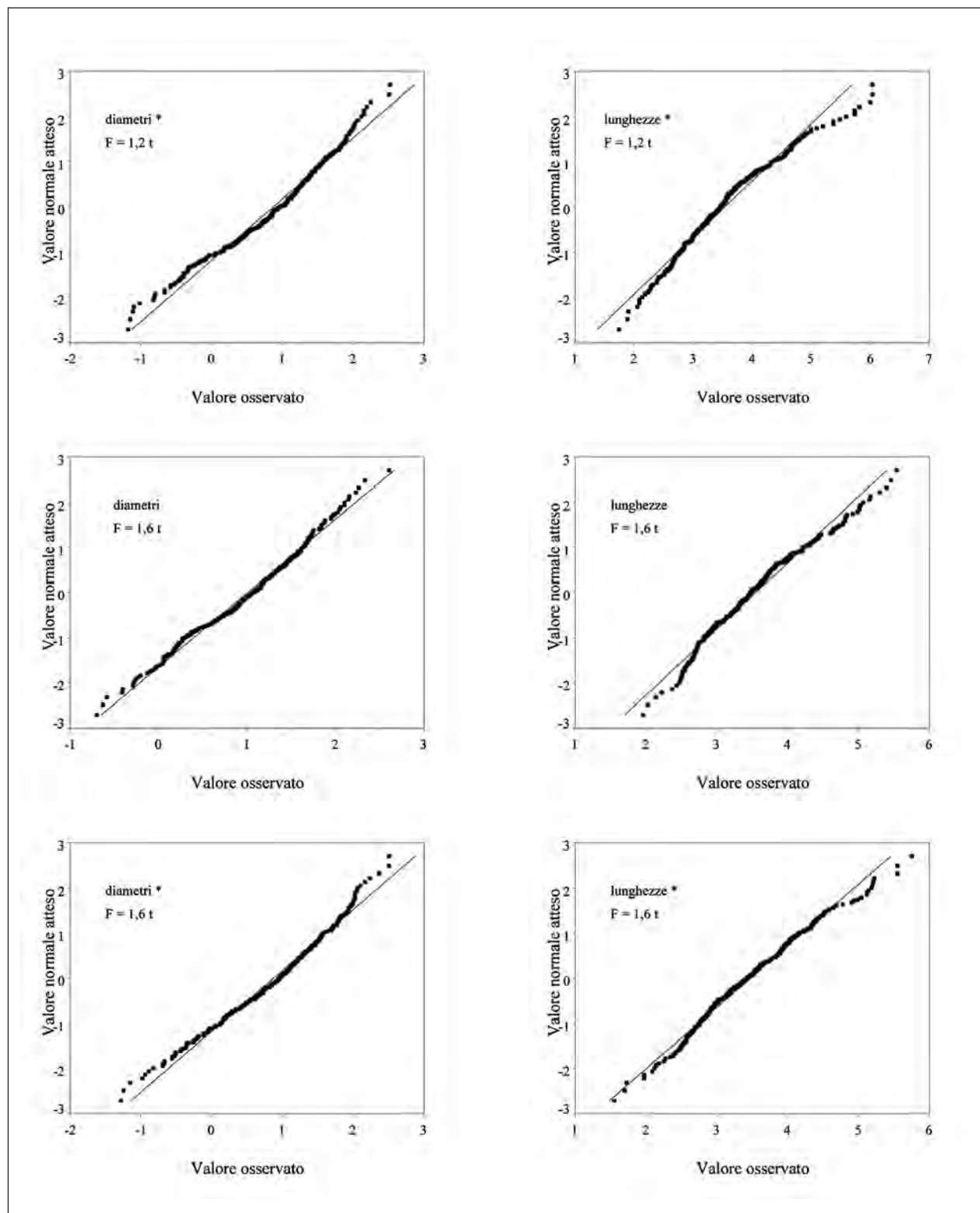


Figura 7 - Grafici Q-Q di probabilità normale per le distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze per i campioni delle fibre ceramiche (i dati delle grandezze contrassegnate con l'asterisco sono stati acquisiti dal medesimo operatore)

Il test di normalità misura quanto il campione di dati è distribuito secondo una funzione normale.

Per i campioni studiati, le lunghezze ed i diametri non possono essere descritti da distribuzioni normali, come testimoniano i valori delle asimmetrie, delle curtosi e soprattutto delle statistiche D e rispettive significatività fornite dai test di normalità di Kolmogorov-Smirnov riportati nelle tabelle 1 e 2. I grafici di normalità delle figure 4 e 5 visualizzano in maniera molto evidente lo scostamento delle distribuzioni dei diametri e delle lunghezze da un andamento gaussiano.

Per le distribuzioni dei logaritmi dei diametri e delle lunghezze, i parametri asimmetria, curtosi, statistiche D e significatività sono riportati nelle tabelle 3 e 4.

I dati indicano chiaramente una maggiore aderenza delle curve delle distribuzioni rispetto ad una normale. Solo in alcuni casi però l'andamento è perfettamente lognormale (significatività del 20%): diametri della lana di roccia con tempo di taglio di 20 min, lunghezze della lana di roccia con tempo di taglio di 1 h e lunghezze delle fibre ceramiche con forza applicata di 1,6 t. Non è possibile quindi individuare né una grandezza (diametro o lunghezza), né un materiale (lana di roccia o fibre ceramiche), né una tecnica di riduzione delle lunghezze (bisturi o pressa) per cui si abbia con certezza un andamento lognormale. Non è possibile riscontrare neppure una correlazione tra l'incremento dei parametri, rispettivamente tempo e forza, che aumentano la riduzione delle lunghezze ed una migliore distribuzione lognormale dei dati.

Dalle figure 6 e 7 risulta evidente un fenomeno descritto in letteratura, ovvero che sono le code delle distribuzioni a discostarsi in maniera significativa da un andamento lognormale. Poiché le code delle distribuzioni influiscono in maniera determinante sui valori dei parametri statistici, si dovrebbero impiegare estimatori robusti per evitare distorsioni nella valutazione dei dati (10), o più semplicemente eliminare i punti estremi nelle elaborazioni statistiche. Ciò sarà oggetto di successivi lavori.

Per quanto concerne i valori dei parametri pesati sulla lunghezza, riportati in tabella 5, i valori di

D_{LG} e σ_{LG} sono molto simili a quelli ottenuti senza eseguire il processo di pesatura sulla lunghezza, ovvero alle medie e deviazioni standard geometriche riportate nelle tabelle 1 e 2. Le differenze che si osservano tra i due valori, pesati sulla lunghezza e non pesati, sono analoghe a quelle che si rilevano su una medesima grandezza per due diversi tempi di taglio o forze applicate.

In merito alla tossicità delle fibre, il parametro $D_{LG} - 2 ES$ risulta sempre ben inferiore a $6 \mu m$ per entrambi i campioni di SVF. Come per tutti gli altri parametri, anche in questo caso il valore risulta costante, per ciascun materiale, nell'ambito delle naturali fluttuazioni statistiche.

Per la percentuale di fibre con diametro inferiore a $3 \mu m$ pesata rispetto alla lunghezza vale quanto già detto per D_{LG} e σ_{LG} , ovvero che i valori ottenuti, riportati in tabella 5, sono in ottimo accordo con le percentuali ottenute senza pesare sulla lunghezza, riportate nelle tabelle 1 e 2.

In tabella 2, i dati ottenuti da uno stesso operatore con due campioni preparati usando diverse forze applicate hanno dato valori estremamente ravvicinati per i diametri, con variazioni delle medie inferiori anche all'uno per cento. Le differenze riscontrate tra le misure eseguite da due operatori diversi sul medesimo campione (forza=1,6 t) sono risultate comunque contenute, sempre inferiori al 15%.

Poiché ogni serie di misure, effettuata con le modalità da noi seguite, è risultata abbastanza impegnativa per quanto riguarda le risorse strumentali ed umane, non è stata eseguita in tale fase una ripetizione delle misure da parte dello stesso operatore sul medesimo campione al fine di valutare la variabilità del metodo. I valori ottenuti da due operatori diversi sul medesimo campione forniscono però una sua prima valutazione, stimata per eccesso. Sarà oggetto dei prossimi studi stabilire quali siano le variabilità su misure eseguite da uno stesso operatore e su misure eseguite da operatori diversi.

Sia il metodo del taglio con bisturi che quello della pressione risultano efficaci nel ridurre le lunghezze del campione fibroso, ma il secondo metodo risulta preferibile per la semplicità e la rapidità di esecuzione. Scelto tale metodo, devono tuttavia essere eseguiti ulteriori studi per definire in manie-

ra più accurata la procedura da utilizzare nella preparazione del campione, anche se i risultati sin qui ottenuti sembrano già abbastanza soddisfacenti, e per valutare la riproducibilità del metodo.

In una procedura standard che preveda la misura simultanea del diametro e della lunghezza di una fibra dovrebbe essere stabilito come effettuare la lettura della lunghezza per le fibre con estremi molto irregolari (figura 3). Sul campione di fibre ceramiche (forza pari a 1,2 t) sono state misurate sia le lunghezze massime (misura eseguita tra i punti estremi della fibra, compresi i "becchi"), sia le lunghezze minime (considerando la sola parte cilindrica della fibra). Il confronto dei dati ha mostrato che sebbene la misura di alcune lunghezze venga alterata in maniera significativa, la differenza tra i risultati finali per i D_{LG} è risultata inferiore al 2%.

Questo fatto, insieme ai dati ottenuti e discussi in precedenza, ci permette di affermare che la lettura dei campioni al SEM non comporta eccessive difficoltà, mentre la fase più delicata è quella della preparazione del campione ed un problema rilevante deriva dalla presenza di valori molto dispersi nelle lunghezze. Quello che deve essere chiarito è se, con un controllo maggiore del processo di preparazione del campione, sia possibile ridurre tali dispersioni, oppure se tale problema può solo essere affrontato tramite particolari elaborazioni dei dati.

Nella bozza della Commissione Europea che individua una procedura operativa riguardante la valutazione del parametro $D_{LG} - 2 ES$, viene adottato un metodo di misurazione delle dimensioni delle fibre che richiede la misura dei soli diametri, eseguendo un processo di pesatura indiretto tramite una linea disegnata sul campo di osservazione: vengono misurati i diametri delle sole fibre che intersecano o toccano tale linea (18, 23). Va precisato che tale metodo, di cui già esistono in letteratura lavori eseguiti in microscopia ottica, fornisce solo una stima di D_{LG} e conseguentemente dei parametri ad esso correlati.

Allo stato attuale, in cui la normativa nazionale e comunitaria fa riferimento a valori dei diametri pesati sulla lunghezza, il metodo corretto, pur se impegnativo, è quello che prevede la lettura simultanea dei diametri e delle lunghezze. Vi sono però

diverse motivazioni che fanno ritenere ragionevole adottare un metodo basato sull'uso della linea, come quello indicato nella bozza della ECB. La prima, di ordine pratico, è che un metodo in cui sia necessario misurare solo i diametri, ad un ingrandimento fisso del microscopio elettronico, è molto più rapido e di facile applicazione. Inoltre, come visto dai dati qui riportati e da altre nostre precedenti indagini (1), i valori non pesati si discostano non di molto da quelli pesati. Infine il processo di riduzione delle lunghezze può facilmente generare fibre molto lunghe, che influiscono sui risultati, distorcendoli. Un processo di elaborazione dei dati in cui si adottano dei pesi più "leggeri" rispetto a quelli costituiti dalle lunghezze, potrebbe fornire un risultato non distorto.

L'eliminazione dei contributi dovuti alle fibre eccessivamente lunghe, la valutazione della riproducibilità del metodo e della variabilità *inter* e *intra* operatori e laboratori, l'assegnazione di un errore al parametro di cancerogenicità ed il confronto tra i risultati ottenuti con il calcolo esatto di D_{LG} e la sua stima tramite il metodo della linea sullo schermo sono tutti passaggi che devono essere affrontati per poter giungere ad una stesura completa di una procedura per la caratterizzazione delle SVF.

BIBLIOGRAFIA

1. CAMILUCCI L, CAMPOPIANO A, CASCIARDI S, e coll.: Esposizione a fibre minerali artificiali in edifici pubblici. *Med Lav* 2001; 92: 32-38
2. CHRISTENSEN VR, EASTES W, HAMILTON RD, STRUSS AW: Fiber diameter distributions in typical MMVF wool insulation products. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 232-238
3. CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SANITÀ N. 4 del 15/03/2000: Note esplicative del decreto ministeriale 1° settembre 1998, recante disposizioni relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose (fibre artificiali vetrose)
4. COMMISSIONE EUROPEA, DIRETTIVA DELLA COMMISSIONE EUROPEA 97/69/CE del 05/12/1997: Ventitreesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale U.E.* L343 del 13/12/1997

5. DALLAL GE, WILKINSON L: An analytic approximation to the distribution of Lilliefors's test statistic for normality. *The American Statistician* 1986; *40*: 294-296
6. DECRETO DEL MINISTRO DELL'INDUSTRIA 12/02/1997: Criteri per l'omologazione dei prodotti sostitutivi dell'amianto. *Gazzetta Ufficiale* n. 60 del 13/3/1997, Serie Generale
7. DECRETO DEL MINISTRO DELLA SANITÀ 01/09/1998: Disposizioni relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose in recepimento della Direttiva 97/69/CE, *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale, n. 271, del 19/11/1998
8. DECRETO DEL MINISTRO DELLA SANITÀ 02/02/1999: Rettifica al decreto ministeriale 1° settembre 1998, *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale, n. 75 del 31/3/1999
9. ESMEN NA, CORN M, HAMMAD YY, et al: Summary of measurements of employee to airborne dust and fiber in sixteen facilities producing man-made mineral fibers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979; *40*: 108-117
10. FOGEL P, HANTON DY, DE MERINGO A, MORSCHEIDT C: The reliability of the dimensional measurements of man-made vitreous fibers used for biopersistence assays: a statistical approach. *Aerosol Science and Technology* 1999; *30*: 571-581
11. HANTON DY, FURTAK H, GRIMM HG: Preparation and handling conditions of MMVF for *in vivo* experiments. *Aerosol Science Technology* 1998; *29*: 449-456
12. HODGSON AA: Industrial fibres: a technical and commercial review. *Ann Occup Hyg* 1993; *37*: 203-210
13. HOLST E, SCHNEIDER T: Fibre size characterization and size analysis using general and bivariate log-normal distributions. *J Aerosol Sci* 1985; *16*: 407-413
14. IARC: *Man-made mineral fibers and radon*. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Lyon: WHO, 1988: 39-171
15. IARC: *Man-made vitreous fibers*. Monographs on the Re-evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, 9 - 16 October 2001, vol. 81 (in preparazione)
16. JAMES H. VINCENT: *Aerosol Science for Industrial Hygienists*. Oxford (UK): Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, 1995
17. KENNEDY GL, KELLY DP: Introduction to fiber toxicology. In Warheit BD (ed): *Fiber toxicology*. San Diego: Academic Press, 1993: 15-42
18. KOENIG AR, HAMILTON RD, LASKOWSKI TE, et al: Fiber diameter measurement of bulk man-made vitreous fiber. *Analytica Chimica Acta* 1993; *280*: 289-298
19. KOHYAMA N: Length-reduction method for man-made mineral fibers for biological experiments. *Industrial Health* 1997; *35*: 126-134
20. KOHYAMA N, TANAKA I, TOMITA M, et al: Preparation and characteristics of standard reference samples of fibrous minerals for biological experiments. *Industrial Health* 1997; *35*: 415-432
21. LILLIEFORS HW: On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *American Statistical Association J* 1967; *62*: 399-402
22. MARCONI A, CHIARAMONTE C, CASTELLET Y BALARA G, CACCHIOLI E: Considerazioni statistiche relative allo sviluppo del metodo per la determinazione del diametro medio pesato sulla lunghezza di materiali costituiti da fibre vetrose artificiali. In Cottica D, Bartolucci GB, Peretti A, Grignani E, Nano G, Imbriani M (eds): *Atti del 18° Congresso Nazionale AIDII*. Pavia: Symposia, I Congressi della Fondazione Maugeri, 2000; *4*: 185-190
23. SCHNEIDER T, HOLST E: Man-made mineral fibre size distributions utilizing unbiased and fibre length biased counting methods and the bivariate lognormal distribution. *J Aerosol Sci* 1983; *14*: 139-146
24. SCHNEIDER T, HOLST E, SKOTTE J: Size distributions of airborne fibres generated from man-made mineral fibre products. *Ann Occup Hyg* 1983; *27*: 157-171
25. SHAPIRO SS, WILK MB, CHEN HJ: A comparative study of various tests of normality. *Journal of the American Statistical Association* 1968; *63*: 1343-1372
26. WILSON R, LANGER AM, NOLAN RP: A risk assessment for exposure to glass wool. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999; *30*: 96-109
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE: *Environmental Health, Reference Methods for Measuring Airborne Man-Made Mineral Fibers*. Copenhagen: WHO/EURO, 1985

Trasmissione di HIV, HBV o HCV da operatore sanitario infetto a paziente

V. PURO, PAOLA SCOGNAMIGLIO, G. IPPOLITO

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

KEY WORDS

Healthcare workers; occupational and hospital transmission; outbreak; look back investigation; hepatitis B virus; hepatitis C virus; human immunodeficiency virus

SUMMARY

«**HIV, HBV or HCV transmission from infected healthcare workers to patients**». **Background:** *The report of transmission of viruses, such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), from health care workers (HCWs) to patient has alarmed public opinion with potential repercussions on health organisation.* **Objectives:** *To review available information on cases of transmission of HIV, HBV and HCV from HCW to patient reported worldwide.* **Methods:** *A literature review was conducted with a Medline search of English language full papers, using the following key terms: HIV, HBV, HCV; healthcare workers, occupational and hospital transmission, outbreak, look back investigation. The Medline search was supplemented by a manual search using reference lists of published studies and proceedings of meetings, including some personal communications already reported in a previous review.* **Results:** *Since 1972, 50 outbreaks have been reported in which 48 HBV infected HCWs (39 surgeons) transmitted the infection to approximately 500 persons. To date, 3 cases of transmission of HIV and 8 confirmed cases of transmission of HCV (to a total of 18 patients) from infected health-care workers to patients have been reported. The factors influencing the transmissibility of infection include: type of procedures performed, surgical techniques used, compliance with infection control precautions, the clinical status and viral burden of the infected HCW and susceptibility of the patient to infection. The risk of transmission of HIV, HBV and HCV from HCWs to patients is associated primarily with certain types of surgical specialties (obstetrics and gynaecology, orthopaedics, cardiothoracic surgery) and surgical procedures that can expose the patient to the blood of the HCW: exposure-prone procedures. Since the early 90's industrialized countries have issued recommendations for preventing transmission of blood-borne pathogens to patients during "exposure prone" invasive procedures. With regard to HBV there is common consent to restricting or excluding HCWs tested HbeAg positive or HBV DNA-positive from performing exposure-prone procedures, while there are still some discrepancies in the different countries for dealing with HCV-infected personnel and in some cases also for those with HIV infection.* **Conclusions:** *Efforts to prevent surgeon-to-patient transmission of blood-borne infections should focus not only on ascertaining the infection status of the HCW but principally on eliminating the cause of blood-borne exposures, for example by the use of blunt suture needles, improved instruments, reinforced gloves, changes in surgical technique and the use of less invasive alternative procedures. These measures should be implemented in order to minimize the risk of blood exposure and consequently of virus transmission both to and from HCW to patients.*

Pervenuto il 17.1.2003 - Accettato il 13.6.2003

Corrispondenza: Vincenzo Puro, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, IRCCS Lazzaro Spallanzani, Dipartimento di epidemiologia, Via Portuense 292, 00149 Roma - Tel. 06 55170902 - Fax 06 5582825 - E-mail puro@inmi.it

RIASSUNTO

La segnalazione di casi di trasmissione di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV) e C (HCV) da operatore sanitario infetto a paziente rappresenta un problema di sanità pubblica con possibili rilevanti ripercussioni sull'organizzazione sanitaria. È stata condotta una revisione dei casi, di trasmissione di HIV, HBV e HCV da operatore sanitario a paziente segnalati nella letteratura di lingua inglese al fine di definire le dimensioni del problema e di individuare eventuali fattori correlati alla trasmissione. La ricerca bibliografica dei principali articoli pubblicati in esteso in lingua inglese è stata condotta utilizzando la banca-dati elettronica MEDLINE, usando le seguenti parole chiave: HIV, HBV, HCV; healthcare workers, occupational and nosocomial transmission, outbreak, look back investigation. La ricerca è stata integrata analizzando le referenze citate nella bibliografia degli studi identificati, comprese eventuali comunicazioni personali o relazioni presentate a congressi. Dal 1972 sono stati riportati 50 casi di trasmissione di HBV da parte di 48 operatori sanitari infetti (39 chirurghi) che hanno trasmesso l'infezione a circa 500 pazienti. Ad oggi sono stati segnalati tre casi di trasmissione di HIV (8 pazienti infettati) e otto casi di HCV (18 pazienti infettati). L'analisi dei casi ha mostrato che il rischio di trasmissione di HIV, HBV e HCV da operatore sanitario a paziente è soprattutto associato con alcuni tipi di procedure chirurgiche (cardiochirurgia; chirurgia ginecologica/ostetrica, ortopedica) durante le quali il paziente può essere esposto al sangue dell'operatore (procedure cosiddette exposure-prone). I fattori che influenzano la trasmissibilità dell'infezione includono: la procedura eseguita, le tecniche chirurgiche, le misure di controllo delle infezioni adottate, lo stato clinico e il livello viremico di infezione dell'operatore sanitario, nonché la suscettibilità del paziente. Per tale motivo, sin dai primi anni novanta nei paesi industrializzati sono state formulate specifiche raccomandazioni per la prevenzione della trasmissione ai pazienti di virus a trasmissione ematica durante le procedure invasive a rischio di esposizione. Per quanto riguarda l'infezione da HBV c'è un comune accordo nell'escludere l'operatore sanitario positivo per HBeAg o HBV DNA dall'esecuzione delle procedure a rischio di esposizione, mentre sussistono ancora delle discrepanze nei diversi paesi nella gestione dell'operatore sanitario infetto da HCV e, in misura minore, da HIV. Gli interventi per prevenire la trasmissione di virus a trasmissione ematica da operatore sanitario a paziente non devono focalizzarsi solo sull'accertamento dell'infezione nell'operatore ma soprattutto nell'eliminare la causa dell'esposizione al sangue, per esempio promuovendo l'adozione di aghi da sutura a punta smussa, strumenti chirurgici innovativi, guanti rinforzati, tecniche chirurgiche modificate e il ricorso a procedure alternative meno invasive. Queste misure di controllo dovrebbero essere implementate al fine di minimizzare il rischio di esposizione e quindi di trasmissione dei virus sia per gli operatori sia per i pazienti.

INTRODUZIONE

La segnalazione di casi di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV) e C (HCV) da operatore sanitario infetto a paziente rappresenta un problema di sanità pubblica con possibili rilevanti ripercussioni sull'organizzazione sanitaria.

La possibilità di trasmissione da operatore infetto a paziente era stata documentata per l'HBV già alla fine degli anni '70, quando si sono resi disponibili gli esami diagnostici di laboratorio; la sensibilità a questo problema è andata però in qualche modo diminuendo con l'avvento della vaccinazione anti-HBV per il personale sanitario. Dieci anni do-

po, alla fine degli anni '80, a partire dalla segnalazione dei primi casi di trasmissione occupazionale e nosocomiale dell'infezione, è invece divampato l'allarme relativo alla possibilità di acquisire l'infezione da HIV, cui ha fatto seguito, negli anni '90, quello emergente rappresentato dal virus dell'epatite C.

Tale problematica appare in realtà ancora viva all'inizio del nuovo millennio in considerazione delle numerose domande che ancora non hanno trovato una risposta esauriente e della aumentata attenzione alla sicurezza degli ambienti di vita e di lavoro, incluse le strutture sanitarie, che permea la attuale società.

Nel presente documento viene illustrato il risultato di una revisione dei dati pubblicati in lettera-

tura relativamente alla trasmissione di HIV, HBV e HIV da operatore sanitario infetto a paziente condotta al fine di definire le dimensioni del problema e di individuare eventuali fattori correlati alla trasmissione.

METODI

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando la banca-dati elettronica MEDLINE per il reperimento dei principali articoli pubblicati in esteso in lingua inglese, usando, combinandole tra loro, le seguenti parole chiave: HIV, HBV, HCV; *healthcare workers, occupational and nosocomial transmission, outbreak, look back investigation*. La ricerca è stata integrata analizzando le referenze citate nella bibliografia degli studi identificati, comprese eventuali comunicazioni personali o relazioni presentate a congressi. Sono state inoltre incluse nella revisione le informazioni derivanti dalle raccomandazioni emanate sul tema a partire dagli anni '90 in diversi paesi (1, 6, 12, 18, 24, 39, 45, 47, 51, 69, 72, 79, 80). Infine, gli esperti di 9 paesi (Gran Bretagna, Francia, Spagna, Germania, Portogallo, Danimarca, Svizzera, Croazia ed Italia) partecipanti al Progetto della Comunità Europea sulla "Standardizzazione delle gestione delle esposizioni occupazionali a rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario" sono stati consultati in occasione di una conferenza di consenso.

RISULTATI

Descrizione dei casi

HIV

Ad oggi sono state riportate in letteratura tre segnalazioni di trasmissione di HIV da operatore a paziente (tabella 1). In tutti i casi il virus isolato dagli operatori infetti risultava all'analisi filogenetica pressoché identico a quello acquisito dai pazienti.

Il primo caso, verificatosi in Florida in ambito odontoiatrico da un dentista infetto a 6 pazienti, è

divenuto famoso come il "caso Kimberly" dal nome della giovane donna che come "caso indice" ha permesso l'identificazione del cluster epidemico (15). In realtà nonostante le approfondite indagini effettuate non si è riusciti ad identificare una modalità certa di trasmissione dell'infezione ed ha acquisito sempre più peso la tremenda ipotesi di un'azione deliberata da parte del dentista affetto da AIDS.

Il secondo caso riguarda un chirurgo ortopedico francese che ha trasmesso l'infezione da HIV nel 1992 ad una donna sottoposta ad intervento di artroprotesi totale del ginocchio con innesto osseo (4, 44). L'indagine epidemiologica ha rilevato che nonostante la piena osservanza delle misure di controllo delle infezioni, durante gli interventi eseguiti dal chirurgo si verificava frequentemente il contatto tra il suo sangue e i pazienti operati.

Nel terzo caso osservato in Francia, in cui l'infezione è avvenuta da un'infermiera di reparto chirurgico ad un paziente, le indagini epidemiologiche non sono riuscite ad identificare una modalità di trasmissione certa (27).

HBV

La revisione della letteratura ha evidenziato che dall'introduzione dei test sierologici per HBV all'inizio degli anni '70 ad oggi sono stati segnalati 50 episodi epidemici di infezione da HBV trasmessa da 48 operatori sanitari (39 chirurghi e 9 non-chirurghi) a oltre 500 pazienti (tabella 1) (2, 3, 7, 11, 17, 19, 23, 25, 26, 28-32, 34-37, 41-43, 48, 50, 52-57, 62, 64, 70, 71, 73, 76, 82-84).

Le segnalazioni hanno evidenziato che il rischio di trasmissione da operatore a paziente è associato soprattutto con procedure di chirurgia ginecologica (7, 19, 35, 37, 42, 53, 56, 84) implicata nel 20% dei cluster segnalati in relazione a interventi chirurgici. In particolare dei 10 casi segnalati in letteratura di chirurghi che hanno trasmesso l'infezione da HBV a 62 donne, circa il 70% è avvenuto durante procedure ginecologiche (isterectomia, ovariectomia, e chirurgia maggiore) e il 30% durante procedure ostetriche (parto cesareo o parto con applicazione del forcipe).

Altre importanti specialità chirurgiche sono rappresentate dalla chirurgia addominale (35, 37, 50,

52, 56, 73), ortopedica (41, 42, 76) e cardiotoracica (17, 31, 32, 35, 36, 48, 54-57, 59).

In altri casi la trasmissione di HBV da chirurgo a paziente si è verificata anche quando l'intervento chirurgico non era tra quelli ad alto rischio di esposizione, come nel caso di tre pazienti infettati durante intervento per ernia inguinale (50, 52) e tre pazienti durante intervento di colecistectomia (37, 73).

Analizzando i casi verificatisi dopo il 1984, anno in cui il vaccino per l'epatite B era già largamente disponibile, il 50% degli operatori coinvolti risultava aver eseguito un ciclo vaccinale (completo o incompleto), ma erano probabilmente già infetti al momento della vaccinazione e risultando HBsAb negativi sono stati falsamente considerati *non-responders* senza procedere all'accertamento della presenza di HBsAg (11, 19, 32, 34-37, 41-42, 48, 50, 52, 57, 70, 73, 76, 84).

Tutti gli operatori sanitari coinvolti nei 50 episodi epidemici segnalati erano HBsAg positivi e HBeAg positivi, fatta eccezione per 6 chirurghi risultati HBeAg negativi, cinque dei quali anti-HBe positivi. Tali casi di trasmissione di HBV da parte di operatori HBeAg negativi, a 9 pazienti sono stati segnalati negli ultimi anni e sono tutti relativi a chirurghi (2 ginecologi, 1 ortopedico, 1 urologo, 1 chirurgo generale e 1 cardiocirurgo) portatori della variante *e-minus*, con sostituzione nucleotidica della regione pre-core (37, 48, 76). In 3 di questi chirurghi la ricerca di HBV-DNA con test classici di ibridazione ha dato esito negativo; tuttavia quando è stata eseguita la ricerca con PCR sono stati rilevati livelli di viremia da 250.000 cp/ml a 5,5 milioni copie/ml (37).

In 20 dei 34 casi per i quali tale informazione è disponibile, l'operatore sanitario coinvolto ha interrotto per sempre l'attività invasiva (11, 32, 35-37, 41, 43, 48, 50, 62, 70) mentre 14 hanno continuato a svolgere la professione. Di questi ultimi, in base alle informazioni disponibili, 3 sono diventati negativi per HBsAg (7, 35, 64), 3 per HBeAg (35, 76) e 6 sono stati autorizzati a continuare l'attività assicurando l'osservanza delle misure di precauzione e, in alcuni casi, informando il paziente del loro stato per ottenerne il consenso informato (2, 7, 17, 25, 30, 42).

La maggior parte delle segnalazioni riguarda casi di trasmissione da operatore sanitario a paziente avvenuti prima dell'introduzione nella pratica clinica delle Precauzioni Universali ed infatti in molti episodi l'indagine epidemiologica ha attribuito la trasmissione dell'infezione all'inosservanza delle stesse, per esempio il mancato uso di guanti, in presenza o meno di lesioni cutanee delle mani.

Tuttavia ci sono segnalazioni di casi occorsi anche alla fine degli anni novanta; in questi casi non sempre è stato possibile identificare la modalità di trasmissione in causa.

In alcuni casi, l'operatore, nonostante avesse modificato la sua tecnica di lavoro (incluso l'uso di doppi guanti e altri interventi di controllo delle infezioni) una volta venuto a conoscenza del suo stato di infezione, aveva continuato a trasmettere l'infezione ai suoi pazienti.

HCV

Ad oggi sono stati riportati in letteratura 8 episodi epidemici accertati in cui l'indagine epidemiologica, supportata dall'analisi di sequenza ed in alcuni casi dall'analisi filogenetica, ha dimostrato la trasmissione dell'infezione da HCV da operatore sanitario a paziente (tabella 1) (5, 8-10, 16, 21, 22, 60, 61, 65, 67, 68).

Gli episodi epidemici accertati hanno visto coinvolti 3 cardiocirurghi (21, 22, 60, 61), 2 ginecologi (5, 9, 10, 68), 1 chirurgo ortopedico (67) e 2 anestesisti (16, 65), che hanno trasmesso l'infezione da HCV a 18 pazienti.

In due di questi episodi epidemici che coinvolgono 7 pazienti operati da un chirurgo ginecologo in Gran Bretagna (5, 9, 10) e 4 da un cardiocirurgo in USA (60, 61) l'indagine, che comprovi l'avvenuta trasmissione è tuttora in corso.

Le procedure nel corso delle quali si è verificata la trasmissione dell'infezione sono rappresentate da interventi di sostituzione valvolare (6 casi), by-pass coronarico (1 caso), isterectomia (1 caso), parto cesareo (1 caso) e artroplastica totale del ginocchio (1 caso).

Nei rimanenti casi non è stato segnalata l'occasione di contagio.

Tabella 1 - Casi di trasmissione dell'infezione da HIV, HBV e HCV da operatore infetto a paziente segnalati in letteratura

	HIV	HBV	HCV
Paese			
UK	-	25	2
USA	1	16	2
Canada	-	2	-
Francia	2	-	-
Olanda	-	3	-
Svizzera	-	1	-
Norvegia	-	1	-
Spagna			1
Germania			3
Periodo			
<1980		18	
1981-83		4	
1984-87		7	
1988-91	1	5	
1992-95	1	10	2
1996-2000	1	4	5
2002			1
Qualifica			
chirurgo	1	35	6
anestesista	-	-	2
odontoiatra	1	4	-
medico	-	2	-
infermiere	1	1	-
terapista inalazione	-	1	-
tecnico pompa perfusione	-	2	-
agopunturista	-	1	-
tecnico EEG	-	1	-
non specificato	-	1	-
Totale	3	48	8
Reparto*			
cardiochirurgia	-	9	3
ostetricia/ginecologia	-	8	2
chirurgia generale	-	9	-
chirurgia cavo orale	-	5	-
ortopedia	1	2	1
ch. generale/cardiotoracica e ginecologica	-	1	-
chir. ginecologica, ortopedia	-	1	-
Pazienti infettati	8	~500	18+11*
Procedura implicata			
cardiochirurgia	-	- bypass coronarico (28) - sostituzione valvolare (10) - chirurgia bypass (9) - chirurgia cuore aperto (8) - trapianto di cuore (4) - riparazione difetti congeniti (4) - timectomia (1) - biopsia polmonare a cielo aperto (1) - pneumonectomia (1) - non specificato (12)	- bypass coronarico (1) - sostituzione valvolare (6)

(continua tabella 1)

Tabella 1 - segue

	HIV	HBV	HCV
ostetricia/ginecologia	-	- isterectomia (28) - chirurgia maggiore (9) - ovariectomia (2) - riduzioni prolasso uterino (2) - parto cesareo (18) - parto con forcipe (2) - non specificato (1)	isterectomia (1) parto cesareo (1)
chirurgia generale	-	- colecistectomia (3) - riparazione ernia inguinale (3)	-
ortopedia	- protesi d'anca con trapianto osseo	- artroplastica totale ginocchio (4) - emiartroplastica anca (1) - fissazione ossea (1)	- artroplastica totale ginocchio (1)

*: indagine in corso; † solo per i chirurghi

Stima del rischio di trasmissione da operatore a paziente

Il rischio di trasmissione di HIV, HBV e HCV da operatore a paziente è stato stimato attraverso l'osservazione di coorti di pazienti operati da chirurghi infetti oppure attraverso modelli matematici (3, 66).

La maggior parte delle indagini epidemiologiche condotte sui pazienti operati da chirurghi infetti sono state condotte dopo l'identificazione di un caso indice (*look back investigations*). Tali indagini, estremamente dispendiose in termini di risorse umane ed economiche, sono gravate da un alto tasso di persi all'osservazione e pertanto spesso scarsamente attendibili.

Purtroppo il limite delle indagini epidemiologiche nel calcolare il reale tasso di trasmissione è costituito dal fatto che gli studi non hanno usato una comune definizione di esposizione e senza un generale accordo di quali procedure siano a rischio di esposizione, ogni gruppo che ha condotto l'indagine epidemiologica ha seguito un criterio arbitrario, escludendo talora dall'indagine alcuni interventi ritenuti non a rischio.

I dati disponibili dalle numerose epidemie di HBV osservate permettono di stimare il rischio di trasmissione di HBV da operatore infetto a paziente compreso tra lo 0,6% e il 13%, fino al 20% per alcune procedure. Per l'HCV sono disponibili solo i dati relativi alle epidemie accertate con una stima

del rischio compreso lo 0,024% e il 2,25%. Per HIV non è determinabile una stima del rischio di questo tipo in quanto è disponibile solo il tasso di attacco (pazienti infettati/pazienti esposti e testati) pari a 0,001 (1/983) misurato nel caso di trasmissione dal chirurgo ortopedico ad un paziente descritto da Lot et al (44).

Le difficoltà di definire attraverso studi di coorte il rischio di trasmissione da operatore a paziente, hanno indotto a sviluppare modelli matematici di stima basati sui seguenti parametri (3):

1. la probabilità che il chirurgo riporti un'esposizione percutanea nel corso di una procedura;
2. la probabilità che il paziente sia esposto al sangue dell'operatore dopo l'incidente (ri-contatto);
3. la probabilità di trasmissione dei virus per singolo incidente (efficacia di trasmissione).

Le probabilità 1 e 2 sono state calcolate usando i dati di uno studio prospettico condotto negli USA dai *Centers for Disease Control* (CDC) nel 1992 osservando un totale di 1382 interventi di 5 specialità chirurgiche (78).

Per la probabilità 3 è stato utilizzato il tasso di trasmissione occupazionale negli operatori sanitari in caso di esposizione percutanea (38).

In considerazione del fatto che gli aghi solidi che attraversano un guanto, a confronto di quelli cavi che feriscono direttamente la cute, potrebbero trasferire una minore quantità di sangue, tale valore è stato anche ridotto di dieci volte.

Moltiplicando le tre probabilità, basate in parte su assunzioni non supportate da chiare evidenze, il rischio sarebbe compreso tra 0,024% e 0,24% per HBV e tra 0,00024 e 0,0024 per HIV. Applicando la stessa metodologia all'HCV il rischio sarebbe compreso tra 0,00036 a 0,0036% basandosi su un tasso di trasmissione per singolo incidente occupazionale dello 0,5% (stima dei dati cumulativi derivanti dagli studi pubblicati) (40) e tra 0,0144 a 0,144% se si considera un tasso di trasmissione per singolo incidente occupazionale dell'1,8%, secondo la stima dei CDC (14).

Tali calcoli non tengono però conto del fatto che la probabilità di trasmissione può essere fortemente influenzata da altre variabili quali ad esempio la contagiosità dell'operatore, la gravità della ferita che precede il ri-contatto, la prolungata o ripetuta esposizione del paziente al sangue dell'operatore o ad uno strumento da questo contaminato, la diversa permeabilità delle mucose viscerali rispetto alla cute, ecc. Tra i fattori che sembrano influenzare maggiormente la trasmissibilità sono compresi il tipo di procedure eseguite, le tecniche chirurgiche, le misure di controllo di infezione adottate, lo stato sierologico e virologico (viremia) dell'operatore infetto nonché la suscettibilità del paziente all'infezione.

Le procedure a rischio per il paziente

Dalla revisione dei casi effettuata si evince che le procedure che determinano un rischio di esposizione per il paziente sono quelle in cui le mani di un operatore, anche se indossa i guanti, possono venire a contatto con strumenti taglienti, la punta di un ago oppure con tessuti taglienti, quali le spicole ossee o dentarie, all'interno di una cavità corporea aperta, una ferita o uno spazio anatomico confinato dove le mani o le dita possono non essere completamente visibili in ogni momento (12).

Un esempio di tali procedure è rappresentato in ostetricia-ginecologia dall'isterectomia e dal parto cesareo che implicano la palpazione alla cieca di aghi. In chirurgia cardiotoracica sono a rischio soprattutto gli interventi che prevedono la sternotomia e quindi la sutura della stessa.

Infatti tale procedura prevede l'impiego di fili metallici di sutura che durante la forte tensione

esercitata dall'operatore possono procurare lesioni da pressione dei guanti e quindi della cute delle dita che spesso passano inosservate da parte dell'operatore e dagli altri partecipanti l'intervento (32).

In tabella 2 sono riportati alcuni esempi di procedure a rischio per il paziente.

Anche se il rischio di trasmissione sembra correlare con la difficoltà di esecuzione dell'intervento o della procedura anche operazioni di minore impegno sono risultate implicate in alcuni casi. In particolare in un cluster di HBV osservato in Olanda e recentemente pubblicato, il 29% dei casi di trasmissione è avvenuto in occasione di procedure "a basso rischio" quali il posizionamento di un catetere in succlavia, la colecistectomia laparoscopica, lo *stripping* di vene varicose (73).

Tali interventi chirurgici potrebbero essere ritenuti non a rischio di esposizione perché solitamente non pongono difficoltà di esecuzione e sono eseguiti abitualmente in elezione, piuttosto che in urgenza/emergenza.

Raccomandazioni emanate da Autorità Sanitarie

Dai primi anni 90 in diversi paesi industrializzati (USA, Canada, Gran Bretagna) sono state formulate specifiche raccomandazioni per la prevenzione di trasmissione di patogeni a trasmissione ematica ai pazienti e per la gestione degli operatori sanitari affetti da infezione da HIV, HBV e HCV (1, 6, 12, 18, 24, 39, 45, 47, 51, 69, 72, 79, 80).

La *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) ha affrontato questo tema in un *Position Paper*, pubblicato nel maggio 1997, raccomandando che "a meno che un operatore non sia stato implicato in un caso di trasmissione ad un suo paziente, l'infezione da HIV o da HCV di per sé non costituiscono una base per limitare lo svolgimento di nessuna attività assistenziale, comprese le procedure invasive" (72).

Di rilievo è l'indicazione contenuta nelle linee guida britanniche del 2000 per le quali è stato individuato in 10^3 copie/ml di HBV DNA plasmatico il livello al di sopra del quale l'operatore con infezione da HBV non dovrebbe più eseguire procedure invasive (51, 69).

Tabella 2 - Classificazione delle procedure a rischio di esposizione

Procedure ad alto-medio rischio		Procedure a basso rischio	Procedure non a rischio
<i>Gastroduodenale</i>	<i>Miscellanea</i>	<i>Anale/perianale</i>	<i>Endoscopia</i>
Gastrectomia parziale (a)	Escissione ileo (a)	Drenaggio perianale (a, c)	Esame a fibre ottiche del tratto gastrointestinale superiore (a)
Escissione di lesioni gastriche (a)	Escissione perianale del retto (a)	Emorroidectomia (a, c)	Sigmoidoscopia +/- biopsia (a)
Anastomosi gastrodigiunale (a)	Splenectomia (a, c)	Escissione lesioni anali (a)	Esame della vescica (a)
Interv. per ulcera peptica (a)	Sbrigliamento tendine (a)	Esposizione di fistola anale (a, c)	Resezione della prostata (a)
<i>Colorettale</i>	Escissione gh. sottomandibolare (a)	Sfinterotomia laterale (a, c)	Dilatazione dell'esofago usando un endoscopio rigido (a)
Colectomia totale o emicolectomia con anastomosi termino-terminale (a, c)	Sbrigliamento di aderenze peritoneali (a)	Escissione cisti pilonidale	Distensione idrostatica della vescica (a)
Sigmoido-colectomia (a)	Dissezione linfonodo (a)	Ispezione lesioni anali (b)	Cistoscopia (b)
Escissione del retto (c)	Riduzione aperta di frattura e fissazione extramidollare (a, c)	<i>Testicolare/scrotale</i>	<i>Cute/unghie</i>
Resezione sigma (c)	Protesi biforcazione aorta (c)	Escissione di lesioni scrotali (a)	Biopsia cutanea (a)
Resezione ileocecale (c)	Embolectomia aperta arteria femorale (a)	Orchiectomia (a)	Escissione ghiandola sudoripara ascellare (a)
Creazione o rimozione di stoma intestinale (c)	Drenaggio ascessi addominali (c)	Orchidopessi (a)	Incisione cute (a)
Procedure di drenaggio (a)		Intervento per idrocele (a)	Estirpazione letto ungueale (a)
Mucosectomia retto (c)		Fissazione del testicolo (a)	Avulsione unghia (a)
<i>Biliare</i>		Interventi su epididimo (a)	<i>Ginecologia/Ostetricia</i>
Colecistectomia (a, c)		<i>Pene</i>	Rimozione manuale della placenta (b)
Anastomosi colecisto-digiunale (a)		Escissione di lesioni (a)	Parto spontaneo vaginale (b)
<i>Rene e vescica</i>		<i>Linfonodo</i>	Dilatazione e curretage (b)
Nefrectomia (a)		Escissione o biopsia (a)	
Cistectomia parziale (a)		<i>Miscellanea</i>	
<i>Amputazioni (a)</i>		Rettopessi (b)	
<i>Laparotomia (a)</i>		Escissione lesioni parete addominale anteriore (a)	
<i>Osso iliaco e ginocchio (a)</i>		Colecistectomia laparoscopica (b)	
Protesi totale dell'articolazione		Escissioni lesioni parete toracica (a)	
<i>Riparazione di ernia ombelicale (a, c), laparocele (a) inguinale (a, c), femorale (a) Tutte quelle addominali (a)</i>		Escissione di gangli nervosi (a, c)	
<i>Mammella</i>		Escissione tessuto cicatriziale (b)	
Mastectomia (a, c)		Escissione di tumori superficiali (b)	
Biopsia (a)		Biopsia (b)	
Procedure di drenaggio (a)		Drenaggio di ascessi superficiali (b)	
<i>Appendicectomia (a, c)</i>		Laparoscopia (b)	
<i>Tiroidectomia (a)</i>		Riparazione ernia laparoscopica (a, c)	
<i>Ginecologia/Ostetricia</i>		Borsectomia (b)	
Isterectomia (b, c)		Legatura/stripping vene varicose (a, c)	
Salpingectomia (b)		Inserzione catetere in succlavia (b)	
Annessiectomia (c)		Sbrigliamento tendine (c)	
Taglio cesareo (b)		<i>Ginecologia/Ostetricia</i>	
		Laparoscopia (b)	
		Uso del forcipe durante il parto (b)	
		Episiotomia (b)	
		Incisione di ascesso gh.Bartolini (b)	

Tradotte e adattate da: a) voce bibliografica 52, b) voce bibliografica 20, c) voce bibliografica 73

Le difficoltà a definire specifiche indicazioni si evince anche dai "ripensamenti" che sembrano avere gli organi di sanità pubblica come nel caso di quelli britannici che recentemente, nel 2002, hanno rivisto in maniera decisamente più restrittiva la loro precedente posizione nei confronti degli operatori sanitari con infezione da HCV (18).

In Italia tale tema è stato inizialmente affrontato dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità con la stesura nel 1994 di un documento di linee guida per la prevenzione della trasmissione di HBV e HIV da operatori infetti a pazienti (Roma, 19 ottobre 1994) (47). Tali linee guida raccomandano che gli operatori HBV DNA positivi e/o HBeAg positivi o HIV positivi abbiano come sola limitazione quella relativa a "l'esecuzione delle procedure invasive a rischio per il paziente" (le cosiddette *exposure-prone procedures*). Inoltre, per gli operatori con infezione da HIV è raccomandata la valutazione da parte di un gruppo di esperti, in presenza di un medico "di parte" scelto dall'operatore.

Tale "commissione" dovrebbe avere il mandato di valutare i rischi (per lui stesso, per i pazienti e per i suoi colleghi) connessi alla attività dell'operatore infetto e di ricollocarlo nel miglior modo possibile all'interno delle competenze proprie della qualifica professionale.

Nell'ottobre 1999 si è svolta una Conferenza di consenso tra i maggiori esperti del campo organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità, dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma e dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, per aggiornare le indicazioni di sanità pubblica su questo tema estendendole all'HCV.

Le principali indicazioni derivanti dalla Consensus sono riportate in tabella 3 (39, 45).

L'attualità di tale tematica nel nostro paese emerge anche dal documento pubblicato dal Gruppo Italiano per lo studio delle modalità di Gestione Intraospedaliera dei Lavoratori con Malattie Pericolose per il Pubblico, al quale partecipano medici del lavoro, medici legali, bioetici, ecc. (24).

In particolare le Direzioni Aziendali e Sanitarie e i Medici Competenti si trovano ad affrontare un tema spinoso quale quello della idoneità al lavoro

degli operatori sanitari portatori, potenzialmente contagiosi, di tali patogeni, dovendo coniugare il rispetto della professionalità dell'operatore, la sua salute e quella dei pazienti da lui assistiti.

Tabella 3 - Sintesi linee guida italiane, conferenza di consenso (45)

Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo

1. lo *screening* universale degli operatori sanitari per HBV e HCV non è raccomandato;
 2. solo gli operatori che effettuano manovre invasive a rischio per il paziente (stessa definizione delle precedenti linee guida) devono conoscere il proprio stato sierologico e sono eticamente tenuti a comunicarlo agli organi competenti;
 3. gli operatori sanitari devono essere esclusi dallo svolgere attività invasive in prima persona qualora siano soddisfatte contemporaneamente le seguenti condizioni:
 - Attività invasiva (*exposure-prone*)
 - Positività per HBsAg e HBeAg oppure HBsAg, e HBV DNA
 - Positività per anti-HCV e HCV-RNA
 - Ruolo nell'esecuzione dell'intervento come primo operatore
 4. gli operatori sanitari HCV e/o HBV positivi non devono essere esclusi dalle attività assistenziali solo sulla base del loro stato sierologico di infezione
-

CONCLUSIONI

Il rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario è un fenomeno ben riconosciuto ed ascrivibile a tre fondamentali modalità:

- 1) nosocomiale propriamente detta (dall'ambiente ai pazienti oppure crociata tra pazienti);
- 2) occupazionale (da paziente infetto ad operatore);
- 3) da operatore infetto a paziente.

La formazione degli operatori, la disponibilità di dispositivi di protezione individuale quali i guanti, e il controllo del rispetto delle precauzioni standard rappresentano le misure più adeguate a prevenire la diffusione dei patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario sia per le infezioni nosocomiali

propriamente dette che per le occupazionali o quelle da operatore a paziente.

Sebbene l'uso dei guanti non sembra in grado di prevenire la totalità delle lesioni causate da strumenti taglienti e non elimina la potenziale esposizione del paziente al sangue dell'operatore (7, 17, 19, 31, 42, 53, 57, 84), l'uso di doppi guanti nel corso delle procedure chirurgiche si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di puntura come si evince da una revisione sistematica della letteratura (77).

Evidenze di una certa efficacia nel ridurre il rischio di incidenti in corso di interventi chirurgici riguardano inoltre l'utilizzo degli aghi da sutura a punta smussa (13, 33, 46, 49, 63), o tecniche più sicure (74).

Una misura di prevenzione certamente efficace è la vaccinazione contro l'epatite B che andrebbe però effettuata già nelle scuole di formazione, prima che sia intrapresa la professione sanitaria.

Purtroppo ancora oggi persino nei paesi come l'Italia dove la vaccinazione del personale sanitario per HBV è fortemente raccomandata seppur non obbligatoria, l'accettazione della vaccinazione da parte del personale sanitario, soprattutto da parte dei medici, è scarsa (75).

A tal proposito sarebbe auspicabile che i soggetti con infezioni trasmissibili per via ematica riceversero, in tempo utile, un *counseling* adeguato a guidare ed orientare la loro scelta professionale tenendo conto delle possibili limitazioni che il loro stato di portatore potrebbe determinare. Ciò appare indubbiamente utile per i medici che intendano intraprendere la carriera di chirurgo.

Infatti, se da un lato è necessario tutelare il paziente che si rivolge al sistema sanitario per ricevere cure, dall'altro si pone il problema di consentire all'operatore sanitario di poter svolgere la propria professione senza venire meno al suo mandato principale di curare le persone e non nuocere.

Nell'ultima segnalazione dello aprile 2002 proveniente dagli USA (60, 61), relativa ad un chirurgo cardio-toracico che ha trasmesso l'HCV sicuramente a tre e probabilmente ad almeno altri quattro dei suoi pazienti, la politica adottata dall'amministrazione dell'ospedale *North Shore University Hospital* è stata quella di permettere al chirurgo di continuare ad operare (circa 1000 interventi l'anno)

rafforzando però l'osservanza delle precauzioni per ridurre la probabilità di incidente tra le quali l'uso di doppi guanti e, quando possibile, di aghi a punta smussa. Ma la più importante misura attuata dall'ospedale è stata quella di obbligare il chirurgo ad informare i pazienti prima dell'intervento. Si tratterebbe in definitiva, in un contesto legislativo culturale e assicurativo ben diverso dal nostro, di permettere al paziente di esprimere il consenso informato all'essere operato per la sua malattia, presumibilmente grave, da un cardiocirurgo, presumibilmente bravo e di sua fiducia, anche a fronte di un rischio piuttosto basso di contrarre l'epatite C.

In realtà le amministrazioni sanitarie nel nostro paese si trovano a dover giudicare l'idoneità al servizio di personale infermieristico o tecnico portatore di infezioni trasmissibili con il sangue probabilmente con frequenza maggiore di quanto non avvenga nei confronti di chirurghi.

A riguardo si segnalano le motivazioni contenute nella revoca da parte dell'Organo di Vigilanza (ex art. 17.4 D.lgs. 626/94) del giudizio di inidoneità specifica espresso dal medico competente di una Azienda Sanitaria nel caso di una strumentista di sala operatoria affetta da epatite cronica attiva da HBV (81) e la sentenza favorevole al ricorrente emessa da un giudice del lavoro sul ricorso presentato da un infermiere che si era visto negare l'assunzione in quanto affetto da epatite cronica da virus epatite C (58).

Infine, va ricordato che nelle ben più numerose evidenze relative al rischio nosocomiale propriamente detto, il fattore di rischio più importante è rappresentato dal mancato rispetto delle misure di controllo.

BIBLIOGRAFIA

1. AIDS/TB COMMITTEE OF THE SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA (SHEA): Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other bloodborne pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 349-363
2. ATHONE J, GOODMAN RA: Hepatitis B and dental personnel: transmission to patients and prevention issues. *J Am Dent Assoc* 1983; 106: 219-222

3. BELL DM, SHAPIRO CN, CULVER DH, et al: Risk of hepatitis B and human immunodeficiency virus transmission to a patient from an infected surgeon due to percutaneous injury during an invasive procedure: estimates based on a model. *Infectious Agents and Disease* 1992; 1: 263-269
4. BLANCHARD A, FERRIS S, CHAMARET S, et al: Molecular evidence for nosocomial transmission of human immunodeficiency virus from a surgeon to one of his patient. *J Virol* 1998; 72: 4537-4540
5. BROWN P: Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ* 1999; 319: 1219
6. CANADA COMMUNICABLE DISEASE REPORT 1998: Proceedings of the consensus conference on infected health care workers: risk for transmission of blood-borne pathogens. *CCDR* 1998; 24: 8-14
7. CARL M, BLAKEY DL, FRANCIS DP, et al: Interruption of hepatitis B transmission by modification of a gynaecologist's surgical technique. *Lancet* 1982; i: 731-733
8. CDSC: Hepatitis C virus transmission from health care worker to patient. *Commun Dis Public Health* 1995; 5: 121
9. CDSC: Transmission of hepatitis C virus from surgeon to patient prompts lookback. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1999; 9: 387
10. CDSC: Two hepatitis C lookback exercises - national and in London. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2000; 10: 125-128
11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Outbreak of hepatitis B associated with an oral surgeon-New Hampshire. *JAMA* 1987; 257: 1709
12. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1991; 40: 1-9
13. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Evaluation of blunt suture needles in preventing percutaneous injuries among health-care workers during gynecologic surgical procedures. New York City, March 1993-June 1994. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1997; 46: 25-29
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1998; 47: 1-39
15. CIESIELSKI C, MARIANOS D, OU CY, et al: Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med* 1992; 116: 798-805
16. CODY SH, NAINAN OV, GARFEIN RS, et al: Hepatitis C virus transmission from an anesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med* 2002; 162: 345-350
17. COUTINHO RA, ALBRECHT-VAN LENT P, STOUTJE-SDIJK L, et al: Hepatitis B from doctors. *Lancet* 1982; i: 345-346
18. DEPARTMENT OF HEALTH: *Hepatitis infected health care workers*. Health Service Circular HSC 2002/010. London: Department of Health; 2002. (<http://www.doh.gov.uk/hepatitis/hsc0102002.pdf>)
19. A DISTRICT CONTROL OF INFECTION OFFICER: Acute hepatitis B following gynecological surgery. *J Hosp Infect* 1987; 9: 34-38
20. DONNELLY M, DUCKWORTH G, NELSON S, et al: Are HIV lookbacks worthwhile? Outcome of an exercise to notify patients treated by an HIV infected health care worker. *Incident Management Teams. Commun Dis Public Health* 1999; 2: 126-129
21. DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, ALTKEN C: Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 188-192
22. ESTEBAN JI, GÓMEZ J, MARTELL M, et al: Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-560
23. GARIBALDI RA, RASMUSSEN CM, HOLMES AW, et al: Hospital-acquired serum hepatitis: report of an outbreak. *JAMA* 1972; 219: 1577-1580
24. GIS GILMaPP: Idoneità al lavoro e salute pubblica nei laboratori ospedalieri. *Med Lav* 2001; 92: 295-306
25. GOODMAN RA, ATHONE JL, FINTON RJ: Hepatitis B transmission from dental personnel to patients: unfinished business. *Ann Intern Med* 1982; 96: 119
26. GOODWIN D, FANNIN SL, MCCracken BB: An oral surgeon-related hepatitis-B outbreak. *California Morbidity* 1976, April 16 - no. 14
27. GOUJON CP, SCHNEIDER VM, GROFTI J, et al: Phylogenetic analyses indicate an atypical nurse-to-patient transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2000; 74: 2525-2532
28. GROB PJ, BISCHOF B, NAEFF F: Cluster of hepatitis B transmitted by a physician. *Lancet* 1981; ii: 1218-1220
29. GROB PJ, MOESCHLIN P: Risk to contacts of a medical practitioner carrying HBsAg. *N Engl J Med* 1975; 293: 197
30. HADLER SC, SORLEY DL, ACREE KH, et al: An outbreak of hepatitis B in a dental practice. *Ann Intern Med* 1981; 95: 133-138
31. HAEREM JW, SIEBKE JC, ULSTRUP J, et al: HBsAg transmission from a cardiac surgeon incubating hepatitis B resulting in chronic antigenaemia in four patients. *Acta Med Scand* 1981; 210: 389-392
32. HARPAZ R, VON SEIDLEIN L, AVERHOFF FM, et al: Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate control. *N Engl J Med* 1996; 334: 549-554

33. HARTLEY JE, AHMED S, MILKINS R, et al: Randomized trial of blunt-tipped versus cutting needles to reduce glove puncture during mass closure of the abdomen. *Br J Surg* 1996; *83*: 1156-1157
34. HEPATITIS B OUTBREAK INVESTIGATION TEAM: An outbreak of hepatitis B associated with reusable subdermal electroencephalogram electrodes. *CMAJ* 2000; *162*: 1127-1131
35. HEPTONSTALL J: Outbreaks of hepatitis B virus infection associated with infected surgical staff. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1991; *1*: R81-R85
36. THE INCIDENT CONTROL TEAMS AND OTHERS: Lessons from two linked clusters of acute hepatitis B in cardiothoracic surgery patients. *Commun Dis Rep Rev* 1996; *6*: R119-R125
37. THE INCIDENT CONTROL TEAMS AND OTHERS: Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med* 1997; *336*: 178-184
38. IPPOLITO G, PURO V, DE CARLI G: The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; *153*: 1451-1458
39. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, 2000: *Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo. Consensus Conference*. Roma, 28-29 ottobre 1999. Rapporti ISTISAN Congressi 72: 1-30
40. JAGGER J, PURO V, DE CARLI G: Occupational transmission of hepatitis C virus. *JAMA* 2002; *288*: 1469-1471
41. JOHNSTONE BL, MACDONALD S, LEE S, et al: Nosocomial hepatitis B associated with orthopedic surgery-Nova Scotia. *Can Commun Dis Rep* 1992; *18*: 89-90
42. LETTAU LA, SMITH JD, WILLIAMS D, et al: Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. *JAMA* 1986; *255*: 934-937
43. LEVIN ML, MADDREY WC, WANDS JR, et al: Hepatitis B transmission by dentists. *JAMA* 1974; *228*: 1139-1140
44. LOT F, SÉGUIER J-C, FÉGUEUX S, et al: Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med* 1999; *130*: 1-6
45. MELE A, IPPOLITO G, CRAXI A, et al: Risk management of HBsAg or anti-HCV positive healthcare workers in hospital. *Dig Liver Dis* 2001; *33*: 795-802
46. MINGOLI A, SAPIENZA P, SGARZINI G, et al: Influence of blunt needles on surgical glove perforation and safety for the surgeon. *Am J Surg* 1996; *172*: 512-516
47. MINISTERO DELLA SANITÀ: *Linee guida per la prevenzione della trasmissione di HBV e HIV da operatori infetti a pazienti*. Roma, 19 ottobre 1994
48. MOLINEAUX P, REID TMS, COLLACOTT I, et al: Acute hepatitis B in two patients transmitted from an e antigen negative cardiothoracic surgeon. *Commun Dis Public Health* 2000; *3*: 250-252
49. MONTZ FJ, FOWLER JM, FARIAS-EISNER R, et al: Blunt needles in fascial closure. *Surg Gynecol Obstet* 1991; *173*: 147-148
50. MUKERJEE AK, WESTMORELAND D, REES HG: Response to the discovery of two practising surgeons infected with hepatitis B. *Commun Dis Rep Rev* 1996; *6*: R126-R128
51. NHS EXECUTIVE: *Hepatitis B infected health care workers* (HSC 2000/020). London, 2000
52. OLIVER SE, WOODHOUSE J, HOLLYOAK V: Lessons from patient notification exercises following the identification of hepatitis B e antigen positive surgeon in an English health region. *Commun Dis Public Health* 1999; *2*: 130-136
53. PHLS COLLABORATIVE STUDY REPORT: Acute hepatitis B associated with gynaecological surgery. *Lancet* 1980; *i*: 1-6
54. PHLS COLLABORATIVE STUDY REPORT: Hepatitis B and cardiothoracic surgery. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1993; *3*: 189
55. POLAKOFF S: Acute hepatitis B in patients in Britain related to previous operations and dental treatment. *BMJ* 1986; *293*: 33-36
56. POLAKOFF S: Acute viral hepatitis B: laboratory reports 1980-4. *BMJ* 1986; *293*: 37-38
57. PRENTICE MB, FLOWER AJE, MORGAN GM, et al: Infection with hepatitis B virus after open heart surgery. *BMJ* 1992; *304*: 761-764
58. PURO V: Idoneità alla assunzione al lavoro per un infermiere professionale portatore di infezione da virus epatite C. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 2001; *8*: 183-185
59. PURO V, DE CARLI G, SCOGNAMIGLIO P, et al: Risk of HIV and other blood-borne infections in the cardiac setting: patient-to-provider and provider-to-patient transmission. *Studio Italiano Rischio Occupazionale HIV*. *Ann NY Acad Sci* 2001; *946*: 291-309
60. RABIN R: *Hepatitis-infected Surgeon Must Get OK to Operate*. *Newsday* 2002; April 2002 (consultable on www.newsday.com)
61. RABIN R: *Patients Seek Answers on Surgeon Who Spread Hepatitis*. *Newsday*; April 2002 (consultable on www.newsday.com)
62. REINGOLD AL, KANE MA, MURPHY BL, et al: Transmission of hepatitis B by an oral surgeon. *J Infect Dis* 1982; *145*: 262-268
63. RICE JJ, MCCABE JP, MCMANUS F: Needle stick injury. Reducing the risk. *Int Orthop* 1996; *20*: 132-133

64. RIMLAND D, PARKIN WE, MILLER GB, et al: Hepatitis B outbreak traced to an oral surgeon. *N Engl J Med* 1977; 296: 953-958
65. ROSS RS, VIAZOV S, GROSS T, et al: Transmission of hepatitis C virus from a patient to anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1851-1854
66. ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M: Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2313-2316
67. ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M: Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 2002; 66: 461-467
68. ROSS RS, VIAZOV S, THORMÄHLEN M, et al: Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients. The Incident Investigation Team. *Arch Intern Med* 2002; 162: 805-810
69. SCOTTISH EXECUTIVE: *Hepatitis B infected health care workers (HDL (2000) 3)*. Edinburg, 2000
70. SHAW FE JR, BARRETT CL, HAMM R, et al: Lethal outbreak of hepatitis B in a dental practice. *JAMA* 1986; 255: 3260-3264
71. SNYDMAN DR, HINDMAN SH, WINELAND MD, et al: Nosocomial viral hepatitis B: a cluster among staff with subsequent transmission to patients. *Ann Intern Med* 1976; 85: 573-577
72. SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA (SHEA): Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other bloodborne pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 349-363
73. SPIJKERMAN IJB, VAN DOORN L-J, JANSSEN MHW, et al: Transmission of hepatitis B virus from a surgeon to his patients during high-risk and low-risk surgical procedures during 4 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 306-312
74. STRINGER B, INFANTE-RIVARD C, HANLEY JA: Effectiveness of the hands-free technique in reducing operating theatre injuries. *Occup Environ Med* 2002; 59: 703-707
75. STROFFOLINI T, PETROSILLO N, IPPOLITO G, et al: Hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 789-791
76. SUNDKVIST T, HAMILTON GR, RIMMER D, et al: Fatal outcome of transmission of hepatitis B from an antigen negative surgeon. *Commun Dis Public Health* 1998; 1: 48-50
77. TANNER J, PARKINSON H: *Double gloving to reduce surgical cross-infection*. Cochrane Systematic Review 24 May 2002 - The Cochrane Library, Issue 3, 2002
78. TOKARS JI, BELL DM, CULVER DH, et al: Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992; 267: 2899-2904
79. UK HEALTH DEPARTMENTS: *Protecting health care workers and patients from hepatitis B: recommendation of the Advisory Group on Hepatitis*. London: The Stationery office, 1993
80. UK HEALTH DEPARTMENTS: *AIDS/HIV infected health care workers: guidance on the management of infected health care workers and patient notification*. London: UK Health Departments, 1998
81. VERGNANO P, COEN M, COSCIA GC: Epatite cronica attiva correlata ad infezione da HBV in strumentista di Centro Trapianti Epatici. Revoca del giudizio di idoneità specifica da parte dell'organo di vigilanza. In *Atti del III Congresso Nazionale di Medicina Preventiva dei lavoratori della Sanità*; 1998. Le collane della Fondazione Salvatore Maugeri
82. WALSH B, MAGUIRE H, CARRINGTON D: Outbreak of hepatitis B in an acupuncture clinic. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 137-140
83. WEBER DJ, HOFFMANN KK, RUTALA WA: Management of the healthcare worker infected with human immunodeficiency virus: lessons from nosocomial transmission of hepatitis B virus. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1991; 12: 625-630
84. WELCH J, WEBSTER M, TILZEY AJ, et al: Hepatitis B infections after gynaecological surgery. *Lancet* 1989; i: 205-207

RINGRAZIAMENTI: *Condotto nell'ambito delle attività di Ricerca corrente IRCCS, Progetti di Ricerca AIDS Istituto Superiore di Sanità, Ricerca Finalizzata 2001 – Ministero della Salute*

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

Tumore polmonare e Sorveglianza Sanitaria in Medicina del Lavoro

La questione sollevata dalla lettera di Benedetto Terracini sul numero di Maggio-Giugno 2003 della rivista (18) è reale e di grande rilievo. Sono senz'altro d'accordo con la risposta di Luigi Ambrosi ed Enrico Pira (1). Hanno chiarito, senza possibilità di equivoco, che le Linee Guida sui cancerogeni della SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale) non intendono proporre la tomografia computerizzata elicoidale a basse dosi (LDCT) quale strumento di sorveglianza sanitaria delle popolazioni esposte ad agenti potenzialmente cancerogeni per il polmone. La considerano, invece, una procedura diagnostica che il medico responsabile della sorveglianza e della protezione della salute di lavoratori esposti a sostanze potenzialmente cancerogene può decidere di proporre e utilizzare in casi particolari (come essi stessi spiegano con esempi circostanziati). Sono d'accordo anche sul fatto che il medico di fronte ad una persona malata, o a rischio reale di diventarlo, debba agire con le migliori e più solide evidenze disponibili e non bloccarsi in attesa delle migliori evidenze possibili (quando arriveranno?). Così, il tragitto ipotizzato da Ambrosi e Pira di fronte al "*caso pratico di un soggetto che sia stato o sia esposto a rilevanti concentrazioni di un agente oncogeno polmonare*" non si presta a obiezioni (una volta che sia stato compiuto da parte del medico tutto quanto dovuto per l'eliminazione o il contenimento dell'esposizione). Questa stessa discussione era peraltro già avvenuta, e fruttuosamente, nel maggio scorso a Pavia, durante una delle presentazioni delle Linee Guida organizzate da SIMLII (15).

Il tumore polmonare resta, nonostante i molti progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico, la più letale tra le neoplasie maligne (10% di sopravvivenza a 5 anni in Europa) (10). Nei paesi industrializzati è responsabile di circa un terzo delle morti per tumore tra gli uomini e di circa un quarto tra le donne. Si stima che senza lo sviluppo di efficaci misure di prevenzione primaria, il numero di persone con diagnosi di tumore polmonare sia destinato a raddoppiare nei prossimi 50 anni (3). L'azione sui determinanti noti (fumo di tabacco, in primo luogo, ed esposizioni

occupazionali ed ambientali) rappresenta dunque la via maestra da seguire, via ampiamente perseguita negli ambienti di lavoro, da poco seriamente considerata per l'inquinamento degli aggregati urbani, e dimostratasi invece assai difficile per il fumo di tabacco: la battaglia per modificare tale abitudine a livello di popolazione è in atto, ma i risultati sono ancora modesti e sporadici.

Per il tumore polmonare, come per molte altre patologie, tanto più precoce è lo stadio di sviluppo della neoplasia al quale avvengono la diagnosi ed il trattamento, tanto migliore è la prognosi per il paziente. Quando la resezione chirurgica del tumore avviene prima che questo abbia raggiunto il diametro di 2 cm la sopravvivenza supera l'80% (14). Che la diagnosi precoce migliori la prognosi è il razionale alla base di ogni programma di screening. Com'è noto uno *screening* - inteso come applicazione sistematica di una procedura diagnostica ad una popolazione a-sintomatica per identificare in essa i soggetti a rischio di sviluppare una specifica malattia che trarrebbero beneficio da successivi interventi (di natura diagnostica, preventiva, terapeutica) - si giustifica sulla base della esistenza di almeno due condizioni: 1) test capaci di classificare correttamente i soggetti che svilupperebbero la malattia (positivi) da quelli che non la svilupperebbero (negativi); 2) trattamenti per i positivi capaci di migliorare significativamente la loro prognosi rispetto a quanti nella popolazione non si sottopongono a screening e a quanti ricevono una corretta diagnosi solo al momento della comparsa di sintomi (5). Anche per il tumore polmonare da tempo si sta esplorando la possibilità di una prevenzione secondaria basata su *screening*. I tentativi più numerosi si sono basati su radiografie ripetute del torace e sull'esame citologico dell'escreato. Come è stato ricordato (1), anche in seno alla SIMLII, nel 1968, vennero suggeriti questi possibili strumenti di prevenzione secondaria. Le verifiche compiute successivamente con larghi studi randomizzati in Europa e negli USA non ne hanno confermato però l'efficacia: né la frequenza di stadi avanzati di malattia, né la mortalità causa-specifica e generale sono risultate significativamente diminuite (7-9, 11, 12, 19).

Quei test non avevano sufficiente sensibilità per le forme realmente iniziali di tumore polmonare, quelle cioè suscettibili di un trattamento efficace.

L'avvento della tomografia assiale computerizzata (CT) ha offerto nuove opportunità. La tecnica si è rivelata altamente sensibile. In una recente rassegna (3) è stato verificato che, rispetto alla radiografia, la tomografia a basse dosi (LDCT) ha una capacità tre volte più elevata di identificare la presenza di tumore e, soprattutto, una capacità cinque volte più elevata di identificare stadi di malattia che possano essere trattati con successo. Restano due problemi. Il primo è che non è stata ancora fornita l'evidenza che lo screening con LDCT porti realmente ad una riduzione della mortalità. Il secondo nasce dal fatto che negli adulti fumatori circa il 95% dei piccoli noduli presenti nel polmone è di natura non maligna (6). Perciò è inevitabile che diagnosi "falsamente positive" di iniziale tumore polmonare – con tutte le conseguenze che ciò comporta – risultino piuttosto frequenti (bassa specificità del test) (13, 17). Il problema è poter differenziare in modo valido, rapido ed agevole tra benignità e malignità dei piccoli noduli visualizzati grazie alla alta sensibilità di questa tecnica. Un importante contributo è stato di recente fornito da un gruppo italiano con uno studio su oltre mille forti fumatori volontariamente sottoposti ad un innovativo protocollo di diagnosi precoce (13). L'associazione selettiva della tomografia ad emissioni di positroni (PET) alla LDCT ha permesso, rispetto a precedenti esperienze, di concludere in tempi molto più rapidi, in modo non invasivo e con alta accuratezza la diagnosi differenziale tra natura benigna o maligna dei piccoli noduli. Gli stessi autori, tuttavia, così come l'editoriale di accompagnamento (6), sottolineano la necessità di attendere il completamento dei *trials* randomizzati attualmente in corso prima di poter concludere che uno screening con l'uso regolare di LDCT permette realmente di ridurre nella popolazione a rischio la mortalità per tumore polmonare. Questa posizione rispecchia, peraltro, quanto già suggerito dall'*American College of Chest Physicians* all'inizio dell'anno (2) e, più di recente, dal Codice Europeo di Oncologia (5).

Ma c'è una questione più generale che questo dibattito solleva. La sorveglianza sanitaria, una delle attività più qualificanti del medico del lavoro, applicata in modo sistematico ad una popolazione esposta e sana pone, di fatto, gli stessi problemi metodologici di una attività di *screening* e con essi deve pertanto confrontarsi. Il danno alla salute che vogliamo prevenire è diagnosticabile in una fase pre-clinica reversibile? Esistono test capaci di mettere in luce tale fase con affidabilità ed adeguato valore predittivo? Esistono misure adottabili in questa fase precoce la cui efficacia è migliore rispetto alle misure usuali? Ed il programma di sorveglianza sanitaria possiede in sé reale efficacia preventiva?

La questione si pone in particolare per il carattere più subdolo, ma non necessariamente meno pericoloso, di molte esposizioni odierne rispetto a quelle tradizionali (più direttamente controllabili con misure di prevenzione primaria) e per la natura estremamente seria dei danni associati ad esposizioni anche modeste a determinati agenti (es. danno genotossico) (4). E' un lavoro in gran parte ancora da fare. Un primo approccio ad esso potrebbe prevedere la programmazione ed armonizzazione di un follow-up per le popolazioni lavorative sottoposte ai programmi di sorveglianza sanitaria suggerite da SIMLII per alcune esposizioni riconosciute come cancerogene per l'uomo (16). Tale attività non garantirebbe automaticamente una valutazione di efficacia, ma ne stabilirebbe le basi e moltiplicherebbe l'utilità delle linee guida, anche in vista di future revisioni.

Nel frattempo, per gli esposti a cancerogeni appare necessario privilegiare l'attenzione e l'iniziativa sul controllo primario della esposizione secondo le consolidate linee applicative del D.lgs. 626. Le Linee Guida SIMLII forniscono, in aggiunta, una serie di indicatori biologici che permettono, per alcune esposizioni, una valutazione accurata dei lavoratori esposti con cui supplementare il controllo ambientale. Accanto a questo è evidentemente utile seguire l'approccio "clinico", come esemplificato da Ambrosi e Pira (1), di fronte a lavoratori che presentino condizioni evidenti di elevato rischio (probabilità del danno). Quanto agli screening oncologici, anche in popolazioni lavorative appare prudente adottare, dove indicati, solo quelli che abbiano riconosciuta validità e provata efficacia nella popolazione asintomatica (5), anche per il loro valore di promozione della salute. Infine, là dove ci siano le condizioni organizzative e tecniche, è importante che anche i medici del lavoro contribuiscano con i programmi di ricerca in corso per verificare validità ed efficacia di protocolli di prevenzione secondaria tramite diagnosi di lesioni precoci in soggetti a rischio.

Sono considerazioni che compio con l'intento di aprire ulteriormente, e non certo di concludere, la discussione.

Pier Alberto Bertazzi

Dipartimento di Medicina del Lavoro
"Clinica del Lavoro Luigi Devoto"

Università degli Studi e
Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

BIBLIOGRAFIA

1. AMBROSI L, PIRA E: Re: Screening di massa o sorveglianza sanitaria? *Med Lav* 2003; *94*: 331-333
2. BACH P, NIEWOEHNER D, BLACK W: Screening for Lung Cancer: The Guidelines. *Chest* 2003; *123*: s83-s88

3. BEPLER G, CARNEY DG, DJULBEGOVIC B, et al: A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control* 2003; *10*: 306-314
4. BERTAZZI PA, PESATORI AC, LANDI MT, CONSONNI D: Epidemiologia occupazionale e nuove sfide della medicina del lavoro. *Med Lav* 1999; *90*: 445-459
5. BOYLE P, AUTIER P, BARTELINK H, et al: European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; *14*: 973-1005
6. DIEDERICH S: Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Lancet* 2003; *362*: 588-589
7. FONTANA RS, SANDERSON DR, TAYLOR WF, et al: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; *130*: 561-565
8. FONTANA RS, SANDERSON DR, WOOLNER LB, et al: Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; *28*: 746-750
9. FROST JK, BALL WC, LEVIN M, et al: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; *130*: 549-554
10. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare2 study. Lione (Francia): IARC scientific publication no. 151, 1999
11. KUBIK A, POLAK J: Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; *57*: 2428-2437
12. MELAMED MR, FLEHINGER BJ, ZAMAN MB, et al: Screening for early lung cancer: results of the memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; *86*: 44-53
13. PASTORINO U, BELLOMI M, LANDONI C, et al: Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; *362*: 593-597
14. PATZ EF, ROSSI S, HARPOLE DH, et al: Correlation of tumour size and survival in patients with stage Ia non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; *117*: 1568-1571
15. PIRA E, BERTAZZI PA, APOSTOLI P: Esposizione professionale ad agenti cancerogeni. Corso di aggiornamento in tema di cancerogeni, videoterminali, rumore. Pavia, 5-6 maggio 2003
16. PIRA E, DETRAGIACHE E, DISCALZI G, et al: Linee guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni e mutageni in ambiente di lavoro. Pavia: PIME Editrice 2003.
17. SWENSEN SJ, JETT JR, HARTMAN TE, et al: Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radio-logy* 2003; *226*: 756-761
18. TERRACINI B: Quale sorveglianza sanitaria per gli esposti a cancerogeni? *Med Lav* 2003; *94*: 331
19. TOCKMAN MS: Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins Study. *Chest* 1986; *89*: 324-325

NOTIZIARIO

Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 8 luglio 2003

Fissazione dei limiti di esposizione, dei valori di attenzione e degli obiettivi di qualità per la protezione della popolazione dalle esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici generati a frequenze comprese tra 100 kHz e 300 GHz. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 28-8-03*

Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 8 luglio 2003 - Fissazione dei limiti di esposizione, dei valori di attenzione e degli obiettivi di qualità per la protezione della popolazione dalle esposizioni ai campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete (50 Hz) generati dagli elettrodotti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 29-8-03*

Nelle G.U. del 28 e 29 agosto 2003 sono stati pubblicati i testi ufficiali del DCPM 8 luglio 2003 che fissa i limiti di esposizione per la protezione della popolazione dalle esposizioni a campi elettromagnetici generati dagli elettrodotti e dai sistemi fissi di telecomunicazione e radiotelevisivi.

Entrambi i testi costituiscono, almeno in parte, i decreti attuativi della legge n. 36 del 22 febbraio 2001 (che ricordiamo all'art. 4 comma 2 rinviava a un DPCM che doveva essere emanato entro 60 giorni dalla pubblicazione sulla G.U., e cioè entro il maggio 2001); essi fissano "i limiti di esposizione, i valori di attenzione e gli obiettivi di qualità per la protezione della esposizione della popolazione, nonché le tecniche di misurazione e di rilevamento dei livelli di emissioni elettromagnetiche".

Per quanto concerne la medicina del lavoro va evidenziato che i limiti di esposizione, i valori di attenzione e gli obiettivi di qualità del DPCM 8 luglio 2003 non si applicano ai lavoratori esposti per ragioni professionali.

Essi tuttavia, in attesa dell'adozione nel nostro paese della Direttiva europea emanata nell'ottobre 2003, costituiscono un importante riferimento per la definizione del rischio professionale e per l'individuazione dei criteri per classificare i lavoratori esposti, per i quali da qualche anno alcune associazioni scientifiche propongono linee guida e criteri per l'effettuazione della sorveglianza sanitaria. D'altra parte la bozza di Direttiva Europea del 23 settembre 2003 sembra che preveda la sorveglianza sanitaria soltanto per lavoratori non sani e a particolare rischio: *'Article 8 Health surveillance: Appropriate health surveillance shall be carried out according to Articles 14 and 15 of Directive 89/391/CEE for workers who might suffer adverse health or safety effects, especially for workers at particular risk.'* (da *Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the minimum health and safety requirements regard-*

ing the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields)), e orienta a fare riferimento ai limiti raccomandati dall'ICNIRP nel 1998.

FREQUENZE COMPRESSE TRA 100 KHz E 300 GHz

Per le frequenze comprese tra 100 kHz e 300 GHz, generate da sorgenti fisse (sono esclusi gli impianti radar e gli impianti ad onde pulsate per i quali è previsto un successivo decreto) riconducibili ai sistemi fissi di telecomunicazioni e radiotelevisivi le disposizioni del primo DPCM fissano i limiti di esposizione ai campi elettromagnetici e i valori di attenzione per la prevenzione degli effetti a breve termine e dei possibili effetti a lungo termine nella popolazione, oltre agli obiettivi di qualità, ai fini della progressiva minimizzazione della esposizione ai campi medesimi e l'individuazione delle tecniche di misurazione dei livelli di esposizione.

Ci si trova di fronte pertanto ad un riconoscimento della possibilità di effetti e lungo termine nella popolazione.

Nell'allegato A vengono riportate le definizioni e le unità di misura con un rimando alle norme CEI 211-7 1.

Nell'allegato B vengono riportati in tabella (vedi tabelle 1, 2, 3) i limiti di esposizione, i valori di attenzione e gli obiettivi di qualità: i valori riportati non si discostano dai limiti fissati dal decreto interministeriale 10 settembre 1998, n. 381, con la precisazione che i valori di attenzione si applicano "a titolo di misura di cautela per la protezione da possibili effetti a lungo termine... all'interno di edifici adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore giornaliere, e loro pertinenze esterne".

Va sottolineato che i limiti di esposizione e i valori di attenzione devono essere mediati su un'area equivalente al-

ALLEGATO B
Livelli di campo previsti dal Decreto 8 luglio 2003

Tabella 1

	Intensità di campo elettrico E (V/m)	Intensità di campo Magnetico H (A/m)	Densità di Potenza D (W/m ²)
Limiti di esposizione			
0,1 < f ≤ 3 MHz	60	0,2	–
3 < f ≤ 3000 MHz	20	0,05	1
3 < f ≤ 300 GHz	40	0,01	4

Tabella 2

	Intensità di campo elettrico E (V/m)	Intensità di campo Magnetico H (A/m)	Densità di Potenza D (W/m ²)
Limiti di attenzione			
0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	6	0,016	0,10 (3 MHz-300 GHz)

Tabella 3

	Intensità di campo elettrico E (V/m)	Intensità di campo Magnetico H (A/m)	Densità di Potenza D (W/m ²)
Obiettivi di qualità			
0,1 MHz < f ≤ 300 GHz	6	0,016	0,10 (3 MHz-300 GHz)

la sezione verticale del corpo umano e su qualsiasi intervallo di sei minuti.

Nell'art. 7 infine si fa riferimento all'aggiornamento delle conoscenze conseguenti alle ricerche scientifiche prodotte a livello nazionale ed internazionale, in materia dei possibili rischi sulla salute originati dai campi elettromagnetici e quindi ad una eventuale revisione della legge.

FREQUENZA DI RETE 50 HZ

Valgono gli stessi principi generali e l'impalcatura del DCPM per le frequenze più elevate: campo di applicazione, definizioni, limiti di esposizione, valori di attenzione, obiettivi di qualità, con le seguenti precisazioni che si ritiene opportuno mettere in rilievo.

Il campo di applicazione è riservato alla protezione della popolazione dalle esposizioni a campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete (50 Hz) connessi al funzionamento e all'esercizio degli elettrodotti. Mentre per tutelare la popolazione da esposizioni a campi a frequenze comprese tra 0 Hz e 100 Hz, generati da sorgenti non riconducibili agli elettrodotti il DCPM rinvia alle Raccomandazione del

Consiglio dell'Unione europea del 12 luglio 1999, pubblicata sulla G.U.C.E. n. 199 del 30 luglio 1999, che fa riferimento alle raccomandazioni ICNIRP del 1998.

I limiti di esposizione, i valori di attenzione e gli obiettivi di qualità di cui al presente decreto non si applicano ai lavoratori esposti per ragioni professionali.

L'articolo 3 indica che in caso di esposizione a campi elettrici e magnetici alla frequenza di 50 Hz generati da elettrodotti, non deve essere superato il limite di esposizione di 100 µT per l'induzione magnetica e 5 kV/m per il campo elettrico, intesi come valori efficaci, mentre a titolo di misura di cautela per la protezione da possibili effetti a lungo termine, eventualmente connessi con l'esposizione ai campi magnetici generati alla frequenza di rete (50 Hz), nelle aree gioco per l'infanzia, in ambienti abitativi, in ambienti scolastici e nei luoghi adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore giornaliere, si assume per l'induzione magnetica il valore di attenzione di 10 µT, da intendersi come mediana dei valori nell'arco delle 24 ore nelle normali condizioni di esercizio.

Viene fissato inoltre l'obiettivo di qualità di 3 µT per il valore dell'induzione magnetica, sempre come mediana dei valori nell'arco delle 24 ore nelle normali condizioni di

esercizio, da perseguire, ai fini della progressiva minimizzazione dell'esposizione, nella progettazione di nuovi elettrodotti in corrispondenza di aree gioco per l'infanzia, di ambienti abitativi, di ambienti scolastici e di luoghi adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore e nella progettazione dei nuovi insediamenti e delle nuove arre di cui sopra in prossimità di linee ed installazioni elettriche già presenti nel territorio.

Le tecniche di misurazione da adottare sono quelle indicate dalla norma CEI 211-6, pubblicate in data gennaio 2001.

L'art. 6 fissa i criteri e gli obblighi per la determinazione delle fasce di rispetto per gli elettrodotti.

Anche per i 50 Hz viene fatto un preciso riferimento all'aggiornamento dello stato delle conoscenze, conseguenti alle ricerche scientifiche prodotte a livello nazionale ed internazionale, in materia dei possibili rischi sulla salute originati dai campi elettromagnetici, che viene affidato al Comitato interministeriale previsto dall'articolo 6 della legge quadro 36/2001.

Il DCPM infine stabilisce che dalla data di entrata in vigore del presente decreto (29 agosto 2003) non si applicano, in quanto incompatibili, le disposizioni dei decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri 23 aprile 1992 e 28 settembre 1995.

Un primo commento di rilievo è che il valore d'attenzione di $10 \mu\text{T}$, stabilito in pratica per tutte le situazioni abitative (luoghi adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore giornaliere) a titolo di misura di cautela per la protezione da possibili effetti a lungo termine, costituisce un valore 10 volte inferiore a quello adottato dai Paesi dell'UE e 10 volte inferiore al precedente limite legislativo del 1992.

Si è in pratica tenuto solo parzialmente conto delle raccomandazioni del Comitato internazionale, (composto tra gli altri da F. Cognetti oncologo, R. Doll epidemiologo, M. Repacholi responsabile del progetto campi elettromagnetici dell'Oms, T. Regge fisico) e nominato da tre ministeri (Ambiente, Salute, Telecomunicazioni), che aveva raccomandato al Governo limiti di esposizione "completamente allineati con le restrizioni di base delle linee guida espresse dall'Ic-nirp", pari a 100 microtesla, mentre si è fissato un obiettivo di qualità di 3 microtesla, superiore alle proposte che circolavano nel 2001, dopo l'adozione della legge 36/2001.

Tommaso Terrana

Responsabile Sezione di Radioprotezione dalle
Radiazioni Ionizzanti e Non Ionizzanti
Clinica del Lavoro "L. Devoto"
Istituti Clinici di Perfezionamento
Università degli Studi di Milano

XIII Congresso Annuale della International Society of Exposure Analysis (ISEA) - Stresa 21-25 Settembre 2003

La *International Society of Exposure Analysis* (ISEA) è una società scientifica nata 13 anni fa con l'intento di approfondire i temi dell'analisi delle esposizioni intese, nel senso più generale dei termini, come strumento essenziale alla valutazione e gestione del rischio sia per gli ambienti di vita che di lavoro.

Nella settimana compresa dal 21 e il 25 settembre si è tenuto presso il Centro Congressi di Stresa la tredicesima edizione del congresso annuale di ISEA. Il congresso è stato organizzato dal Centro Internazionale per la Sicurezza degli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano, dall'Università degli Studi di Milano, dal National Institute of Public Health della Finlandia e dall'Istituto Europeo per la Salute e la Protezione del Consumatore del Joint Research Centre di Ispra.

Al congresso hanno partecipato circa 390 esperti in rappresentanza di 35 paesi, di cui il 55% provenienti dall'Europa, il 40% dagli Stati Uniti e dal Sud America; e il 5% da India, Giappone e altri paesi del Medio Oriente. Sono stati proposti oltre 400 lavori organizzati durante quattro giorni, in 12 sessioni di poster, 11 sessioni orali, 12 sessioni a tema e 6 letture plenarie.

L'attenzione è stata rivolta soprattutto allo studio dei contributi delle varie esposizioni agli inquinanti rispetto alla *Total Exposure*, ovvero l'esposizione non necessariamente legata a processi industriali ma proveniente da cibo, aria, acque potabili, prodotti chimici presenti nei materiali da costruzione o di arredo, etc. che possono potenzialmente rappresentare un rischio per la salute.

I capitoli di principale interesse della conferenza hanno quindi riguardato tutti gli agenti potenzialmente inquinanti (chimici, fisici, biologici), i diversi *media* di esposizione (aria, acqua, suolo, alimenti, ecc.) e tutte le vie di esposizione (inalazione, contatto, ingestione, ecc.).

Una sessione di particolare rilevanza è stata la valutazione dell'esposizione della popolazione generale a differenti contaminanti chimici con particolare riferimento ai pesticidi e ai *persistent organic pollutants* nelle acque e negli alimenti. Gli interventi hanno trattato soprattutto aspetti di misura e stima ambientale dell'esposizione, oltre che la caratterizzazione del rischio attraverso modelli probabilistici di calcolo di esposizione. Una lettura plenaria, tenuta dal Dott. Geoffrey Podger (Direttore della *European Food Safety Authority* - EFSA), ed un *workshop* sono stati specificatamente dedicati alle problematiche della sicurezza degli alimenti.

Una sessione è stata dedicata alla valutazione, caratterizzazione e gestione del rischio biologico nella popolazione

generale e nelle strutture sanitarie. Di particolare interesse è stato l'intervento del Prof. Massimo Galli del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco sui nuovi rischi biologici per la popolazione generale e sui criteri di identificazione degli stessi con particolare riferimento alla Sindrome Acuta Respiratoria Grave (SARS).

Una sessione è stata specificamente dedicata alla valutazione dell'esposizione a tossici, in particolare a ftalati, nei bambini soprattutto negli ambienti di vita (in merito sono stati illustrati i programmi e le attività dell'Organizzazione Mondiale della Sanità). Una speciale sessione è stata dedicata agli indicatori per il monitoraggio biologico dell'esposizione, con particolare riferimento alla determinazione di nuovi biomarkers per esposizione a fumo passivo di tabacco, a benzene, a idrocarburi policiclici aromatici, a dime-tilformammide ed a ftalati. Le nuove strategie di campionamento e la caratterizzazione del rischio per esposizione e assorbimento attraverso la via dermica di tossici sono state affrontate in specifici *workshop* che hanno anche approfondito lo stato dell'arte sulle conoscenze riguardanti la problematica del metil-mercurio

Un tema di grande attualità approfondito con molti contributi in merito ha riguardato l'analisi dell'esposizione in ambienti di vita confinati e il relativo impatto sulla valutazione dell'esposizione della popolazione generale (sono stati presentati numerosi interessanti ricerche riguardanti gli spostamenti dei pendolari in differenti città del mondo).

Tra i contributi più interessanti in tale sessione si segnala la presentazione di alcuni risultati del progetto di ricerca "EXPOLIS" a cui hanno partecipato oltre a Milano altre cinque città europee nelle quali sono stati misurati e confrontati i livelli di alcuni inquinanti all'interno delle abitazioni, all'esterno e nei luoghi di lavoro. Di notevole interesse anche alcuni lavori sulla identificazione e quantificazione delle emissioni di Composti Organici Volatili nelle abitazioni e negli uffici in particolare dall'analisi di alcuni materiali da costruzione e di stampanti laser e fotocopiatrici.

Al problema del particolato atmosferico aerodisperso è stata dedicata una intera sessione. Su questo tema di grande interesse, a causa delle sue evidenti implicazioni con la salute pubblica, si sono confrontate numerose esperienze di diversi gruppi di ricerca provenienti da più parti del mondo. L'analisi dei livelli di concentrazioni di tale "inquinante" in ambienti di vita confinati, l'evoluzione dei metodi di campionamento e i nuovi strumenti di analisi sono stati i principali temi affrontati nella discussione. In generale, dalla sessione è emerso che lo sviluppo della ricerca su questo tema

necessità di un approfondimento riguardante soprattutto gli aspetti legati alla conoscenza del PM non solo in termini dimensionali ma anche in termini chimici e tossicologici.

È stato inoltre proposto un *workshop* riguardante la valutazione dell'esposizione a tossici in particolare pesticidi in ambienti di lavoro e di vita di alcune realtà rurali in paesi in via di sviluppo quali India, Messico, Nigeria, Filippine, Guatemala e Perù.

Agli ambienti di lavoro è stata dedicata una lettura plenaria, tenuta dal Prof. Jorma Rantanen presidente dell'ICOH, ed un *workshop* che hanno affrontato temi inerenti

le valutazioni dei rischi posti dalle nuove e tradizionali tecnologie.

Ulteriori informazioni, gli abstracts e gli atti del congresso possono essere visionati sul sito internet www.icps.it

P. Carrer, M. della Torre, M. Taronna, M. Maroni

Università degli Studi di Milano,

Dipartimento di Medicina del Lavoro, Milano

D. Cavallo

Università dell'Insubria, Dipartimento di

Scienze Chimiche Fisiche e Matematiche, Como

Nuovo elenco europeo delle malattie professionali

La Raccomandazione della Commissione delle Comunità Europee del 19.9.03 (che aggiorna e sostituisce la precedente del 1990) raccomanda agli stati membri, fatte salve le disposizioni nazionali legislative o regolamentari più favorevoli, di:

- introdurre al più presto nelle loro disposizioni legislative il nuovo elenco europeo (allegato 1 alla Raccomandazione) delle Malattie direttamente connesse con la professione;

- fare in modo che venga introdotto nelle loro disposizioni legislative il diritto all'indennizzo per malattia professionale al lavoratore che soffre di un'affezione non contenuta nell'elenco dell'allegato 1 ma di cui si possono determinare l'origine e la natura professionale in particolare se tale malattia è contenuta nell'allegato 2;

- stabilire dei criteri di riconoscimento di ciascuna malattia professionale secondo la vigente legislazione o prassi nazionale;

- sviluppare e migliorare la prevenzione delle malattie professionali (anche mediante una maggiore sensibilizzazione del personale medico per migliorare la conoscenza e la diagnosi di queste malattie) ponendosi obiettivi nazionali quantificati, istituendo un sistema informativo sulle malattie professionali e lavoro correlate rendendo le statistiche gradualmente compatibili con l'elenco europeo e conformi ai lavori di armonizzazione delle statistiche europee.

Quali sono le novità rispetto ai due elenchi precedenti?

Nell'allegato 1, Elenco europeo delle malattie professionali, sono state introdotte:

- le malattie provocate da esteri dell'acido nitrico, acido solfidrico, encefalopatie dovute a solventi organici non comprese sotto altre voci, polineuropatie dovute a solventi organici non comprese sotto altre voci;

- le riniti di carattere allergico provocate dall'inalazione di sostanze allergizzanti riconosciute tali ogni volta e inerenti al tipo di lavoro;

- le affezioni fibrotiche della pleura con restrizione respiratoria causate dall'amianto;

- la bronchite cronica o enfisema dei minatori;

- il cancro al polmone causato dall'inalazione delle polveri di amianto;

- le affezioni broncopulmonari dovute alla polvere e ai fumi di alluminio e suoi composti;

- le affezioni broncopulmonari causate dalle polveri di scorie di Thomas;

- le altre malattie infettive provocate dal lavoro del personale che si occupa di prevenzione, cure sanitarie, assistenza a domicilio e altre attività assimilabili per le quali è stato provato un rischio di infezione;

- la borsite pre e sottorotulea;

- la borsite oleocranica;

- la borsite della spalla;

- la sindrome del canale carpale.

Nell'allegato 2, Elenco complementare delle malattie di sospetta origine professionale, che dovrebbero formare oggetto di una dichiarazione e che potrebbero essere inserite in futuro nell'allegato 1 dell'elenco europeo, risultano nuove:

- le malattie provocate da ossido di silicio, da idrocarburi aromatici policiclici non compresi sotto altre voci, da dimetilformamide;

- il cancro alla laringe provocato dall'inalazione delle polveri di amianto;

- le discopatie della colonna dorsolombare provocate da vibrazioni verticali ripetute dell'insieme del corpo;

- i noduli alle corde vocali provocati da sforzi prolungati della voce per ragioni professionali.

Si auspica che anche l'Italia si adegui al più presto alle raccomandazioni europee, inserendo nell'elenco sia le malattie professionali "nuove" sopra indicate dell'allegato 1, sia quelle comprese nel precedente elenco 1 del 1990 mai inserite fino ad oggi (come per esempio le malattie provocate da superattività delle guaine tendinee).

Lelia Della Torre

Coordinamento Medico

Inca Regionale

Sesto San Giovanni

R E C E N S I O N I

Origins of Occupational Health Associations in the World

A. Grieco, D. Fano, T. Carter, S. Iavicoli
Amsterdam: Elsevier, 2003. Pagine 304

E' stato pubblicato, per i tipi di Elsevier, l'ultimo libro curato dal compianto Prof. Antonio Grieco con la collaborazione di: Daniela Fano del Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Milano, Dr. Tim Carter dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Birmingham, Dr. Sergio Iavicoli dell'ISPESL Roma ed il supporto attivo e finanziario della "Clinica del Lavoro L. Devoto" e di ISPESL.

Quest'opera è in linea con tutta l'attività scientifica e sociale del Prof. Antonio Grieco che, prediligendo le azioni volte ad "attuare la prevenzione", si è sempre assunto il ruolo di sprone all'aggregazione di tutte le componenti multidisciplinari dell'ambito preventivo. Il libro è rivolto infatti a tutte le figure specialistiche dei vari campi della medicina del lavoro, oltre che a storici, sociologi ed economisti.

L'impegno internazionale del Prof. Grieco nell'ambito storiografico è iniziato quando ha fortemente voluto la nascita dell'*International Network for the History of Occupational and Environmental Prevention* e successivamente del comitato scientifico ICOH *History of Prevention of Occupational and Environmental Diseases*. La monografia è il naturale risultato di questi momenti di aggregazione culturale che hanno dato origine non già ad un libro di storia, ma ad una raccolta di contributi, prevalentemente forniti da medici del lavoro, che rivalutano le origini delle associazioni di Medicina del Lavoro in 23 nazioni. L'obiettivo dichiarato di ogni capitolo è l'analisi e la descrizione dello sviluppo della disciplina vista dall'interno. Infatti, l'idea di focalizzarsi sulla nascita delle associazioni tra medici di Medicina del Lavoro, ha permesso di identificare una cronologia corretta dei momenti più significativi, che sono stati alla base dei motivi di aggregazione. La descrizione dei congressi e dei loro temi fornisce una chiara idea degli andamenti evolutivi e della capacità di impatto sociale della disciplina stessa; infatti gli autori hanno discusso, non già esclusivamente dei tratti salienti della vita delle associazioni, ma attraverso quest'ultime, le reazioni dei politici, delle parti sociali e del mondo accademico.

Va rilevato che le linee editoriali non sono state seguite pienamente da tutti gli autori. Tuttavia questa apparente

varietà di stili appare dettata solo dalle differenti sensibilità al problema, determinando un risultato finale capace di fornire una considerevole descrizione dello sviluppo della disciplina nel mondo.

Dalla lettura approfondita si possono evidenziare alcuni aspetti peculiari. Il consenso sociale alla prevenzione delle epidemie infettive è sempre stato unanime e fonte di dibattiti meno accesi tra le parti sociali, rispetto a quelli evocati dai temi propri della Medicina del Lavoro. La nascita delle società scientifiche tra le varie figure professionali, operanti nel campo della Medicina del Lavoro e dell'Igiene e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro, avviene tardivamente rispetto alla datazione dell'origine dell'industrializzazione nelle diverse aree geografiche ed in molte realtà consegue alla promulgazione di importanti leggi preventive. Esistono tuttavia recenti eccezioni che hanno saputo adeguarsi rapidamente attraverso impianti legislativi e tipologie di aggregazione degli specialisti. Al contrario alcuni contributi mostrano che i rapidi processi di sviluppo delle aree emergenti, spesso non hanno fatto tesoro delle conoscenze e delle conquiste di chi li aveva preceduti. Le congiunture economiche negative ed alcuni regimi totalitari hanno inciso con influssi alterni, in grado di imbrigliare o addirittura cancellare processi evolutivi già ben avviati. La nascita di società scientifiche autonome per le diverse figure specialistiche non conduce ad un indebolimento della disciplina, bensì ad un suo arricchimento, soprattutto se catalizzata da momenti comuni di aggregazione. Al contrario, la permanenza esclusiva dei medici del lavoro all'interno delle Società di Medicina Preventiva, non sembra aver consentito l'incisività necessaria ad influire positivamente sul dibattito tra le parti sociali.

L'opera può essere considerata un valido strumento per la scoperta dei fondamenti scientifici e sociali della disciplina. La rivisitazione del passato permette di comprendere meglio il presente, proiettarsi verso il futuro e soprattutto possedere strumenti al fine di perseguire la strada migliore evitando gli errori già commessi.

Giancarlo Cesana, Giovanni De Vito
Università Milano-Bicocca

«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 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 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*

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.

«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 ind. 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.

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 is 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.