

La Medicina del Lavoro

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

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

DIRETTORE Vito Foà

REDATTORI Lorenzo Alessio, Pier Alberto Bertazzi,
Antonio Colombi, Alessandra Forni, Italo Ghezzi,
Carlo Zocchetti

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

REVISIONE LINGUISTICA Kathleen White

SEGRETERIA Lilly Visintin

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

E-MAIL redazione@lamedicinadellavoro.it

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)



Associato
all'Unione Stampa
Periodica Italiana




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

La Medicina del Lavoro è recensita su:

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

ABBONAMENTI 2005

Abbonamenti e ordini

- on line  www.mattioli1885.com
via fax  0524/84751 - Ufficio abbonamenti
cedola  compilate ed inviate all'Editore la
cedola allegata

Prezzi Abbonamenti / *Subscription rates*

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

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

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

INVIATE LE COPIE AL SEGUENTE NOMINATIVO:

COGNOME _____

NOME _____

VIA _____ N _____

CITTÀ _____

CAP _____ PROVINCIA _____

E-MAIL _____

TEL. _____

DESIDERO RICEVERE FATTURA:

P. IVA _____

HO PAGATO L'IMPORTO DI EURO _____
TRAMITE:

CCP n. 11286432

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

BONIFICO BANCARIO (allego fotocopia) intestato a:
Mattioli 1885 spa Via Coduro 1/B, 43036 Fidenza (PR),
presso Cassa di Risparmio di Parma e Piacenza, Ag. 3 di Fidenza;
cod. IBAN IT39S|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

La percezione dello stress nel terziario: utilità e indicazioni del *Job Content Questionnaire*

M. FERRARIO, CARLA FORNARI*, ROSSANA BORCHINI, FRANCA MERLUZZI**, G. CESANA*

Medicina del Lavoro e Preventiva – Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli studi dell'Insubria, Varese

* Centro Studi Patologie Cronico Degenerative – Università degli Studi di Milano Bicocca

** Clinica del Lavoro "L. Devoto" – Università degli Studi di Milano

KEY WORDS

Job stress; validity; Italy; assessment of occupational exposures

SUMMARY

«Job stress in the service industry. Evaluation of the Italian version of the Job Content Questionnaire». **Background:** Recent changes in work organization have greatly expanded the service industry, where stress perception appears to be the major factor of discomfort. Job stress remains a critical issue in occupational exposure assessments. **Objectives:** To assess the compliance and the consistency of the three major constructs (Psychological Job Demand (PJD); Decision Latitude (DL); and Social Support at Work (SSW)) of the Italian version of the Job Content Questionnaire (JCQ) adopted in the MOPSY and JACE studies and their gender-specific distributions in a large sample of civil servant in northern Italy. **Methods:** JCQ was administered to 2601 men and 5761 women employed in six different departments of the Municipality of Milan. Two JCQ versions – short and intermediate – which differ by the number of items that assess DL for inclusion of SSW, were used in different sub-samples. Compliance was measured in terms of participation rate and percentage of missing items. A construct-specific Cronbach alpha coefficient was used to assess internal consistency. As a measure of external consistency the correlation coefficients between the three constructs were adopted. **Results:** The participant rate was very high in the entire sample: 75.3% in men and 76.2% in women. The percentage of missing items was small and acceptable, ranging from 3.61% for DL to 6.33% for SSW. The Cronbach alpha coefficients ranged from 0.72 for PJD to 0.88 for SSW. Assumptions for external validity were satisfied in both gender groups. The percentage of perceived high job stress diminished in older men, but the age trend was inverse among women, indicating gender differences in the possibility of improving work conditions and career. Interferences with the family-related load and responsibilities may play a significant role. In both gender groups, a satisfactory SSW level reduced perceived high job stress. **Conclusions:** The adopted versions of the JCQ, originally developed in American and north European socio-cultural contexts, demonstrated satisfactory levels of compliance, and internal and external consistency. The JCQ adequately described perceived job stress in the groups of workers under study.

RIASSUNTO

Le recenti trasformazioni del lavoro hanno notevolmente ampliato il settore terziario, nel quale la percezione dello stress appare come il principale fattore di disagio. Al fine di ottenere indicazioni su tale fattore e di valutare, anche per l'Italia, l'utilizzo del job content questionnaire quale sua misura, è stata condotta una indagine su un esteso

Pervenuto il 29.10.2004 - Accettato il 2.3.2005

Corrispondenza: Prof. Marco Ferrario, Medicina del Lavoro e Preventiva, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Viale Borri 57, 21100 Varese

Tel. dir. +39.0332.393069 - Fax +39.0332.278986 - E-mail: marco.ferrario@uninsubria.it

gruppo, 2601 uomini e 5671 donne, dipendenti della pubblica amministrazione. Il campione è risultato rappresentativo dei lavoratori indagati. Il questionario, pur essendo stato somministrato in due edizioni, si è dimostrato utilizzabile nel 95% dei casi, con una consistenza interna ed esterna più che accettabili e quindi valido anche per il nostro contesto socio-culturale, assai differente da quello americano e nord europeo dove è stato realizzato. Lo stress lavorativo percepito è risultato leggermente inferiore nel campione qui indagato rispetto ad altri campioni di lavoratori estratti dalla popolazione generale e, globalmente, nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, mentre nelle età più giovani le donne non percepiscono uno stress lavorativo peggiore rispetto agli uomini, nelle età più elevate si verifica esattamente il contrario. Ciò indica, oltre che un diverso rapporto della condizione femminile con il lavoro, che per le donne vi sono minori possibilità di migliorare la propria condizione lavorativa o la sua accettabilità, seppure in un'età in cui l'interferenza dei carichi familiari tende a diminuire.

INTRODUZIONE

Come è noto, la struttura del lavoro nei paesi sviluppati ha subito una fortissima trasformazione negli ultimi 30 anni. Il lavoro da prevalentemente industriale è diventato terziario e soprattutto d'ufficio (circa il 70% della popolazione attiva in Italia, tenuto conto anche degli impiegati delle aziende classificate come industriali). Ciò ha evidentemente imposto una trasformazione anche alle prospettive della medicina del lavoro, sia per quanto riguarda gli indirizzi perseguiti che le domande ad essa rivolte (7, 14). Sintomi mal definiti, disagi aspecifici e malattie cronic-degenerative di diversa gravità vengono sempre più frequentemente considerati in associazione con il lavoro. Nello stesso tempo menomazioni, handicap ed esiti patologici costituiscono sempre di meno obiezione a una vita attiva, aspetto fondamentale della quale è l'adattamento del lavoro all'uomo e non viceversa. Il lavoro, senza escluderne gli inevitabili caratteri di fatica, viene così affrontato tanto per prevenirne le conseguenze nocive, quanto per valorizzarne quelle "salutogeniche" (21).

Il costrutto che riassume la considerazione degli esiti adattativi, sia in senso positivo che negativo, del lavoro è indubbiamente quello di stress, secondo gli sviluppi della definizione psicobiologica del fenomeno introdotta da Selye ormai cinquant'anni fa (23). Gli stimoli ambientali, con le emozioni correlate, hanno conseguenze fisiologiche, che nei casi estremi possono condurre a patologia, ma che nei casi normali sono necessari per una *performance* adeguata. Stante una concezione del lavoro che, se-

condo anche recenti disposizioni legislative (si veda per l'Italia il D.Lgs. 626/94), deve essere orientato al benessere individuale, gli aspetti positivi dello stress sono fatti oggetto di un'attenzione sempre maggiore, in linea con interventi che devono essere intesi soprattutto alla promozione della salute. Così, per esempio, si guarda allo stress come a una reazione che può modificare gli equilibri surrenali e adrenergici certamente in senso ipertensivo, ma anche in senso antipertensivo (8).

Gli interventi sullo stress costituiscono ormai da diversi anni l'attività più diffusa dei servizi di medicina del lavoro (fino a quattro volte di più della seconda in ordine di importanza che è la cura della forma fisica) (12). Il paradigma più utilizzato per quantificare lo stress lavorativo è quello di Karasek, che prende in considerazione la sua percezione soggettiva o *strain* (17). L'autore ha messo a punto un questionario, noto come JCQ (*Job Content Questionnaire*), attraverso cui vengono valutate due dimensioni della mansione svolta: l'entità della domanda imposta al lavoratore (*psychological job demand*) e la libertà che il lavoratore ha nel rispondere (*control* o *decision latitude*). In seguito è stata introdotta una terza dimensione: il sostegno costituito dai rapporti con colleghi e superiori (*social support*) (15). La condizione di lavoro viene quindi classificata come caratterizzata *high strain* (elevata domanda e basso controllo), *passive* (scarsa domanda e scarso controllo), *active* (elevata domanda e elevato controllo), *low strain* (bassa domanda e elevato controllo). Il supporto sociale ha un esito migliorativo quando c'è, o peggiorativo quando manca.

Il JCQ è stato prodotto in varie edizioni, delle quali in Italia ne sono state utilizzate tre: una breve messa a punto nell'ambito del Progetto MONICA (*MONItoring CArdiovascular diseases*) dell'OMS; una intermedia, riconosciuta dall'autore e usata nel Progetto JACE (*Job stress Absentism and Coronary heart disease European cooperative study*), Azione Concertata BIOMED della UE; una lunga che, per quanto "raccomandata", non è ancora estesamente sperimentata (1). Con questo lavoro si intende: a) contribuire alla validazione della prima e della seconda edizione italiana del JCQ, che prevedono alcuni *item* analoghi ripetuti nelle due versioni; b) proporre un metodo semplice di calcolo dei punteggi dalle due versioni al fine di ottenere *score* complessivi confrontabili; c) descrivere le distribuzioni delle principali componenti del JCQ in rapporto a mansione, sesso ed età, al fine di valutare l'utilità del questionario per individuare dinamiche di rilievo nella organizzazione e gestione del lavoro in una grande azienda appartenente alla pubblica amministrazione.

METODI

Popolazione indagata

La popolazione oggetto dello studio è costituita da un campione di dipendenti del Comune di Milano, sottoposti a un esteso intervento di sorveglianza sanitaria tra il giugno 1992 e l'aprile 1996. Sono stati arruolati i lavoratori appartenenti ai settori organizzativi del Nido (n. 900), delle scuole Materne (n. 1265), degli Impiegati (n. 895), dei Servizi Sociali (n. 823), dei Commessi (n. 2058) e dei Vigili (n. 1931) per un totale di 7872 soggetti, di cui 2601 uomini e 5271 donne, adeguatamente rappresentativi dei gruppi di provenienza. Le mansioni svolte sono solo parzialmente identificate dai settori di appartenenza, potendo essere all'interno di ciascuno di essi dirigenziali, assistenziali, impiegate con varia complessità e a contatto o meno con il pubblico, d'ufficio ed esterne (es. vigili). Per le finalità del presente lavoro il campione viene considerato come un tutt'uno, rappresentativo del terziario pubblico.

Indagine dello stress

Ai dipendenti, circa una settimana prima della visita medica, è stato distribuito il JCQ, prima e seconda edizione, da quando questa è stata resa disponibile. È stato spiegato che la compilazione del questionario era da considerarsi libera e, che per tutte le informazioni raccolte, sarebbe valso il più stretto riserbo e l'obbligo del segreto professionale da parte del personale sanitario. Il giorno della visita i lavoratori riportavano il questionario compilato.

Il questionario, nella formulazione intermedia (*Intermediate scale*), più diffusamente utilizzata nella presente indagine, si articola in 35 domande con risposte precodificate su quattro possibilità: decisamente d'accordo, d'accordo, in disaccordo, decisamente in disaccordo. Per i primi gruppi di lavoratori indagati (Nido e Servizi Sociali), non disponendo a quel tempo della versione più estesa, è stata adottata la versione breve (*Short scale*), composta da 11 domande, con le stesse caratteristiche di risposta, sufficienti a definire i punteggi costitutivi del *job strain*. L'orientamento delle domande nelle due versioni non sempre è uniforme: al fine dell'analisi comune si è provveduto a uniformarle in tal senso.

Sono stati calcolati i punteggi relativi a: *Decision Latitude*, *Psychological Job Demand* e *Social Support*; quest'ultimo solo per i campioni indagati con la versione più lunga del questionario.

Il punteggio della *Decision Latitude* è definito da 6 domande della *Short scale* e da 9 domande della *Intermediate scale*, che esplorano la possibilità di prendere decisioni in autonomia, di utilizzare le capacità acquisite e di partecipare attivamente nelle scelte connesse all'organizzazione del lavoro. Al fine di rendere comparabili i punteggi derivanti da un numero differente di *item*, è stato sviluppato in collaborazione con l'Autore, un sistema di calcolo ponderato che permette confronti diretti dei punteggi derivati dalle differenti versioni.

Il punteggio *Psychological Job Demand* (PJD) si articola in 5 *item* in entrambe le scale, che indagano i carichi e la richiesta del lavoro (una attività molto veloce o un intenso sforzo fisico), e la presenza o meno di conflittualità tra capacità individuali e richieste di riconoscimento e affermazione professionale.

Il terzo punteggio, *Social Support* al lavoro (SS), caratterizza infine, tramite 8 domande su il tipo di rapporto con i colleghi e con i superiori, le eventuali conflittualità, la collaborazione e solidarietà tra i colleghi, l'aiuto offerto dai superiori per portare a termine i compiti assegnati, e se al soggetto è riconosciuta una propria identità nel gruppo. Il costrutto SS era disponibile solo per la *Intermediate scale*.

Infine si è provveduto a definire le quattro categorie del *Job Strain*, come riportato in Introduzione. All'uopo è stato adottato il seguente criterio: come *High Strain* (HS) sono stati classificati quei lavoratori con punteggio DL inferiore alla mediana (66 per gli uomini, 63 per le donne) e con punteggio PJD superiore od uguale alla mediana (30 per gli uomini, 30 per le donne), essendo entrambe le mediane calcolate sull'intero campione (riferimento interno). Con analoga procedura sono state definite le altre categorie di *Passive* (P), *Low Strain* (LS) e *Active* (A).

Analisi statistica

I dati sono stati archiviati su database realizzato in ORACLE, con sistema operativo UNIX, sviluppato appositamente quale supporto per le attività di programmazione delle visite e degli accertamenti connessi alla sorveglianza sanitaria (3). È stato preparato un *software* ad hoc, che prevedeva controlli sul *range* di valori possibili nei singoli campi. L'immissione dei dati è stata effettuata da un unico operatore addestrato.

La affidabilità delle versioni utilizzate del questionario di Karasek è stata controllata tramite l'analisi della percentuale di compilazione dei singoli *item*, considerata una stima della comprensione, ed il calcolo del coefficiente alfa di Cronbach (10). Questo è il test sintetico comunemente accettato per la valutazione della consistenza interna dei gruppi di *item* che identificano un comune connotato (e che quindi dovrebbero avere risposte nella stessa direzione). Un valore di tale coefficiente superiore a 0,7 indica una buona consistenza interna e valori tra 0,4 e 0,7 una consistenza interna accettabile. Il coefficiente alfa è stato calcolato stratificando per le principali covariate: età, sesso e livello di istruzione (generalmente indicativo anche del li-

vello occupazionale, (5). L'analisi è stata condotta separatamente per il costrutto DL, che disponeva nelle due scale di un differente numero di *item*.

Il livello di correlazione tra i punteggi delle dimensioni esplorate dal JCQ è stato considerato una stima della consistenza esterna del questionario. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson tra i punteggi delle scale DL, PJD e SS. Data l'elevata numerosità del campione il livello di significatività è stato ristretto al valore alfa di 0,01.

Infine sono state calcolate le distribuzioni dei punteggi medi (e relativi intervalli di confidenza al 95%) età-specifici di stress lavorativo negli uomini e nelle donne.

RISULTATI

La tabella 1 riporta il numero complessivo, distinto per gruppi di appartenenza, dei lavoratori arruolati nell'indagine. Gli uomini rappresentano il 75,3% dei dipendenti dei reparti considerati e le donne il 76,2% delle dipendenti degli analoghi reparti. Le donne sono un po' più giovani e meno istruite degli uomini.

La tabella 2 riporta i dati relativi al grado di compilazione del questionario, ovvero la percentuale di mancate risposte a uno o più *item* dei tre punteggi DL, PJD e SS, per l'intero campione, suddiviso quindi per sesso, età e livello di istruzione. A 296 dipendenti il questionario non è stato consegnato, pertanto si è provveduto a scorporare tale gruppo dalla valutazione. Le mancate risposte sembrano essere maggiormente a carico della scala inerente il supporto sociale al lavoro, più frequenti nelle donne, nei più anziani e nei meno istruiti, anche se con tendenze non sempre regolari. Nel complesso circa il 95% dei questionari ha potuto essere utilizzato per l'analisi delle differenti scale.

La tabella 3 riporta i risultati dell'analisi della consistenza interna, espressi come valore del coefficiente alfa di Cronbach. Sono riportati i valori complessivi e stratificati per le principali covariate: sesso, classi di età, livello di educazione. Per quel che concerne la DL, i valori di alfa sono tutti accettabili, anche se meno soddisfacenti nei gruppi a più bassa istruzione. Gli *item* con maggiori problemi

Tabella 1 - *Analisi della partecipazione e caratteristiche demografiche del campione arruolato*
 Table 1 - *Response percentage in the initial sample and responders' demographic features*

	Uomini rispondenti			Donne rispondenti		
	N.	n.	PP	N.	n.	PP
Gruppi lavorativi						
Servizi Sociali	216	152	70,4	881	671	76,2
Servizi Demografici	466	328	70,4	822	567	69,0
Asili Nido	1	1	100,0	1038	899	86,6
Scuole Materne	4	3	75,0	1568	1262	80,5
Commessi	798	454	56,9	2274	1604	70,5
Vigili Urbani	1969	1663	84,5	330	268	81,2
Totale	3454	2601	75,3	6913	5271	76,2
		f	f%		f	f%
Età in classi						
<25		57	2,2		167	3,1
25-34		783	30,1		1999	37,9
35-44		913	35,1		1961	37,2
45-54		667	25,6		1048	20,0
≥55		181	7,0		96	1,8
Livello di istruzione						
Elementari		116	4,6		702	14,1
Medie Inferiori		1036	40,8		1495	30,0
Medie Superiori		1307	51,4		2670	53,5
Laurea		83	3,3		122	2,4

PP=percentuale di partecipazione; N.=numero di occupati nel reparto; n.=numero soggetti arruolati

f=frequenze assolute; f%=frequenze relative

PP=response percentage; N.=number of employees n.=number of responders

f=absolute frequencies; f%=relative frequencies

sono risultati quelli relativi alle domande sulla ripetitività dei compiti lavorativi e sulla libertà di poter decidere come effettuare il lavoro. I coefficienti relativi al punteggio PJD sono risultati costantemente inferiori a quelli di DL, ad espressione di una maggior difficoltà interpretativa di alcuni degli *item*. A sostegno di tale osservazione sta il netto gradiente in crescita del coefficiente alfa all'aumentare dei livelli di istruzione. Infine i valori del coefficiente alfa sono nettamente elevati (superiori allo 0,7) per il punteggio SS, a conferma della relativa semplicità della formulazione delle domande. Scarse variazioni sono state riportate per questo punteggio tra i livelli di istruzione.

Le correlazioni di Pearson tra i punteggi delle scale hanno dato i seguenti risultati: LD vs PJD -0,03 (non significativo); LD vs SS 0,37 ($p < 0,01$); PJD vs SS -0,14 ($p < 0,01$). I valori dei coefficienti

di correlazione non si sono sostanzialmente modificati suddividendo per sesso, gruppi di età e istruzione. Così non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra i punteggi DL e PJD, a conferma e verifica della correttezza dell'assunto fornito dallo stesso Autore della ortogonalità tra i due punteggi, considerati quindi tra loro indipendenti. Inoltre in tutti i gruppi indagati con la scala SS, sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative, consistenti e positive tra DL e SS negative e meno consistenti tra PJD e SS. Sebbene non siano disponibili informazioni analoghe in letteratura, tali associazioni sembrano indicare che condizioni lavorative caratterizzate da una elevata libertà di decisione sono supportate da un buon rapporto con capi e colleghi, mentre l'opposto si verifica per situazioni lavorative caratterizzate da elevati livelli di domanda.

Tabella 2 - Analisi della compilazione del questionario di Karasek: proporzione (%) di punteggi con più di un item non compilato (^). Dati complessivi e disaggregati per sesso, gruppi di età e livello di istruzione

Table 2 - Compilation of the Karasek questionnaire: percentage (%) of scores with at least one missing (^) by sex, age groups and level of education

Score Versione (#Items)	DL		PJD 5	SS 8
	6	9		
Sesso				
Uomini	2,27	2,35	2,90	4,84
Donne	4,28	4,30	5,46	7,31
Classi d'età				
<25	2,93	2,93	2,44	2,13
25-34	2,51	2,51	3,83	4,70
35-44	3,46	3,50	5,04	7,29
45-54	5,58	5,58	5,26	7,07
≥ 55	4,44	5,24	5,65	7,73
Livello di istruzione				
Elementari	7,99	8,13	6,95	8,49
Medie Inferiori	3,84	3,88	3,88	6,45
Medie Superiori	2,60	2,63	4,66	5,66
Laurea	3,02	3,02	2,51	8,47
Totale	3,61	3,66	4,61	6,33

DL=Libertà decisionale nel lavoro; PJD=Domanda psicologica del lavoro; SS=supporto sociale al lavoro

^ per i punteggi con un solo item mancante, si è provveduto alla sostituzione dei valori dell'item desumendoli dagli item ad esso correlato, se $r > 0,5$

DL=Decision Latitude; PJD=Psychological Job Demand; SSW=Social Support at Work

^ Score with only one item missing were replaced with values reported in the correlated item (If $r > 0.5$)

Nella tabella 4 sono riportate le distribuzioni degli indici di stress lavorativo percepito nei due sessi. La categorizzazione è in terzili per quel che riguarda DL e PJD e nei quattro livelli definiti da Karasek per quel che riguarda lo stress lavorativo nel suo complesso. Il 37% degli uomini e il 40% delle donne percepisce una bassa libertà decisionale. Anche la domanda psicologica è percepita bassa da oltre un terzo degli indagati. Queste prevalenze mettono in evidenza una condizione lavorativa sentita come passiva, cioè costringitiva e a basso contenuto da più del 50% dei lavoratori. Lo studio delle correlazioni

Tabella 3 - Analisi della consistenza interna (coefficiente alfa di Cronbach) per le diverse scale del questionario

Table 3 - Coefficient of reliability (Cronbach's Alpha) for Karasek's scores

Score Versione (#Items)	DL		PJD 5	SS 8
	6	9		
Sesso				
Uomini	0,80	0,83	0,73	0,88
Donne	0,80	0,86	0,72	0,87
Classi d'età				
<25	0,78	0,85	0,71	0,87
25-34	0,79	0,84	0,73	0,87
35-44	0,81	0,86	0,72	0,88
45-54	0,80	0,84	0,70	0,88
≥55	0,81	0,85	0,67	0,87
Livello di istruzione				
Elementari	0,72	0,76	0,69	0,85
Medie Inferiori	0,78	0,83	0,70	0,87
Medie Superiori	0,78	0,84	0,74	0,88
Laurea	0,82	0,90	0,77	0,89
Totale	0,80	0,85	0,72	0,88

DL=Libertà decisionale nel lavoro; PJD=Domanda psicologica del lavoro; SS=supporto sociale al lavoro

DL=Decision Latitude; PJD=Psychological Job Demand; SSW=Social Support at Work

Tabella 4 - Distribuzione degli indici di stress lavorativo percepito nei due sessi

Table 4 - Job Stress categories and main components by gender

Indici	Livelli	Uomini		Donne	
		n.	%	n.	%
Libertà decisionale (terzili)	Basso	863	37,7	1794	40,2
	Medio	781	34,1	1151	25,8
	Alto	645	28,2	1514	33,9
Domanda psicologica del lavoro (terzili)	Basso	783	34,2	1665	37,3
	Medio	784	34,3	1444	32,4
	Alto	722	31,5	1350	30,3
Stress lavorativo percepito	Basso	520	22,7	1191	26,7
	Attivo	513	22,4	1037	23,3
	Passivo	658	28,8	1201	26,9
	Alto	598	26,1	1030	23,1

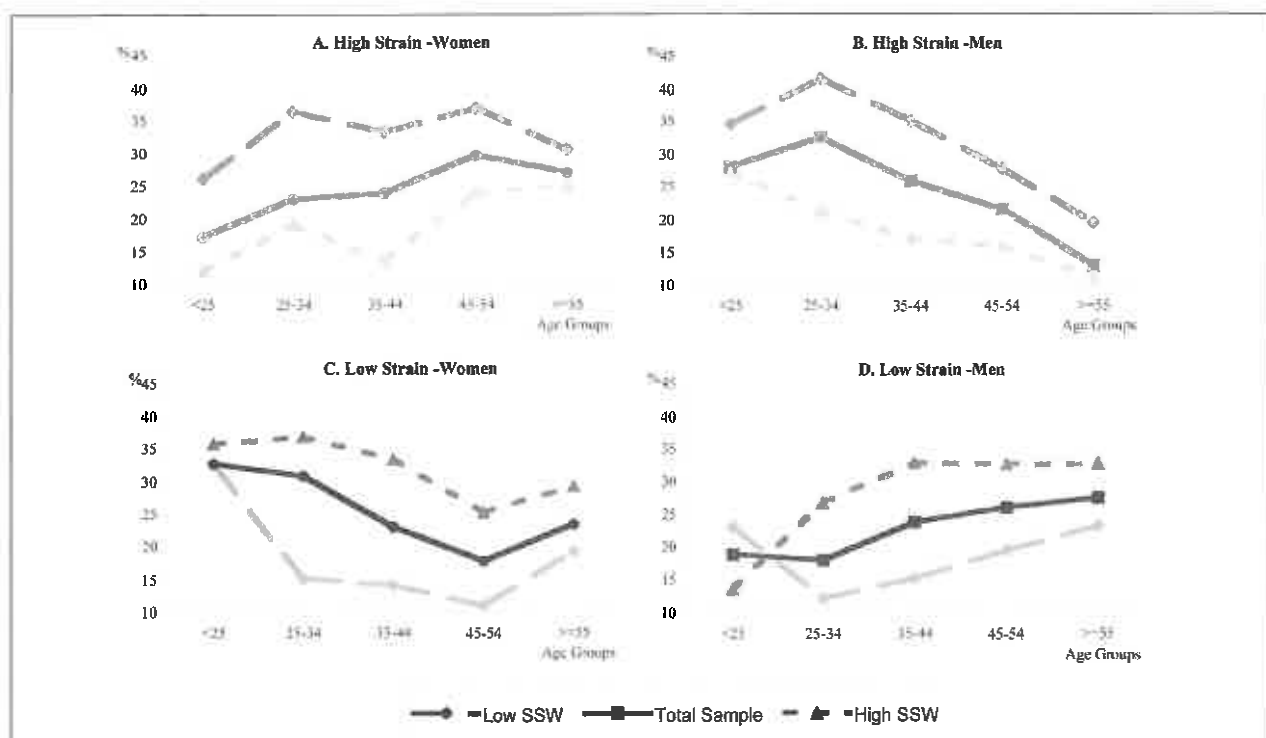


Figura 1 - Prevalenze di alto e basso stress percepito in relazione al supporto sociale lavorativo per classi di età, nei due sessi
 Figure 1 - Prevalence of High and Low perceived Job Stress categories in relation to Social Support at Work (SSW), by age groups and gender

tra stress percepito/dimensioni dello stress e livello di istruzione rileva, come atteso, l'associazione di quest'ultima, positiva con la libertà decisionale (0,32, $p < 0,001$) e negativa con la percezione dello stress (-0,23, $p < 0,001$). Nessuna relazione significativa è risultata invece tra livello di istruzione e domanda psicologica sul lavoro.

In figura 1 sono descritti gli andamenti per classi di età delle sole categorie basso e alto *strain*, distintamente per i due sessi e in relazione al livello di supporto sociale percepito. Come si vede l'andamento per gli uomini - aumento con età di stress basso e riduzione di stress alto - è diametralmente opposto a quello delle donne - aumento con l'età di stress alto e riduzione di stress basso. Inoltre, se si considera il SS, si può osservare che quando questo è basso, aumenta la percezione dello stress. L'opposto si verifica ovviamente quando SS è alto. Ciò vale per entrambi i sessi ed in tutte le età. Infine il supporto sociale al lavoro da parte di colleghi e superiori evidenzia valori differenti nei due sessi nelle decadi giovanili, ove sarebbe presente un van-

taggio per le donne, che apparentemente si riduce con l'avanzare dell'età.

DISCUSSIONE

Lo studio qui presentato dimostra tre caratteristiche significative per l'indagine dello stress nel terziario: l'utilizzo di uno strumento standardizzato; la rappresentatività del campione a riguardo della varietà di mansioni comprese nella pubblica amministrazione; l'ampiezza del campione femminile.

Analoghe indagini nel nostro Paese sono state realizzate su campioni randomizzati della popolazione generale (6, 8) o su campioni lavorativi di ridotte dimensioni (1). La presente indagine pertanto contribuisce con una consistente casistica alla connotazione dello stress lavorativo percepito in addetti del terziario pubblico, che costituisce un'ampia parte della realtà lavorativa nel nostro Paese (2). L'elevata partecipazione all'indagine giu-

stifica la generalizzazione delle conclusioni, mettendo al riparo questo studio da possibili distorsioni connesse a processi di autoselezione della casistica. L'adozione del questionario JCQ in contesti socio-culturali differenti da quelli americano e svedese dove originalmente è stato adottato, è un aspetto affrontato da parecchi autori (4, 9, 11, 20, 22). Nell'ambito dello Studio JACE (13) a cui lo studio SEMM ha contribuito, è stata intrapresa una validazione che sta richiedendo parecchio tempo ed energie, soprattutto per l'adozione da parte di centri scandinavi di scale differenti da quella di riferimento nello studio JACE ed adottata per la componente italiana dello stesso (19).

Complessivamente la compilazione è risultata di buon livello: la percentuale di mancate risposte a un *item* o più è stata inferiore al 10%, così che è stato possibile calcolare i punteggi per circa il 95% dei soggetti. I dipendenti con livelli di istruzione più bassi hanno trovato, come atteso, maggiori difficoltà di comprensione soprattutto della parte del questionario riferita alla scala PJD: dal 9% circa del gruppo con istruzione elementare al 3,7% riportato tra i dipendenti con istruzione universitaria. Le difficoltà di comprensione si sono indubbiamente riflesse sulla consistenza interna della scala, risultata accettabile, ma sensibilmente inferiore rispetto a quella della DL, per quanto questa sia stata valutata su due differenti questionari. Il punteggio SS ha dimostrato valori percentuali di non compilazione addirittura superiori a quelli di DL, anche se probabilmente solo in parte dovuti alla scarsa comprensione delle domande. A sostegno di quest'ultima considerazione sta l'elevata consistenza interna della scala, indipendentemente dai livelli di istruzione. Potrebbe pertanto essere ipotizzabile che tra i lavoratori sia stata presente una scarsa persuasione a riguardo della confidenzialità del trattamento dei dati.

Tre indicazioni fondamentali possono essere ricavate per migliorare la somministrazione del questionario di Karasek che, per quanto standard di riferimento nelle ricerche a livello internazionale, è stato messo a punto in un contesto culturale nord europeo e nord americano, assai differente dal nostro. Innanzitutto è necessario porre estrema cura alla verifica della comprensione e della completezza della compilazione per i gruppi con livelli più bassi

di istruzione. Questo vale soprattutto per gli *item* relativi al punteggio PJD ed in misura minore a quelli del punteggio DL. In secondo luogo, è auspicabile, soprattutto in indagini condotte su popolazioni lavorative in occasione di controlli sanitari offerti dall'azienda, adottare tecniche per incrementare la fiducia nella confidenzialità del trattamento delle informazioni. Infine, per ridurre la percentuale di mancata compilazione, le risposte ad alcuni *item*, che mostrino elevata correlazione tra loro (superiore a 0,5) potrebbero essere utilizzati per supplire reciprocamente quando uno o due di essi non vengano compilati. Tale artificio, che si basa su una constatata omogeneità di informazione veicolata da *item* che esplorano connotati simili, è una delle tecniche più utilizzate nelle ricerche socio-psicologiche per ridurre il peso dei dati mancati che spesso ne inficiano i risultati (soprattutto quando le domande dei questionari sono relativamente numerose come è il caso del Karasek intermedio).

L'analisi dei rapporti tra i punteggi delle componenti principali, quale ulteriore test di consistenza esterna, ha confermato i presupposti su cui si basa il questionario di Karasek: indipendenza delle dimensioni relative al controllo del lavoro e alla entità della domanda da esso posta; funzione tampone, ovvero attutente quando c'è e aggravante quando manca, del supporto sociale (16, 18). L'affidabilità del costrutto sotteso al questionario appare pertanto buona, anche in contesti culturali differenti da quello in cui è nato.

Lo stress percepito, guardando almeno alle categorie HS e P, è risultato differente nei dipendenti maschi del Comune di Milano rispetto ai campioni randomizzati di lavoratori estratti dalla popolazione generale del nord Italia (8): rispettivamente 26,1% contro 24,6% e 28,8% contro 37,6%. Nei primi, a fronte di uno *strain* leggermente più elevato, si osserva la percezione di una assai minore passività, che rende il lavoro più gradevole e accettabile. Il fenomeno si manifesta addirittura più consistente nelle donne, che appaiono generalmente più soddisfatte del loro impiego (LS 26,7% contro 22,7% dei maschi).

Da questo punto di vista sono molto interessanti i risultati inerenti l'andamento delle categorie di stress percepito alto e basso nei due sessi, con l'a-

vanzare dell'età. Lo stress lavorativo, che globalmente appare minore nelle donne, aumenta in quest'ultime con l'età, fino a divenire maggiore che negli uomini. Anche il supporto sociale è percepito peggiorare con l'età delle donne. Ciò indica che per le donne vi sono minori possibilità di migliorare la propria condizione lavorativa o la sua accettabilità, probabilmente in relazione alla minore istruzione che contribuisce a rendere più ardua la già difficoltosa promozione delle carriere femminili. Un certo ruolo nella percezione di una maggior "pesantezza" del lavoro potrebbe essere giocato dagli impegni familiari, notoriamente più gravosi nelle donne, anche se i peggioramenti si avvertono in un'età in cui la situazione familiare dovrebbe essere più assestata.

BIBLIOGRAFIA

- BALDASSERONI A, CAMERINO D, CENNI P, e coll: La valutazione dei fattori psicosociali. Il Job Content Questionnaire. Fogli di Informazione ISPESL 2001; 3: 20-32
- BARBIERI F, FERRARIO M, GRIECO A, MARONI M: Ambiente di lavoro. In Bertollini R, Faberi M, Di Tanno N (eds): *Ambiente e Salute in Italia. Rapporto dell'Organizzazione Sanitaria Mondiale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1997: 559-571
- BERTUZZI A, FERRARIO M, MERLUZZI F, e coll: Sviluppo di un sistema organizzato e informativo per un Progetto di Sorveglianza in Medicina Preventiva dei Lavoratori. In Atti 54° Congresso Nazionale SIMLI. Bologna: Monduzzi, 1991: 1631-1634
- BRISSON C, BLANCHETTE C, GUIMONT C, et al: Reliability and validity of the French version of the 18-item Karasek Job Content Questionnaire. *Work and Stress* 1998; 12: 322-336
- CESANA GC, FERRARIO M, DE VITO G, GRIECO A: La valutazione dello stato socio-economico nelle indagini epidemiologiche: ipotesi di studio nell'ambito del Progetto MONICA-Area Brianza. *Med Lav* 1995; 86: 16-26
- CESANA GC, FERRARIO M, SEGA R, et al: Job strain and ambulatory blood pressure levels in a population-based employed male sample in Northern Italy. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 294-305
- CESANA G: Uomo e lavoro: un sistema compatibile? Problematiche attuali di salute e benessere lavoro correlati. *G Ital Med Lav Erg* 1998; 20: 157-162
- CESANA GC, SEGA R, FERRARIO M, et al: Job strain and blood pressure. A pooled analysis of several general population samples. *Psychosom Med* 2003; 65: 558-563
- CHENG Y, LUH WH, GUOYL: Reliability and Validity of the Chinese Version of the Job Content Questionnaire (C-JCQ) in Taiwanese workers. Manuscript, 2000
- CROMBACH LJ: *Essential of psychological testing*. New York: Harper and Row, 1970
- DOEF MVD, MAES S: The job demand-control (-support) model and psychological well-being: a review of 20 years of empirical research. *Work & Stress* 1999; 13: 87-114
- FELTON JS: *Occupational medical management*. Boston: Little Brown, 1990
- HOUTMAN I, KORNTITZER M, DE SMET P, et al: Job stress, absenteeism and coronary heart disease European cooperative study (the JACE study): Design of a multicentre prospective study. *European Journal of Public Health* 1999; 9: 52-57
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: *Proposed recommendation concerning occupational health services*. Geneva: ILO 71st session, 1998
- JOHNSON JV, HALL EM: Job strain, work place support and cardiovascular disease. A cross sectional study of a random sample of the Swedish working population. *Am J Public Health* 1988; 78: 1336-1345
- JOHNSON J, STEWART WF: Measuring work organization exposure over the life course with a job-exposure matrix. *Scan J Work Environ Health* 1993; 19: 21-29
- KARASEK RA: Job demands, job decision latitude and mental strain: implication for job redesign. *Administrative Science Quarterly* 1979; 24: 285-307
- KARASEK RA: *Job Content Questionnaire and User's Guide* (revision 1.1). Job Content Questionnaire (JCQ) Center. University of Massachusetts, Lowell 1985
- KARASEK RA, CHOI BK, OSTERGREN PO, et al: The interchangeability of scale scores between the Job Content Questionnaire (JCQ) and the JCQ-like questionnaires in the JACE study. *Work & Stress*, submitted
- KAWAKAMI N, FUJIGAKI Y: Reliability and validity of the Japanese version of Job Content Questionnaire: replication and extension in computer company employees. *Industrial Health* 1996; 34: 295-306
- NELSON DL, SIMMONS BL: Health psychology and work stress: a more positive approach. In Quick JC, Tetrick LE: *Handbook of occupational health psychology*. Washington: American Psychological Association, 2002: 97-119
- OSTRY AS, MARION SA, DEMERS PA, et al: Measuring psychosocial job strain with the Job Content Questionnaire using experienced job evaluators. *American journal of Industrial Medicine* 2001; 39: 397-401
- SELYE H: Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Canad Med Ass J* 1976; 115: 53-56

Il ruolo del medico del lavoro nella lotta al tabagismo: l'esperienza della Clinica del Lavoro di Milano

G. RIVOLTA, GIANNA MARIA AGNELLI, L. BORDINI, L. RIBOLDI

S.C. Medicina del Lavoro I, Clinica del Lavoro "L. Devoto", Milano
Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena"

KEY WORDS

Smoking cessation; occupational medicine; health promotion

SUMMARY

«The role of the occupational health physician in smoking cessation programmes: the experience of the "Clinica del Lavoro" of Milan». Background: The "Centre for the prevention, diagnosis and treatment of tobacco dependency", set up at the Occupational and Environmental Respiratory Diseases Section of the Clinica del Lavoro in Milan in September 2000, can count on multidisciplinary expertise, including occupational health physicians, pneumologists and clinical psychologists. Each step of the diagnostic and therapeutic process is based on an integrated approach that considers both the biological aspects of tobacco dependency and the psychological and behavioural aspects. The Centre, moreover, within the framework of "Health Promotion" programmes, offers advice to businesses as regards the new legislation that prohibits smoking at the workplace. Methods: The proposed treatment programme is based on psychological and motivational support (personal or team work), that can be associated with pharmacological therapy, either as an alternative or an addition. The drug preferred is slow-releasing bupropione, which has proved to be extremely effective compared to other drugs in increasing the probability of smoking cessation and decreasing side effects. Results: In an occupational population of more than 2000 workers, we succeeded in treating about 51% of the subjects, who had stopped smoking, after one year from the beginning of the programme. The best results were achieved using the association of psychological support and bupropione therapy (54%), compared with the other methods (psychological support alone: 42%; psychological support and free nicotine replacement therapy: 33%).

RIASSUNTO

Il "Centro per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia del Tabagismo" istituito presso la Sezione di Pneumologia Professionale ed Ambientale della "Clinica del Lavoro" nel Settembre 2000, si avvale di competenze pluridisciplinari, mediche e psicologiche, essendo costituito da una équipe al cui interno interagiscono sinergicamente Medici del Lavoro, Pneumologi e Psicologi Clinici. In tutti i momenti dell'iter diagnostico e terapeutico, viene adottata una modalità di trattamento integrato che considera sia gli aspetti biologici della dipendenza, sia gli aspetti psicologico-comportamentali. Il Centro, inoltre, nell'ambito di programmi di Health Promotion, offre consulenze alle aziende in relazione all'introduzione del divieto di fumo nei luoghi di lavoro. Il programma di trattamento proposto è basato sul supporto psicologico-motivazionale, individuale o di gruppo, che può essere associato a terapie farmacologiche sostitutive o integrative: tra queste ultime attualmente disponibili, la scelta del bupropione a lento rilascio è stata determinata dall'ottima efficacia dimostrata rispetto ad altri farmaci nell'aumentare la probabilità di cessa-

Pervenuto il 22.2.2005 - Accettato il 1.3.2005

Corrispondenza: Giuseppe Rivolta, S.C. Medicina del Lavoro I, Clinica del Lavoro "L. Devoto", Via San Barnaba 8, 20122 Milano
Tel. 02-57992593

zione del fumo anche alla luce dei ridotti effetti collaterali. L'esperienza condotta in differenti realtà lavorative, su una popolazione lavorativa di oltre duemila persone, ha consentito di ottenere percentuali di abolizione del fumo, ad un anno, di circa il 51% dei soggetti, portando conferme positive all'attività di disassuefazione svolta: l'analisi delle percentuali di astinenti, ha consentito di evidenziare come il maggior successo sia stato ottenuto con l'associazione supporto psicologico-motivazionale e bupropione (54%) rispetto alle altre metodiche proposte (supporto psicologico e sostituti nicotinici, 33%; solo supporto psicologico, 42%).

INTRODUZIONE

Il fumo di tabacco rappresenta la più importante causa prevenibile di malattia, disabilità e mortalità, nei soggetti in età lavorativa dei paesi industrializzati (9), costituendo uno dei più gravi problemi di sanità pubblica a livello mondiale (4, 11). In Italia, recenti indagini epidemiologiche (10) confermano l'importanza di tale problema: fuma, infatti, il 26,2% della popolazione adulta, il 30,0% degli uomini ed il 22,2% delle donne, il 55,3% dei fumatori fuma più di 15 sigarette al dì; gli ex fumatori sono il 24,8% degli uomini e l'11,2% delle donne.

In questo contesto, la promozione di stili di vita salutari ed in particolare la cessazione dell'abitudine al fumo, e conseguentemente dell'esposizione al fumo passivo, rappresentano obiettivi di cruciale importanza per il nostro sistema sanitario: la recente Legge (7), che estende l'ambito di applicazione del divieto di fumare, oltre che ai luoghi di lavoro, anche a tutti i locali "aperti al pubblico", si inserisce in questa visione strategica, in accordo con i più aggiornati orientamenti internazionali in materia di tutela della salute pubblica. Nella lotta al tabagismo, le popolazioni lavorative costituiscono un target privilegiato per la promozione di interventi mirati a questo scopo, offrendo condizioni particolarmente favorevoli al raggiungimento di risultati significativi in termini di modificazione degli stili di vita: per questo motivo la funzione che il medico del lavoro può, e deve, svolgere a questo riguardo assume un'importanza cruciale ai fini del possibile successo delle azioni preventive messe in atto. In questa prospettiva, il "Centro per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia del Tabagismo", istituito presso la Sezione di Pneumologia Professionale ed Ambientale della "Clinica del Lavoro" di Milano nel settembre 2000, ha messo a punto una specifica metodologia di intervento, rivolta sia ai singoli che

ai gruppi di lavoratori, già applicata su una vasta casistica.

DESCRIZIONE DELLA METODOLOGIA

Il Centro si avvale di competenze pluridisciplinari, mediche e psicologiche, ed è costituito da una équipe all'interno della quale interagiscono sinergicamente pneumologi, medici del lavoro e psicologi clinici.

Il Centro adotta, in tutti i momenti dell'*iter* diagnostico e terapeutico, una modalità di trattamento integrato, che considera sia gli aspetti biologici che gli aspetti psicologico-comportamentali della dipendenza. Tale approccio è coerente con i dati presenti in letteratura secondo i quali risulta essere il metodo più efficace per affrontare la disassuefazione dal fumo di sigaretta (8).

Il Centro, inoltre, nell'ambito di un programma di *Health Promotion*, offre consulenze alle aziende in relazione all'introduzione del divieto di fumo nei luoghi di lavoro.

Il protocollo operativo per la disassuefazione dal fumo di tabacco risulta articolato in diverse fasi, come di seguito indicato:

1. Valutazione delle dimensioni quali-quantitative del problema fumo.
2. Incontri di informazione e sensibilizzazione, rivolti a tutti i dipendenti, che possono essere organizzati e pianificati, sulla base delle esigenze delle diverse realtà aziendali, attraverso assemblee, conferenze, opuscoli informativi o mezzi audio-visivi.
3. inquadramento multifattoriale da effettuarsi presso il Centro, che comprende:
 - valutazione clinico-funzionale dello stato di salute del soggetto, con particolare attenzione al versante respiratorio e ad eventuali patologie correlate al tabagismo (visita medica con anamnesi ed

esame obiettivo, principali esami ematochimici, prove di funzionalità respiratoria, saturazione arteriosa dell'ossigeno, dosaggio delle cotinine urinarie, elettrocardiogramma). In presenza di specifiche indicazioni cliniche vengono proposti accertamenti di 2° livello quali emogasanalisi capillare, radiografia del torace, TAC spirale, etc;

– valutazione psicologica anamnestico-clinica con particolare riferimento al tabagismo (misurazione del grado di dipendenza da nicotina, indagine motivazionale, valutazione della situazione psicologica attuale).

4. Impostazione del programma di trattamento personalizzato, se il livello di motivazione risulta adeguato e non emergono controindicazioni: supporto psicologico-motivazionale individuale o di gruppo che può essere associato a terapie farmacologiche sostitutive (nicotina) o integrative. Tra le terapie integrative attualmente disponibili, la scelta del bupropione a lento rilascio, un antidepressivo atipico, è stata determinata dall'ottima efficacia dimostrata (2, 5), rispetto ad altri farmaci quali nortriptilina, fluoxetina, clonidina, mecamilamina (1, 3, 6), nell'aumentare la probabilità di cessazione del fumo anche alla luce dei relativamente scarsi effetti collaterali (secchezza delle fauci e insonnia). Il bupropione agisce riequilibrando i livelli dei neurotrasmettitori (noradrenalina e dopamina) alterati dall'azione della nicotina, inibendo selettivamente la ricaptazione delle catecolamine a livello neuronale nelle aree interessate dalla dipendenza.

RISULTATI

L'esperienza condotta in differenti realtà lavorative ha interessato una popolazione totale di oltre duemila persone, di cui 800 fumatori (30%). Di questi, 472 soggetti (pari al 59%) hanno aderito alle iniziative proposte, con un sostanziale equilibrio tra uomini e donne (235 vs 237 soggetti).

Gli accertamenti clinico-diagnostici, unitamente alla valutazione psicologica mirata al grado di dipendenza da nicotina ed agli aspetti motivazionali della cessazione, hanno portato nel 79,6% dei casi (pari a 376 soggetti di cui 193 uomini e 183 donne) all'applicazione del protocollo basato sul supporto

psicologico-motivazionale associato alla terapia integrativa con bupropione; nel 16,6% dei casi (pari a 78 soggetti, 34 uomini e 44 donne) all'utilizzo del solo supporto motivazionale e nel rimanente 3,8% dei casi (pari a 18 individui, 8 uomini e 10 donne) al ricorso del supporto motivazionale associato alla terapia nicotinic sostitutiva (figura 1).

L'applicazione del protocollo elaborato dal nostro Centro, ha consentito di osservare la cessazione dell'abitudine al fumo, confermata dal dosaggio delle cotinine urinarie, a distanza di un anno, in 243 soggetti (pari al 51,4%) senza differenze significative tra uomini e donne, pari rispettivamente a 124 e 119 soggetti (figura 2).

L'analisi relativa alla percentuale di soggetti astinenti ad un anno dalla cessazione (figura 3), ha consentito di evidenziare come il maggior successo sia stato ottenuto con l'associazione supporto psicologico-bupropione (68% a fine trattamento, 60% a 6 mesi, 54% a 1 anno) rispetto all'associazione tra supporto psicologico-motivazionale e terapia nicotinic sostitutiva (con percentuale di astinenti rispettivamente del 44% a fine trattamento, del 38% a 6 mesi e del 33% ad un anno) o al solo supporto psicologico (percentuale di astinenti pari al 52,5% a fine trattamento, al 46% a 6 mesi e del 42% ad un anno).

Sulla base della tipologia di approccio applicato, l'analisi delle percentuali di astinenti consente di confermare la migliore risposta, ad un anno, della strategia integrata supporto psicologico-bupropione, nei confronti delle altre metodiche (figura 4, 5, 6) in entrambi i sessi.

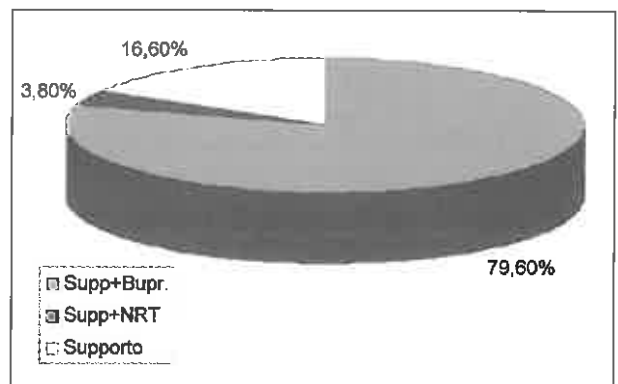


Figura 1 - Percentuali relative ai tipi di trattamento utilizzati presso il nostro Centro

Figure 1 - Treatments protocols (%) used in our Centre

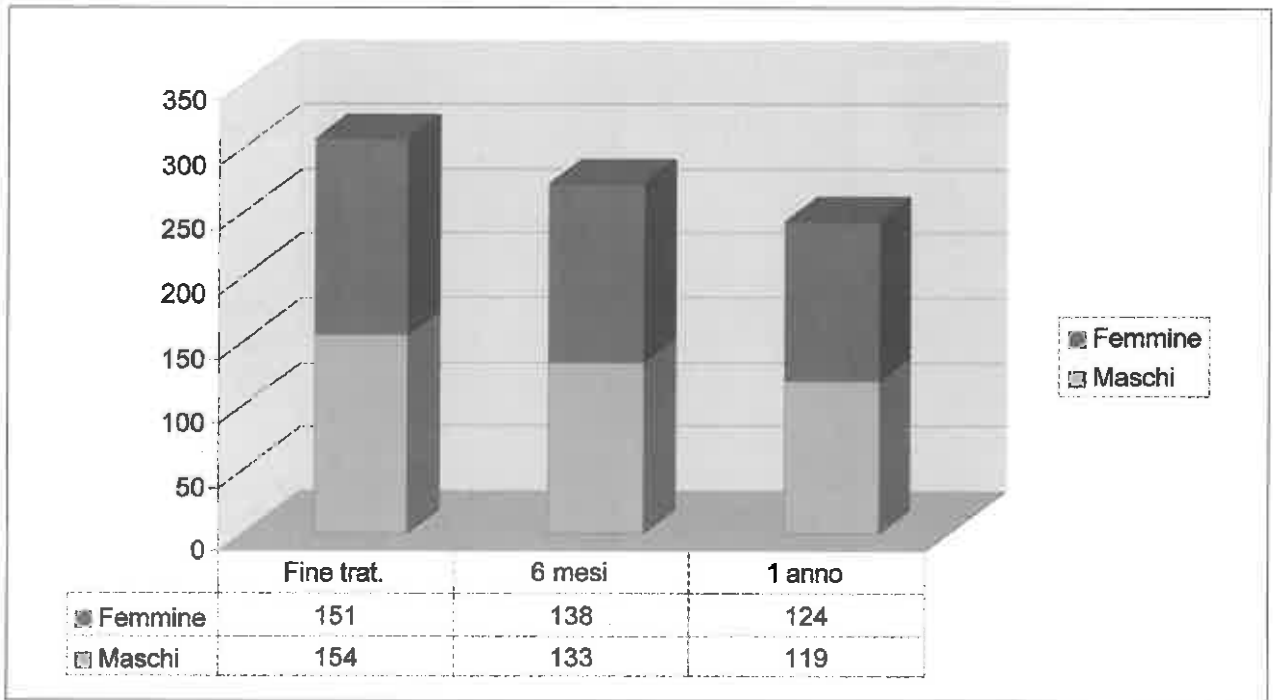


Figura 2 - Cessazione dell'abitudine al fumo a fine trattamento, 6 mesi e 1 anno

Figure 2 - Subjects by gender, Males, Females. Number of subjects who had stopped smoking at the end of treatment, after 6 months and after 1 year

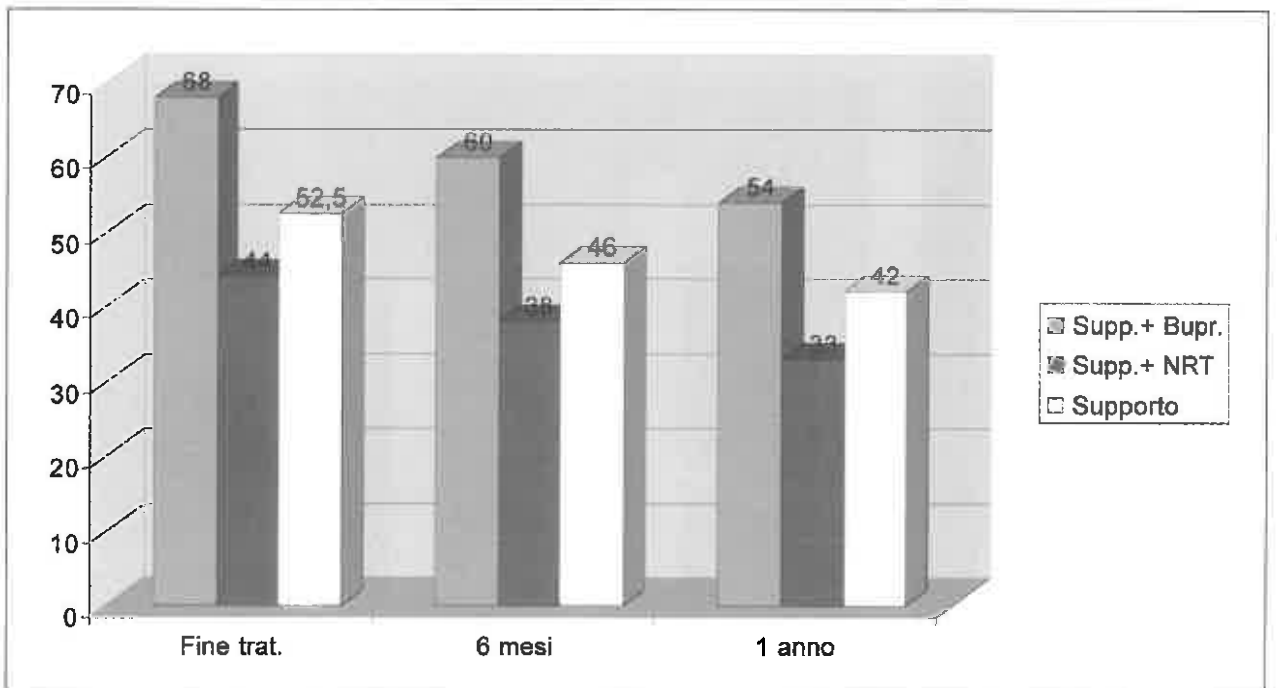


Figura 3 - Percentuale di astinenti ad 1 anno in funzione del tipo di trattamento

Figure 3 - Subjects (%) who had stopped smoking 1 year after the end of treatment according to treatment protocol

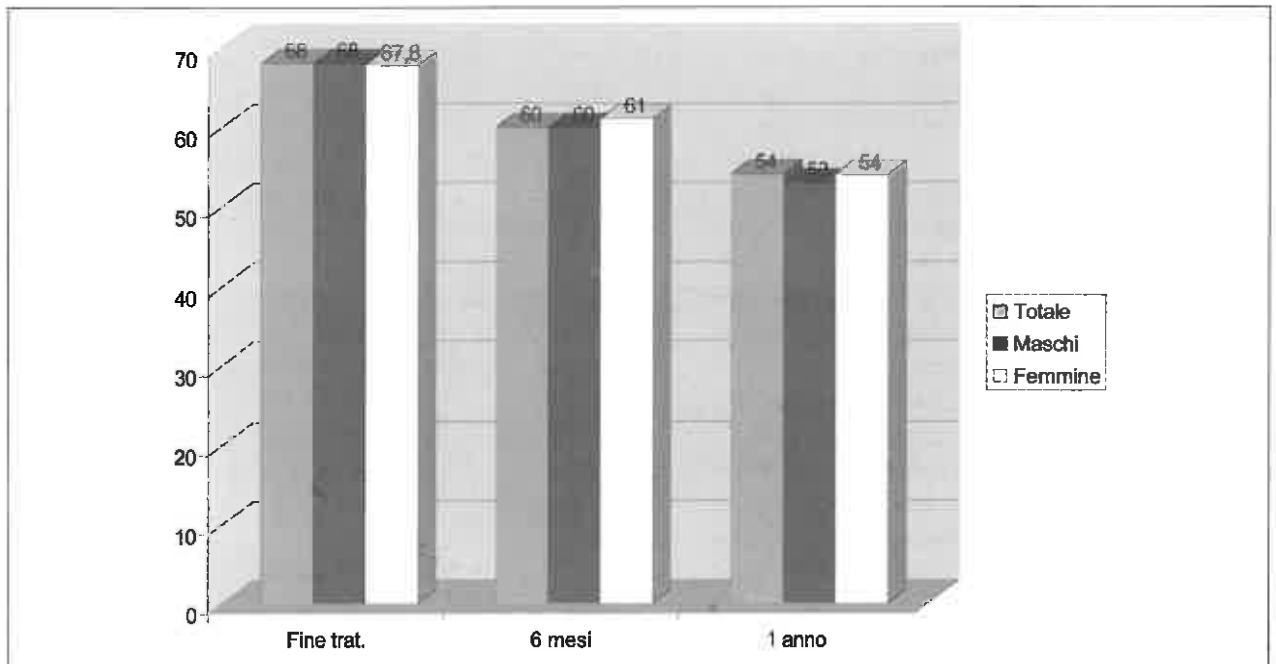


Figura 4: percentuale di astinenti, a fine trattamento, 6 mesi ed 1 anno, con supporto psicologico-motivazionale e terapia integrativa (bupropione)

Subjects (%) who had stopped smoking at the end of treatment (psychological support + bupropione), after 6 months and after 1 year

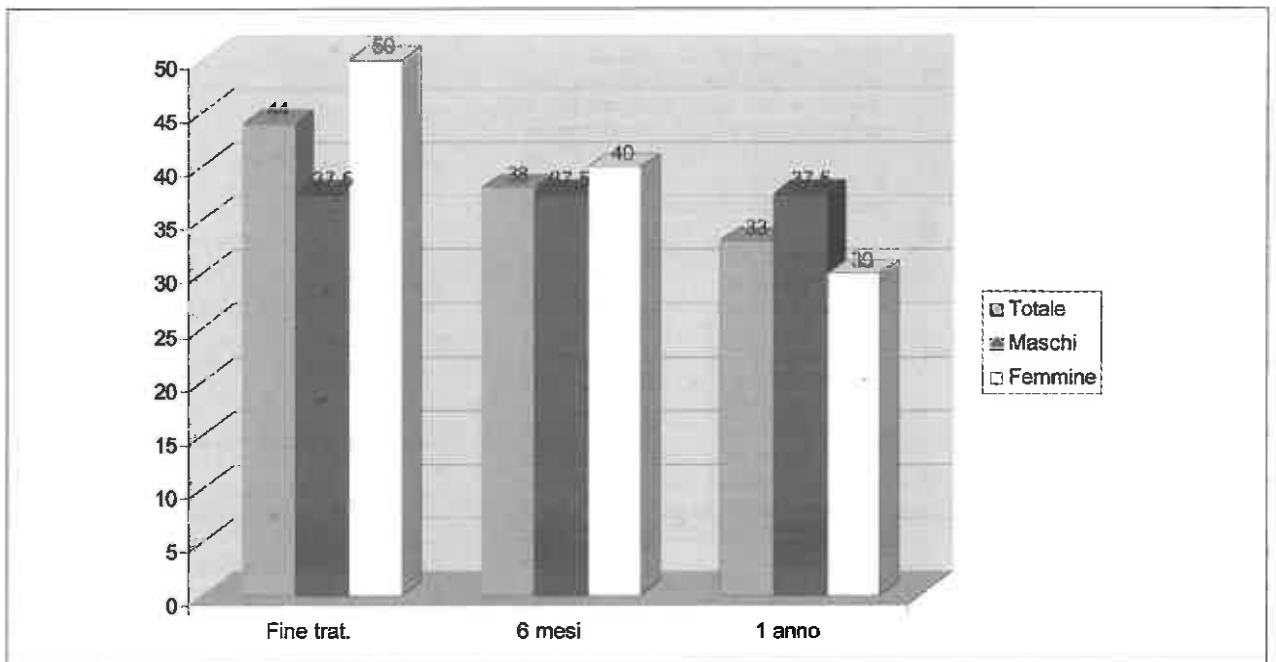


Figura 5 - Percentuale di astinenti, a fine trattamento, 6 mesi ed 1 anno, con supporto psicologico-motivazionale e terapia nicotina sostitutiva

Figure 5 - Subjects (%) who had stopped smoking at the end of treatment (psychological support + free nicotine replacement therapy), after 6 months and after 1 year

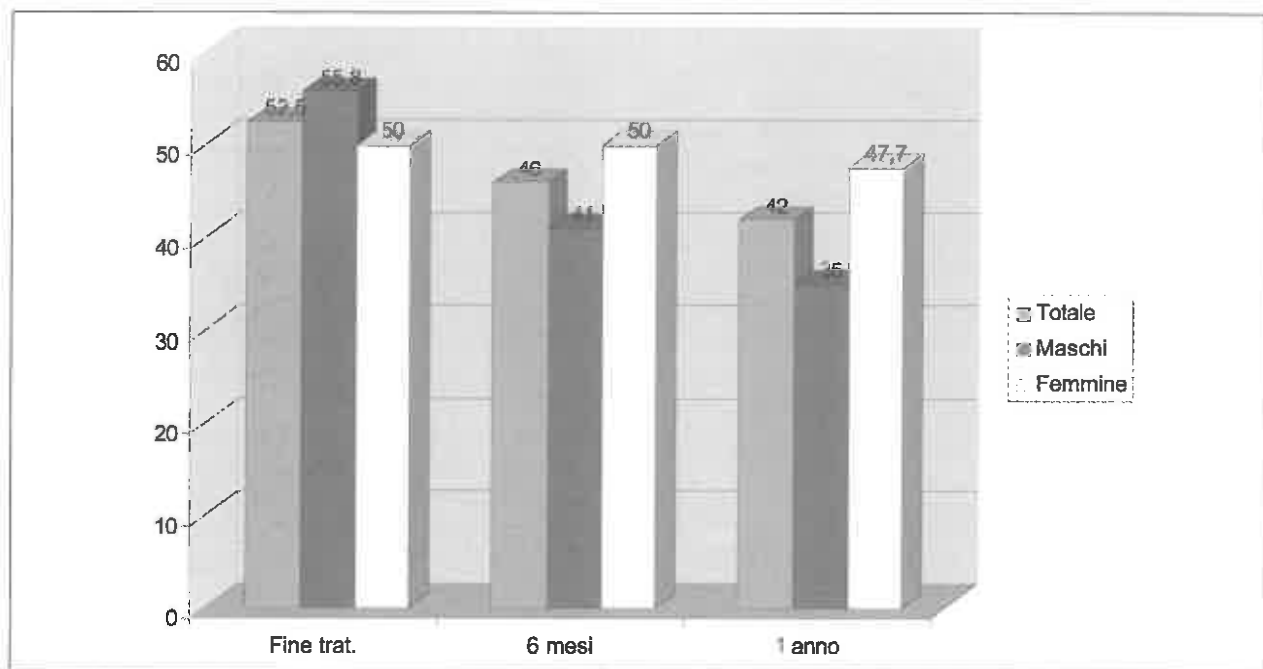


Figura 6 - Percentuale di astinenti, a fine trattamento, 6 mesi ed 1 anno, con solo supporto psicologico-motivazionale
Figure 6 - Subjects (%) who had stopped smoking at the end of treatment (psychological support), after 6 months and after 1 year

DISCUSSIONE

L'esperienza del nostro Centro consente di evidenziare aspetti di sicuro interesse relativamente alle percentuali di astinenti ottenuti attraverso l'applicazione della metodica operativa proposta: frequentemente, infatti, i pregressi insuccessi nel tentativo di cessare l'abitudine al fumo sono riconducibili a tentativi gestiti autonomamente dal soggetto, non articolati secondo protocolli di dimostrata efficacia e spesso associati ad autoprescrizione del sostituto nicotinico.

Le differenti percentuali di successo in rapporto alla tipologia metodologica applicata, tra cui domina l'associazione tra supporto psicologico-motivazionale e bupropione, sono da ricondurre, oltre agli effetti sinergici delle due terapie, al più favorevole accoglimento di questa strategia di disassuefazione da parte del paziente che percepisce un migliore "effetto" del presidio farmacologico, rispetto a prodotti, quali i sostituti nicotinici, comunemente ritenuti di minore efficacia.

La maggior percentuale di successo del gruppo di fumatori che hanno seguito il solo supporto psi-

cologico, rispetto ai fumatori che hanno utilizzato anche terapie di sostituzione della nicotina, può essere riconducibile alle diverse caratteristiche dei due gruppi. Il supporto psicologico non associato a terapie farmacologiche, infatti, è stato proposto ai fumatori che non presentavano un marcato grado di dipendenza tabagica, in presenza di adeguate risorse personali per affrontare il percorso di disassuefazione. La terapia nicotinica sostitutiva, invece, è stata prescritta ai soggetti che presentavano controindicazioni all'uso del bupropione, in presenza di un livello elevato di dipendenza.

Per quanto concerne le percentuali di astinenti, a fine trattamento, 6 mesi ed 1 anno, si conferma, come per altro già descritto in letteratura (12), l'efficacia del metodo caratterizzato dal supporto psicologico-motivazionale associato a terapia integrativa con bupropione, senza sostanziali variazioni nei due sessi: la percentuale di astinenti ad 1 anno, pari al 54%, appare significativa sia se confrontata con la percentuale di coloro che smettono di fumare senza aderire ad alcun programma (pari a circa il 2% dei fumatori), sia se confrontata con l'ampia casistica proposta dall'esperienza inglese, dove le percentuali

di astinenti ad 1 anno, secondo analoga metodologia operativa, è risultata variabile dal 20% al 30%.

L'esperienza inglese, ad oggi la più ampia in termini di casistica osservata, appare, tuttavia, rivolta alla popolazione generale e non mirata, come nel caso del nostro Centro, a realtà particolari quale quella rappresentata dalla popolazione lavorativa: in tali casi, infatti, la selezione di gruppi sostanzialmente "omogenei" (colleghi di lavoro, dipendenti di una stessa azienda) può rappresentare un importante "valore aggiunto" in grado, da un lato, di potenziare la motivazione alla abolizione del fumo e, dall'altro, di giustificare le maggiori percentuali di disassuefazione osservate.

L'esperienza del nostro Centro conferma l'efficacia del metodo adottato e l'importanza di perseguire l'attivazione di programmi specifici e mirati di lotta al tabagismo nell'ambito di realtà aziendali adeguatamente motivate. In queste iniziative il ruolo svolto dal medico del lavoro si è confermato di fondamentale importanza in tutte le fasi del programma, costituendo un contributo essenziale al successo dell'iniziativa.

BIBLIOGRAFIA

1. GOURLAY SG, STEAD LF, BENOWITZ NL: Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: Update Software, 2001
2. HOLM CJ, SPENCER CM: Bupropion. A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-1024
3. HUGHES JR, STEAD LF, LANCASTER T: Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: Update Software, 2001
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC Monographs Vol. 83, May 2004
5. JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, et al: A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691
6. LANCASTER T, STEAD LF: Mecamylamine for smoking cessation (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: Update Software, 2001
7. Legge 16 gennaio 2003, n. 3: *Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione*. Gazzetta Ufficiale N. 15 del 20 Gennaio 2003
8. MARLOW SP, STOLLER JK: Smoking cessation. *Respir Care* 2003; 48: 1238-1254
9. PETO R, LOPEZ, AD, BOREHAM J, THUN M: *Mortality from smoking in developed countries 1950-2000*. 2nd ed. (Data updated 15 July 2003)
10. ROSSI S, CAROSI G, MORTALI C, et al: *Rapporto sul fumo in Italia - 2004*. Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it/sitp/ofad/>)
11. SHAFETY O, DOLWICK S, GUINDON GE (eds): *Tobacco control country profiles*. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2003 (http://www.who.int/tobacco/statistics/country_profiles/en/)
12. WEST R, MCNEILL A, RAW M: Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-999

Il logo della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*

G. ABBRITTI

Sezione di Medicina del Lavoro e Tossicologia, Università di Perugia
Vicepresidente della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale

KEYWORDS

Occupational Medicine; caduceus; Mercury; Aesculapius; history of medicine; SIMLII

SUMMARY

«The logo of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene». In 2003 the Board of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII) decided to adopt a graphic symbol of the Society, that would be easy recognizable and could be used for the 75th anniversary of its foundation, in 1929. The task of drawing up proposals for the symbol was entrusted to the Section of Occupational Medicine and Toxicology of the University of Perugia. The article explains the difficulties in adequately representing the various different types of information enclosed in the logo; in particular, in choosing the most appropriate way to represent the art of medicine between Mercury's caduceus and Aesculapius' symbol. The logo chosen by the Board of the Society on 11 November, 2003, is illustrated by its author, Professor Umberto Raponi. The symbol officially came into use for the 67th National Congress of SIMLII, held in Sorrento, 3-6 November, 2004.

RIASSUNTO

Nel 2003 il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII) decise che fosse giunto il momento di adottare un simbolo grafico della Società, che fosse facilmente riconoscibile e la cui adozione coincidesse con la celebrazione del 75° anniversario della sua fondazione, avvenuta nel 1929. Fu affidato alla Sezione di Medicina del Lavoro e Tossicologia dell'Università di Perugia il compito di fare proposte in merito. Vengono sottolineate le difficoltà incontrate per rappresentare adeguatamente le numerose informazioni racchiuse nel logo; in particolare, per scegliere il simbolo più appropriato dell'arte medica tra il caduceo di Mercurio e il simbolo di Esculapio. Viene quindi illustrato il logo della SIMLII, scelto dal Consiglio Direttivo nella seduta del 23.11.2003, mediante la descrizione che di esso fa il suo autore, Professor Umberto Raponi. Il logo è entrato ufficialmente in uso in occasione del 67° Congresso Nazionale della SIMLII tenuto a Sorrento dal 3 al 6.11.2004.

La storia del logo della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII) è molto recente e comincia nel 2003, quando, il Consiglio Direttivo della SIMLII, decise che fosse giun-

to il momento di adottare un simbolo grafico della Società, che fosse facilmente riconoscibile e la cui adozione coincidesse con la celebrazione del 75° anniversario della sua fondazione avvenuta nel 1929.

Pervenuto e accettato il 20.4.2005

Corrispondenza: Giuseppe Abbritti, Sezione di Medicina del Lavoro e Tossicologia, Policlinico di Monteluce, 06100 Perugia
Tel. 075 5727046 - E-mail: medlav@unipg.it

* Presentazione tenuta in occasione della celebrazione del 75° anniversario della fondazione della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII). 67° Congresso Nazionale SIMLII - Sorrento (NA) 3.11.2004

Il privilegio di fare proposte in merito fu affidato alla Sezione di Medicina del Lavoro e Tossicologia della Università di Perugia, che accettò con grande entusiasmo e affidò la sua realizzazione al Prof. Umberto Raponi, Accademico di Merito dell'Accademia di Belle Arti "Piero Vannucci" di Perugia, dove è stato per trenta anni docente di materie pittoriche e incisorie, nella sezione di Arte della Stampa.

Il compito si è rilevato più arduo del previsto, per la necessità di rappresentare in pochi cm² diversi simboli e informazioni:

- il simbolo dell'arte medica, alla quale tutti i medici del lavoro tengono in modo particolare, perché è il fondamento della loro attività;

- il simbolo del lavoro, che i medici del lavoro devono conoscere e studiare per prevenirne o diagnosticarne precocemente gli effetti negativi e facilitare il reinserimento al lavoro dei soggetti con malattie o disabilità di origine professionale e non;

- il nome della Società per esteso;

- il suo acronimo, SIMLII, molto spesso usato per brevità;

- l'anno di fondazione, a sottolineare che la SIMLII è la Società di Medicina del Lavoro più antica in Italia essendo stata fondata nel 1929; una Società, che per il suo prestigio scientifico e professionale, è riuscita a superare tanti periodi bui e ad essere oggi presente in tutta la sua vitalità, che le deriva dal riunire oltre 1900 Soci.

Ma come rappresentare il lavoro? Con l'aratro o un albero o una foglia a indicare l'agricoltura? Con la ciminiera di una fabbrica o con un auto di lusso a simboleggiare l'evoluzione tecnologica dell'industria? Con un computer a indicare lo sviluppo del terziario? Con tutte queste immagini insieme o con altre ancora? E come raffigurare l'arte medica? Con un semplice croce rossa, con il Caduceo di Mercurio o con il bastone e il serpente di Esculapio?

E si potrebbe continuare ancora, a sottolineare tutti i dubbi e le difficoltà che si presentano a chi deve alla fine fare una scelta in merito. La difficoltà maggiore è stata scegliere il simbolo per rappresentare l'arte medica, tra il caduceo (figura 1) di Hermes dei Greci e di Mercurio dei Romani, costituito da due serpenti attorcigliati in senso inverso intor-

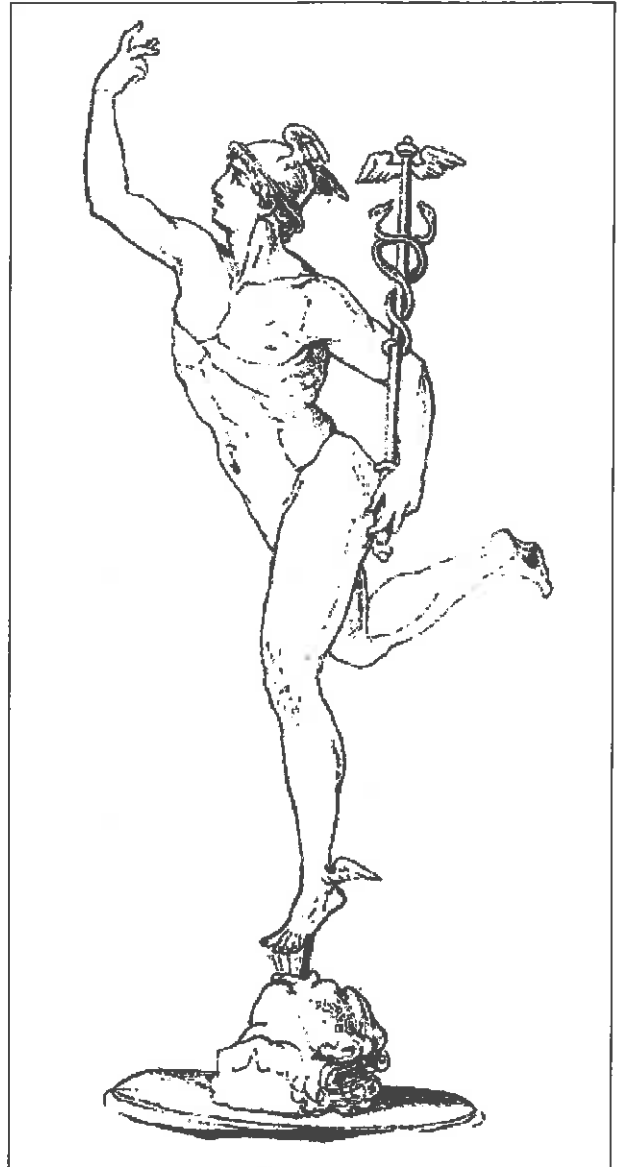


Figura 1 - Mercurio

Figure 1 - Mercury

no ad una verga ornata da ali, e l'emblema di Esculapio (figura 2), costituito da un bastone e da un solo serpente attorcigliato intorno ad esso. Può sembrare un aspetto marginale, ma esiste una ricca letteratura in merito, non solo sull'origine e sul significato dei simboli di Mercurio e di Esculapio, ma anche su quale dei due rappresenti meglio l'arte medica. A livello internazionale, infatti, c'è un ampio dibattito, in particolare fra coloro che continuano a preferire il caduceo di Mercurio e quelli che



Figura 2 - Esculapio
Figure 2 - Asclepios

ritengono il simbolo di Esculapio la vera espressione grafica dell'arte medica (1, 3-5, 7-8).

Esculapio (Asclepio per i Greci) è figlio di Apollo e della ninfa Coronide, fratello di Igea, dea della salute, ed è da tutti riconosciuto dio dell'arte medica; non a caso nell'antico giuramento di Ippocrate (6) si fa esplicito riferimento ad Asclepio ("Giuro per Apollo medico e Asclepio e Igea e Panacea e per gli dei tutti e per tutte le dee ... che eseguirò... questo giuramento e questo impegno scritto...").

Mercurio viceversa, non solo è considerato dio della medicina, ma è anche messaggero di Giove, protettore dei pastori, dei viaggiatori e dei mercanti, degli oratori e degli alchimisti; da alcuni è considerato anche il dio dei ladri (2, 3). Il successo del Caduceo, come emblema della medicina, sarebbe in realtà dettato più da motivi di estetica grafica che storici; il caduceo di Mercurio si sarebbe affermato, in particolare, a partire dal 1902, quando il corpo medico dell'esercito americano lo adottò come simbolo (3).

Alla fine, dopo qualche tentennamento è stata scelta la posizione dei "puristi", seguendo l'esempio della Federazione Nazionale Italiana degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, e di tante prestigiose Società Scientifiche e Professionali internazionali che hanno scelto come emblema il bastone e il serpente di Esculapio: ne sono esempi significativi i loghi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dell'*American Medical Association*, della *Canadian Medical Association*, dell'*Australian Medical Association*, della *British Medical Association*, della *German Medical Association*, dell'*American College of Occupational and Environmental Medicine*, della *Finnish Medical Association* e di tante altre ancora.

Nelle figure 3 e 4 viene rappresentato il logo che il Direttivo della SIMLII ha scelto, fra i tanti proposti, nella seduta del 26.11.2003, in tutte le sue varianti cromatiche.

Per illustrarlo si riporta di seguito la descrizione che ne ha fatto il suo autore, Prof. Umberto Raponi:

«Il simbolo grafico che identifica l'attività della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, si compone di due elementi fondamentali: la ruota dentata, o meglio, le due ruote dentate e il simbolo di Esculapio rappresentato dal serpente attorcigliato intorno al bastone.

La piccola ruota dentata, posta al centro della composizione, rappresenta il nucleo originario del lavoro moderno, nel suo continuo espandersi delle nuove attività, concettualmente sintetizzate nella ruota più grande.

Il bastone e il serpente sono attributi di Esculapio, divinità greca, considerato il maestro dell'arte medica; emblema, questo, eletto nei tempi moderni, a simboleggiare la Medicina.



Figura 3 - Logo SIMLII, nero e scala di grigi
 Figure 3 - SIMLII symbol, black and gray scale

A raggiera, intorno alla ruota periferica, corre la denominazione “Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale”.

L'acronimo SIMLII e la data di fondazione, sono collocati simmetricamente e sempre in posizione radiale rispetto al centro dello schema.

Sia la realizzazione a stampa, che in tutte le altre applicazioni del grafico, sono previste due soluzioni: la prima, monocromatica (nero e scala dei grigi), la seconda, bicromatica con l'uso del verde, del rosso e dell'azzurro, che può essere adattata alle diverse esigenze grafiche».

Il Direttivo SIMLII si augura che questo logo possa rappresentare degnamente, negli anni a venire, la Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale sempre più impegnata nello sviluppo della disciplina e nel promuovere la qualità professionale dei suoi soci, al fine di prevenire i danni da lavoro e realizzare condizioni sempre migliori di salute e di sicurezza in tutti gli ambienti di lavoro.



Figura 4 - Logo SIMLII, versione bicromatica
 Figure 4 - SIMLII symbol bichromatic version

BIBLIOGRAFIA

1. BOHIGIAN GM: The staff and serpent of Asclepius. *Mo Med* 1997; *94*: 210-1
2. CADUCEO: Storia e mito del bastone alato, simbolo della medicina. Pagina internet <http://members.xoom.virgilio.it/Perrone/medicina/caduceo>; consultata il 10.9.2003
3. CALMAN K: The arrow or the Caduceus as the symbol of the doctor. *Lancet* 2003; *362*: 84
4. CAPODICASA E: What symbol should represent the medical profession? *Lancet* 2004; *364*: 416
5. FINN R, ORLANS DA, DAVENPORT G: A much misunderstood caduceus and the case for an aesculapion. *Lancet* 1999; *353*: 1978
6. GIURAMENTO DI IPOCRATE: Pagina internet http://www.scuolamedicasalernitana.it/medicina_oggi/giuramento_di_ippocrate; consultata l'11.1.2004
7. PARRISH DO: The symbol of medicine: one snake, not two. *JAMA* 1989; *261*: 3412
8. RETIEF FP, CILLIERS L: Snake and staff symbolism and healing. *S Afr Med J* 2002; *92*: 553-6
9. SHARPE W: The golden wand of Medicine: a history of the caduceus symbol in medicine. *N Engl J Med* 1993; *328*: 1427
10. WILCOX RA, WHITHAM EM: The symbol of modern medicine: why one snake is more than two. *Ann Intern Med* 2003; *138*: 673-7

RINGRAZIAMENTI: *Un ringraziamento va ai colleghi e agli specializzandi che con grande passione hanno collaborato col Prof. U. Raponi nel proporre diverse versioni del logo e ai componenti del Direttivo SIMLII che hanno contribuito con grande partecipazione alla scelta definitiva*

Progressione radiologica e funzionale nella silicosi

N. L'ABBATE, CARMELINA DI PIERRI, ALDA NUZZACO*, FRANCESCA CAPUTO, M. CARINO*

Sezione di Medicina del Lavoro- DIMIMP - Università degli Studi di Bari

* IRCCS Fondazione Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, Cassano Murge (Bari)

KEY WORDS

Silicosis; pneumoconiosis progression; pulmonary function; chest radiographs

SUMMARY

«Radiological and functional progression in silicosis». **Background:** *The incidence of silicosis has decreased today because of a clear improvement of working conditions. According to recent data from Italian National Compensation Agency (INAIL) silicosis represents more than 5% of occupational diseases claimed for annually. Since silicosis is an evolving chronic disease, it has serious consequences on patient health, modifying the quality of life and increasing public costs. Some studies show a relationship between occupational exposure to silica and radiological and functional deterioration, but the results are not satisfactory because of the variety of clinical patterns and the interference of many risk factors.* **Objectives:** *The aim of our investigation was to evaluate silicosis evolution in relation to living habits and to different occupational exposures.* **Methods:** *All admissions from 1980 to 2000 in the Occupational Medicine Unit of the Maugeri Foundation in Cassano Murge (Bari), Southern Italy, with final diagnosis of silicosis were examined. From 586 medical records gathered, subjects with double admissions were selected and their chest radiographs and FVC, FEV1 from lung function test were detected. No industrial hygiene data were available and individual exposure was estimated through calculation of a global exposure index.* **Results:** *On the basis of data quality control, 106 consecutive male patients were recruited (age at first admission 51.7±8.3 years, occupational exposure at second admission 23.8±9.1 years). More than 50% of the subjects had an estimated high risk exposure at work. The first diagnosis of silicosis was made at first admission in 40% of the cases, 33% of the patients had been suffering from silicosis for 10 years while 27% for more than 10 years. Chest radiographs showed mostly p, q nodular pattern, and over a 4.7±3.3 year follow-up period they appeared largely unchanged, although 8 radiographs showed confluent areas, 18 subjects showed pleural thickening, 10 calcified opacities, 17 COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) with emphysema, 2 tuberculosis lesions, 4 radiographic abnormalities attributable to cancer (3 lung, 1 oesophageal).* **Conclusions:** *The mainly stationary results of chest radiographs and the slight loss of respiratory function we observed confirm the slow evolution over time of silicosis. Multiple logistic regression analysis of main risk factors showed that subjects with radiographic opacities having a diameter greater than 10 mm or conglomerate shadows at the time of diagnosis seem to have a lower risk of progression of the disease after a relatively short period of follow up, even in mining related exposure.*

RIASSUNTO

Attualmente l'incidenza della silicosi è in declino grazie ad un netto miglioramento delle condizioni lavorative. In accordo con alcuni recenti dati INAIL, la silicosi rappresenta più del 5% delle malattie professionali denunciate ogni anno. Poiché la silicosi si configura come una fibrosi polmonare nodulare cronica di tipo evolutivo, ha serie conse-

Pervenuto il 22.11.2004 - Accettato il 13.5.2005

Corrispondenza: Prof. Nicola L'Abbate, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università di Bari, Policlinico, P.zza G. Cesare - 70100 Bari - E-mail: n.labbate@radioprotezione.uniba.it

guenze sulla salute dei pazienti, in quanto modifica la loro qualità di vita e aumenta la spesa pubblica. Alcuni studi mostrano il rapporto fra l'esposizione occupazionale a polveri silicee e il declino radiologico e funzionale, ma i risultati non sono soddisfacenti a causa della variabilità del quadro clinico e dell'interferenza di diversi fattori di rischio. L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'evoluzione della silicosi in relazione alle abitudini di vita ed alla differente esposizione occupazionale. Sono stati esaminati tutti i pazienti dimessi con diagnosi di silicosi dal 1980 al 2000 presso l'U.O. di Medicina del Lavoro dell'IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Cassano delle Murge (BA). Dalle 586 cartelle cliniche reperite sono stati selezionati i soggetti con 2 ricoveri e di cui erano disponibili radiografie toraciche e valori di FVC e FEV1. Sulla base del controllo della qualità dei dati, abbiamo arruolato 106 pazienti di sesso maschile (età al primo ricovero $51,7 \pm 8,3$ anni, anzianità lavorativa al secondo ricovero $23,8 \pm 9,1$ anni). Il 50% dei soggetti studiati aveva svolto una mansione considerata ad alto rischio silicotigeno (mediante calcolo di un indice globale di esposizione, range 3-15). La prima diagnosi di silicosi è stata riscontrata al primo ricovero nel 40% dei casi, 33% dei pazienti erano affetti da silicosi da 10 anni e il 27% da più di 10 anni. Le lesioni nodulari radiografiche più rappresentate erano di tipo p, q, e per la maggior parte erano invariate al controllo in follow up ($4,7 \pm 3,3$ anni), mentre in 8 radiogrammi risultavano aree di confluenza. In 18 soggetti sono stati osservati ispessimenti pleurici, in 17 segni di BPCO di tipo enfisematoso, in 2 segni di tubercolosi, in 10 opacità calcifiche, in 4 neoplasie (3 polmonari e 1 esofagea). I risultati prevalentemente stazionari delle radiografie toraciche e il lieve decremento degli indici di funzionalità respiratoria confermano la lenta evoluzione nel tempo di questa patologia. Un'analisi di regressione logistica multipla dei principali fattori di rischio nella progressione radiologica, ha evidenziato un minore rischio di progressione nei soggetti con categoria iniziale elevata.

INTRODUZIONE

L'incidenza di silicosi, in seguito all'introduzione di nuove tecnologie e grazie al netto miglioramento delle condizioni di lavoro, è progressivamente diminuita nell'ultima decade, tanto da suscitare il disinteresse di molti (1, 2).

Di fatto sono ancora numerose le attività lavorative che espongono al rischio di silicosi: il quarzo è tuttora presente in numerosissimi processi produttivi come le attività estrattive, la lavorazione dei materiali lapidei coerenti e sciolti, l'industria vetraria, l'industria ceramica, l'industria siderurgica, l'edilizia, l'industria ferroviaria, la produzione di abrasivi, le escavazioni e costruzioni stradali, idriche, la produzione di pitture, refrattari, dentifrici, la produzione di materie prime per le suelencate attività (farine di silice, sabbie di varia granulometria, ecc.) (23, 25, 32, 34, 37). Secondo un recente report del NIOSH rientrano fra le attività a più elevato rischio di silicosi le fonderie di ferro ed acciaio e le attività di laminazione ed estrusione di metalli non ferrosi. Oltre alle molteplici lavorazioni tradizionali espongono al rischio di silicosi anche alcuni cicli tecnologici di recente introduzione (38). Una menzione particolare meritano la sab-

biatura dei tessuti, soprattutto la "sabbatura dei jeans" (31), il restauro edilizio ed altre attività che utilizzano cristalli di quarzo, come la produzione di trasduttori, apparecchiature laser, termometri, orologi, televisori (4). L'industria della gomma, settore altrettanto dimenticato, può esporre a rischio nella preparazione di miscele a base di quarzo e di cristobalite (3).

OBIETTIVI

Con la presente indagine si è inteso studiare l'evoluzione della patologia silicotica nel tempo, in relazione ad abitudini di vita ed a differenti tipologie di esposizione lavorative; pertanto sono stati studiati soggetti affetti da silicosi polmonare, rivolgendo particolare attenzione alle loro differenti attività lavorative.

Alcuni studi hanno evidenziato la relazione tra esposizione professionale a polveri silicee ed evoluzione radiologica e funzionale (7, 10, 28, 30), ma i risultati sono contrastanti a causa della varietà dei modelli clinici della malattia e della interferenza di altri fattori, in primo luogo il fumo di sigaretta (20, 24, 27, 29, 33).

Uno dei primi studi condotti sull'argomento fu effettuato da Gambini e coll nel 1979 e riguardava un gruppo di 388 ex minatori del carbone affetti da antracosilicosi, esaminati a distanza di circa 18 anni dal termine dell'attività lavorativa (12).

Di recente, nel 2001 Lee e coll hanno presentato uno studio sulla progressione radiologica di 141 lavoratori del granito affetti da silicosi, concludendo che l'estensione delle opacità radiologiche iniziali e la cessazione dell'esposizione lavorativa, con effetto protettivo, sono fattori importanti nella progressione radiologica della malattia (24).

I vari studi differiscono tra di loro non solo per il diverso settore occupazionale indagato, ma anche per l'estrema diversità di intensità e durata dell'esposizione a silice dei soggetti studiati, per la durata del follow-up, per la metodologia utilizzata e per i criteri adottati nella valutazione della progressione radiologica. Ad esempio lo studio di Miller considera progressione il cambiamento di un solo punto sulla scala ILO rilevato da un gruppo di tre lettori (27), mentre quello di Huges non rende noti i criteri utilizzati per determinare la progressione della patologia (20).

Fattori di rischio per la progressione radiologica sembrano essere la durata e la concentrazione della precedente esposizione a silice dei soggetti studiati, il tipo di profusione delle opacità radiologiche presenti nel quadro iniziale, il quadro clinico (semplice o complicato), la presenza di infezione tubercolare, l'età al momento del primo esame (la probabilità di progressione sembra più bassa nei soggetti più anziani), la razza (maggiore probabilità di progressione nelle persone di colore rispetto ai soggetti di razza bianca), l'intervallo di tempo tra gli esami radiografici (maggiore probabilità di progressione nei periodi di tempo più lunghi), la cessazione dell'esposizione lavorativa (fattore protettivo).

METODI

Sono stati rilevati tutti i ricoveri effettuati presso l'UO di Medicina del Lavoro dell'IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Cassano delle Murge (BA), dimessi con diagnosi di silicosi nel periodo compreso fra il 1980 ed il 2000. Dalle 586 cartelle

cliniche rilevate sono stati selezionati 152 soggetti con almeno due ricoveri. Dopo un preliminare controllo di qualità dei radiogrammi e della *compliance* secondo criteri normalizzati all'esecuzione degli esami di funzionalità respiratoria, rientravano nello studio 106 soggetti di sesso maschile.

La progressione della malattia ed il declino della funzionalità polmonare sono stati monitorati nel tempo mediante lo studio dei radiogrammi e della funzionalità respiratoria, al fine di studiare l'interazione fra la progressione della silicosi ed altri elementi ritenuti predisponenti, come lo stadio della patologia, l'età al momento della prima diagnosi, l'insorgenza di processi flogistici broncopolmonari acuti specifici ed aspecifici intercorrenti, l'esistenza di fattori irritanti (fumo di sigaretta).

Da entrambe le cartelle dei soggetti sono stati rilevati i seguenti dati:

1. Anamnesi lavorativa, fisiologica e patologica;
2. Obiettività clinica;
3. Radiografia del torace nelle due proiezioni ortogonali;
4. Esame funzionale respiratorio.

1. La valutazione anamnestica riguardava la durata e l'entità dell'esposizione lavorativa, la presenza di eventuali abitudini voluttuarie (fumo di tabacco, alimentazione, abitudine alcolica), la comparsa di affezioni infiammatorie o neoplastiche dell'apparato respiratorio, la sintomatologia soggettiva, con particolare riguardo alla presenza/assenza di tosse, escreato, dispnea. Ulteriori informazioni sono state desunte da un questionario somministrato durante i ricoveri riguardante i sintomi respiratori soggettivi come tosse, espettorato, dispnea, lamentati dai soggetti e l'eventuale coesistenza di ulteriori patologie dell'apparato respiratorio.

2. L'esame obiettivo ha preso in prevalente considerazione i dati relativi al torace al fine di rilevare l'eventuale esistenza di reperti ascoltatori, nonché di iperfonesi plessica e di ipomobilità.

3. Per la valutazione radiologica dei radiogrammi del torace nella proiezione standard postero-anteriore è stata utilizzata la classificazione ILO/BIT, che consente in modo semplice e riproducibile la codifica delle radiografie ed il confronto di radiogrammi effettuati dallo stesso soggetto in tempi diversi, oltre che studi comparativi in diverse catego-

rie di esposti al rischio (22). La progressione radiologica è stata valutata in base alla stadiazione attribuita dal lettore durante ogni ricovero ed è stato considerato peggioramento ogni aumento sia della categoria di profusione che della dimensione delle lesioni. Ulteriori dati sono stati desunti dalla diagnosi radiologica circa la coesistenza di BCO, lesioni tubercolari, neoplasie, cardiopatie. La progressione radiologica è stata valutata solo in base alla stadiazione attribuita dal lettore durante ogni ricovero ed è stato considerato peggioramento ogni aumento sia della categoria di profusione che della dimensione delle lesioni. Per le peculiarità organizzative del centro, la lettura dei radiogrammi era svolta dal medesimo radiologo esperto di pneumoconiosi, il quale provvedeva sistematicamente alla lettura e alla classificazione delle radiografie. Non è stato pertanto necessario ottenere misure della concordanza interosservatore.

4. Dall'esame funzionale respiratorio sono stati rilevate le misure di FVC (Capacità Vitale Forzata) e FEV1 (Volume Espiratorio Forzato al 1° secondo), insieme ad eventuali ulteriori anomalie evidenziate nella conclusione diagnostica. L'evoluzione della funzionalità respiratoria è stata considerata sia in senso peggiorativo che migliorativo attraverso la comparazione dei volumi dinamici. Le prove di funzionalità respiratoria, effettuate in gran parte con sistemi Vmax22 e Autobox V6200 (SensorMedics®), sono state eseguite e refertate secondo le procedure normalizzate ATS disponibili, con valori teorici di riferimento CECA.

Per quanto riguarda l'esposizione professionale non è stato possibile risalire ad indagini di monitoraggio ambientale. Sulla base dei dati anamnestici raccolti durante i ricoveri, è stata calcolata l'esposizione lavorativa complessiva di ciascun soggetto, fino all'ultimo controllo. Le differenti mansioni sono state classificate secondo un indice progressivo di esposizione sulla base del rischio presunto. Nel caso di soggetti che avevano svolto attività considerate a differente rischio silicotigeno, è stato attribuito il codice corrispondente alla mansione a più alto rischio di silicosi. In base alla durata dell'attività lavorativa sono state individuate cinque categorie di esposizione progressivamente crescenti: ai soggetti con esposizione inferiore ai cinque anni è stato at-

tribuito il codice 1, fra 5 e 9 anni il codice 2, fra 10 e 19 anni il codice 3, fra 20 e 30 anni il codice 4; infine, il codice 5 è stato attribuito a tutti quelli con oltre 30 anni di esposizione. Il prodotto fra l'indice di esposizione e la categoria corrispondente alla durata ha permesso di ottenere un indice globale di esposizione. Sulla base dell'indice globale di esposizione sono stati ottenuti tre livelli principali di esposizione globale: alto, medio, lieve.

RISULTATI

L'età media al primo ricovero dei soggetti selezionati era di 51,7 aa (DS±8,3). La prima diagnosi di silicosi era stata effettuata durante i ricoveri nel 40% dei casi, il 33% risultava affetto da tale patologia nel decennio precedente il primo ricovero, il 27% da oltre 10 anni. L'intervallo di tempo medio intercorrente fra il primo ed il successivo ricovero era di 4,7 anni (DS±3.3), con un periodo minimo intercorso di 1 anno ed uno massimo di 12 anni. Durante il primo ricovero la metà dei soggetti era in forza lavoro e si riduceva a circa un terzo durante il ricovero successivo; nella figura 1 è rappresentata la situazione lavorativa del campione.

Per quanto riguarda la durata ed il tipo dell'esposizione lavorativa a silice, come si evince dalla tabella 1, il campione risultava costituito prevalen-

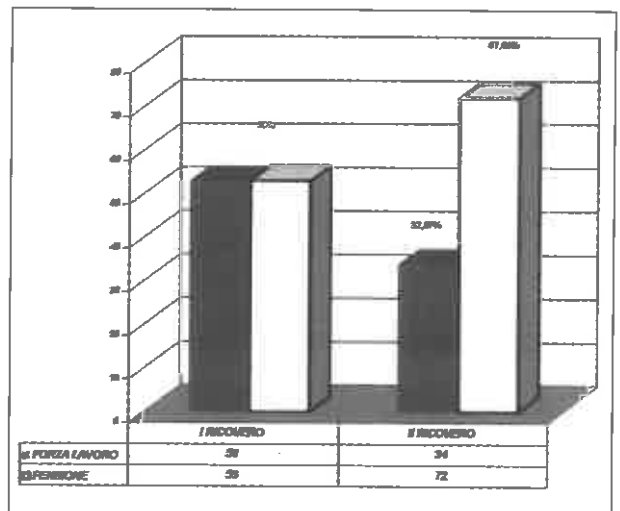


Figura 1 - Condizione lavorativa del campione
 Figure 1 - Working conditions of the sample

Tabella 1 - *Esposizione lavorativa a silice*
 Table - Occupational exposure to silica

Codice durata esposizione	A		Codice tipo esposizione	B		Livello esposizione globale	C			
	N.	%		N.	%		IG	N.	%	
1 (<5 aa)	1	0,9	1=lieve	5	4,7	lieve	3	1	5,7	
2 (5-9 aa.)	4	3,8					4	3		
3 (10-19 aa.)	31	29,2	2=media	32	30,2	media	5	2	42,4	
			3=alta	67	63,2		6	15		
							8	11		
4 (20-30 aa.)	41	38,7	alta			9	19	50		
5 (> 30 aa.)	27	25,5				10	8			
						12	28			
Missing	2	1,9	missing	2	1,9	missing		2	1,9	
Totale	106	100		106	100				106	100

temente da soggetti con una durata di esposizione lavorativa pari o superiore ai dieci anni e circa 1/4 di essi avevano un'esposizione lavorativa superiore ai 30 anni (Colonna A).

Inoltre il tipo di mansione svolta era considerato ad alto rischio silicotigeno in oltre la metà dei soggetti (63,2%) ed a medio rischio in circa 1/3 di essi (30,2%) (Colonna B).

Infine l'Indice Globale di Esposizione (IG), ottenuto dal prodotto tra codice durata e codice tipo, variava da un valore minimo di 3 ad un valore massimo di 15; la metà del campione era considerata ad elevata esposizione sia per durata che per tipo di mansione svolta, mentre solo il 5,7% rientrava nel gruppo di esposizione lieve (Colonna C).

Le principali caratteristiche del campione, il punteggio radiografico ed i dati riguardanti i valori di funzionalità respiratoria riscontrati al I ed al II ricovero, sono rappresentati nelle tabelle successive (tabelle 2, 3 e 4).

Il quadro radiografico era caratterizzato sia al I che al II ricovero prevalentemente dalla presenza di lesioni nodulari di tipo p-q; le categorie di profusione maggiormente rappresentate in entrambi i ricoveri appartenevano al gruppo 1.

Delle 8 forme confluenti radiologicamente diagnosticate al secondo ricovero, 6 erano presenti già durante il primo ricovero e tutte riguardavano sog-

Tabella 2 - *Principali caratteristiche del campione e distribuzione di frequenza in base alle dimensioni delle opacità radiografiche nel I e nel II ricovero*

Table 2 - Main features of the sample and the frequency distribution on the basis of radiological opacity dimensions at 1st and 2nd hospitalization

	I ricovero		II ricovero	
	N.	%	N.	%
N. soggetti in forza lavoro	53	50	34	32,07
Fumo				
N. fumatori	59	55,66	38	35,84
N. non fumatori	16	15,09	14	13,20
N. ex fumatori	27	25,47	39	36,79
Missing fumo	4	3,77	15	14,15
RX score				
Normale o dubbio	8	7,54	0	0
p	61	57,54	67	63,20
q	18	16,98	15	14,15
r	7	6,60	7	6,60
A	3		4	
B	1	5,66	2	7,54
C	2		2	
Missing RX score*	6	5,66	9	8,49

Intervallo di tempo medio tra I e II ricovero:
4,7 aa (DS ± 3,3)

Età media al I ricovero:
51,7 aa (DS ± 8,3)

Anzianità lavorativa media al II ricovero:
23,8 aa (DS ± 9,1)

* 3 soggetti erano classificati secondo la profusione, ma non in base alla dimensione dei noduli

Tabella 3 - Progressione della profusione durante i ricoveri
 Table 3 - Profusion progression during hospitalization

II Ricov.	I Ricov.	0/- 0/0 0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/1	3/2	3/+	Missing	Tot.
0/-		21	11	22	15	3	16	2	0	0	4	12	106
0/0		19,8%											
0/1		0	10,4%	20,8%	14,1%	2,8%	15,1%	1,9%	0%	0%	3,8%	11,3%	100%
		0%											
1/0			16										
			15,1%										
1/1				33									
				31,1%									
1/2					16								
					15,1%								
2/1						4							
						3,8%							
2/2							18						
							16,9%						
2/3								3					
								2,8%					
3/1									0				
									0%				
3/2										0			
										0%			
3/+											4		
											3,8%		
Missing												12	
												11,3%	
Totale													106
													100%

getti che avevano cessato di lavorare da oltre 10 anni, con differente durata di esposizione, ma con identica attività lavorativa, essendo tutti minatori. La funzionalità respiratoria degli 8 soggetti con silicosi confluyente risultava nella norma in 2 di essi; si presentava compromessa nei rimanenti, con un *deficit* ostruttivo lieve in 3 di essi ed un *deficit* misto prevalentemente ostruttivo negli altri 3.

In 20 (18,86%) soggetti coesistevano ispessimenti pleurici; in 17 (16,03%) erano presenti segni di broncopatia cronica ostruttiva prevalentemente di tipo enfisematoso. Solo 2 pazienti presentavano segni di TBC, mentre 7 soggetti presentavano positività alla intradermoreazione Mantoux. Erano presenti 10 opacità calcifiche e 4 eteroplasie (3 a sede polmonare, 1 esofagea). Le neoplasie polmonari riscontrate nel campione aumentavano se si

consideravano anche i casi con primo riscontro della patologia che necessitavano di ulteriori approfondimenti. Erano, inoltre, anamnesticamente presenti un caso di adenoma tiroideo, uno di neoplasia delle corde vocali ed un caso di neoangiogenesi. Un'analisi di regressione logistica multipla dei principali fattori di rischio nella progressione radiologica dei silicotici, ha evidenziato un minore rischio di progressione nei soggetti con categoria iniziale elevata, come si rileva dalla tabella 5.

Infine, un lieve declino della funzionalità respiratoria è risultato in circa la metà dei soggetti, mentre in circa 1/4 di essi si è osservato un miglioramento degli indici spirometrici, verosimilmente legato all'ottimizzazione della terapia farmacologica ed ai programmi riabilitativi effettuati. Le variazioni di FVC e FEV1 sono evidenziate nella tabella 6.

Tabella 4- *Distribuzione di frequenza del campione in base al referto spirometrico nel I e nel II ricovero*
 Table 4 - *Sample frequency distribution on the basis of spirometric values in 1st and 2nd hospitalization*

Diagnosi	Osservazione 1		Osservazione 2	
	N.	%	N.	%
Nella norma	59	55,66	61	57,55
Deficit ostruttivo	Lieve	9	8	
	Medio	2	2	15,10
	Grave	2	2	
	Non Specificato	5	4	
Deficit retrittivo	Lieve	2	3	
	Medio	2	0	2,83
	Grave	0	0	
	Non Specificato	2	0	
Deficit misto	8	7,55	11	10,37
Missing	15	14,15	15	14,15
Totale	106	100	106	100

Tabella 5 - *Analisi di regressione logistica multipla dei fattori di rischio della progressione radiologica*
 Table 5 - *Multiple logistic regression of risk factors in radiological progression*

Fattori di rischio	Coefficiente	Errore standard	p-value	Odds Ratio	Intervalli di Confidenza 95%	
% GM	1,0473	4,9474	0,8323	2,8500	0,0002	46359,9023
Indice globale di esposizione	0,0897	0,4043	0,8244	1,0939	0,4953	2,4159
Intervallo tra i due ricoveri	0,1142	0,0787	0,1469	1,1210	0,9607	1,3081
Anni di esposizione	-0,4247	1,0930	0,6976	0,6540	0,0768	5,5706
Intervallo dalla cessata esposizione al rx finale	0,0310	0,0451	0,4920	1,0315	0,9442	1,1269
Dimensione dei noduli al I rx	0,2442	0,3818	0,5224	1,2766	0,6040	2,6984
Categoria di profusione iniziale	-2,1560	0,6125	<0,001	0,1158	0,0349	0,3846
Età alla radiografia iniziale	0,0187	0,0415	0,6516	1,0189	0,9393	1,1053
Fumo	-0,3361	0,7173	0,6394	0,7145	0,1752	2,9150

Tabella 6 - Variazione degli indici spirometrici dinamici
Table 6 - Dynamic spirometric indices

	FVC	FEV 1
Nessuna variazione	14,15%	19,81%
Peggioramento	55,66%	50,00%
Miglioramento	21,70%	20,75%
Non valutabile	8,49%	9,43%

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I cambiamenti radiologici riscontrati in una modesta percentuale del campione possono essere in parte legati all'evoluzione effettiva della patologia, in parte dovuti alla lettura indipendente dei radiogrammi, avvenuta in due momenti distinti e separati. A nostro avviso, ciò non comporterebbe tanto un bias legato alla lettura della progressione quanto una maggiore variabilità della lettura ed una possibile perdita di riscontro di fenomeni regressivi. Va inoltre considerato che la scala ILO per la classificazione delle profusioni non è lineare: la progressione di due punti in una categoria più bassa può non corrispondere alla progressione di due punti in una categoria più alta.

Lee ha trovato progressione radiologica nel 31,6% dei soggetti con categoria 1, nel 37% di quelli con categoria 2 e nel 52% di quelli con silicosi complicata (24). Sayed nel suo studio tra gli addetti alla produzione di matite d'ardesia ha riscontrato progressione nel 82,5% dei soggetti con silicosi complicata, nel 60% tra quelli con silicosi semplice di categoria 3, nel 26% tra quelli di categoria 2 e nel 29,55% di quelli con categoria 1 (33). Huges nel suo studio sui sabbiatori trovò che il 72% dei soggetti con silicosi complicata ed il 52% di quelli con silicosi semplice presentavano un peggioramento (20). In uno studio condotto tra i lavoratori del granito in Hong Kong è stato rilevato che il 55% dei soggetti con silicosi complicata ed il 45% di quelli con silicosi semplice è andato incontro a progressione radiologica (29).

In ogni modo il presente studio ha evidenziato un minore rischio di progressione radiologica nei soggetti con categoria iniziale elevata. La progressione interessa soprattutto le categorie iniziali minori, esprimendo una tendenza lenta all'evoluzione,

a fronte di una non trascurabile quota di nuovi casi, considerati dubbi al primo rinvio. Questo risultato necessita, a nostro avviso, di ulteriori approfondimenti in considerazione del relativamente breve periodo di osservazione intercorso (intervallo di tempo medio $4,7 \pm 3,3$) e del fatto che il 27% del campione era costituito da soggetti con prima diagnosi di silicosi da oltre 10 anni ed oltre la metà di essi non erano più in forza lavoro.

La progressione sia radiologica che funzionale sembra legata, infatti, alla lunghezza del periodo di follow up, come già riscontrato da Huges sui sabbiatori e da Lee sui lavoratori del granito e come riscontrato già da Lee, sebbene inevitabile nel tempo, sembra rallentare all'aumentare del periodo dalla fine dell'esposizione.

Per quanto riguarda il fumo, già in precedenza studiato tra i sabbiatori, i lavoratori dell'ardesia e quelli del granito, esso non sembra un fattore determinante dell'evoluzione radiologica, mentre sembra svolgere un ruolo importante sull'evoluzione della funzionalità respiratoria.

Contrariamente ad alcuni studi precedenti che indicavano anche la durata di esposizione alla silice tra i fattori di progressione della malattia (20, 27) ed in conformità con quanto riscontrato da altri (24), la durata dell'esposizione non sembra influire sull'evoluzione della patologia, mentre la tipologia dell'esposizione sembra importante sia nella gravità del quadro iniziale che nell'insorgenza di quadri di confluenza.

Interessante fattore protettivo sembra, inoltre, l'attività fisica in generale ed in particolare quella svolta nell'ambito di programmi di riabilitazione respiratoria che, a fronte di una stazionarietà del quadro radiologico, determinano un miglioramento della tolleranza allo sforzo.

Tra le patologie coesistenti riscontrate meritano menzione la faringite cronica, le patologie ischemiche cardiovascolari, l'insufficienza renale cronica e le malattie immunologiche (36).

Suggestivi della cancerogenicità della silice sono i dati sulle neoplasie riscontrate, ma limitati dalla esiguità della casistica. Alcuni studi hanno evidenziato un aumento di rischio di tumore polmonare in soggetti affetti da silicosi (14), mentre l'evidenza di un effetto cancerogeno diretto della silice, senza

silicosi, appare controversa (9, 26) e solo di recente è stata riconosciuta (5, 6). L'interpretazione prevalente è tuttavia che l'aumento del rischio di cancro associato alla silicosi sia reale e coerente con il modello generale d'interpretazione degli effetti cancerogeni della silice cristallina (8, 11, 18, 35).

Il lieve declino della funzionalità respiratoria, interpretabile come fisiologico con il progredire dell'età, insieme alla stazionarietà del quadro radiologico, confermano la lenta evolutività della silicosi polmonare nel tempo, soprattutto nella variante puntiforme, in seguito alla cessazione dell'esposizione lavorativa (16, 17).

In analogia a quanto riscontrato da altri autori, la broncopatia cronica ostruttiva e non la TBC, sembra attualmente la complicanza più diffusa ed in particolare la forma enfisematosa (15).

In conclusione l'esposizione professionale a silice cristallina continua a rappresentare un problema di sanità pubblica in differenti settori produttivi e tuttora risultano presenti gravi carenze nella valutazione sistematica del rischio, nell'informazione/formazione dei lavoratori esposti e nella sorveglianza sanitaria (13, 19, 21).

BIBLIOGRAFIA

1. ACGIH: *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. V Ed. Cincinnati (OH), USA: ACGIH, 1986
2. AIDII: Valori Limite di soglia ACGIH. *Giorn Ig Ind* 1990-91; 1 (suppl. 1)
3. BARBIERI PG, CALISTI R: About one case of acute silicosis: a current risk in the rubber industry. *Med Lav* 2002; 93: S67
4. CARNEVALE F, CAPACCI F: Evoluzione delle esposizioni professionali a silice. In *Atti Seminario di studio su Patologie da silice: silicosi, cancro ed altre malattie*. Trento, 8 maggio 2001: 77-89
5. CHECKOWAY H, FRANZBLAU A: Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37: 252-259
6. CHECKOWAY H, HUGHES JM, WEILL H, et al: Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54: 56-59
7. COWIE RL: The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest* 1998; 113: 340-343
8. FINKESTEIN M: Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000; 38: 8-18
9. FORASTIERE F, LAGORIO S, MICHELOZZI P, et al: Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: a case referent study. *Am J Ind Med* 1986; 10: 363-370
10. FUBINI B: The chemical basis of the variability of crystalline silica hazard. *Med Lav* 2002; 93: S23
11. FUBINI B, FENOGLIO I: Questioni aperte sulla cancerogenesi da quarzo dopo il giudizio della IARC: ruolo della chimica di superficie nella variabilità del rischio da silice cristallina. In *Atti Seminario di studio su Patologie da silice: silicosi, cancro ed altre malattie*, Trento 8 maggio 2001: 7-25
12. GAMBINI G, SOLEO L, CERFEDA G., AMBROSI L: Antracosilicosi: studio condotto su 388 emigrati pugliesi che hanno lavorato nelle miniere di carbone in Belgio tra il 1947 ed il 1976. *Rivista Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale* 1979: 205-219
13. GREAVES IA: Not-so-simple silicosis: a case for public health action. *Am J Ind Med* 2000; 37: 245-251
14. GOLDSMITH DF, GUIDOTTI L, SAFFIOTTI U: After 20 years, crystalline silica dust is a carcinogen: scientific basis, clinical impacts and future research. *Med Lav* 2002; 93: S17
15. GULUMIAN M, FUBINI B, MAKHUBELA S: Some mechanistic aspects of silica-induced increased predisposition to TB. *Med Lav* 2002; 93: S35
16. HANSEN EF, RASMUSSEN FV, HARDT F, KAMPSTRUM O: Lung function and respiratory health of long-term fiber exposed stonewool factory workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 466-472
17. HNIZDO E., MURRAY J, SLUIS-CREMER GK, THOMAS RG: Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study. *Am J Ind Med* 1993; 24 (4): 427-445
18. <http://www.iarc.fr/>
19. <http://www.ilo.org/>
20. HUGHES JM, JONES RN, GILSON JC, et al: Determinants of progression in sandblasters' silicosis. *Ann Occ Hyg* 1982; 26: 701-712
21. INAIL: *Dati INAIL sull'andamento degli infortuni sul lavoro*. Aprile 2002 n. 4: 14
22. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE (ILO): *Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses*. Geneva, Switzerland: ILO, 1980 [(Occupational health series no. 22 (rev 80)]
23. JOEJENSEN HS: Silicosis in the iron-ore mine in Kiruna, Sweden, and the future need for silicosis control. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 251-257
24. LEE H.S, PHOON WH, NG TP: Radiological progression and its predictive risk factors in silicosis. *Occup Environ Med* 2001; 58: 467-471

25. MELVIN WF: *Air sampling and analysis for contaminants in workplaces, in air sampling instruments for evaluation of atmospheric contaminants*. VI ed. Cincinnati, USA: ACGIH 1983
26. MERLO F, COSTANTINI M, REGGIARDO G, et al: Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiology* 1991; 2: 299-305
27. MILLER BG; HAGEN S, LOVE RG, et al: Risk of silicosis in coal-workers exposed to unusual concentrations of respirable quartz. *Occup Environ Med* 1998; 55: 52-58
28. NG TP, CHAN SL, LAM KP: Radiological progression and lung function in silicosis: a ten year follow up study. *BMJ* 1987; 295: 164-168
29. NG TP, CHAN SL: Lung function in relation to silicosis and silica exposure in granite workers. *Eur Respir J* 1992; 5: 986-991
30. PROWSE K, ALLEN MB, BRANDBURY SP: Respiratory symptoms and pulmonary impairment in male and female subjects with pottery workers' silicosis. *Ann Occup Hyg* 1989; 33: 375-385
31. RAZA SN, FLETCHER AM, PICKERING CA, et al: Respiratory symptoms in Lancashire textile weavers. *Occup Environ Med* 1999; 56: 514-519
32. ROSENMAN KD, REILLY MJ, HENNEBERGER PK: Estimating the total number of newly-recognized silicosis cases in the United States. *Am J Ind Med* 2003; 44: 141-147
33. SAYED HN, CHATTERJEE BB: Rapid progression of silicosis in slate pencil workers: II. A follow up study. *Am J Ind Med* 1985; 8: 135-142
34. SCARSELLI A, MARINACCIO A, NESTI M, MARCONI M: Occupational exposure to silica in Italy: assessing the extent of workers using administrative data. *Med Lav* 2002; 93: S42
35. STEENLAND K, SANDERSON W: *Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica*. Cincinnati, OH 45226, USA: National Institute for Occupational Safety and Health
36. TERVAERT JWC, STEGEMAN CA, KALLEMBERG CGM: Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998: 10-12
37. VERDEL U: Un problema tecnico ultracinquanten-nale: la valutazione del rischio assicurativo da silice libera cristallina. *Riv Inf Mal Prof* 1998; 4-5: 487-499
38. WESTIN JB, BITCHATCHI E, RICHTER ED: Classroom chalk: a possible new source of exposure to crystalline silica. *Med Lav* 2002; 93: S67

The study of Gap Junctional Intercellular Communication in keratinocytes as screening of promoter effect induced by industrial and environmental toxic substances

R. ZEPPERINO, G. ELIA*, MARIA LASALVIA, CLAUDIA PICCOLI**, D. BOFFOLI**, N. CAPITANIO**, L. AMBROSI***

Department of Medical and Occupational Sciences, University of Foggia, OO.RR., Foggia

* Salvatore Maugeri Foundation, Environmental Hygiene Centre of Bari, Policlinico

** Department of Biomedical Sciences, University of Foggia, OO.RR., Foggia,

*** Salvatore Maugeri Foundation IRCS, Cassano Murge (BA)

KEY WORDS

Cancer; mercury; trichloroethylene; apoptosis; keratinocytes

SUMMARY

Background: *Disordered functioning of gap junctions between normal and initiated cells has been proposed as one possible mechanism of tumour promotion. Many putative carcinogens such as peroxisome proliferators, are known to activate various signal transduction mechanisms and modulate gap junctional intercellular communication (GJIC). They act as tumour promoters on pre-existing "initiated" cells, rather than as genotoxic initiators. Objectives:* The aim of this article is to provide a screening-tool to evaluate the promoter carcinogen effect of environmental and occupational chemical contaminants, focusing on their ability to alter GJIC. **Methods:** GJIC was investigated in serum-free cultured primary human keratinocytes, by directly evaluating the intercellular transfer of a microinjected fluorescent dye (Dye transfer). The expression of caspase 3, which is the ultimate target to be activated of both mitochondrial- and non-mitochondrial-linked pro-apoptotic pathways, was evaluated using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). **Results:** Mercury chloride (10 nM), mono-methyl Mercury (250 nM) and Trichloroethylene (500 µM) were shown to significantly inhibit GJIC. Conversely di-methyl mercury, lead acetate and epichloridine had no effect on GJIC. All Trans Retinoic Acid completely reversed the inhibitory effect on GJIC induced by HgCl₂, but not that induced by mono-methyl mercury and trichloroethylene. The result of a RT-PCR assay on total RNA cell extract showed that treatment of keratinocytes with 10 nM HgCl₂ resulted in a decrease of the pro-apoptotic caspase 3 expression. **Conclusions:** In this work a protocol is designed to study gap junction intercellular communication in primary cultures of human keratinocytes which could be used as a reliable screening tool to test the promoter carcinogen effect of various environmental and occupational contaminants.

RIASSUNTO

«Lo studio della Comunicazione Intercellulare attraverso le gap junction nei cheratociti come screening dell'effetto promuovente indotto da sostanze tossiche industriali ed ambientali». L'inibizione della comunicazione inter-

Pervenuto il 3.2.2005 - Accettato il 10.5.2005

Corrispondenza: Roberto Zefferino, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro OO.RR., Via L. Pinto, 71100 Foggia
Tel. 39881713276 - Fax 39881752094 - e-mail: r.zefferino@unifg.it

cellulare tra cellule normali e cellule iniziate è stata proposta come un possibile meccanismo alla base della promozione tumorale. Molti cancerogeni epigenetici come i Policlorinati bifenili (PCB's) e la tetraclorodibenzo-*p*-diossina (TCDD) sono capaci di attivare vari meccanismi di trasduzione del segnale e di modulare la comunicazione intercellulare attraverso le gap junction (GJIC). Essi agiscono come promotori tumorali su cellule iniziate, piuttosto che come cancerogeni genotossici. Lo scopo di questo articolo è fornire uno strumento per la valutazione a breve termine di sostanze cancerogene promoter presenti negli ambienti di vita e di lavoro centrando l'attenzione sulla loro capacità di inibire la GJIC. La GJIC fu investigata in cheratinociti umani in coltura mediante la valutazione della capacità di trasferimento di un colorante fluorescente microiniettato all'interno delle cellule. Fu anche valutata, mediante la tecnica Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR), l'espressione della caspasi 3 che è l'ultima tappa di attivazione della cascata apoptotica. Mercurio Cloruro (10 nM), monometil-Mercurio (250 nM) e tricloroetilene (500 μ M) inibirono in maniera statisticamente significativa la GJIC. Al contrario dimetil-Mercurio, acetato di piombo ed Epicloridina non ebbero effetti rilevanti sulla GJIC. L'acido retinoico tutto trans (ATRA) ripristinò la GJIC inibita dal Cloruro di Mercurio, ma non fu in grado di ripristinare la GJIC in cheratinociti trattati con monometil-Mercurio e Tricloroetilene. Fu dimostrato inoltre che il mercurio cloruro era capace di ridurre l'espressione della Caspasi 3 (RT-PCR). In questo lavoro viene proposto un protocollo per studiare la comunicazione intercellulare in cheratinociti umani. Tale protocollo potrebbe essere utilizzato come metodo di screening a breve termine atto ad evidenziare la potenzialità cancerogena promoter di sostanze presenti nell'ambiente di vita o di lavoro.

INTRODUCTION

The gap junction is a membrane-associated protein channel found in all non-free standing normal cells, evolutionarily designed to be sensitive to environmentally-triggered factors, which can modulate intracellular signalling. It is formed by the juxtaposition of two connexins, contributed by two different cells, each composed of six subunits, the connexins. Upon activation the gap junctions open and a continuity space between the cells is formed allowing passage of small molecules, with a molecular mass below 1 kDa, such as small metabolites, ions, and second messengers thus establishing intercellular communication (21). In a multi-cellular organism, homeostatic regulation of the cellular options includes the control of cell proliferation, cell differentiation, programmed cell death or apoptosis and the adaptive responses of differentiated cells. Gap Junction Intercellular Communication (GJIC) permits orchestrating these cellular events in a developing, maturing and adaptive mature multicellular organism. Thus the gap junction appears to be the unifying endpoint in this integrated cell communication system on which all the different extra-cellular-triggered signal transducing mechanisms can modulate GJIC (20).

Single cell organisms lacking gap junctions are intrinsically unable to control their proliferation,

nor do they differentiate (13). Similarly, the cancerous cell is unable to control its own proliferation and to terminally differentiate. Therefore the transition of a normal human cell to a malignant cell mimics the condition of a single cell organism and this might be favoured by defective functional GJIC (24). The non-mutagenic effects caused by physical and chemical agents can induce epigenetic alterations resulting in derangement of the homeostatic regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis or adaptive responses in a multicellular organism. If these epigenetic modifications occur during critical periods of the cell cycle the transient expression of genes could not be well orchestrated, thus resulting in permanent developmental errors (18).

Carcinogenesis is a multi-step, multi-mechanism process and most chemical carcinogens are not genotoxic (14, 16). Many so-called carcinogens such as peroxisome proliferators, polychlorinated biphenyls (PCB's), tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) are known to activate various signal transduction mechanisms and modulate gap junctional intercellular communication. They act as tumour promoters on pre-existing "initiated" cells, rather than as genotoxic initiators (17). It is known that N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), a classic "mutagen" can induce *in vitro* and *in vivo* transformants and tumours, respec-

tively. Yet at non-cytotoxic levels it can inhibit GJIC (5, 10).

Chemicals that interact with all cells have the potential of triggering various signal transduction mechanisms which, in turn, can cause epigenetic changes in the cell by rapid post-translational modifications of pre-existing proteins or by later transcriptional changes of gene expression, possibly by altered methylation. Some agents could induce both signal transduction altered epigenetic changes and DNA damage leading to a viable chromosome exchange, which, in turn, might lead to altered gene expression. In other words, our terms for it being a mutagen does not adequately explain its mechanism of action. Ames said: "carcinogens are mutagens", this sentence helped to paralyse our view of how cancer develops (1, 15).

In this investigation we studied the GJIC with the aim of providing a screening tool to evaluate the promoter carcinogen effect of various environmental and occupational contaminants, because everybody in their life is exposed to genotoxic chemical carcinogens, but this event, alone, is not able to induce cancer. If we do not investigate the promoter effect of toxic substances used in the workplace and in the environment we will not protect health, and our cancer prevention tasks could appear useless.

METHODS

Cell culture

Primary human keratinocytes, provided by "Istituto Zooprofilattico di Brescia (I)", were cultured in Epilife Medium supplemented with keratinocytes supplement, penicillin and streptomycin (Sigma). Cells were plated at a density of 7×10^4 in tissue culture chamber slide (8 wells/each) (Falcon), incubated in a humidified atmosphere of 95% air and 5% CO₂ at 37° C and used when 95% confluent.

GJIC assay

GJIC was measured by the dye transfer method (9). Single cells were injected with Lucifer Yellow

(8 mM) using a Micromanipulator 5171 and Transinjector 5246 (Eppendorf – Germany). At least 12 individuals cells were microinjected for each of three independent experiments performed, each one in triplicate. Ten minutes after microinjection, the extent of intercellular cell communication was quantified by counting the number of dye coupled cells using a fluorescence microscope with a modified fluorescein filter block (435 nm) and fixed in 2% formaldehyde (figure 1). The effect on GJIC of

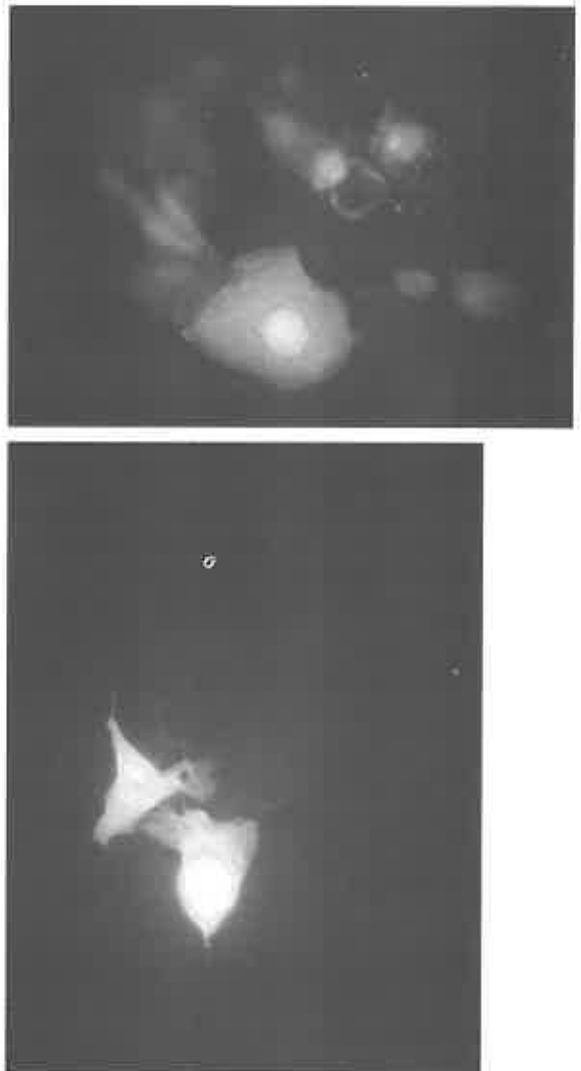


Figure 1 - Keratinocytes in culture. Dye transfer method: Single cells were injected with Lucifer Yellow (8 mM) using a Micromanipulator 5171 and Transinjector 5246 (Eppendorf – Germany); the extent of intercellular cell communication was quantified by counting the number of dye coupled cells

different concentrations (time exposure=24 h) of mercury chloride, mono-methyl mercury, dimethyl mercury, lead acetate, trichloroethylene, epichloridine was tested. All the toxic compounds were dissolved in DMSO with exemption of mercury chloride, which was dissolved in water. Cell viability was assayed using Neutral Red Method (2). The Anova test was performed to analyse the statistically significant of the differences between the averages of fluorescent cells in treated and untreated samples and to analyse the statistically significant of the differences between the averages of red neutral absorbance values.

Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

3 µg of total cellular RNA isolated by Trizol reagent (Invitrogen) was reverse-transcribed to cDNA with specific antisense primers (50 pmoles each) following the SuperScript Reverse Transcriptase protocol (Invitrogen). Samples of 5 µL of RT reaction were PCR-amplified in a total volume of 50 µL with 50 pmoles each of sense and antisense primers (MWG Biotech). The primer sequences for human caspase 3 were: forward-5'-TCGGTCTGGTACAGATGTCG-3', reverse-5'-CATAACAAGAAGTCGGCCTCC-3' (389 Bp).

Co-amplification of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) house-keeping gene expression was also performed to normalise the total mRNA level; the primers used for GAPDH were: forward-5'-GAAGGTGAAGGTCG-GAGTC-3' and reverse-5'-GAAGATGGT-GATGGGATTTTC-3'. The conditions were 35 cycles of denaturation at 94 °C (1 minute), annealing at 54 °C (1 minute), and extension at 72 °C (2 minutes); followed by a further 10-minute extension. Purified PCR products were sequenced (3 times for each sample) on an automatic ABI Prism 310 DNA sequencer.

RESULTS

Toxic substances (TS) were added to the serum-free medium of confluent keratinocyte culture and their effects after exposure for 24 h were analysed. Figure 2A illustrates the impact on cell viability of mercury chloride (HgCl₂) treatment tested at different concentrations. It can be seen that up to 10 nM, HgCl₂ had no statistically significant effect on cell viability assessed by the neutral red assay. A 45-50% reduction of viability was observed at 100 nM HgCl₂ (P<0.01). The concentrations of HgCl₂, which had no cytotoxic

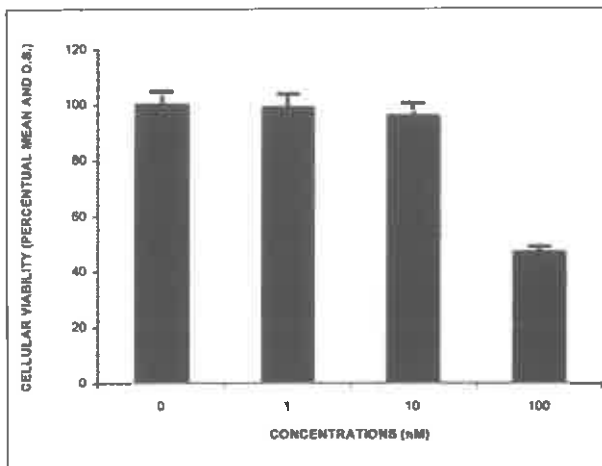


Figure 2A - Effect of HgCl₂ on cell viability: 100 nM concentrations (24 h) reduced cell viability ($p < 0,01$), 10 nM concentrations did not modify cell viability

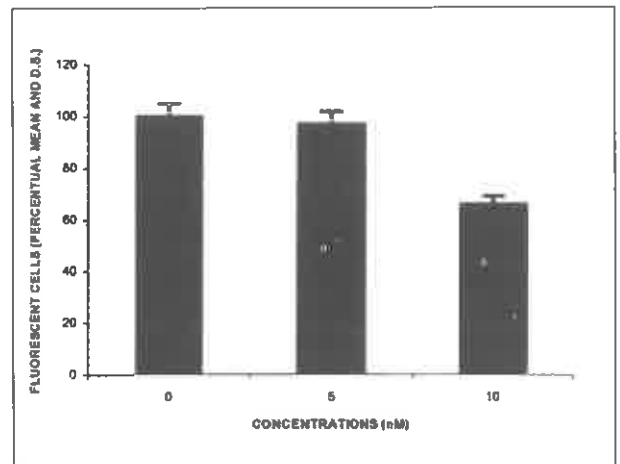


Figure 2B - Effect of HgCl₂ on GJIC: 10 nM concentrations (24 h) reduced the number of fluorescent cells ($p < 0,05$)

effect, were therefore tested to study GJIC by the Lucifer Yellow-diffusion assay. Figure 2B shows that incubation with 10 nM HgCl_2 resulted in a 35% decrease (with respect to controls, $P < 0.05$) of the number of coupled cells becoming fluorescent upon dye transfer from the microinjected cell. Since Yellow Lucifer is not freely membrane-permeable a decrease of its diffusion in coupled cells is taken as evidence of a functional defect in GJIC.

The same rationale used to test the effect of HgCl_2 on GJIC under non-cytotoxic conditions was adopted to assay other toxic chemical and treatments. Figure 2 C-D show that mono-methyl mercury chloride (HgCH_3Cl) at non-cytotoxic concentrations (250 nM) was able to inhibit by 30% the GJIC ($p < 0.01$). Conversely di-methyl mercury ($\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$), which was cytotoxic at concentrations of 1000 microM, was found to be ineffective on GJIC at lower non-cytotoxic concentra-

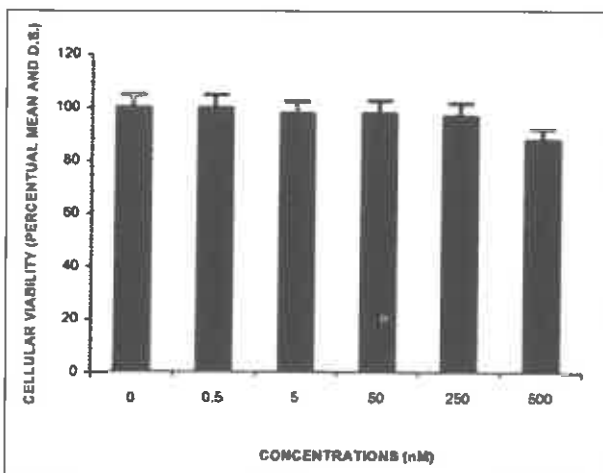


Figure 2C - Effect of HgCH_3Cl on cell viability: 500 nM concentrations (24 h) reduced cell viability ($p < 0,01$), 250 nM concentrations did not modify cell viability

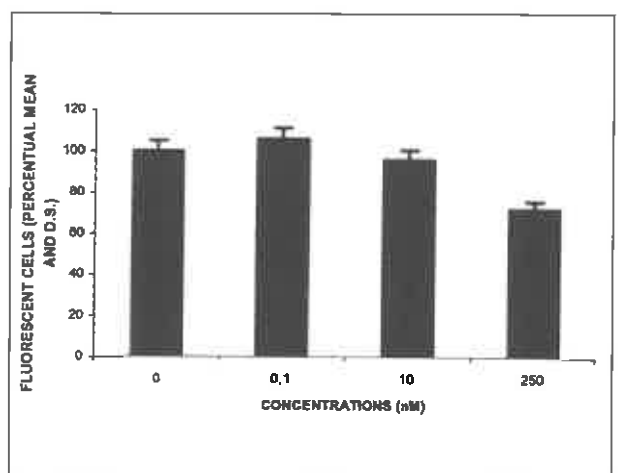


Figure 2D - Effect of HgCH_3Cl on GJIC: 250 nM concentrations (24 h) reduced the number of fluorescent cells ($p < 0,01$)

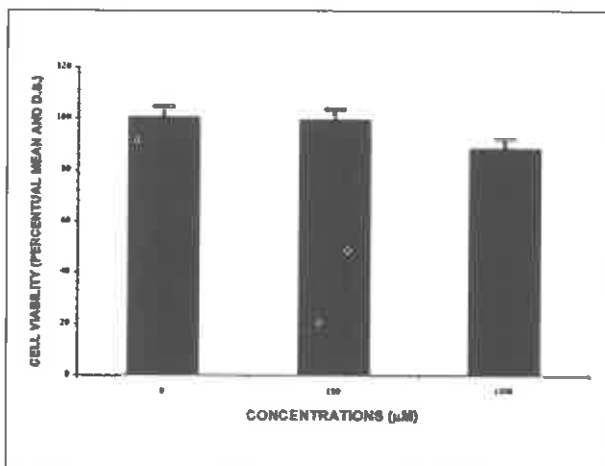


Figure 3A - Effect of $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ on cell viability: 1000 microM concentrations (24 h) reduced cell viability ($p < 0,05$), 500 microM concentrations did not modify cell viability

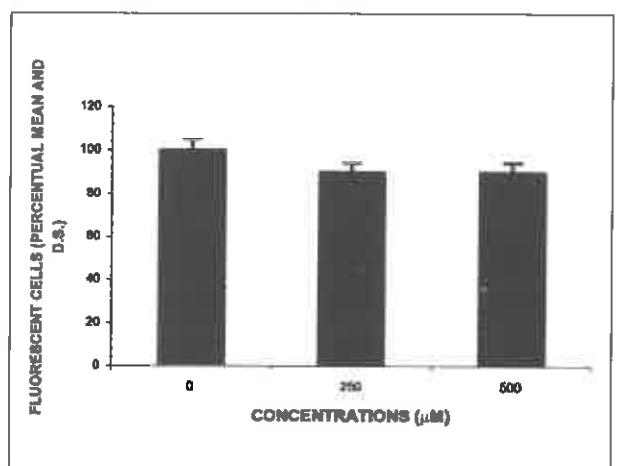


Figure 3B - Effect of $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ on GJIC: 500 microM concentrations (24 h) did not modify the number of fluorescent cells

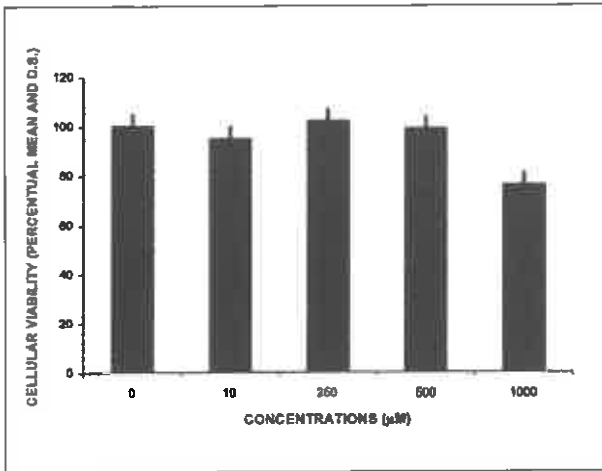


Figure 3C - Effect of TCE on cell viability: 1000 microM concentrations (24 h) reduced cell viability ($p < 0,01$), 500 microM concentrations did not modify cell viability

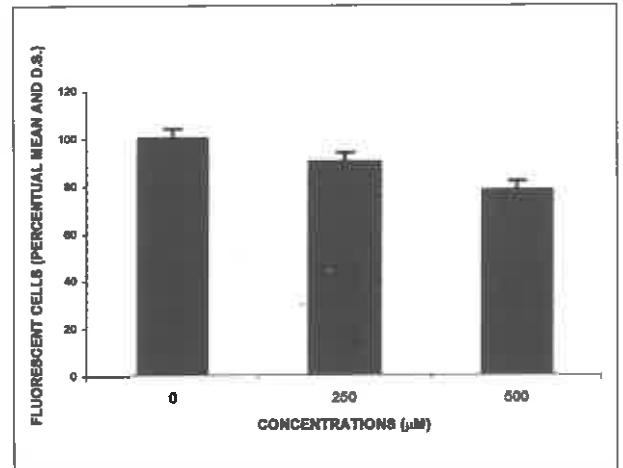


Figure 3D - Effect of TCE on GJIC: 500 microM concentrations (24 h) reduced the number of fluorescent cells ($p < 0,05$)

tions (figure 3 A-B). Trichloroethylene (TCE) reduced cell viability at 1.000 microM but at lower non-cytotoxic concentration (500 microM) caused a 22% depression of GJIC ($p < 0,05$) (figure 3 C-D). In addition to the above mentioned compounds the effect of lead acetate and epichloridine was also assayed. These substances were not able to inhibit GJIC (data not shown).

To study the possibility of reversing the demonstrated inhibitory effect on GJIC, keratinocyte cultures were incubated for 24 hours in the presence of non-cytotoxic but GJIC inhibitor TS concentrations, then TS was washed out and the cultures were incubated for an additional 4 hours either in the absence or in the presence of 10 µM all trans retinoic acid (ATRA), which is a GJIC activator. Here, we found evidence that ATRA completely reversed the inhibitory effect on GJIC induced by $HgCl_2$ (figure 4). It should be noted that GJIC inhibition increased after $HgCl_2$ withdrawal in the absence of ATRA treatment. However, the inhibitory effect on GJIC determined by mono-methyl mercury and TCE was not rescued by ATRA treatment.

As tumour-promoting agents might induce cell proliferation by inhibiting apoptosis (23) we investigated the effect of $HgCl_2$, under conditions shown to depress GJIC, on the expression of ca-

spase 3 which is the ultimate target to be activated of both mitochondrial- and non-mitochondrial-linked pro-apoptotic pathways. Figure 5 illustrates the result of a RT-PCR assay on total RNA cell extract showing that treatment of keratinocytes

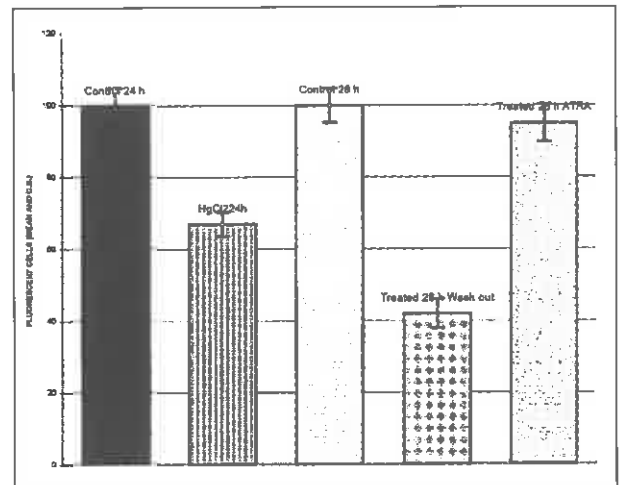


Figure 4 - ATRA reversed effect of $HgCl_2$ on GJIC: keratinocytes cultures were incubated for 24 hours in the presence of non-cytotoxic but GJIC inhibitor $HgCl_2$ concentrations, then $HgCl_2$ was washed out and the cultures were incubated for an additional 4 hours either in the absence or in the presence of 10 µM all trans retinoic acid (ATRA), a GJIC activator. Here, it is demonstrated that ATRA reversed completely the inhibitory effect on GJIC induced by $HgCl_2$ ($p < 0,05$)

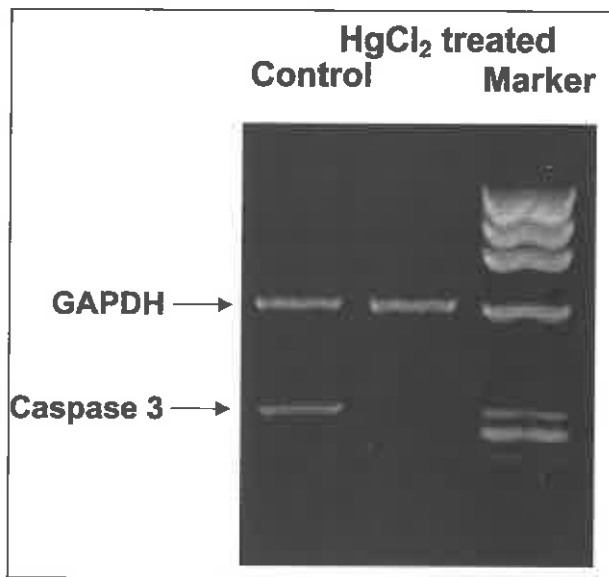


Figure 5 - Effect of HgCl₂ 10 nM concentrations (24 h) on pro-apoptotic caspase 3 expression (RT-PCR ASSAY): in samples treated a decrease was observed of caspase 3 expression, but no alteration of the others pro- or anti-apoptotic factors expression was noted

with 10 nM HgCl₂ caused a decrease of the pro-apoptotic caspase 3 expression. This result could be correlated with our previous observation (12) that HgCl₂ treatment increased the expression/translation of the surviving anti-apoptotic protein.

DISCUSSION

Although the multi-stage theory of carcinogenesis is generally accepted (11), most carcinogenesis screenings are designed only for the identification of compounds capable of causing the initial genetic damage. Compounds that are active as tumour promoters at later stages of the process do not directly damage DNA at biologically active concentrations. For this reason, standard short-term carcinogenicity assays are not appropriate for the detection of tumour-promoting activity. The lack of knowledge about the various mechanisms involved in tumour promotion and the interrelationships that exist between them has hampered the development of assays for tumour promoters. In the present state of knowledge, the class of assays that appears to be

most specific and valid from a theoretical viewpoint is the one which focuses on the effects of tumour promoters on intercellular communication. It has been suggested that tumour promoters may act by inhibiting intercellular communication via gap junctions, so as to isolate initiated cells from the restraining effects of adjacent normal cells (19).

The study presented here is in line with the aforementioned critical assessment and provides, in our opinion, an additional original contribution. Primary keratinocytes, cultured in a serum-free medium, were used to fulfil two purposes. The first was operational: since serum contains a number of proteins which are able to chelate metals and bind toxic substances, thus reducing their bio-availability, the use of a serum-free medium ensured that the concentrations of the compounds tested (especially in the nM range) were those effectively acting on the tested biological function. The second purpose was to provide a simple cell model where the potential promoter effect of a given TS was testable without being influenced by a genetic background already primed toward a cancerous phenotype. It is known that keratinocytes are not the target of action of the toxic substances investigated, but we maintain that these non-transformed cells are even more suitable for studying promoter effects instead of the transformed cells more commonly used in carcinogenesis assays. Moreover keratinocytes are rich in gap junctions and this feature permits the use of the dye transfer method to study GJIC easily.

By using the above described screening assay in the mercury compound family we were able to show a cytotoxicity and GJIC inhibition trend between di-methyl, mono-methyl and chloride mercury, with mercury chloride resulting more cytotoxic and able to inhibit GJIC at concentrations 25 fold lower than mono-methyl, while di-methyl was incapable of interfering with GJIC. The effects of ATRA on GJIC as anti-tumour substance have been well-established (3, 7, 8). Interestingly, Chen B. et al. demonstrated that in HeLa cells ATRA induced up-regulation of connexin 43 (Cx43) gene (4).

Here, we provide the first evidence that: (i) mercury could exert a functional GJIC inhibition ef-

fect; (ii) the HgCl₂-mediated GJIC inhibition effect is insensitive to toxic substance removal; (iii) mercury could act using a pathway controlled by ATRA.

The effect of ATRA indicates that the mechanism of action of mercury chloride might be different compared with other xenobiotics investigated and this might be due to the different solubility of mercury chloride. Occupational exposure to mercury involves the elemental and ionised forms (6, 22).

Our results on the effect of HgCl₂ on GJIC are of course preliminary and, although sound from the phenomenological point of view, they need to be completed with biochemical and molecular approaches through evaluation of the expression/translation pattern of the different connexin isoforms.

These studies are ongoing in our laboratories together with the impact exerted by HgCl₂ on the control of the apoptotic pathways and on the intracellular glutathione-dependent redox tone.

The main aim of this study was however beyond the detailed mechanistic description of the effect of HgCl₂ here observed but anyway provides a new approach to study the promoter effect of toxic substances.

REFERENCES

1. AMES BN, DURSTON WE, YAMASAKI E, LEE FD: Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 70: 2281-2285
2. BORENFREUND E, et al: Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicology Letters* 1985; 24: 119-124
3. CASSINAT B, et al: In vitro all-trans retinoic acid sensitivity of acute promyelocytic leukemia blasts: a novel indicator of poor patient outcome. *Blood* Nov 2001; 98: 2862-2864
4. CHEN B, et al: Phosphorylation of gap junction gene connexin 43 protein and dissociated calcium in HeLa cell line by all-trans-retinoic acid. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* Apr 2001; 36: 233-235
5. DEHAAN LHJ, SIMONS JWFA, BOS AT, et al: Inhibition of intercellular communication by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and dioxin like PCB's in mouse hepatoma cells. Involvement of the Ah receptor. *Toxicol Appl Pharm* 1994; 129: 283-293
6. GOCHFELD M: Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2003; 56: 174-179
7. JING Y, et al: Combined effect of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro e in vivo. *Blood* 2001; 97: 264-269
8. LALLEMAND-BREITENBACH V, et al: Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1999; 189: 1043-1052
9. Mikalsen SO (1990) Effects of heavy metal ions on intercellular communication in Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis*. 11: 1621-1626
10. NA MR, KOO SK, KIM DY, et al: In vitro inhibition of gap junctional intercellular communication by chemical carcinogens. *Toxicology* 1995; 98: 199-206
11. OWENS DM, WEI SJC, SMART RC: A multihit, multistage model of chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1837-1844
12. PANNONE G, BUFO F, DE MARIA S, e coll: Effetti del cloruro di Mercurio sulla fosforilazione di survivina in cheratinociti in coltura. *Atti del VII Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale*. Milano 18-19 Settembre 2003
13. REVEL JP: The oldest multicellular animal and its junctions. In Hertzberg EL, Johnson R (Eds): *Modern Cell Biology 7 Gap Junction*. New York: Alan R. Liss Inc. 1988: 135-149
14. TROSKO JE: Radiation-induced carcinogenesis: paradigm considerations. In Calabrese EJ (ed): *Biological effects of low level exposures*. Boca Raton, FL: Lewis Publisher, 1994: 205-241
15. TROSKO JE: Challenge to the simple paradigm that "carcinogens" are "mutagens" and to the in vitro and in vivo assays used to test the paradigm. *Mutation Research* 1997; 373: 245-249
16. TROSKO JE, CHANG CC: Nongenotoxic mechanisms in carcinogenesis: role of inhibited intercellular communication. In Hart RW, Horger FD (ed): *Carcinogen risk assessment: new directions in the qualitative and quantitative aspects*. *Banbury Report 31*. New York; Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1988: 139-170
17. TROSKO JE, CHANG CC, MEDCALF A: Mechanisms of tumor promotion: potential role of intercellular communication. *Cancer Invest* 1983; 1: 511-526
18. TROSKO JE, CHANG CC, UPHAM B, WILSON M: Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional in-

- tercellular communication. *Toxicology Letters* 1998; 102-103: 71-78
19. TROSKO JE, CHANG CC, WILSON MR, et al: Gap Junctions and the Regulation of Cellular Functions of Stem Cells during Development and Differentiation. *Methods* 2000; 20: 245-264
20. TROSKO JE, RUCH RJ: Cell Cell Communication in carcinogenesis. *Front Biosci* 1998; 3: 208-236
21. Tsvetkov EA: Gap junctions: structure, functions, and regulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2001; 37: 457-468
22. U.S. EPA: Report to Congress: *Mercury*. Washington DC: US Environmental Protection Agency, 1997
23. YAMASAKI H: Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1051-1058
24. YAMASAKI H, NAUS CCG: Role of connexin genes in growth control. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1199-1213

ACKNOWLEDGMENTS: *This contribution was supported by I.S.P.E.S.L. (Istituto Superiore di Prevenzione per la Sicurezza sul Lavoro) Research n. B39/02*

Caratterizzazione di un mutante dell'HBsAg del virus dell'epatite B (HBV) in un paziente dializzato coinvolto in un infortunio professionale

P. MASCAGNI, LUISA ROMANÒ*, R. SCANZIANI**, F. TOFFOLETTO

Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Presidio Ospedaliero di Desio, Milano

* Istituto di Virologia, Università degli Studi di Milano, Milano

** Unità Operativa di Nefrologia, Presidio Ospedaliero di Desio, Milano

KEY WORDS

Hepatitis B; escape mutants; vaccination; occupational accident

SUMMARY

«Characterisation of an HBsAg mutant of hepatitis B virus (HBV) isolated from a dialysed patient involved in an occupational accident». Background: Mutants of the hepatitis B virus (HBV) following vaccination (escape mutants) have been isolated over the course of the last decade. They consist most commonly of an aminoacid change from glycine to arginine at position 145 of the highly antigenic *a* determinant of the surface antigen (HBsAg). Objective: Description of an escape mutant of HBV identified in the course of the post-exposure follow-up of a percutaneous exposure. Methods: The viral DNA was extracted from serum samples of a dialysed patient vaccinated against hepatitis B, who developed an acute infection. A direct sequencing was performed on the amplified DNA followed by a sequence analysis. Results and conclusions: A threonine to lysine substitution at position 118 of HBsAg (Thr118Lys) was observed in the analysed viral aminoacid sequence. Such mutation could have significantly changed the antigenic profile of the HBsAg compared to that of the wild type.

RIASSUNTO

Da oltre un decennio sono state descritte mutazioni del virus dell'epatite B (HBV) in soggetti vaccinati. Nel caso più frequente si tratta di una sostituzione aminoacidica, di una glicina con una arginina nella posizione 145 del determinante *a* dell'antigene di superficie (HBsAg). In questo studio viene riportata una mutazione dell'HBsAg di HBV identificata durante il follow-up di un infortunio a rischio biologico con esposizione percutanea. Il DNA virale è stato estratto da campioni di siero appartenenti ad un paziente emodializzato vaccinato che ha sviluppato un'epatite acuta di tipo B. L'analisi delle sequenze isolate ha messo in evidenza una mutazione a livello dell'aminoacido 118 con conseguente sostituzione di una treonina con una lisina (Thr118Lys) che potrebbe aver alterato il profilo antigenico dell'HBsAg rispetto al profilo antigenico wild type.

Pervenuto il 6.9.2004 - Accettato il 3.2.2005

Corrispondenza: Paolo Mascagni, Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Presidio Ospedaliero di Desio, via Mazzini 1 - Desio (MI)
Tel. +39 0362 383211 - Fax +39 0362 383299 - E-mail: paolo.mascagni@unimib.it

INTRODUZIONE

L'esposizione professionale al contatto con il virus dell'epatite B (HBV) si verifica, in Italia, in circa il 13% degli infortuni a rischio biologico con fonte positiva nota (8). È pertanto raccomandata agli operatori sanitari la vaccinazione contro l'epatite virale B, secondo le modalità riportate dal Decreto Ministeriale del 20 novembre 2000 (3, 5).

L'HBV possiede un genoma costituito da una molecola di DNA a doppia elica incompleta, caratterizzata dalla presenza di quattro ORF (*Open Reading Frames*) parzialmente sovrapposte, S, C, P ed X. In particolare, la regione genomica S che codifica le proteine dell'envlope è costituita da un'unica ORF che comprende il gene S codificante la proteina HBsAg e le porzioni geniche pre-S che codificano le proteine pre-S2 e pre-S1.

La regione genomica S è altamente immunogena e contiene un determinante antigenico gruppo specifico denominato antigene *a*, verso il quale l'ospite rivolge la propria risposta immunologica umorale con la produzione di anticorpi anti-HBs. Oltre all'antigene *a* esistono due differenti coppie di determinati antigenici mutualmente esclusivi (*d* o *y*, *w* o *r*) che caratterizzano i quattro sottotipi principali *adw*, *adr*, *ayw* e *ayr*.

Questi sottotipi rappresentano l'espressione fenotipica di distinte varianti del genoma virale che risultano differentemente distribuiti nelle diverse aree geografiche. Sulla base di divergenze aminoacidiche delle sequenze genomiche, il virus HBV viene attualmente classificato in 7 genotipi (denominati da A a G), i quali mostrano differente distribuzione geografica, ma il cui significato clinico non è ancora stato del tutto chiarito.

Mutazioni puntiformi all'interno del comune determinante *a* del gene S sono state descritte in soggetti con epatite cronica in presenza di anti-HBs sviluppati in seguito a vaccinazione (*escape mutants*) o dopo trattamento immunoprofilattico. La mutazione più comune è la G145R, una mutazione puntiforme che determina la sostituzione di una glicina con una arginina alla posizione aminoacidica 145 del determinante *a*; tale mutazione è stata identificata per la prima volta in Italia, in bambini nati da madre HBsAg positiva che alla

nascita avevano ricevuto immunoglobuline e vaccino (2, 14). Questa ed altre mutazioni meno frequenti all'interno del determinante *a*, sono state identificate in soggetti vaccinati in diversi Paesi quali Singapore, Thailandia, Cina, Giappone, Brasile e Stati Uniti. Sono inoltre state segnalate mutazioni in altre posizioni aminoacidiche (codoni 120, 123, 124, 126, 127, 129, 133, 142 e 144) sia in combinazione che da sole (7).

Durante il follow-up di un operatore sanitario in seguito ad un episodio di contaminazione accidentale con il sangue di un soggetto dializzato precedentemente vaccinato contro l'epatite B, abbiamo identificato una mutazione dell'antigene di superficie dell'HBV.

METODI

Descrizione del caso

In data 26 giugno 2002 è giunta segnalazione all'Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro del Presidio Ospedaliero di Desio (MI) di un infortunio occorso ad un'infermiera professionale di un Centro di Assistenza Limitata (CAL). La stessa si era punta in profondità un dito della mano durante il distacco dell'ago-cannula venosa da un paziente, a conclusione della seduta dialitica. Come da protocollo, è stato quindi avviato il programma di follow-up previsto.

Al momento dell'infortunio (tempo zero), l'infermiera professionale (35 anni di età) presentava positività per anti-HBs (3548 mIU/ml) e negatività per HBsAg, anti-HCV ed anti-HIV1/2. Come documentato, l'operatrice era stata vaccinata nel 1994 con 3 dosi di vaccino ricombinante (Engerix B®).

Allo stesso momento, il paziente-fonte (maschio, 64 anni di età) presentava positività per HBsAg e negatività per anti-HCV ed anti-HIV1/2. Trattandosi di paziente dializzato, e per questo seguito dal CAL di riferimento dal 1997, è stato possibile ricostruirne la storia clinica e disporre di esaurienti dati di laboratorio dell'ultimo quinquennio (tabella 1). In particolare, risultava certificata la vaccinazione anti-epatite B mediante somministrazione di quat-

Tabella 1 - Dati di laboratorio e della somministrazione del vaccino anti-HBV relativi al paziente fonte nel quinquennio precedente e dopo la data dell'infortunio (26 giugno 2002)

Table 1 - Laboratory data and time of HBV vaccine administration to the patient-source in the five-year period preceding the accident and after the accident (26 June 2002)

Data	HBsAg	Anti-HBs mIU/ml	Anti- HBc	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	AST U/l	ALT U/l	
8 mar 1997	Ass	Ass	Ass						
27 mar 1999							11	12	I dose Engerix B*
3 mag 1999							10	11	II dose Engerix B*
6 dic 1999		97							
15 dic 1999							14	7	III dose Engerix B*
15 mag 2000	Ass	102					12	8	
18 dic 2000	Ass	50					11	8	
19 gen 2001									IV dose Engerix B*
19 mar 2001	Ass	2075					16	13	
18 giu 2001	Ass	344					12	11	
7 gen 2002	Ass	128					16	12	
4 mar 2002	Ass	93					10	7	
20 mag 2002	Ass						11	9	
26 giu 2002	<i>Data dell'infortunio</i>								
28 giu 2002	Pres								
12 lug 2002	Pres	10043	Ass	Ass	Pres	Ass			
30 lug 2002	Pres	>25000	Pres	Pres	Pres	Ass	30	20	
11 ago 2002							66	76	
9 set 2002							224	300	
11 set 2002*	Pres	>25000	Pres	Pres	Pres	Ass	197	271	
16 set 2002							102	197	
25 nov 2002	Ass						17	12	
15 gen 2003							14	9	
17 mar 2003							18	14	
19 gen 2004	Ass	299	Pres				13	8	
6 giu 2004							16	4	
19 lug 2004									HBV DNA Ass

Ass = assente; Pres = presente; *anti-Delta (Ig totali) assenti

tro dosi di vaccino ricombinante (Engerix B*) a partire dal 1999, così come era documentata una risposta in anticorpi anti-HBs a livelli protettivi (tabella 1).

Tutti i marcatori sierologici associati all'infezione da HBV, HCV, HDV ed HIV1/2 sopra riportati sono stati determinati mediante test immunoenzimatici automatizzati commerciali (AXSYM, Abbott Labs, USA).

In aggiunta, la determinazione dell'HBV DNA è stata effettuata mediante metodica di *branched-DNA* (b-DNA, Bayer Diagnostics, Emeryville, USA).

RISULTATI

Dalle indagini sul paziente fonte a partire dalla data dell'infortunio (26 giugno 2002) si è potuto assistere alla progressione sierologica e clinica di un'epatite acuta di tipo B (tabella 1), accompagnata da un notevole rialzo del titolo degli anti-HBs (>25000 mIU/ml). Come riportato in tabella, l'infezione era sierologicamente rilevabile al tempo zero ed è divenuta clinicamente rilevante nell'agosto 2002; la normalizzazione dei valori delle transaminasi è avvenuta dopo circa tre mesi, accompagnata da negativizzazione dell'HBsAg dal novembre 2002.

Tabella 2 - Dati di laboratorio al follow-up post-esposizione dell'infermiera professionale infortunata
 Table 2 - Laboratory data obtained at post-exposure follow-up of the nurse who suffered the accident

Data	HBsAg	Anti-HBs mIU/ml	Anti-HBc	HBV-DNA	AST	ALT
28 giu 2002	Ass	3548			17	16
29 lug 2002	Ass		Ass	Ass	16	17
16 set 2002	Ass	3283	Ass		14	11
17 feb 2003	Ass	776	Ass		14	16

Si è invece sempre mantenuta negativa la ricerca di marcatori di infezione per HDV, HCV e HIV.

L'infermiera professionale, seguita per un periodo di follow-up di 8 mesi dalla data dell'infortunio (tabella 2), si è sempre mantenuta negativa per i marcatori correlati all'infezione da HBV (HBsAg, anti-HBc ed HBV DNA) e positiva per anti-HBs.

Analisi della sequenza virale di HBV

Sono stati prelevati dal paziente fonte due campioni di siero (rispettivamente il 29 luglio e 28 agosto 2002) sui quali sono stati eseguiti test di biologia molecolare per la determinazione della presenza di eventuali mutazioni del genoma di HBV.

In particolare, dopo digestione con proteinasi K ed estrazione del DNA con cloroformio-fenolo, è stata eseguita una nested-PCR utilizzando primers che permettono l'amplificazione di tutto il gene S di HBV (4); sul DNA amplificato è stato quindi eseguito un sequenziamento diretto mediante sequenziatore automatico. Le sequenze nucleotidiche ed aminoacidiche così ottenute sono state allineate e confrontate con la sequenza consenso di HBV per determinare l'eventuale presenza di mutazioni (figura 1 e 2).

La sequenza del paziente dializzato è risultata di sottotipo *ayw*. Complessivamente, sono state osservate diverse sostituzioni nucleotidiche, alcune delle quali si sono espresse come sostituzioni aminoacidiche (in grassetto rispettivamente in figura 1 e 2). In particolare, analizzando la regione del comune determinante *a* di HBsAg (aa 124-147) al fine di identificare l'eventuale presenza di *escape mutant*, è stata individuata una mutazione a livello dell'aminoacido 118 con conseguente sostituzione di una treonina con una lisina (Thr118Lys).

DISCUSSIONE

La vaccinazione anti-epatite B è universalmente riconosciuta come una delle più importanti misure di prevenzione dell'infezione da HBV. Numerosi sono i dati riguardanti l'efficacia dei vaccini anti-epatite B; tuttavia negli ultimi anni è stata evidenziata una grande varietà di mutazioni delle proteine virali di HBV tanto da porre dei dubbi sul fatto che i vaccini attualmente disponibili siano in grado di mantenere la propria efficacia anche nel futuro. Infezioni occasionali di epatite B si possono verificare in soggetti vaccinati, alcune delle quali probabilmente causate da mutanti di HBV. Mutazioni puntiformi all'interno del comune determinante *a* di HBV del gene S sono state riportate a livello mondiale come possibile causa del fallimento della vaccinazione. Tale regione genomica è del resto considerata il principale target degli anticorpi neutralizzanti prodotti sia in seguito ad infezione naturale che dopo vaccinazione. Recentemente, a Taiwan sono state identificate diverse mutazioni nel determinante *a* di HBsAg a distanza di oltre 10 anni dall'introduzione della vaccinazione obbligatoria contro l'epatite B, suggerendo l'introduzione nei futuri vaccini sia delle proteine S wild-type che di quelle mutate (6).

Il nostro studio ha permesso di evidenziare un caso di infezione acuta da HBV sostenuta da un virus mutato a livello dell'aminoacido 118, con conseguente sostituzione di una Treonina con una Lisina (Thr118Lys), in un soggetto precedentemente vaccinato e con titoli di anti-HBs protettivi. Tale mutazione è stata recentemente descritta in bambini di Singapore che avevano contratto l'infezione da HBV nonostante la vaccinazione anti-epatite B (11). I nostri risultati supportano pertanto l'ipotesi

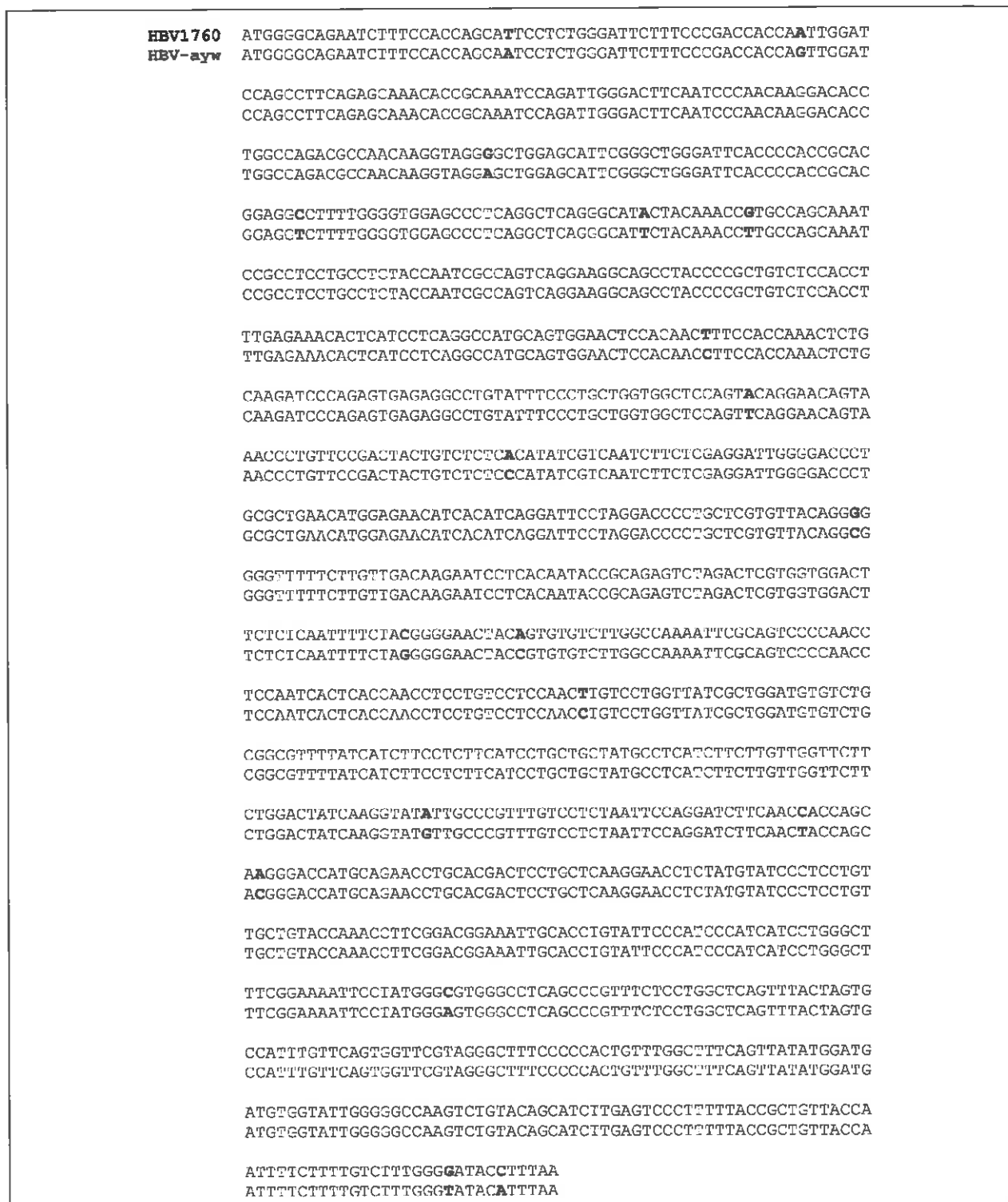


Figura 1 - Allineamento delle sequenze nucleotidiche del paziente dializzato (sequenza HBV1760) e della sequenza consenso di HBV sottotipo ayw (in grassetto le sostituzioni nucleotidiche)
 Figure 1 - Alignment of the nucleotidic sequences of the dialysed patient (HBV1760 sequence) and of the consensus sequence of HBV ayw subtype (nucleotidic changes in bold face type)

HBV1760	MGQNLSTSIPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFNPNKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPH
HBV-ayw	MGQNLST SN PLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFNPNKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPH <i>start pre-81</i>
HBV1760	GLLGWS PQAQ GILQTVPANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTL
HBV-ayw	GLLGWS PQAQ GILQTLPEANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTL <i>start pre-82</i>
HBV1760	QDPRVRGLYFPAGGSSTGTVNPVPTTVSHISSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQG
HBV-ayw	QDPRVRGLYFPAGGS SS GTVNPVPTTVSP ISS IFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQA <i>start S</i>
HBV1760	GFFLLTRILTI PQ SLDSWWTSLN FL RGTTVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPP TC PGYRW MCL
HBV-ayw	GFFLLTRILLTI PQ SLDSWWTSLN FL GGTTVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPP TC PGYRW MCL
HBV1760	RRFIIIFLE FILL CLIFLLVLLDYQ GIL PVCPLIPGSSTTS K GPCRTCTT PAQ GTS MY PSC
HBV-ayw	RRFIIIFLE FILL CLIFLLVLLDYQ GML PVCPLIPGSSTT S TGPCRTCTT PAQ GTS MY PSC
HBV1760	CCTKPSDGNCTC IP IPSSWAFGKFLWAWASARFSWLSLLV PFV QW FV GLSPTVWLSVIWM
HBV-ayw	CCTKPSDGNCTC IP IPSSWAFGKFLWAWASARFSWLSLLV PFV QW FV GLSPTVWLSVIWM
HBV1760	MWYWG PS LSY SIL SPFL PLL PIFFCLWGYL Stop
HBV-ayw	MWYWG PS LSY SIL SPFL PLL PIFFCLWVYI Stop

Figura 2 - Allineamento delle sequenze aminoacide del paziente dializzato (sequenza HBV1760) e della sequenza consenso di HBV sottotipo ayw (in grassetto le sostituzioni aminoacide)

Figure 2 - Alignment of the aminoacidic sequences of the dialysed patient (HBV1760 sequence) and of the consensus sequence of HBV ayw subtype (aminoacidic changes in bold face type)

che questa mutazione sarebbe in grado di alterare significativamente il profilo antigenico dell'HBsAg rispetto al profilo *wild-type*, impedendone il riconoscimento da parte degli anticorpi anti-HBs prodotti dall'ospite in seguito a vaccinazione.

L'emergenza di mutanti dell'HBsAg potrebbe porre problemi futuri di sanità pubblica. I risultati di uno studio epidemiologico condotto a Singapore dimostrano infatti una prevalenza dello 0,8% di mutazioni di HBsAg tra portatori cronici asintomatici di HBV (12).

Basandosi sull'assunto che gli attuali vaccini che contengono la proteina S *wild-type* non sono in grado di fornire cross-protezione contro il mutante G145R, uno studio effettuato utilizzando modelli matematici ha predetto la scomparsa dell'HBV *wild-type* nell'arco di 200 anni e l'emergenza del mutante G145R come il più comune virus circolante nei prossimi 100 anni (13).

Del resto, alcuni mutanti nell'antigene di superficie possono non essere identificati dai test immunodiagnostici, in particolare da quelli che impiegano anticorpi monoclonali. La mancanza di identificazione dei mutanti di HBV può favorire la loro

trasmissione sia per via orizzontale che verticale (5), dando origine a nuovi casi di epatite acuta B in grado di cronicizzare (1, 10).

Tuttavia, l'emergenza di mutanti del gene S di HBV è un evento raro in Europa e USA e non rappresenta al momento un problema per l'attuale programma di immunizzazione in Italia; ciò è dimostrato da studi condotti su bambini nati da madre portatrice che alla nascita hanno ricevuto HBIG e vaccino che hanno mostrato che l'immunoprofilassi è in grado di fornire una protezione immediata e duratura (9).

Quanto sin qui riportato ha contribuito a chiarire alcuni aspetti riguardo l'infezione virale da HBV e conferma l'utilità della sorveglianza sanitaria del personale a rischio, sia in chiave preventiva che in ambito epidemiologico.

Bibliografia

1. CARMAN WF, KORULA J, WALLACE L, et al: Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet* 1995; 345: 1406-1407

2. CARMAN WF, ZANETTI AR, KARAYIANNIS P, et al: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; *336*: 325-329
3. CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SANITÀ N. 19 DEL 30/11/2000: Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B
4. COLEMAN PF, CHEN YCJ, MUSHAHWAR IK: Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *Journal of Medical Virology* 1999; *59*: 19-24
5. DECRETO DEL MINISTRO DELLA SANITÀ, 20/11/2000: Aggiornamento del protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B. *Gazzetta ufficiale* N. 299 del 23/12/2000
6. HSU HY, CHANG MH, LIAW SH, et al: Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999; *30*: 1312-1317
7. HUNT CM, MCGILL JM, ALLEN MI, et al: Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000; *31*: 1037-1044
8. IPPOLITO G, PURO V, PETROSILLO N, et al: Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Eurosurveillance Monthly Archives* 1999, Vol 4, Issue 3
9. MELE A, TANCREDI F, ROMANÒ L, et al: Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; *184*: 905-908
10. OGATA N, ZANETTI AR, YU M, et al: Infectivity and pathogenicity in chimpanzees of a surface gene mutant of hepatitis B virus that emerged in a vaccinated infant. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; *175*: 511-523
11. OON CJ, CHEN WN, KOH S, LIM GK: Identification of B surface antigen variants with alteration outside the "a" determinant in immunized Singapore infants. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; *179*: 259-263
12. OON CJ, TAN KL, HARRISON T, ZUCKERMAN AJ: Natural history of hepatitis B surface antigen mutants in children. *Lancet* 1996; *348*: 1524
13. WILSON JN, NOKES DJ, CARMAN WF: Current status of HBV vaccine escape variants—a mathematical model of their epidemiology. *Journal of Viral Hepatitis* 1998; *5*: 25-30
14. ZANETTI AR, TANZI E, MANZILLO G, et al: Hepatitis B variant in Europe. *Lancet* 1988; *2*: 1132-1133

Infortuni mortali lavorativi: aggiornamento dei dati di un registro di mortalità

SILVIA MANTERO, A. BALDASSERONI*, ELISABETTA CHELLINI**, LUCIA GIOVANETTI**

Scuola di Specializzazione di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze

* SA di Epidemiologia AS di Firenze

** UO di Epidemiologia Occupazionale ed Ambientale CSPO Firenze

KEY WORDS

Fatal occupational injuries; Tuscany; data sources comparison; record linkage

SUMMARY

«Fatal occupational accidents: Updating of data from a mortality register». Background: In Italy, almost one thousand deaths due to occupational accidents are usually registered by INAIL each year. Case registration by INAIL has merely administrative purposes and therefore it is necessary to use other sources for case ascertainment in order to better estimate the real number of deaths related to occupational accidents, as shown also by previous papers. Objectives: Evaluation of the contribution of another data source, namely the Tuscany Regional Mortality Registry, to obtain the correct figure for occupational accident deaths through the use of a place-of-occurrence notation on the death certificate. Methods: Cases that occurred in residents in Tuscany in 2000-2001 were considered. They were identified from: a) the Tuscany Regional Mortality Registry (RMR) using the E code of the ICD IX code of death, the year and place of occurrence; b) the INAIL archive using the year of event, the type of definition and management. Results: The INAIL source was without doubt the most informative but was only 51% complete, whereas the RMR source, although less informative, was more complete (82.4%) and allowed identification of cases not registered by INAIL, that had occurred for instance in the Armed Forces and in the National Railway Company. However, the vast majority of RMR extra-cases occurred in subjects aged 65+, in agriculture and in the building industry. Conclusion: It is currently possible to plan a systematic linkage of the two sources due to the new possibilities that are available: the place-of-occurrence in the death certificate and the availability of individual data in the INAIL source.

RIASSUNTO

Ogni anno si contano in Italia, attraverso stime ufficiali dell'Ente Assicuratore INAIL, circa un migliaio di casi di infortuni mortali sul lavoro. La lettura del fenomeno da parte INAIL in chiave amministrativa rende necessario, come già dimostrato da precedenti lavori, l'utilizzo di almeno un'altra fonte per dare una stima più completa degli infortuni mortali sul lavoro. Sono stati utilizzati i dati del Registro di Mortalità Regionale (RMR) toscano relativi al biennio 2000-2001, estraendo i casi di interesse in base al codice E del certificato ISTAT e al "luogo di accadimento", e i dati nominativi del file INAIL relativi ai casi avvenuti in Toscana nel periodo 2000-2001, in base all'"anno di evento", al "tipo di definizione", e al "tipo di gestione". Dall'analisi emerge che la fonte INAIL rimane sicuramente la fonte più ricca di informazioni riguardo all'infortunio, ma la sua completezza risulta del 51%. Al contrario il RMR mostra una completezza pari all'82,4%, mettendo in evidenza casi ignorati dall'Ente Assicura-

Pervenuto il 29.9.2004 - Accettato il 28.2.2005

Corrispondenza: Dr. Alberto Baldasseroni, SA di Epidemiologia, ASL di Firenze, via di S. Salvi 12, 50134 Firenze

Tel. +390556263378 - Fax +390556263375 - e-mail alberto.baldasseroni@asf.toscana.it

tore. Emergono casi in fasce di lavoratori non assicurati INAIL come le Forze Armate e gli addetti ai servizi ferroviari, ma la gran parte riguarda soggetti occupati in agricoltura ed edilizia. Il lavoro mette in evidenza la possibilità di programmare un incrocio sistematico tra i dati dei due archivi. La notazione "Luogo di accadimento" presente nei certificati di decesso del RMR a partire dal 1997, si è rivelata utile al fine di selezionare automaticamente i casi di decesso avvenuto in relazione ad attività lavorativa, così come la disponibilità di dati INAIL nominativi ha consentito un confronto più sicuro con i dati del RMR.

Introduzione

Gli infortuni mortali sul lavoro rappresentano un problema di Sanità Pubblica facendo parte di eventi mortali per definizione evitabili e da affrontare in primo luogo in senso preventivo (9, 11). La corretta registrazione di tali eventi rappresenta la condizione necessaria per poter adottare politiche di prevenzione ben fondate (1).

In Italia la fonte che fornisce dati su questo fenomeno è stata fin dall'inizio l'ente nazionale assicuratore, INAIL. Il carattere obbligatorio dell'assicurazione, l'ente unico a livello nazionale, la progressiva copertura universale dei lavoratori nei diversi settori produttivi, hanno garantito che le statistiche prodotte annualmente dal 1951 in poi fossero ritenute sufficientemente complete e utilizzabili per un'attendibile descrizione degli andamenti temporali (7).

In altri paesi, dove non esiste tale situazione, si sono state maggiormente utilizzate stime incrociate basate su diverse fonti informative, volte a rendere più completa la descrizione di tali andamenti. In particolare negli Stati Uniti è stato utilizzato il Registro delle cause di morte per completare l'informazione proveniente dal sistema di notifica ufficiale (6, 10). Anche in Australia è stata confermata l'utilità di incrociare le fonti informative a disposizione (5).

Pur rappresentando INAIL un'ottima fonte di dati, tuttavia un recente lavoro di confronto con altre fonti esistenti nel nostro paese sugli infortuni mortali ha messo in evidenza aree di incompletezza, soprattutto riferibili a settori quali l'agricoltura e l'edilizia (3, 4).

Questo lavoro rappresenta la prosecuzione ed il completamento di quanto già pubblicato e, al fine di produrre sistematiche stime di decessi causati da attività di lavoro nella popolazione generale, valuta

le nuove potenzialità offerte dall'utilizzo dei dati recentemente forniti dall'INAIL in forma nominativa al Sistema Sanitario Nazionale e dalla presenza sul certificato di morte della notazione circa il luogo di accadimento.

METODI

Sono state utilizzate due fonti indipendenti di dati sanitari: l'INAIL e il Registro di Mortalità Regionale (RMR) toscano.

L'INAIL registra tutti gli infortuni mortali avvenuti in occasione e a causa del lavoro tra i soggetti assicurati presso tale Ente. A partire dai dati del 1984 ha trasmesso al sistema sanitario nazionale copia dei *record* relativi a infortuni definiti con indennizzo e malattie professionali, resi anonimi e privi di dettagli circa le aziende nelle quali si erano sviluppati gli eventi stessi (2). Dai dati del 2000 il tracciato record contiene anche le caratteristiche anagrafiche identificative del soggetto e delle ditte. Ciò rende molto più efficiente l'incrocio che si può effettuare con quelli di altre fonti nominative. Nel presente studio sono stati esaminati i casi di infortunio mortale sul lavoro occorsi in Toscana nel periodo 2000-2001 e definiti dall'INAIL entro il 31-12-2002. I dati nominativi sono stati selezionati dal file INAIL in base all' "anno di evento", al "tipo di definizione", estraendo solo i record che alla suddetta voce riportavano MC ("morto con superstiti") o MS ("morto senza superstiti") e al "tipo di gestione" (110; 113; 211; 350; 360). Gli incidenti stradali non sono stati considerati nello studio e quindi sono stati esclusi dalla casistica selezionandoli in base alle modalità di accadimento, descritte dalle variabili "Agente" (codice "11- trasporto terrestre non su rotaie") e "Forma" (Codice "91- incidente a bordo di"; "92- incidente alla guida di";

“33- investito da”) in analogia a quanto fatto in un precedente lavoro (3).

Per quanto concerne la mortalità, in Toscana esiste dal 1987 un registro regionale di mortalità (RMR) che archivia i dati relativi al fenomeno. I dati del RMR sono nominativi e riportano solo informazioni essenziali sulla dinamica e le circostanze del decesso e sono relativi a tutti i decessi avvenuti nel territorio regionale e a tutti quelli occorsi in altre aree a residenti in Toscana. Nei certificati di morte per causa violenta (codice E) a partire dal 1997 è stata aggiunta una variabile sulla scheda ISTAT di decesso che permette l'identificazione del luogo di accadimento dell'evento. Tale variabile, compilata dal medico che certifica l'evento mortale, è riportata sul tracciato record del RMR, rendendo così semplice la selezione dei decessi che avvengono sul luogo di lavoro, come pure in altro ambiente.

Dall'archivio del RMR sono stati quindi estratti i certificati ISTAT con codice E, relativi al biennio 2000-2001, di soggetti residenti in Toscana con età superiore a 14 anni, che presentavano come luogo di evento la codifica “1” (Azienda agricola), “2” (miniere e cave) o “3” (Luoghi e aree industriali), purchè non codificati al codice E come “incidente stradale”, “suicidio” e “omicidio”.

Procedura di *linkage*

È stato effettuato un *linkage* automatico di tipo “deterministico”, usando nome, cognome e data di nascita come variabili di collegamento. Per i casi non incrociati si è provveduto a un appaiamento manuale che tenesse conto di possibili, minime differenze in tali variabili. Per il sottogruppo dei casi INAIL non incrociati al termine di questa procedura si è provveduto a effettuare un *linkage* manuale con l'intero archivio del RMR. Ciò ha portato a escludere alcuni casi che sono risultati “incidenti stradali” nel RMR e che nell'archivio INAIL presentavano codifiche di forma e agente incomplete.

Per stimare il numero complessivo di eventi è stata utilizzata la procedura di “cattura/ricattura”, particolarmente adatta quando applicata a due fonti indipendenti di registrazione dei medesimi casi (12).

RISULTATI

I casi presenti nell'archivio INAIL per il periodo 2000-2001 sono risultati 96, dopo l'esclusione degli infortuni stradali. La gran parte riguarda soggetti maschi (91; 94,8% vs 5; 5,2% femmine). La fascia di età nella quale si verificano più infortuni mortali sul lavoro è quella compresa fra i 26 e 45 anni dove si concentrano i due terzi dei decessi (64; 66,7%).

In base ai criteri utilizzati per l'estrazione dei casi di interesse dall'archivio del RMR, gli infortuni mortali sul lavoro sono risultati 155. Alla voce “luogo di accadimento” 98 eventi (63,2%), risultano essere accaduti in “luoghi e aree industriali”, mentre i restanti 57 (36,8%) in “azienda agricola”. Nel periodo considerato nessun evento risulta accaduto in “miniere e cave”. Analoga è la distribuzione per sesso con netta prevalenza dei maschi (149; 95,5% e 6; 4,5% rispettivamente). L'analisi per fascia di età mostra che, per i casi del RMR, il 40,4% (63 casi) si concentra nelle fasce d'età da 56 anni e oltre (tabella 1). Per quanto riguarda la causa violenta la modalità più frequente è rappresentata dalle “cadute accidentali” (40; 26%). Seguono, in ordine di frequenza, gli “accidenti da macchina agricola”. Si tratta per lo più di ribaltamento di trattore (37; 24%) e i soggetti interessati sono spesso ultrasessantenni (20 su 37).

I casi incrociati, presenti in entrambi gli archivi, sono 79.

I 76 decessi sul lavoro, così definiti nell'archivio RMR e non rintracciati nell'archivio INAIL, presentano le seguenti caratteristiche: 40 (52,6%) risultano avvenuti in agricoltura (prevalentemente in seguito a ribaltamento da trattore), 25 dei quali riguardano ultrasessantacinquenni; 10 in edilizia (13,2%), 6 tra gli addetti alle Forze Armate, 3 in addetti del settore ferroviario, 1 in un addetto ai servizi sanitari, 1 in un marittimo, 1 in un addetto ai servizi di lavanderia industriale, 1 in un addetto alla vendita ambulante. Per 13 casi non è stato possibile risalire al settori di attività.

I casi INAIL non rintracciati nell'archivio RMR sono risultati 17. In 4 casi il motivo era dovuto alla differente copertura del fenomeno da parte dei due sistemi di registrazione. Nei restanti 13 casi si trat-

Tabella 1 - Distribuzione della casistica INAIL e RMR per gli anni 2000-2001

Table 1 - Frequency distribution of INAIL and RMR cases for years 2000-2001

	INAIL		RMR	
	N	%	N	%
Sesso				
M	91	94,8	148	95,5
F	5	5,2	7	4,5
Totale	96	100,0	155	100,0
Età in anni				
<=25	9	9,4	15	9,6
26-35	26	27,1	27	18,0
36-45	21	21,9	27	17,3
46-55	17	17,7	23	14,7
56-65	16	16,6	29	18,6
>65	7	7,3	34	21,8
Totale	96	100,0	155	100,0
Anni				
2000	45	46,9	75	48,1
2001	51	53,1	80	51,9
2000-2001	96	100,0	155	100,0

tava di un contrasto di codifiche circa le modalità dell'accadimento.

Applicando tecniche di analisi cattura-ricattura ai dati ottenuti dall'incrocio dei due archivi si ottiene una stima del numero totale di eventi pari a 188,1 (L.C. 176,07-200,13), con una completezza da parte della fonte INAIL pari al 51% e della fonte RMR pari all'82,4%.

DISCUSSIONE

L'utilizzo di un criterio deterministico per il *linkage* fra l'archivio dei dati INAIL e quello del RMR ha sicuramente aumentato la quota di soggetti correttamente individuati dalle due fonti e l'affidabilità del risultato. Rispetto al precedente studio (3), rimane confermata la più elevata proporzione di soggetti classificati come deceduti in occasione e a causa del lavoro individuata attraverso il RMR. Tutto ciò è sicuramente da attribuire alla differente definizione di infortunio mortale sul

lavoro letto in chiave non assicurativa ma di Sanità Pubblica. Un primo importante elemento è rappresentato dai limiti di età usati. Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti con età superiore ai 14 anni, considerata come età minima di avviamento al lavoro. L'INAIL assicura soggetti che hanno un rapporto di lavoro dipendente o equiparato, prevalentemente svolto fino all'età del pensionamento, in genere non oltre i 65 anni. Dopo tale età la proporzione di soggetti che, svolgendo un lavoro risultano assicurati, cala drasticamente, pur non scomparendo. Infatti l'8,3% degli casi INAIL ha riguardato soggetti con più di 65 anni.

Dall'altra parte il RMR segnala ben 34 casi di decessi in soggetti ultrasessantacinquenni e, come ormai noto da studi precedenti, i settori con le maggiori differenze sono l'agricoltura e in minor misura l'edilizia, dove i rapporti di lavoro sono frequentemente anomali e mal codificati.

Un'altra fonte di incompletezza nei dati INAIL, già nota, è il ritardo nella definizione amministrativa dei casi, che, nonostante negli ultimi anni si sia sostanzialmente ridotto, rimane ancora importante fonte di incompletezza quando si effettuino analisi relative ad anni recenti.

La lettura del fenomeno da parte INAIL in chiave amministrativa, porta inevitabilmente a registrare i soli decessi avvenuti negli assicurati, trascurando, pertanto, tutti quelli avvenuti in laboratori appartenenti ad aree di lavoro marginali, a fasce di lavoro non coperte da assicurazione, a possibili zone di evasione dall'obbligo assicurativo. È chiaro che ai casi non presenti nell'archivio dell'ente assicuratore mal si adatta la tradizionale definizione di infortunio mortale sul lavoro (8). È verosimile che la gran parte dei soggetti al di sopra di 65 anni e titolari di pensione da lavoro, intere categorie di lavoratori appartenenti a gestioni speciali e separate dallo stesso Ente Assicuratore ed anche i soggetti coperti da altre agenzie assicurative, non risultino nelle statistiche INAIL anche quando a determinarne la morte sia un evento in occasione di lavoro. Inoltre negli ultimi anni sono state introdotte novità nel tipo e nella natura dei rapporti di lavoro con la nascita di nuove forme contrattualistiche. I criteri assicurativi per queste categorie di lavoratori sono tuttora non ben codificati.

Il lavoro svolto consente di programmare l'incrocio sistematico tra i dati dei due archivi. La notazione "Luogo di accadimento" presente nei certificati di decesso del RMR a partire dal 1997, si è rivelata utile al fine di selezionare automaticamente i casi di decesso avvenuto in relazione ad attività lavorativa, così come la identificabilità dei casi INAIL ha consentito un confronto più sicuro con i dati del RMR.

BIBLIOGRAFIA

1. BAKER EL, HONCHAR PA, FINE LJ: Surveillance in Occupational illness and injury: concepts and content. *American Journal of Public Health* 1989; 79: 9-11
2. BALDASSERONI A, CANTONI S, MARCONI M, e coll: Rapporto nazionale dei casi di malattia professionale distribuiti sul territorio-Industria. Anno di definizione 1989. Fogli d' Informazione 2° Suppl. Monogr. al n. 1, anno V Genn-Feb-Mar, Roma, 1992
3. BALDASSERONI A, CHELLINI E, ZOPPI O, GIOVANNETTI L: Infortuni lavorativi mortali: stime basate su più fonti informative. *Med Lav* 2001; 92: 239-248
4. CHELLINI E, BALDASSERONI A, GIOVANNETTI L, ZOPPI O: Il ruolo del registro di mortalità nella rilevazione degli infortuni mortali sul lavoro: i risultati dello studio toscano sulla casistica INAIL e RMR 1992-1996. *Epid Prev* 2002; 26: 11-17
5. DRISCOLL T, MITCHELL R, MANDRYK J, et al: Covariance of work related fatalities in Australia by compensation and occupational health and safety agencies. *Occup Environ Med* 2003; 60: 195-200
6. KRAUS JF, PEEK C, SILBERMAN T, ANDERSON C: The accuracy of death certificates in identifying work-related fatal injuries. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 973-979
7. FABIANO B, CURRÒ F, PASTORINO R: Occupational injuries in Italy risk factors and long term trend (1951-98). *Occup Environ Med* 2001; 58: 330-338
8. PUCCINI C: *Istituzioni di medicina legale*. Quarta edizione. Milano: Editrice Ambrosiana, 1995
9. RUTSTEIN DD, MULLAN RJ, FRAZIER TM, et al: Sentinel Health events (occupational) a basis for physician recognition and public Health surveillance. *Am J Publ Health* 1983; 73: 1054-1062
10. STOUT N, BELL C: Effectiveness of source documents for identifying fatal occupational injuries: a synthesis of studies. *Am J Public Health* 1991; 81: 725-728
11. TAKALA J: Global estimates of fatal occupational accidents. *Epidemiology* 1999; 10: 640-646
12. TILLING K: Capture- recapture methods- useful or misleading? *Int J Epidem* 2001; 30: 12-14

Ricostruzione dell'esposizione, studio di mortalità della coorte di lavoratori e intervento sugli ex-esposti ad amianto di una azienda metalmeccanica

A. FEDI, B. BIAGINI, ANTONELLA MELOSI, E. MARZUOLI, M. ANCILLOTTI, G. GORINI*, ADELE SENIORI COSTANTINI*, S. SILVESTRI*, A. INNOCENTI**

U.F. PISLL - USL 3 Pistoia - Regione Toscana

* Archivio Regionale Toscano Mesoteliomi Maligni - UO Epidemiologia Ambientale Occupazionale - CSPO-Firenze - Regione Toscana

** U.F. Medicina del Lavoro - USL 3 Pistoia - Regione Toscana

KEY WORDS

Mesothelioma; asbestos exposure; mechanical industry

SUMMARY

«Assessment of asbestos exposure, mortality study, and health intervention in workers formerly exposed to asbestos in a small factory making drying machines for textile finishing and the paper mill industry in Pistoia, Italy». Background and Objectives: Three malignant pleural mesotheliomas occurred among workers of a small factory that manufactured drying machines for the textile and paper mill industries using asbestos cement (crocidolite, amosite and chrysotile) as insulating panels. The Occupational Medicine Unit of the Local Health Unit of Pistoia, Italy, carried out an intervention programme in the plant in order to 1) assess past asbestos exposure via analysis of the fibre content of samples from drying machines, and of dust samples collected in the factory. Information on the characteristics of occupational exposure was also collected; 2) investigate cancer mortality by means of a mortality study of the employees and, 3) carry out a health intervention programme in workers formally exposed to asbestos in the past. Methods: Samples from the drying machines and dust samples collected in the factory were analysed using X-ray diffractometric methods. Information on the characteristics of occupational exposure were collected by interviewing plant workers. Two-hundred and fifty employees who had worked in the factory between 1962 and 2000 were included in the mortality study. Follow-up was performed from 1962 to 2002. Health intervention in workers exposed to asbestos in the past involved general practitioners and occupational physicians (first level medical examinations); pneumologists and radiologists (second level medical examinations) of the local health unit. Results: Asbestos fibres were found both in samples from drying machines and in dust samples collected in the factory. Interviews with workers showed that asbestos exposure varied considerably. The SMR for mesothelioma and lung cancer in 234 male workers were 37.0 (95%CI: 4.47-130.0), and 1.29 (95%CI: 0.26-3.78), respectively, based on mortality rates for Tuscany region. Sixty-two workers underwent first level medical examinations; 57 second level examinations. Chronic obstructive lung disease was found in 3 workers; restrictive lung disease was found in 3 employees, one of whom had pleural plaques. Conclusions: Further investigation is needed in order to identify unknown asbestos exposures in small metal engineering factories.

Pervenuto il 21.10.2004 - Accettato il 30.3.2005

Corrispondenza: dott. Andrea Innocenti, Responsabile U.F. Medicina del Lavoro USL 3, Via XXIV Maggio 8, 51019 Ponte Bugianese (PT) - E-mail: a.innocenti@mail.vdn.usl3.toscana.it

RIASSUNTO

Il riscontro di 3 casi di mesotelioma pleurico tra i lavoratori di una piccola azienda produttrice di asciugatrici per il settore tessile e cartario che utilizzava lastre piane in cemento-amianto (crocidolite, amosite e crisotilo) come rivestimento esterno delle macchine, ha fatto scaturire la necessità di 1) approfondire l'esposizione ad amianto tramite la ricostruzione dell'esposizione occupazionale e l'analisi del contenuto in fibre di campioni di materiale dalle asciugatrici prodotte, e di campioni di polveri raccolte all'interno dello stabilimento, 2) di procedere ad un studio di coorte sulla mortalità dei dipendenti, al fine di indagare la mortalità per tumori e 3) di intraprendere un intervento sanitario verso gli ex-esposti ad amianto. La ricostruzione dell'esposizione lavorativa ad amianto è stata effettuata tramite interviste agli operai della fabbrica. I campioni delle asciugatrici e delle polveri sono stati sottoposti ad analisi quanti-qualitativa mediante diffrattometria a raggi X. Nello studio di mortalità sono stati inclusi 250 operai che avevano lavorato nella fabbrica tra il 1962 ed il 2000. Il follow-up è stato condotto dal 1962 al 2002. L'intervento sanitario sugli ex-esposti ad amianto è stato organizzato coinvolgendo i medici di base e i medici dell'UF PISLL (visite di I livello); i radiologi e pneumologi dell'azienda USL 3 (visite di II livello). Fibre di amianto sono state trovate nei campioni presi dalle asciugatrici e in quelli di polveri prelevate dallo stabilimento. La ricostruzione dell'esposizione occupazionale ha messo in evidenza che l'esposizione ad amianto è stata molto diversa tra gli operai. Gli SMR per mesotelioma e tumore del polmone nei 234 operai maschi sono risultati rispettivamente pari a 37,0 (95%CI: 4,47-130,0) e 1.29 (95%CI: 0,26-3,78), basati sui tassi toscani. Le visite di I livello sono state effettuate a 62 lavoratori; 57 dei quali hanno effettuato la visita di II livello. Broncopneumopatia cronica ostruttiva è stata riscontrata in 3 operai, mentre alterazioni polmonari di tipo restrittivo in 3 soggetti, uno dei quali aveva placche pleuriche. Sono necessari ulteriori studi per identificare le esposizioni sconosciute ad asbesto nelle piccole aziende metalmeccaniche.

INTRODUZIONE

È ormai noto, fin da prima della II Guerra Mondiale (11), che l'esposizione ad amianto, anche a basse dosi, è in grado di indurre il mesotelioma pleurico. Molte sono le segnalazioni di esposizione ad amianto in vari settori dell'industria italiana, ma nelle industrie di costruzione di bruciatori, turbine, motori e nell'attività di assemblaggio di caldaie e generatori di vapore le modalità di esecuzione della lavorazione hanno finora fatto escludere, agli Enti preposti all'accertamento dei rischi, una concreta esposizione (14).

L'identificazione di un cluster di 3 casi di mesotelioma pleurico (nel ristretto periodo di due anni) attraverso l'Archivio Regionale dei Mesoteliomi Maligni (6), in una piccola ditta metalmeccanica attiva fin dal 1962 che ha sempre costruito macchine per l'asciugatura dei tessuti e carta, ha fatto scaturire la necessità di approfondire le conoscenze sulle modalità di esposizione, di procedere ad un studio di coorte sulla mortalità dei dipendenti, e di intraprendere un intervento sanitario verso gli ex-

esposti ad amianto, analogo a quello proposto per un'altra azienda della USL, secondo le indicazioni della Regione Toscana (3).

L'azienda

L'azienda è costituita da quattro capannoni affiancati di circa 1200 m² senza separazioni fisiche, da un blocco uffici, da un blocco servizi, e da un piazzale con tettoie coperte.

Le macchine costruite dall'azienda sono state prevalentemente del tipo "Ramosa", essiccatoio per matasse di lana, "Tops" o essiccatoio a tamburo. Queste macchine in misura diversa, a seconda del tipo, venivano rivestite con lastre piane di cemento amianto (Petralit della Eternit di Casale Monferrato) che in alcuni tipi di macchine formavano un sandwich termoisolante (4).

Dall'elenco fornito dall'azienda delle macchine vendute negli anni 1969-93 risulta la produzione di 141 macchine contenenti amianto. Nella seconda metà degli anni '80 la lavorazione dei pannelli per la coibentazione di ramose e essiccatoi fu decentra-

ta a ditte esterne limitatamente alla preparazione (realizzazione del telaio metallico e suo confezionamento completo), mentre la fase precedente di taglio e la fase successiva di assemblaggio intorno alla macchina nel suo insieme venivano sempre effettuate presso l'azienda. Il reperimento presso l'azienda di un registro sul quale i lavoratori "montatori" annotavano i vari interventi (montaggio e/o manutenzione) effettuati presso i clienti ha consentito un ulteriore approfondimento circa le produzioni svolte presso l'azienda, a decorrere dal 1966 (copia primo registro reperito) fino al 1990. Dal confronto si evince, per quanto gli anni non siano del tutto sovrapponibili, che la produzione è stata molto più ampia: calcolando solo le macchine individuate a "rischio amianto" dal 1966 al 1990 sono registrati interventi su 76 ramosse, 173 essiccatoi, 122 generatori per serre e 48 spalmatrici per complessive 319 macchine.

METODI

Esposizione ad amianto

La ricostruzione dell'esposizione occupazionale è stata effettuata intervistando i dipendenti nel periodo di utilizzo dell'amianto.

Molte delle macchine prodotte sono ancora in uso in varie aziende toscane; è stato pertanto possibile procedere al prelievo di materiali in massa per sottoporli ad analisi quanti-qualitativa mediante diffrattometria a raggi X. Sono stati prelevati campioni di materiale compatto da due essiccatoi (costruiti nel 1970 e 1972) presenti presso 2 Cartiere di Pescia, e una ramosa (databile 1971) di una azienda tessile di una provincia confinante e un campione di treccia da un essiccatoio (databile 1983-4) giacente presso il magazzino della azienda in oggetto.

All'interno del capannone dell'azienda sono stati effettuati 9 campionamenti di polveri depositate sulle superfici orizzontali remote, cioè cornicioni a soffitto e bordi di lucernari, per valutare l'eventuale presenza di inquinamento residuo nel fabbricato. Le polveri raccolte sono state analizzate mediante microscopia elettronica con sonda microanalitica. Nel-

la stessa occasione sono stati raccolti anche 5 campioni di materiale compatto, verosimilmente sfritti di lavorazione, sotto la tettoia sud e nei piazzali.

Studio di coorte

La coorte comprende tutti i dipendenti presenti al lavoro l'01/01/1962 (anno a partire dal quale era disponibile il libro matricola) e tutti i nuovi assunti dopo quella data fino al 31/12/2000. Sono stati identificati 250 soggetti, compresi quelli che hanno lavorato per meno di 6 mesi e gli impiegati. Il follow-up va dalla data di assunzione al 31/12/2002.

L'accertamento dello stato in vita e delle cause di morte è stato svolto utilizzando l'anagrafe assistiti della USL 3, il Registro di Mortalità Regionale, gli uffici anagrafici dei comuni di residenza e/o di decesso, i servizi di Igiene Pubblica territoriali come precedentemente descritto (12).

Per il calcolo degli eventi "attesi" sono stati utilizzati i tassi regionali di mortalità relativi ai periodi 1971-74 (utilizzati per calcolare gli attesi anche dei periodi precedenti), 1975-79, 1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-1999 (utilizzati anche per i periodi successivi). Il Rischio Relativo è stato stimato mediante il calcolo del Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR), cioè il rapporto tra il numero dei decessi osservati e attesi in base ai tassi di mortalità della popolazione di confronto. L'analisi è stata effettuata utilizzando il *package* Stata (13).

Intervento sanitario sugli ex-esposti ad amianto

Preliminarmente sono stati coinvolti nell'intervento i Medici di Medicina Generale dei singoli lavoratori. Ad ognuno di questi, tramite lettera, è stata data notizia dell'iniziativa che sul piano operativo prevedeva un accesso volontario dei lavoratori alla UF Prevenzione Igiene e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro, i cui medici avrebbero fornito informazioni sui rischi per la salute legati alla esposizione ad amianto e sulle misure preventive disponibili (sospensione dell'abitudine al fumo e della esposizione a polveri ed irritanti respiratori), avrebbero inoltre raccolto l'anamnesi lavorativa e patologica, esaminato la documentazione sanitaria, effettuato una visita medica e, se del caso, inviato i soggetti

presso la U.O. Pneumologia dell'Ospedale per approfondimenti (valutazione funzionale, Radiografia e/o HRCT del torace).

Successivamente è stata inviata ai singoli lavoratori una lettera che spiegava l'iniziativa e forniva il numero telefonico dell'ambulatorio per prendere un appuntamento qualora avessero aderito all'offerta di un controllo sanitario.

L'intervento è stato analogo a quello effettuato nei confronti di una azienda costruttrice di rotabili ferroviari in cui dalla seconda metà degli anni '50 fino alla fine degli anni '70 era stato fatto uso di amianto nel ciclo produttivo (in gran parte crocidolite applicata a spruzzo) per la coibentazione di rotabili ferroviari (1).

RISULTATI

Esposizione ad amianto

La ricostruzione delle esposizioni lavorative ha permesso di evidenziare due livelli di esposizione ad amianto nel senso che risultavano maggiormente esposti, rispetto a quello che si poteva ritenere un inquinamento di fondo in tutta la fabbrica, i 2-4 operai che erano addetti al taglio dei pannelli ed altri 43 operai che effettuavano montaggi e riparazione presso i clienti: di questi, 3 avevano effettuato più di 100 interventi, 19 fra 10 e 99 interventi, 8 fra 4 e 9 interventi e 13 meno di 3 interventi. Tut-

tavia, in assenza di campionamenti ambientali non è possibile quantificare ulteriormente i livelli di esposizione.

Le indagini analitiche sui campioni dei materiali prelevati sulle macchine hanno evidenziato la presenza di concentrazioni di amianto in peso sul totale del materiale di diverse varietà, in particolare crisotilo da 8,5 a 38,5%, crocidolite tra 10,5 e 23%, amosite (% non specificata). Il periodo di utilizzo di queste lastre va dal 1962-63 fino agli anni 1985-90.

Le analisi delle polveri depositate hanno evidenziato tracce di amosite nel campione prelevato nei pressi della taglierina e il 3,5% in peso di amosite nel campione prelevato nel capannone ove avveniva il montaggio delle macchine. Tutti positivi per amianto con percentuali variabili delle diverse varietà sono risultati i campioni in massa degli sfridi di lavorazione.

Le analisi sui tre materiali compatti prelevati nelle vecchie macchine hanno dimostrato di contenere rispettivamente (in peso sul totale) crisotilo 24,5% e crocidolite 10,5%, crisotilo 38,5% e crocidolite 17% e crisotilo 23% e crocidolite 23%. Il campione di treccia è risultato contenere crisotilo nel 100% in peso.

Studio di coorte

I risultati del follow-up e lo stato in vita al 31/12/2002 dei componenti la coorte è illustrato in tabella 1. Trattandosi di una coorte piccola il totale

Tabella 1 - Risultati del follow-up della coorte dei lavoratori

Table 1 - Results of follow-up in worker cohort

	Totale	Uomini	Donne
Soggetti nella coorte	250	234 (93,6%)	16 (6,4%)
Anni-persona	6387,09	6075,30	311,79
Durata media follow-up (anni)	25,55	25,96	19,49
Età media di entrata nella coorte (anni)	24	24	26
<i>Stato in vita (%)</i>			
Vivo	218 (87,2%)	204 (87,2%)	14 (87,5%)
Morto	18 (7,2%)	18 (7,7%)	0 (0,0%)
Con causa	17 (6,8%)	17 (14,7%)	0 (0,0%)
Senza causa	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Perso al follow-up	14 (5,6%)	12 (5,1%)	2 (12,5%)

degli anni-persona di osservazione non è elevato, mentre appare relativamente alto il numero di soggetti persi al follow-up (5,6%). L'analisi di mortalità è stata condotta solo per gli uomini, in quanto per le donne non si sono osservati decessi. Nella tabella 2 è illustrata la mortalità per tutte le cause e per cause tumorali e non tumorali.

Gli SMR per mesotelioma e tumore del polmone nei 234 operai maschi sono risultati rispettivamente pari a 37,0 (95%CI: 4,47-130,0) e 1,29 (95%CI: 0,26-3,78), basati sui tassi toscani.

È da sottolineare che esiste un altro caso di mesotelioma pleurico (deceduto nel corso del 2003), ma essendo lo studio concluso al 31/12/2002 questo lavoratore risulta ancora vivente a quella data. I primi 2 casi di mesotelioma pleurico sono insorti nei 2 operai addetti al taglio dei pannelli di *petralit* nella prima fase di preparazione dei pannelli in azienda, mentre il terzo mesotelioma è insorto in un operaio che aveva effettuato 86 montaggi e riparazioni delle macchine presso i clienti.

Intervento sanitario sugli ex-esposti ad amianto

L'offerta di un controllo sanitario ai dipendenti ed ex dipendenti della ditta ha portato a visita 62 lavoratori, 57 dei quali sono stati successivamente avviati alla U.O. Pneumologia per la effettuazione

di prove di funzionalità respiratoria complete di DL_{co} ed alla Radiologia per la effettuazione di radiografie del torace con proiezioni oblique secondo McKenzie e di HRCT del torace (TC spirale; 10 casi). In questo gruppo di età media 50,7 anni (d.s. 10,2) le prove funzionali hanno messo in evidenza indici respiratori normali in 51 soggetti, 3 alterazioni di tipo restrittivo e 3 alterazioni di tipo ostruttivo. Nel particolare dei 3 soggetti con sindrome restrittiva, in un caso non vi era alcuna alterazione radiologica, in un caso vi era alterazione della gabbia toracica ed 1 caso (lavoratore di 59 anni) rappresentava l'unico soggetto in cui era possibile mettere in evidenza placche pleuriche. Da segnalare che questo lavoratore risulta aver effettuato il maggior numero di interventi - 139 - fuori azienda per manutenzione di ramose, essiccatoi e generatori di vapore per serre.

Nel corso dell'intervento è stato comunicato alla USL da parte del Registro Toscano Mesoteliomi che erano stati identificati un quarto caso di mesotelioma maligno della pleura in un altro ex-dipendente che aveva effettuato 4 interventi di montaggio e riparazione di essiccatoi e generatori di calore per serre ed un quinto caso in un lavoratore che non risulta aver effettuato interventi di montaggio o riparazione. In tabella 3 sono esposti i dati descrittivi dei 5 mesoteliomi messi in evidenza durante l'intervento da cui risulta una latenza fra l'an-

Tabella 2 - Osservati, attesi, rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per le principali cause di morte osservate nella coorte. Maschi. Follow up 01/01/1962 - 31/12/2002. Standard: popolazione toscana

Table 2 - Observed, expected and standard mortality rates (SMR) and 95% confidence limits for main causes of death observed in the cohort. Males. Follow-up 01/01/1962-31/12/2002. Standard: population of Tuscany region.

Causa di morte (ICD IX)	Oss	Attesi	SMR	CI 95%
Tutte le cause (1-999)	18	24,30	0,74	0,44-1,17
Tumori maligni (140-208)	7	7,64	0,92	0,37-1,89
Malattie cardiovascolari (390-458)	6	5,44	1,10	0,41-2,40
Tum. app. respiratorio (160-165)	5	2,63	1,90	0,62-4,43
Tum. trachea, bronchi, polmoni (162)	3	2,32	1,29	0,27-3,78
Malattie app. respiratorio (460-519)	2	0,74	2,71	0,33-9,77
Tum. pleura (163)	2	0,05	37,00	4,47-13,00
Cause violente (800-999)	1	3,07	0,33	0,008-1,82
Tum. encefalo (191)	1	0,24	4,17	0,11-23,00
Tum. esofago (150)	1	0,17	5,82	0,15-32,00
AIDS (279)	1	0,31	3,26	0,08-18,00

Tabella 3 - Dati anagrafici dei 5 mesoteliomi riscontrati nell'azienda oggetto dell'intervento
 Table 3 - Details of 5 cases of mesothelioma detected in the factory under study

	Anno nascita	Anno assunzione	Anno dimissione	Anno diagnosi	Anno morte
Caso 1	1923	1969	1983	1999	2000
Caso 2	1948	1963	1971	2000	2002
Caso 3	1948	1968	1988	2002	2003
Caso 4	1950	1967	1976	2002	/
Caso 5	1953	1970	/	2004	/

no di assunzione e l'anno di diagnosi della malattia di 30-35 anni.

DISCUSSIONE

L'esperienza condotta, nonostante le ridotte dimensioni dell'azienda, porta a varie considerazioni sul piano operativo.

Innanzitutto, il riscontro di 5 mesoteliomi su una piccola popolazione di esposti suggerisce di ripensare alla possibile esposizione ad amianto nelle piccole aziende metalmeccaniche che negli anni passati hanno fatto uso di questo materiale direttamente o indirettamente (interventi di manutenzione) in modo più o meno misconosciuto.

L'intervento descritto è una delle 12 iniziative strutturate messe in atto dalle USL toscane dopo la pubblicazione delle linee di indirizzo della Regione (10), ed anche in questo caso l'intervento "a domanda" si dimostra di buon equilibrio rispetto alle problematiche, anche con importanti risvolti psicologici (5), legati alla sorveglianza sanitaria degli ex esposti a cancerogeni per l'apparato respiratorio. Infatti gli interventi messi in atto devono coniugare la necessità di approfondire le conoscenze sulla pregressa esposizione con la correttezza etica di non proporre "a pioggia" su tutti gli ex esposti esami la cui validità come test di screening per il tumore del polmone ed il cui rapporto costi-benefici sono ancora in discussione (2, 7, 8, 9).

La sorveglianza epidemiologica attuata attraverso la registrazione dei casi di mesotelioma nell'Archivio Regionale dei Mesoteliomi Maligni si è rivelata uno strumento molto efficace per l'individuazione di una pregressa esposizione ad amianto

in un comparto lavorativo ancora non conosciuto come utilizzatore di questo materiale.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV: *L'intervento sanitario per gli ex esposti ad amianto della ditta Breda*. TiConErre Sicurezza Sociale 11. Regione Toscana, 2002
2. BACH PB, NIEWOEHNER DE, BLACK WC: Screening for lung Cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; 123: 83s-88s
3. CARNEVALE F, CIANI PASSERI A, INNOCENTI A, et al: La sorveglianza sanitaria dei lavoratori "ex esposti" a cancerogeni occupazionali: linee di Indirizzo. Allegato alla Deliberazione di Giunta Regionale n. 692 del 26/6/01. Bollettino Ufficiale Regione Toscana n. 30 del 25/7/01: 22-32
4. FEDI A, ANCILLOTTI M, MARZUOLI E, et al: Ricostruzione dell'inusuale esposizione a cemento-amianto in una officina metalmeccanica. *Atti 65° Congresso SIMLII*, Taormina (ME) 2002. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25: 505
5. GALARDI L, CIAPINI C, INNOCENTI A, INNOCENTI F: Aspetti psicologici della sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto: esperienza di un *focus group*. *Atti 64° Congresso SIMLII*, Roma 2001. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 341
6. GORINI G, SILVESTRI S, MERLER E, et al: La valutazione dell'esposizione ad amianto in Toscana attraverso i dati dell'Archivio Regionale Toscano dei Mesoteliomi Maligni (1988-2000). *Med Lav* 2002; 93: 507-518
7. HEFFNER JE, SILVESTRI G: CT screening for lung cancer. Is smaller better?. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 433-4
8. HENSCHKE CI, YANKELEVITZ DF, MCCAULEY DY, et al: Guidelines for the use of spiral computed tomography in screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2003; 21 (suppl 39): 45s-51s

9. HOLLINGS N, SHAW P: Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19: 722-42
10. INNOCENTI A, CIANI PASSERI A, CARNEVALE F, et al: La sorveglianza sanitaria degli ex esposti a cancerogeni: la ricerca di un modello operativo in Toscana. Atti *Convegno Nazionale La Prevenzione del rischio cancerogeno nei Luoghi di Lavoro*, Pisa 20-22/2/03: 133-137
11. MCDONALD JC, MCDONALD AD: The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996; 9: 1932-42
12. SENIORI COSTANTINI A, INNOCENTI A, CIAPINI C, et al: Studio sulla mortalità degli addetti di una azienda di rotabili ferroviari. *Med Lav* 2000; 91: 32-45
13. Stata Corporation. Stata Statistical software: Release 8.0. (2003) College Station, Texas
14. VERDEL U, IOTTI A, CASTELLET Y, BALLARÀ G: Mappa storica della esposizione all'amianto nell'industria italiana. Atti Seminario di Studi INAIL *Analisi del rischio assicurato*, Chia-Domus de Maria (CA) 23-24/6/1997: 153-176

RINGRAZIAMENTI: *Si ringraziano Marusca Bugiani e Rita Vannini per la fattiva collaborazione all'iniziativa messa in atto per l'assistenza nei confronti degli ex esposti, la dott.ssa Michela Grazzini per l'attività svolta in Pneumologia ed il dott. Gabriele Fornaciai dell'ARPAT di Firenze per le analisi dell'amianto nei campioni di materiale*

Il rischio amianto nel settore tessile: i sistemi frenanti delle macchine di penultima generazione

G. CHIAPPINO, D. PELLISSETTI*, O MORETTO*, ORNELLA PICCHI

Università degli Studi di Milano Centro di Studio e Ricerca sugli Effetti Biologici delle Polveri Inalate, Milano

* SAVIO macchine Tessili, Pordenone

KEY WORDS

Mesothelioma; asbestos; textile machinery

SUMMARY

«*Asbestos risk in the textile industry: braking systems on machinery used until the 1990's*». **Background:** We recently described asbestos risk in the non-asbestos textile industry as the result of fibre dispersion from ceilings, pipe insulation and machines. **Objectives:** The widespread use of brakes with asbestos linings on the machines as well as other functional details were considered for a proper evaluation of their role in producing atmospheric pollution. **Methods:** All the information was collected on the basis of the personal technical experience of two of the Authors and by direct observation of the machines. **Results:** All the textile machines (ring spinning, twisting, warping, winding, looms) used until the 1990's were without exception equipped with asbestos-lined mechanical brakes. The heavy action required produced relatively rapid wear of the linings and the dust produced was spread into the atmosphere by the continuous action of the "travelling blowing cleaners" and by the daily cleaning of the machines using compressed air at the end of the shift: violent air blowing undoubtedly caused redispersion of the fine dust from the brakes and also acted as a mechanical grinder on the bundles that sedimented on the machines from the ceilings and pipes, producing more ultrathin respirable fibres. **Conclusions:** the contribution of textile machinery to atmospheric pollution by asbestos fibres was significant and due both to the widespread use of brakes with asbestos-containing materials and to the continuous action on the machines of compressed air blowers. Asbestos pollution was certainly high in all the factories so that in the near future still further mesothelioma cases among ex-workers are to be expected.

RIASSUNTO

A completamento di una indagine precedente è stato possibile documentare che tutti i macchinari tessili operanti fino agli anni 90 erano equipaggiati con freni contenenti amianto. La rapida usura dei materiali frenanti e la diffusa pratica di pulizia quotidiana delle macchine con getto di aria compressa porta a considerare elevato il contributo dei macchinari nel determinare il rischio professionale complessivo. L'uso frequente dell'aria compressa ha certamente influito anche sulla risospensione delle fibre sedimentate sulle macchine dalle coibentazioni dei soffitti e delle tubazioni e sulla loro trasformazione in fibre più fini e più patogene. Oggi il rischio è eliminato, ma i suoi effetti debbono essere ancora attesi per almeno un decennio, considerata la latenza lunga del mesotelioma.

Pervenuto il 1.3.2005 - Accettato il 18.4.2005

Corrispondenza: Università degli Studi di Milano Centro di Studio e Ricerca sugli Effetti Biologici delle Polveri Inalate, Via San Barnaba 8, 20122 Milano

La elevata frequenza di casi di mesotelioma tra gli ex addetti al settore tessile non-amianto è stata già collegata alla esposizione professionale in tutti gli ambienti di lavoro ove fino ad anni recenti il minerale era utilizzato nelle strutture edilizie come fonoassorbente ed anticondensa, negli impianti come coibente e nei macchinari come materiale di frizione (1). Quest'ultimo punto, tuttavia, non era esaurientemente documentato poiché non era stata estesamente verificata la presenza di impianti frenanti con materiali amiantiferi su tutti i tipi di macchine del ciclo produttivo e, per ogni tipo di macchina, su tutti i modelli costruiti da case diverse. Al fine di quantificare il contributo delle macchine all'inquinamento da amianto degli ambienti di lavoro era necessario definire anche, oltre alla presenza, il tempo medio di usura delle guarnizioni amiantifere ed altri aspetti relativi ad eventuali situazioni influenzanti la aerodispersione di fibre. Il presente lavoro riporta i risultati di un supplemento di indagine effettuato.

METODI

L'approfondimento di indagine è stato compiuto seguendo due criteri complementari:

- ricupero delle conoscenze tecniche personali e delle esperienze maturate in decenni di attività pratica svolta in tutti i settori del comparto da due degli Autori nell'ambito delle funzioni proprie di una azienda leader nel campo della produzione e manutenzione delle macchine tessili;

- sopralluoghi guidati da tecnici del settore nelle sedi ove oggi si ritrovano le macchine di penultima generazione che sono state utilizzate fino agli ultimi anni del secolo appena trascorso con osservazione diretta di tutti i sistemi frenanti.

RISULTATI

Le fondamentali operazioni del ciclo produttivo che trasformano un nastro di fibre tessili naturali o artificiali in filato e poi in tessuto e le macchine che eseguono tali operazioni sono elencate in tabella 1.

Tabella 1

Table 1

Operazione	Macchina
<i>Filatura</i> : il nastro stirato (stoppino) viene ritorto in filo omogeneo continuo	Filatoio o filatrice
<i>Ritorcitura</i> : due o più fili vengono assemblati e ritorti in filo più resistente	Ritorcitoio
<i>Orditura</i> : più rocche raggruppate assieme sulla "cantra" forniscono i fili per un rullo (subbio) che sul telaio alimenterà l'ordito o catena (fili del tessuto nel senso della lunghezza)	Orditoio
<i>Spolatura</i> : preparazione del filo che formerà la trama (fili del tessuto nel senso della larghezza)	Spolatrice
<i>Tessitura</i> : produzione del tessuto (ordito + trama)	Telaio

Per tutte le macchine lavoranti per la filatura o per la tessitura deve essere possibile l'arresto totale o quello di una delle parti rotanti (ad es. fuso di ritorcitura) con freni di potenza adeguata a garantire la rapidità dell'effetto quando se ne presenti la necessità (ad es. rotture fili). Tutte le macchine dell'ultima generazione hanno oggi sistemi frenanti elettromagnetici, mentre quelle in uso fino agli anni '90 erano equipaggiate con sistemi meccanici a sfregamento dotati di guarnizioni che erano sempre costituite da materiali contenenti amianto. Le guarnizioni di norma erano prodotte negli stessi stabilimenti fornitori del settore ferroviario ed automobilistico; tuttavia nelle applicazioni più semplici, come le guarnizioni dei grandi freni a nastro dei telai era abbastanza frequente la sostituzione artigianale delle parti usurate con materiali reperibili sul mercato e spesso di qualità più scadente in termini di compattezza, più facilmente disperdenti fibre.

Il filatoio continuo era dotato di un grande freno a nastro da azionare manualmente (figura 1) operante sull'albero motore; sui ritorcitoi era possibile arrestare ogni singolo fuso spingendo con il ginocchio un pattino frenante dotato di guarnizione singola o doppia in amianto contro il perno rotante (figure 2 e 3); la roccatrice era dotata di un freno a

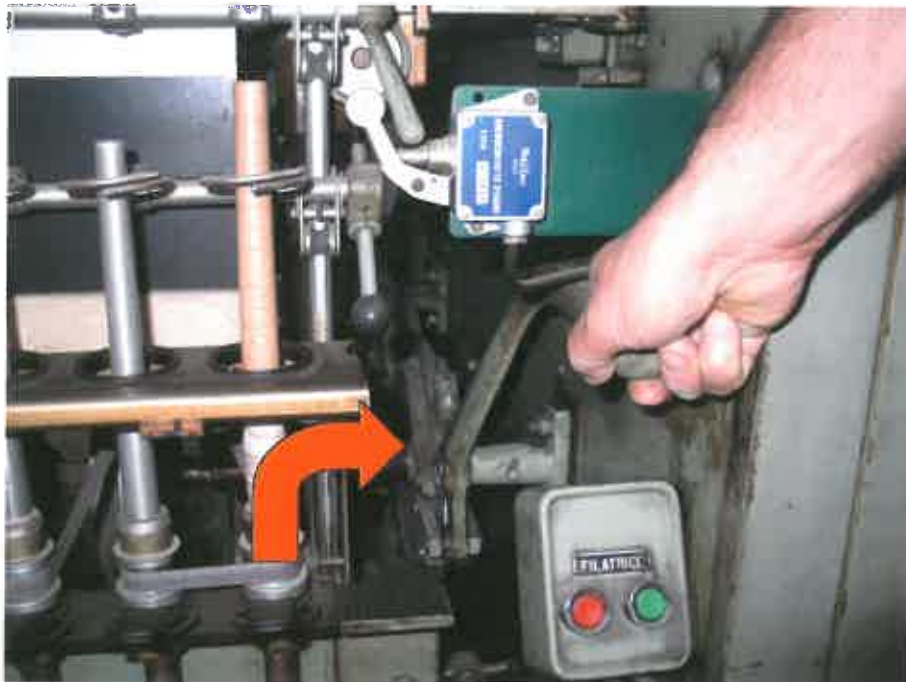


Figura 1 - Filatoio continuo – freno a nastro manuale con guarnizione in materiale contenente amianto sotto il nastro (freccia)
 Figure 1 - Spinning machine – manual band brake with lining of asbestos containing material (a.c.m.)

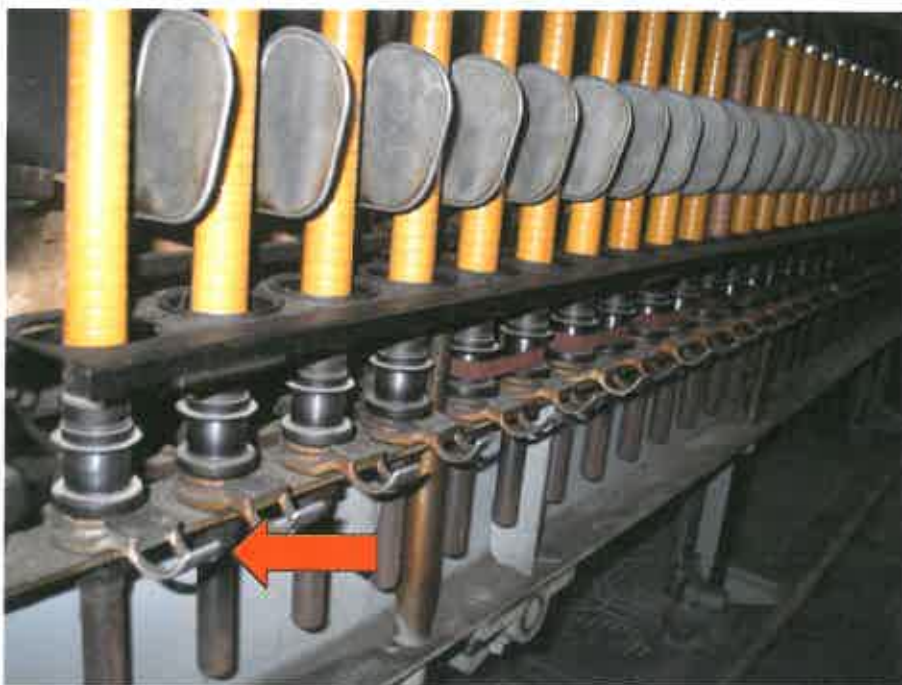


Figura 2 - Ritorcitoio – vista d'insieme che mostra l'elevato numero dei fusi, ciascuno dei quali è dotato di freno (freccia) costituito da levetta azionabile dalla operatrice con il ginocchio (freno a ginocchio). È visibile la guarnizione amiantifera di sfregamento inchiodata

Figure 2 - Twister machine – spindle brakes with a.c.m. lining



Figura 3 - Ritorcitoio, altro modello – freno “a ginocchio” con guarnizioni doppie per i due labbri della puleggia
Figure 3 - *Twister machine – brakes with double pressure pads*

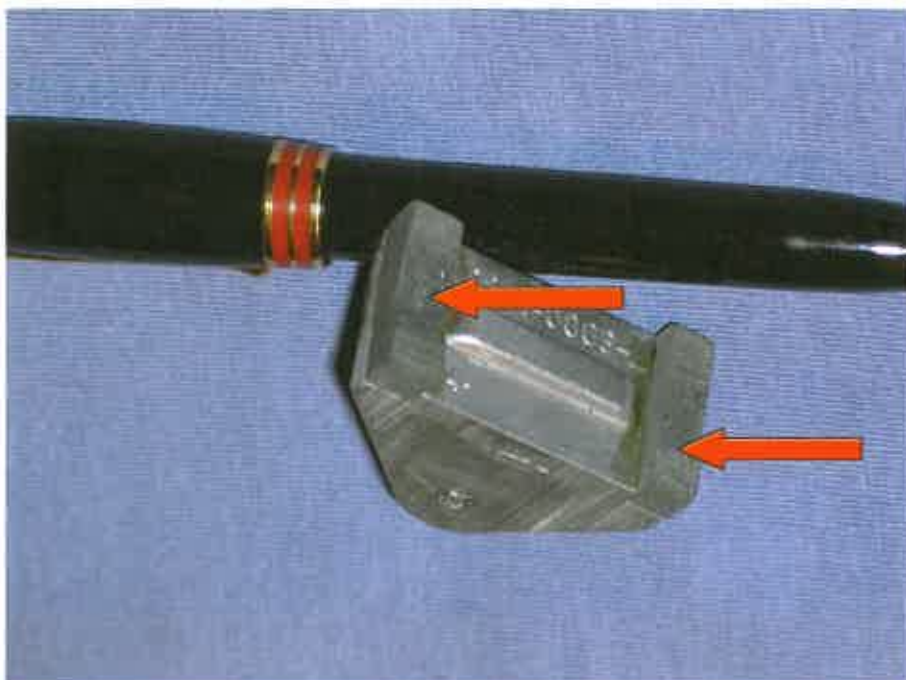


Figura 4 - Pattino del freno riportato in figura 3 ben visibili le due guarnizioni di sfregamento
Figure 4 - *Pressure pad*

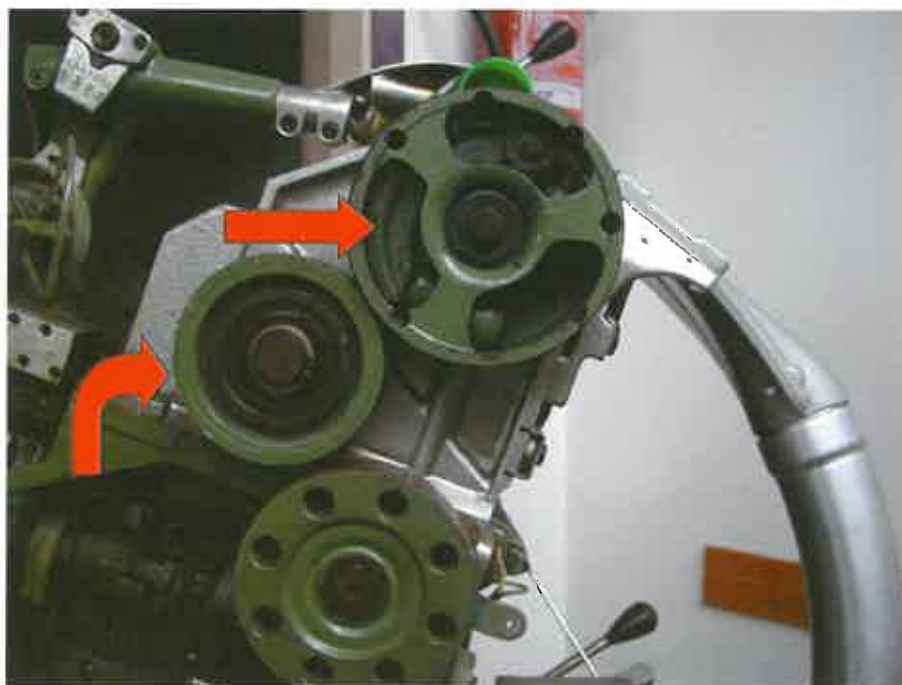


Figura 5 - Roccatrice: freno a tamburo (freccia dritta) con ganascia visibile e "salterello" rivestito in materiale contenente amianto (freccia curva)

Figure 5 - Winding machine - drum brake with shoe and transmission wheel both lined with a.c.m

ganascia di tipo automobilistico operante su apposito tamburo (figure 4 e 5) oltre che di un "galoppino" rivestito in materiale contenente amianto per il trasferimento del moto rotatorio ad altro asse. Il grande cilindro dell'orditoio che nei modelli meno recenti era frenato da uno zoccolo lavorante contro la superficie interna (vedi pubblicazione precedente), è stato dotato poi di un grande freno a disco di tipo ferroviario (figure 6 e 7). Tutti i telai utilizzati nella seconda metà del secolo possedevano sia frizioni che freni con guarnizioni a base di amianto sull'albero principale. Le modifiche tecnologiche apportate a queste macchine dalle più grandi case produttrici (Saurer in Austria, Schultzer in Svizzera, Picanol in Belgio, Galileo in Italia) sono state notevoli in quel periodo, ma tutte relative alla trazione del filo di trama e finalizzate ad una maggior velocità operativa (ad esempio sostituzione della navetta con il "proiettile"); fino all'inizio degli anni '90 nessuna innovazione è stata invece apportata a frizioni e freni (figure 9 e 10).

Se la costante presenza di materiali contenenti amianto nei sistemi frenanti delle macchine tessili



Figura 6 - Ganascia del freno roccatrice smontata: si nota la spessa guarnizione in materiale amiantifero

Figure 6 - Brake shoe



Figura 7 - Orditoio, utilizzato fino all'anno 2000: la freccia indica il potente freno a disco, di tipo ferroviario. Sullo sfondo la cantra caricata di rocche

Figure 7 - Warping machine still in use in very recent years: powerful "railway carriage" type disc brake



Figura 8 - Ingrandimento della figura precedente: disco, pinza frenante, pastiglie d'attrito e polvere fine prodotta dall'usura delle stesse

Figure 8 - Higher magnification of the disk brake: friction pads in a.c.m. and the sprayed dust produced by wear sedimented on the nearby structures

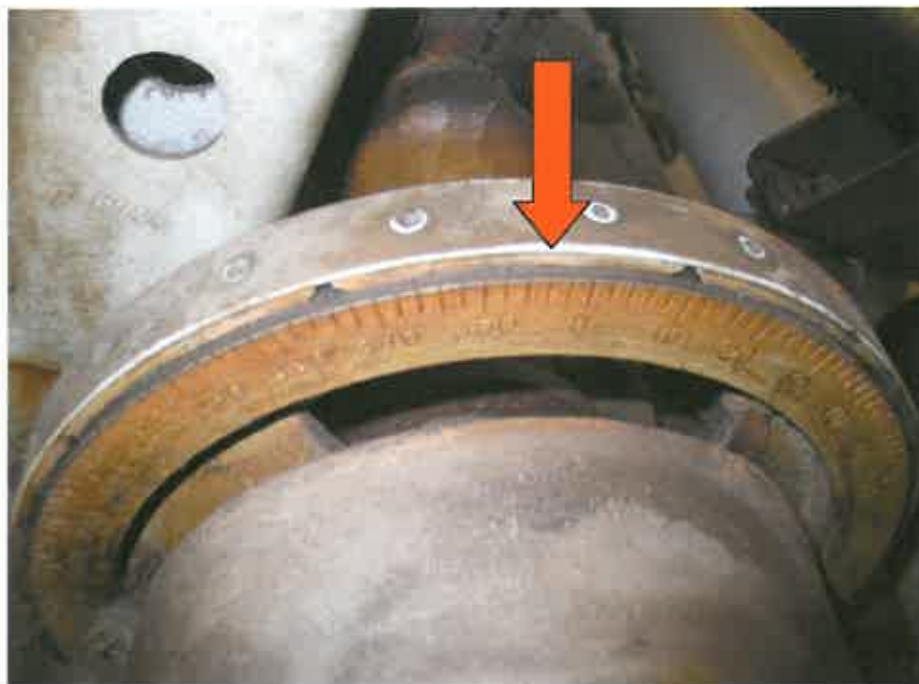


Figura 9 - Telaio Galileo: freno a nastro sull'albero motore con guarnizioni amiantifere inchiodate al nastro. La graduazione a 360° sulla puleggia serve a indicare il punto di arresto per il ricupero del bandolo

Figure 9 - Weaving loom machine (Galileo - Italy) - band brake lined with a.c.m. on the drive shaft

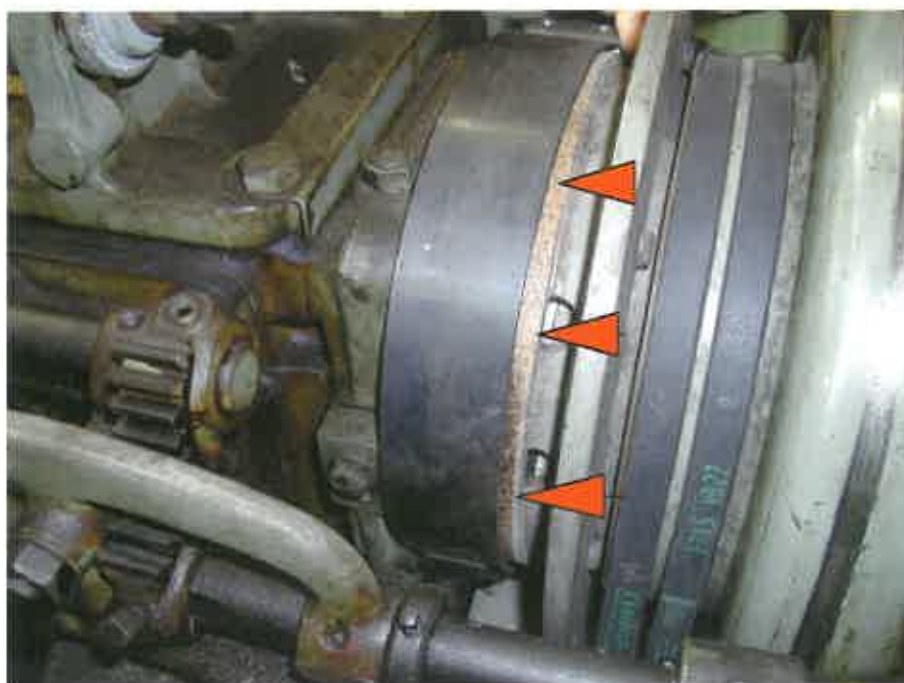


Figura 10 - Telaio Saurer: freno a nastro sull'albero motore con guarnizione amiantifera continua applicata sulla puleggia rotante anziché sul nastro, e parzialmente scoperta spostando il nastro verso sinistra (frecce)

Figure 10 - Weaving loom machine (Saurer - Austria) band brake. The a.c.m. is on the fast pulley of the drive shaft instead of the band

induce a considerarle come sicuramente contribuenti a generare il rischio amianto negli ambienti di lavoro altre considerazioni portano a ritenere che l'entità del contributo sia stata notevole.

Va ricordato innanzitutto che il numero delle macchine in ogni ambiente compatibilmente alla tipologia produttiva, era di norma elevato: ogni addetto operava su più filatoi, roccatrici, ritorcito o telai, in conformità all'efficienza produttiva macchine/assegnazione operatore-ice.

L'usura delle guarnizioni frenanti era tale da richiederne la sostituzione dopo un periodo di funzionamento valutabile in circa due anni e le polveri fini generate nell'atmosfera erano mantenute in sospensione dagli impianti di pulizia (soffiatori viaggianti) installati su tutte le macchine con soluzioni diverse in funzione alla loro tipologia. I "soffiatori viaggianti", dispositivi a getto d'aria che mantengono pulito il filo allontanandone eventuali impurità aderitevi, oggi agiscono combinando soffiatura ed aspirazione.

Le condizioni termoigrometriche ottimali dell'aria ambiente erano e sono a tutt'oggi diverse nei vari reparti produttivi e sono influenzate dalle materie prime lavorate, dal processo di lavorazione, dalle macchine, e da altre esigenze tecniche: il mantenimento di temperatura ed umidità entro i limiti ottimali era ottenuto con impianti di umidificazione e ventilazione che generavano notevoli turbolenze nell'ambiente e conseguenti spostamenti delle eventuali fibre di amianto aerodisperse anche a distanza notevole dal punto di dispersione, coinvolgendo sostanzialmente tutte le posizioni di lavoro.

Di particolare gravità ai fini della dispersione delle fibre di amianto nell'atmosfera era la diffusa e indispensabile operazione di pulizia dei macchinari ad ogni fine turno con getto d'aria compressa. Molte macchine erano fornite dai Costruttori già complete di attacco e relativa tubazione dell'aria e la pulizia macchine a fine turno era compito obbligatorio per gli addetti. La frequente ripetizione

della rimozione delle polveri con questa tecnica, aggiunta alla costante azione automatica dei "soffiatori viaggianti", all'indispensabile sistema di condizionamento dell'aria ambiente e la periodica manutenzione prevista sui vari dispositivi delle macchine, non soltanto risollevarono continuamente nell'atmosfera le fibre respirabili ma, considerate le proprietà dell'amianto, esercitavano sui fasci di maggiori dimensioni un'azione meccanica reiterata capace di disgregarli in numerosissime fibre più fini, più respirabili e più patogene.

Ovviamente, ciò avveniva non soltanto per le fibre generate dai materiali presenti nel macchinario, ma anche per quelle rilasciate dalla struttura edilizia e dalle coibentazioni degli impianti di servizio che sedimentavano per gravità sulle macchine.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le osservazioni riferite completano quelle già pubblicate (1) e indicano che il rischio amianto, già descritto come di entità significativa nel settore tessile, derivava per una quota notevole dalle dispersioni di fibre dai sistemi frenanti dei macchinari ed era aggravato dal diffuso e costante utilizzo dell'aria compressa per la pulizia di questi. Il rischio si può considerare eliminato negli stabilimenti moderni, ma riguarda ancora tutti gli addetti che hanno lavorato fino agli anni 90 del secolo trascorso. Considerata la lunga latenza del mesotelioma maligno da amianto, questa malattia professionale potrà ancora purtroppo manifestarsi negli ex esposti nel prossimo arco temporale di almeno dieci anni.

BIBLIOGRAFIA

1. CHIAPPINO G, MENSÌ C, RIBOLDI L, RIVOLTA G: Il rischio amianto nel settore tessile: indicazioni dal Registro Mesoteliomi Lombardia e definitiva conferma. *Med Lav* 2003; 94: 521-530

RINGRAZIAMENTI: *Si ringrazia la Direzione del Museo macchine tessili - ITIS V.E. Marzotto - Valdagno ed in particolare il Prof. A. Pilot. Le fotografie costituenti le figure 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 sono state effettuate su macchine esposte in quel museo*

LETTERE IN REDAZIONE

Rivisitazione dei principi normativi e medicolegali ai fini dell'aggiornamento delle tabelle delle malattie professionali

Caro Direttore;

come sarà noto a Lei e ai suoi lettori, la "Commissione scientifica" prevista dall'art. 10 del D.lgs. 38/2000 è stata costituita ... "per l'elaborazione e la revisione periodica dell'elenco delle malattie di cui all'art. 139 e delle tabelle del T.U; lo stesso articolo 10 al comma 3 recita: "alla modifica e alla integrazione delle tabelle di cui agli art. 3 e 211 del T.U, si fa luogo su proposta della Commissione di cui al comma 1".

Le disposizioni del suddetto articolo danno un indirizzo significativo di cambiamento, rispetto ai precedenti schemi di tabella, nella parte al punto 4: "... l'elenco delle malattie di cui all'art 139 del testo unico conterrà anche liste di malattie di probabile e di possibile origine lavorativa, da tenere sotto osservazione ai fini della revisione delle tabelle delle malattie professionali di cui agli articoli 3 e 211 del T.U."; viene così prevista una complementarità elenco-tabella di grande importanza ai fini epidemiologici anche per la creazione del "Registro Nazionale delle malattie causate dal lavoro ovvero ad esso correlate" previsto dallo stesso articolo 10 al punto 5.

L'elenco delle malattie con obbligo di denuncia previsto dall'art 139 del T.U. è pertanto, ai fini epidemiologici, supporto delle tabelle e tale è in effetti l'elenco aggiornato (quello precedente risaliva al 1973) ad opera della Commissione e pubblicato con il D.M.del 27 aprile 2004.

LE TABELLE DELLE MALATTIE PROFESSIONALI (TU D.P.R 1124/1965)

Il sistema previdenziale italiano comprende l'assicurazione obbligatoria per le malattie professionali elencate nelle tabelle allegato 4 al T.U. DPR 1124/1965 contratte nell'esercizio e a causa delle lavorazioni specificate nella tabella medesima, ma anche (C. Cost. sentenza 179/1988) le "malattie delle quali sia comunque provata la causa di lavoro". La formulazione della tabella ha avuto la sua evoluzione cronologica secondo il progresso della tecnologia e delle co-

noscenze relative ai rischi per la salute dei lavoratori con le seguenti tappe legislative:

1929: il Regio Decreto n. 928, entrato in vigore nel 1934, prevedeva la tutela di sei malattie nel settore industria definite intossicazioni (da piombo, mercurio, fosforo, solfuro di carbonio, benzolo e omologhi e l'anchilostomiasi).

1943: l'assicurazione fu estesa, con speciale gestione, alla silicosi e asbestosi.

1952: la tabella dell'industria fu portata a 40 voci.

1958: La tutela fu estesa al settore agricoltura (tabella con sette malattie).

1965: al T.U. veniva allegata, con poche modifiche, la tabella del 1952.

1975: con DPR n. 482 vi fu un aggiornamento della tabella ampliata a 49 voci per l'industria e 21 per l'agricoltura

1994: DPR n. 336: con l'aggiornamento della tabella furono comprese 58 voci per l'industria e 27 per l'agricoltura.

Erano state di riferimento le Raccomandazioni della CEE del 1962 e 1990 "a che gli stati membri si adeguassero alla lista europea".

Per meglio inquadrare le prerogative del sistema tabellare è di indiscutibile utilità tenere in considerazione i contenuti della sentenza della C. Cost. 179/1988 e si citano in proposito alcune parti del testo comprese nelle note di diritto che richiamano e puntualizzano le disposizioni normative del T.U.

..... "I caratteri propri del così detto "sistema tabellare" come delineati dalla normativa in argomento, consistono:

a) nella predeterminazione, mediante elenchi tassativi, di malattie "tipiche" cioè ritenute, allo stato delle conoscenze scientifiche e dei dati di esperienza statisticamente rilevati, eziologicamente derivanti da un dato agente patogeno

b) nella predeterminazione del periodo di tempo massimo entro il quale la malattia deve manifestarsi per essere eziologicamente riconducibile a causa professionale e quindi indennizzabile "...".

La tassatività del sistema tabellare implica peraltro che solo le malattie tipiche, e quelle connesse a date lavorazioni

e, tramite le medesime, a un dato agente patogeno, sono coperte dall'apposita tutela previdenziale...

La suddetta sentenza, pur confermando le prerogative delle malattie da ritenere di origine professionale comprese nella tabella, ha pronunciato che: "l'assicurazione contro le malattie professionali è obbligatoria anche per le malattie diverse da quelle comprese nelle tabelle allegate concernenti le dette malattie e da quelle causate da una lavorazione specificata o da un agente patogeno indicato nelle tabelle purchè si tratti di malattie delle quali sia comunque provata la causa di lavoro".

Con tale riferimento giurisprudenziale ha avuto inizio il "sistema misto"

I CRITERI DEL "NESSO CAUSALE"

La indicazione in tabella della malattia da specifici agenti, delle relative lavorazioni, del periodo massimo di indennizzabilità (P.M.I.) dall'abbandono del lavoro costituiscono i riferimenti prefissati per il riconoscimento della malattia professionale; ma la presunzione d'origine circa l'eziologia professionale è valida solo dopo che sia stata individuata la natura tecnopatia della malattia che, secondo le conoscenze, è riferibile a quel rischio e in molti casi la idoneità lesiva del rischio stesso (es. il rumore a secondo dei decibel; il sovraccarico biomeccanico degli arti superiori o della colonna vertebrale a secondo dei ritmi e dei tempi di adibizione; la concentrazione in un ciclo lavorativo di agenti irritanti per l'apparato respiratorio etc). Si citano a tal proposito le sentenze della Corte di Cassazione 448/1984; 6592/2000; 87/2003; 10042/2004.

È pur vero che altre sentenze sostengono qualunque margine, anche minimo, nella valutazione del nesso causale con l'attività lavorativa, ma è verosimile che tale orientamento non sia tanto di posizione dottrina e/o socio-politica, quanto da ricondurre alla poca chiarezza e alla difficile interpretazione e applicazione di alcune voci di tabella; è il caso della voce "bronicopneumopatia da silicati e calcare" presente nella tabella del 1975 e poi modificata, per la quale il tipo di rischio e di patologia non permettevano precisi confini, comprendendo tra l'altro molte attività dell'edilizia.

E a tal proposito, anche tenuto conto del principio giuridico vigente dell'"equivalenza delle cause", non si può prescindere dalla idoneità del rischio lavorativo a produrre la malattia, oltre alla condizione che la malattia stessa, quando priva di specificità eziopatogenetica in riferimento alla causa lavorativa, non sia di fatto ricollegabile a fattori extralavorativi.

In definitiva si confermano i seguenti connotati medico legali della malattia professionale tabellata e non: causalità riferibile ad agente nocivo del ciclo lavorativo, efficacia lesi-

va qualitativa e quantitativa (idoneità del rischio), patologia tipica riferibile a quell'agente; le concause extralavorative si considerano semprechè le stesse non interrompano il nesso causale in quanto capaci da sole a produrre l'evento. I suddetti criteri valgono a maggior ragione dato il consolidarsi della multifattorialità nell'ambito delle malattie emergenti lavoro correlate per le quali il riferimento più congruo è quello della incidenza epidemiologica; tale riferimento permane peraltro una criticità per il sistema INAIL, considerato che la epidemiologia nel campo delle malattie professionali riguarda al momento altri soggetti istituzionali e pertanto l'esigenza di strette sinergie per le quali l'Ente assicuratore dovrebbe curare al meglio le proprie risorse statistiche, considerate anche il richiamo delle Raccomandazioni Europee.

LA MALATTIA PROFESSIONALE SECONDO IL T.U.

Stando al sistema vigente, come già detto, la malattia professionale è tale, in termini assicurativi, se causata da fattori patogeni cui il lavoratore è stato esposto nell'esercizio e a causa di determinati lavori, gli uni e gli altri previsti dal legislatore ed elencati in tabella o anche extratabellari, purchè ne sia provata l'origine lavorativa.

In pratica non esiste una precisa definizione di malattia professionale; stando agli articoli del T.U. deve trattarsi di un processo morboso inabilitante (art. 2 e 3) con sintomi avvertiti dall'ammalato e con segni rilevati dal medico certificatore (art. 53).

Le prestazioni (art. 66) sono dovute ove la malattia si renda responsabile di inabilità temporanea assoluta, ossia tale da impedire di attendere al lavoro (art. 68), oppure permanentemente totale o parziale (art. 74).

Pertanto la malattia professionale si può configurare con un decorso breve, clinicamente definibile acuto o subacuto, anche inferiore ai 40 giorni, con la sola inabilità temporanea assoluta, seguita o non da postumi invalidanti, o avere un decorso cronico cioè prolungato sino ad una relativa stabilizzazione, o progressivamente evolutivo, come nel caso di alcune pneumoconiosi fibrogene. E ancora sono da considerare malattie professionali le sequele di alcune intossicazioni, come nel caso dell'ossido di carbonio, idrogeno solforato, acido cianidrico, esteri fosforici e altri.

Per quanto attiene i suddetti criteri esiste in pratica una mancata armonizzazione tra la dottrina di medicina del lavoro e quella medico legale assicurativa che, almeno nel sistema INAIL italiano, tende tra l'altro ad escludere le forme acute di alcune malattie di origine lavorativa anche quando le stesse non hanno i connotati dell'infortunio. Diverso per tale aspetto è ad esempio il sistema assicurativo francese, ove la tabella delle malattie professionali in vigore

prevede, per uno stesso agente, le forme acute e quelle croniche.

IL CONCETTO DI PREVALENZA CAUSALE

Per quanto attiene al concetto di causa della malattia professionale bisogna considerare che i radicali cambiamenti dall'epoca della prima lista che comprendeva, in base al R.D del 1929, cinque malattie allora definite "intossicazioni" e una malattia infettiva delle quali erano ben individuate le specifiche manifestazioni indennizzabili, hanno comportato un affievolimento della causalità unica e quindi della esclusività eziologica delle malattie professionali, tanto che di volta in volta devono essere soppesate le concause e considerare responsabile della malattia, l'agente tabellato, solo quando lo stesso risulterà dotato di vis lesiva adeguata e preminente (v. causa adeguata).

La suddetta evoluzione con ripercussioni in ambito assicurativo fa ritenere superata, anche se solo concettualmente, la definizione di malattia professionale, data inizialmente a quelle poche tipologie con stretta causalità lavorativa e specifici quadri clinici, legate prevalentemente ad esposizioni quantitativamente poco controllate e poco o niente protette. Allo stato, la malattia professionale si deve intendere "malattia di origine lavorativa" o "malattia lavoro-correlata" per la quale comunque la indennizzabilità rimane subordinata alla sussistenza del nesso di causalità preminente circa la origine lavorativa.

Il prevalere di patologie professionali con quadri clinici molto più vari del passato, spesso a breve decorso e reversibili, anche in seguito ad una sempre più capillare prevenzione, ha comportato una meno precisa differenziazione tra infortunio e malattia professionale risultando poco attuale il concetto di causa lenta contrapposto, a volte troppo didascalicamente, a quello di "causa violenta"; concettualmente si ritiene significativo il pensiero del Pellegrini: "ogni malattia professionale è l'effetto di numerosi piccoli infortuni ...".

Le suddette condizioni comportano di dover mettere in chiaro quando, nell'ambito delle competenze INAIL, la così detta malattia-infortunio è in realtà malattia professionale; questa ha in genere i caratteri della prevedibilità in riferimento ai determinati agenti presenti nell'ambiente di lavoro; e perciò anche evitabile attraverso specifica prevenzione; l'infortunio, secondo l'art. 2 del T.U. riguarda "...tutti i casi avvenuti per causa violenta in occasione di lavoro"; la condizione rimane pertanto la sola "occasione di lavoro" e non "a causa" di uno specifico lavoro, quindi la imprevedibilità dell'evento quale incidente che non può essere prevenuto con specifiche e mirate misure, come nel caso della prevenzione primaria e secondaria delle malattie professionali.

LE MALATTIE NON TABELLATE E QUELLE EMERGENTI

Il sistema di "lista chiusa" ha garantito al lavoratore i relativi riconoscimenti di malattie professionali sino a che i progressi tecnologici e delle conoscenze scientifiche della materia non hanno determinato esigenze diverse per quanto attiene i rischi lavorativi e la salute degli addetti, si che già da molto tempo prima della sentenza della C. Cost. 179/88 era stata fortemente sentita l'esigenza di una "apertura", considerati anche i poco frequenti aggiornamenti della tabella allegata al T.U.; erano infatti rimaste al di fuori della lista già per molto tempo patologie importanti, soprattutto tumorali, quali il mesotelioma correlato alla esposizione ad amianto che compare in tabella solo nella edizione 1994 (DPR 336/94).

L'avvento del "sistema misto" ha rappresentato una svolta migliorativa nel sistema previdenziale assicurativo, tanto che le malattie così dette "non tabellate" rappresentano al momento, secondo i dati del Rapporto Annuale INAIL per il 2003 una prevalente percentuale (57% circa sul totale degli anni 1999-2003; 68% per il 2003). Il miglioramento riguarda non solo l'andamento quantitativo delle malattie professionali, ma anche qualitativo dei casi trattati e riconosciuti, in quanto quello che può definirsi un rodaggio delle malattie denunciate al di fuori della tabella comporta una più attenta trattazione delle stesse, approfondimenti scientifici e metodologici nell'ambito della medicina del lavoro e della medicina legale, oltre ad un migliore coinvolgimento dei sanitari dell' INAIL nelle fase istruttoria.

E quindi il collaudo, dopo un tempo più o meno lungo di osservazione delle malattie emergenti di origine lavorativa, deve avere sbocco nell'aggiornamento della tabella di legge con l'inserimento di quelle meritevoli della presunzione legale circa l'origine lavorativa.

LE BASI E I CRITERI PER L'AGGIORNAMENTO DELLA TABELLA

È in corso l'aggiornamento previsto dal D.lgs. 38/2000 ad opera della Commissione costituita secondo l'art. 10 dello stesso decreto e si deve tener conto di almeno quindici anni di significativi eventi, come il consolidamento delle norme di prevenzione comprese nella legge 626/94 e successivi provvedimenti, e nel precedente D.lgs. 277/1991, nonché le Raccomandazioni della C.E. con il più recente aggiornamento del 2003. Allo stesso tempo la Commissione ritiene di dover tener in considerazione lo scenario europeo confrontando quella italiana con le tabelle degli altri Paesi, specie quando corrisponde il sistema indennitario; è il caso ad esempio della Francia ove si attua il "sistema misto" e la tabella in vigore, con revisioni sino al 1999-2000, è

sullo stesso modello di quella in corso di aggiornamento a cura della Commissione ministeriale in Italia.

Quello della lista frequentemente aggiornata rimane sicuramente il miglior sistema di tutela sociale del lavoratore, se la stessa si presta ad una corretta interpretazione ed applicazione nelle varie fasi di trattazione delle malattie professionali, compresa quella giudiziaria, e soprattutto se non dà spazio a facili speculazioni per facili indennizzi. Bisogna infatti tener presente che improprietà dei trascorsi aggiornamenti della tabella sono state causa di improprie denunce e spesso di infondati riconoscimenti con incremento del contenzioso che invece dovrebbe avere poco spazio, specie quello giudiziario, per i casi di malattia professionale, considerato tra l'altro il vigente sistema legislativo di sicurezza sul lavoro allineato alle direttive europee.

In considerazione di quanto sopra è di determinante importanza una ristrutturazione e aggiornamento della lista che la renda utilizzabile al meglio e soprattutto con criteri uniformi; la lista, anche secondo il D.lgs. 38/2000 art 10, non può essere soltanto un elenco di "malattie da"... lasciando astratta la tipologia correlabile ai diversi agenti che invece risulta la parte altrettanto importante da precisare e da revisionare secondo le più aggiornate conoscenze. Autori come Ambrosi, Fiori, Introna, in loro pubblicazioni ed interventi già molti anni addietro, hanno ritenuto le condizioni suddette difetti strutturali della tabella, lamentando il degrado della medicina legale assicurativa, soprattutto a livello di contenzioso, proprio per l'impiego estensivo della presunzione di origine.

È indicativa in proposito la posizione di altri Paesi che da tempo utilizzano tabelle ove risulta specificata la/le malattie correlabili ai singoli agenti.

Trattasi quindi, di una criticità della tabella in vigore in Italia, come dimostra la sentenza della Corte di Cassazione n. 8310/1991 della quale si riportano le note più significative.

.... "A fronte della previsione "tabellare" di malattie causate da specifiche sostanze (...) ... l'interprete non è vincolato dalla indicazione nominativa di malattie specifiche, ma la loro individuazione è affidata al nesso eziologico che qualsiasi malattia possa avere con il fattore morbigeno considerato" e ... la interpretazione può essere anche estensiva dell'astratta previsione "tabellare" ... " Resta da verificare tuttavia se in base all' "acquis" della scienza medica possa ritenersi potenzialmente collegata da nesso di causalità ad una sostanza morbigena indicata nella stessa voce tabellare.

Solo all' esito della interpretazione tabellare - che postula ... il ricorso ad elementi extra-legislativi (quale appunto

l'acquis della scienza medica) - va verificata, in concreto, la sussistenza non solo della malattia "tabellata", ma anche della esposizione del lavoratore a sostanza morbigena parimenti "tabellata". ... "In difetto di un accertamento peritale adeguato, risulta viziata quindi la stessa interpretazione della previsione tabellare"...

La materia "malattie professionali" ha subito cambiamenti radicali, tale da essere patrimonio conoscitivo ristretto di specialisti e cultori della stessa dai quali ci si attende che garantiscano anche i dovuti aggiornamenti ai fini delle decisioni medico legali e in ambito previdenziale/assicurativo.

Considerato quanto premesso, nella piena convinzione della validità di tale "integrazione", che trova giusta applicazione in regime di "sistema misto", (potendosi sempre riconoscere le eventuali malattie non indicate in tabella, con criteri giustamente più probatori), e che ha riscontro nelle tabelle in vigore in altri Paesi, come la Francia, il Portogallo etc., la Commissione, interpretando in tal modo le intenzioni del legislatore (D.lgs. 38/2000 art. 10), si è impegnata ad indicare, per le diverse voci di tabella ove non è specificata la malattia (43 agenti chimici sul totale delle attuali 58 voci) le malattie tipiche correlate all'agente, secondo le più aggiornate conoscenze in materia, diversificando il corrispondente P.M.I. (periodo massimo per l'indennizzabilità dall'abbandono del lavoro). Un tale cambiamento, dopo decenni dello schema di tabella attualmente in vigore, richiederà un iniziale impegno attuativo e dovrà essere collaudato da una fase di attenta applicazione e sensibilizzazione di tutte le parti in causa. In considerazione di quanto sopra emerge sempre più l'esigenza che la diagnosi clinica della malattia da ritenere "professionale" e/o "lavoro correlata" sia precisa e documentata dalle necessarie indagini strumentali e di laboratorio, senza le quali molte volte rimangono misconosciuti segni caratteristici che riconducono alla origine professionale.

Mentre concludo la relazione leggo dal programma del prossimo convegno della SIMLII Parma 5-8 ottobre 2005 che uno dei temi congressuali è: "metodologia e criteri per il riconoscimento delle malattie professionali"; come dicevo sopra il problema è sentito e si spera che i lavori della Commissione diano un giusto contributo alla tematica.

Anna Balletta

Commissione scientifica per l'aggiornamento
delle tabelle delle malattie professionali
art. 10 D.lgs. n. 38/2000

Dimensioni delle fibre di asbesto e mesotelioma

Signor Direttore,

lo spunto per questa lettera è offerto dalla recente rassegna in cui Chiappino (2) afferma come dato certo che soltanto le fibre di asbesto "ultracorte" e "ultrafini" possono raggiungere la pleura parietale con sviluppo del mesotelioma maligno. L'Autore si basa principalmente su tre lavori (1, 7, 10). Ma da una attenta lettura dei testi risulta che:

1) secondo Paoletti et al (7) "circa l'80% (48/60) delle fibre trovate erano più corte di 5 µm, e il 68% erano più sottili di 0,3 µm";

2) secondo Boutin et al (1) "un totale di 22,5% delle fibre erano >/= 5 micron di lunghezza nei *black spots* e la lunghezza massima registrata era di 29 µm; le conclusioni erano che "fibre lunghe di anfiboli si concentrano nelle stesse strutture che intrappolano altre particelle quali la polvere di carbone";

3) secondo Suzuki e Yuen "la maggioranza delle fibre di asbesto nel polmone e nei tessuti mesoteliali erano più corte di 5 µm in lunghezza"; nell'indagine pubblicata nel 2002 (10) le fibre più lunghe rappresentavano il 10,5%, mentre in una indagine precedente (9) raggiungevano il 18,6%. Le conclusioni erano che "le fibre corte e sottili non dovrebbero essere escluse da quelle che contribuiscono all'induzione del mesotelioma maligno dell'uomo".

Anche altre fibre di maggiori dimensioni erano dunque presenti nel materiale studiato dalle stesse indagini citate come fonte dell'asserzione secondo cui tali fibre non sarebbero in grado di raggiungere la pleura parietale.

L'occorrenza nella pleura parietale di *black spots* dimostra che la barriera polmone-pleura parietale non è affatto invalicabile anche per particelle di dimensioni maggiori delle fibre "ultrafini" e "ultracorte". Tali agglomerati pleurici parietali, includenti particelle antracotiche e fibre minerali, sono stati ad esempio dimostrati nel 92,7% di 150 successive autopsie di abitanti in aree urbane (6).

D'altra parte, già Gibbs et al (5) avevano trovato fibre lunghe di anfiboli commerciali nella fibrosi diffusa della pleura viscerale (quindi già oltre il parenchima polmonare), e Dodson et al (4) avevano dimostrato fibre analoghe anche nelle placche pleuriche (parietali) di lavoratori dell'asbesto.

In conclusione, può essere opportuno ricordare ancora l'opinione di autorevoli studiosi, quali quelli dei gruppi di Dodson e di Roggli:

- in generale, "le fibre di asbesto di tutte le lunghezze inducono risposte patologiche, e cautela si dovrebbe usare quando si tenta di escludere qualche popolazione di fibre inalate, in base alla loro lunghezza, dalla contribuzione al potenziale sviluppo di malattie asbesto-correlate" (9);

e in particolare, "chiaramente, fibre del tipo e delle dimensioni note per essere associate con il maggiore rischio di mesotelioma" (che nel materiale patologico sono le fibre lunghe di anfiboli) "migrano effettivamente, nei fatti, ai tessuti pleurici" (8).

Franco Mollo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino

BIBLIOGRAFIA

- BOUTIN C, DUMORTIER P, REY F, et al: Black spots concentrate oncogenic asbestos fibres in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care* 1996; 153: 444-449
- CHIAPPINO G: Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 96: 3-23
- DODSON RF, ATKINSON MA, LEVIN JL: Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med* 2003; 44: 291-297
- DODSON RF, WILLIAMS MG, CORN CJ, et al: Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 843-847
- GIBBS AR, STEPHENS M, GRIFFITHS DM, et al: Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 762-770
- MITCHEV K, DUMORTIER P, DE VUYST P: "Black Spots" and hyaline pleural plaques on the parietal pleura of 150 urban necropsy cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1198-1206
- PAOLETTI L, FALCHI M, BATISTI D, et al: Characterization of asbestos fibres in pleural tissue from 21 cases of mesothelioma. *Med Lav* 1993; 84: 373-378
- ROGLI VL, SHARMA A: Analysis of tissue mineral fibre content. In Roggli VL, Oury TD, Sporn TA (eds): *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*. New York: Springer, 2004: 327
- SUZUKI Y, YUEN SR: Asbestos tissue burden study on human malignant mesothelioma. *Industrial Health* 2001; 39: 150-160
- SUZUKI Y, YUEN SR: Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 160-176

A proposito di amianto e mesotelioma

Signor Direttore,

La rassegna di Chiappino (2) è importante, chiara, onnicomprensiva e globalmente alternativa ma soprattutto provocatoria. Provoca stimoli di vario ordine e, fortunatamente, invece di chiudere apre il dibattito, anzi molti dibattiti su un numero imprecisabile di fronti, dibattiti che è sperabile abbiano corso e siano facilitati dalla rivista la quale pubblicando questa rassegna, così come la ha pubblicata, non poteva non prevederne la sua "fortuna".

La logica (sillogistica-aristotelica) che permea la rassegna si fonda su una premessa: tre gruppi di "studiosi di statura internazionale" (2, 3, 4) hanno dimostrato con certezza che soltanto le fibre di asbesto "ultracorte" e "ultrafini" ("invisibili ed incontrollabili" sino alla seconda metà degli anni '80 del Novecento) possono raggiungere la pleura parietale con sviluppo del mesotelioma maligno. Dalla premessa alle conclusioni: "la più scrupolosa applicazione delle tecniche di prevenzione disponibili nel periodo 1960-80 non avrebbe avuto alcuna influenza sul vero fattore causale ultramicrocoscopico, anzi avrebbe potuto addirittura peggiorare la situazione con aspirazioni potenziate". Perfezionando tale logica con quella che Kant chiama "deduzione trascendentale" (diversa da quella speculativa che spiega) si giunge così alla giustificazione (anche al plauso) dei datori di lavoro che negli anni 1960-80 hanno, coscientemente o non, omesso di applicare scrupolosamente le tecniche di prevenzione disponibili.

C'è qualcosa che non torna e ciò anche una volta che sia stato abbandonato il terreno filosofico ed evitato di scomodare Popper ed altri maestri esperti di logica o di etica. E se le fibre di asbesto "ultracorte" e "ultrafini" non fossero le uniche a raggiungere la pleura parietale? E se la concentrazione delle fibre di asbesto "ultracorte" e "ultrafini" a livello degli stomi di riassorbimento linfatico esistenti sulla pleura parietale non dovesse essere l'anello più importante nella catena della genesi del mesotelioma? Sono dubbi questi che è meglio che siano dibattuti (sino in fondo) da altri più che da un semplice medico del lavoro.

Da medico del lavoro sento l'obbligo di sollevare un altro dubbio (senza pretendere di risolverlo completamente): e se la più scrupolosa applicazione delle tecniche di prevenzione disponibili nel periodo 1960-80 avesse invece potuto avere una influenza nella prevenzione del mesotelioma? (anche se non di tutti i mesoteliomi?). Non torna del tutto l'equazione (giustificativa): niente filtri HEPA ad alta efficienza e filtri assoluti, niente prevenzione; in fin dei conti nella maggioranza dei cicli lavorativi erano richiesti ed era-

no facilmente disponibili (da molti decenni già perfezionati) dei cicli chiusi oppure delle aspirazioni o dei sistemi di abbattimento all'origine delle polveri (senza reimmissione dell'aria nell'ambiente di lavoro).

Un commento invece più deciso sento di dovere fare sulla visione limitata con la quale viene presentata da Chiappino la potenzialità del DPR 303/56, visione che, è bene dirlo, contrasta con le realizzazioni che alcune (poche, purtroppo) aziende tempestivamente hanno saputo fare proprio a partire dall'applicazione rigorosa del complesso delle norme tecniche contenute in quell'antico decreto che poi riprende ed esplicita una norma preesistente, il RD 530/27. La combinazione degli articoli 18, 19 e 21 del DPR 303/56 non fa soltanto obbligo di adottare la migliore tecnologia disponibile in tema di filtrazione dell'aria, bensì pretende: la "custodia" dei prodotti nocivi; di non accumulare nei locali di lavoro prodotti non utilizzati nelle lavorazioni; di separare dagli altri i locali dove si svolgono lavori nocivi; di impedire o ridurre la diffusione dei prodotti pericolosi; di sostituirli con altri dove è possibile; di inumidirli; di impedire che una volta aspirati i prodotti rientrano nell'ambiente di lavoro; di usare eventualmente dei mezzi personali di protezione. Sarei un illuso se pensassi che, adottando le industrie queste misure, si sarebbero evitati tutti i casi di mesotelioma che oggi si registrano; sento di dire il vero quando testimonio che queste misure sono state sistematicamente omesse da molte aziende ed anche da quelle dell'amianto; sarei soltanto cinico se dicessi che la loro adozione è meglio che non ci sia stata perchè tanto non sarebbe stata efficace. Tali "sentimenti" potranno tornare utili sia quando si assumono posizioni non scientifiche per assegnare, ad ogni costo, spesso molto retroattivamente, responsabilità personali di tipo penale per dei casi di mesotelioma, sia per evitare che alcuni insegnamenti scaturiti (sino ad oggi solo nei tribunali) a proposito dell'amianto siano trasferiti a tutti gli altri cancerogeni occupazionali, e non soltanto retrospettivamente, in campo "medico-legale", ma anche prospettivamente, in campo preventivo.

Su una affermazione non si può non essere d'accordo con Chiappino, la seguente, che è molto importante: "La prima segnalazione [del 1960] relativa al rapporto causale tra amianto e mesotelioma maligno della pleura non ha prodotto particolare sorpresa nell'ambiente scientifico perchè era ormai quasi unanimemente riconosciuto il potere cancerogeno dell'amianto per il polmone dopo un lungo periodo di incertezze e confronti tra ricercatori di pareri discordanti." Bisogna essere d'accordo anche sul fatto che una

tale acquisizione scientifica ha tardato a divenire strumento culturale (di prevenzione).

Francesco Carnevale
U.F. PISLL "G. Pieraccini"
Azienda Sanitaria di Firenze

BIBLIOGRAFIA

1. BOUTIN C, DUMORTIER P, REY F, et al: Black spots concentrated oncogenic asbestos fibres in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care* 1996; 153: 444-449
2. CHIAPPINO G: Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 96: 3-23
3. PAOLETTI L, FALCHI M, BATISTI D, et al: Characterization of asbestos fibres in pleural tissue from 21 cases of mesothelioma. *Med Lav* 1993; 84: 373-378
4. SUZUKI Y, YUEN SR: Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 160-176

REPLICA

Caro Direttore,
il Prof. Mollo richiama l'attenzione sul fatto, ben evidente sui lavori citati nella mia recente rassegna (2), che nella pleura sono state ritrovate anche fibre più lunghe di 5 µm.

La sua puntuale segnalazione è buona occasione per una più precisa messa a fuoco dello scopo della mia pubblicazione: già il titolo indica soltanto "fibre ultrafini", non necessariamente ultracorte e nel testo (ad es. pag. 9) proprio al diametro più che alla lunghezza si fa ripetutamente riferimento. Ovviamente poiché la maggior percentuale delle fibre ultrafini è costituita da ultracorte i due termini vengono utilizzati poi anche abbinati.

Con il lavoro citato mi sono proposto di collocare nella giusta luce la grande rilevanza eziologica per il mesotelioma di una classe dimensionale di fibre (le ultrafini che sono in maggioranza - ma non tutte - più corte di 5 µm) che da tempo (6) ed anche recentemente (1) è stata considerata di rilevanza patogena per l'uomo scarsa o nulla.

Come la asbestosi ed il carcinoma il mesotelioma viene oggi ancora attribuito alla quota totale delle fibre inalate e ritenute nel polmone senza distinzioni dimensionali. Per anni molte ricerche hanno cercato di confrontare il tumore con questa quota totale sottovalutando gli elementi che rendono distorto all'origine il modello di studio poiché è

volto a correlare l'effetto su un tessuto di una causa valutata in un altro tessuto, adiacente ma assai diverso e per di più separato da una importante barriera anatomo-funzionale. Il polmone inevitabilmente si impolvera ma è anche naturalmente dotato di potenti meccanismi protettivi verso gli agenti estranei inalati, ma la pleura deve rimanere "pulita" perché non è strutturata per tollerare una passiva traslocazione dal polmone degli inquinanti inalati. Si può facilmente intuire che soltanto particelle dotate di caratteristiche molto peculiari sono in grado di traslocare dal polmone in pleura, in condizioni fisiologiche. Certo la permeabilità della barriera polmone-pleura può modificarsi molto in alcune condizioni patologiche e pertanto non è sorprendente che fibre o particelle anche grossolane possano ritrovarsi in pleura, ma queste situazioni non costituiscono la regola.

Per le fibre la regola è rappresentata dal fatto che, quando il diametro di quelle passate in pleura viene espresso come media geometrica, che indica al meglio la tendenza dei valori più frequenti moderando il peso di eventuali valori estremi "fuori scala", le fibre che hanno superato la barriera mostrano diametri medi che tendono ad avvicinarsi a quelli della fibra minerale elementare ossia della singola catena molecolare di silicati (0,02 µm per il crisotilo e circa 0,2 per gli anfiboli). Si tratta, appunto, delle fibre ultrafini.

È utile rileggere qui la conclusione che Suzuki ha formulato nel 2002 (10) dopo aver valutato ben 168 casi di mesotelioma: *"Thinness of asbestos fibers has been emphasized as an important factor in their penetration from the proximal area to the peripheral part in the lung and for their translocation from the lung to the pleura. It was also suggested that the thinness was related to the carcinogenicity of asbestos fibers. The present study supports this concept in that the vast majority of asbestos fibers that translocated into the mesothelial tissues, the original site from which malignant mesothelioma develops, were very thin (0,04 µm in G.M.)"*.

In una pubblicazione uscita due giorni fa (Maggio 2005) (11) Suzuki conferma questa conclusione ancora valorizzando la "thinness" e il peso eziologico di questa classe di fibre.

Nella definizione dell'agente eziologico del mesotelioma pertanto non ci si può più limitare alla generica indicazione delle fibre di amianto, poiché il vero agente è rappresentato dalla "quota ultrafine delle fibre inalate costituita prevalentemente, ma non esclusivamente, da fibre che sono anche ultracorte, <5 µm". Queste sono dunque le fibre che, per usare il termine elegantemente impiegato da Suzuki "contribuiscono" (assieme alla suscettibilità individuale e ad eventuali altri fattori) a causare il mesotelioma nell'uomo.

Di questa precisazione eziologica dobbiamo ora affrontare le conseguenze nei campi delle ulteriori ricerche, della prevenzione ed anche in quello giudiziario.

Il Dott. Carnevale coglie con grande sensibilità gli stimoli emergenti dalla mia rassegna ed invita a riflessioni ed approfondimenti.

Nel suo scritto si avverte una sorta di sorpresa ben espressa in quel condivisibile "c'è qualcosa che non torna"; purtroppo poi, appoggiandosi al pensiero filosofico contro le conoscenze concordanti e documentate egli si limita a proporre soltanto alcuni "se" privi di ogni supporto che rimangono sterili ipotesi teoriche.

Ha ragione il Dott. Carnevale, molte cose "non tornano" nella storia della prevenzione del mesotelioma.

La più macroscopica è la questione delle fibre regolamentate, per decenni passivamente e acriticamente accettata dalla comunità scientifica e da organismi come OSHA, WHO, IARC, ILO senza badar al nonsenso logico su cui si basa: al di sotto dei 5 μm le reazioni biologiche dovrebbero svanire!

È anche sorprendente la persistente indifferenza verso le non poche segnalazioni che per anni hanno continuato a richiamare l'attenzione sulle fibre ultrafini sia in campo sperimentale (7, 9) che in campo umano come ad esempio le nitide ricerche sulla pleura pubblicate proprio dalla IARC (8) e numerosi altri studi di Timbrell, di Harington di Wylie. Volendo per brevità citare alcuni precisi richiami da casa nostra ricordiamo le segnalazioni della presenza di sole fibre ultrafini nel polmone di soggetti esposti soltanto alla polverosità dell'ambiente di vita (3, 4) e la connessa esplicita indicazione della necessità di nuovi metodi di valutazione del rischio e degli effetti, così come le indagini che hanno dimostrato la grande preponderanza delle fibre ultrafini nella atmosfera delle aree urbane (5, 12). La popolazione generale può essere considerata pertanto una grande coorte di esposti a fibre ultrafini.

Il Dott. Carnevale richiama l'antico DPR 303/1956, ancora ottima norma nei confronti dei rischi generici da polveri industriali, ma pateticamente inefficace quando si voglia far prevenzione contro una classe di microfibre aerodisperse la cui massa è tanto ridotta da consentirne la fluttuazione per giorni come pulviscolo invisibile capace di penetrare con le correnti di aria in tutti gli ambiti circostanti la sorgente, capace di superare i comuni materiali filtranti ed anche i meccanismi biologici filtranti di protezione dell'apparato respiratorio, in particolare della pleura, meccanismi che si sono perfezionati dalla preistoria nel corso della evoluzione ma verso particelle di dimensioni molto maggiori. I provvedimenti che il Dott. Carnevale elenca come indebitamente trascurati nella mia rassegna sono stati volutamente esclusi perché verso le fibre in questione sono inefficaci (separazioni, lavori a umido, mezzi personali) o non attuabili (lavori a ciclo chiuso, sostituzioni, non accumulo): infatti negli stabilimenti operanti nella seconda metà del secolo trascorso l'inquinamento da ultrafini necessario e sufficiente a colpire il

soggetto suscettibile poteva nascere ed avvolgere tutto il fabbricato già durante lo scarico periodico del minerale, nei ben noti sacchi di iuta ed arricchirsi poi con le dispersioni dagli impianti di aspirazione fissi anche senza riciclo e da quelli portatili. Del resto l'esperienza del Dott. Carnevale si avverte dalla scarsa convinzione che egli stesso mostra nel ricordare l'antico decreto presumibilmente comparandolo con i ben diversi provvedimenti tecnici oggi obbligatori nel più semplice piano di lavoro per una bonifica.

Il problema della prevenzione del mesotelioma si è spostato finalmente, ma si ritrova ora su un terreno difficile e scomodo soprattutto se ci si riferisce alla popolazione generale e all'inquinamento urbano. D'altra parte il campo delle nanoparticelle costituisce ormai un settore sul quale convergono attenzioni ed investimenti in tutto il mondo. Restare aggrappati sul decreto 303 è ormai davvero fuori tempo.

Il 16 Ottobre 1995 Vernon Timbrell, uno dei più noti ricercatori del Medical Research Council in tema di effetti dell'amianto ha dichiarato senza mezzi termini in un seminario tenuto a Londra che "i tentativi di controllare il rischio amianto sono stati vanificati per più di 30 anni dall'uso di un metodo scorretto di valutazione della polverosità che ha ignorato il ruolo che le fibre di minori dimensioni giocano nella causalità dei danni da amianto".

L'interesse per le fibre ultrafini è da anni radicato nella storia del nostro Centro di Studi, come emerge dalle citazioni bibliografiche. I lavori con Friedrichs a Dusseldorf e con Patrick Sebastien a Verneuil ci avevano dimostrato che la ricerca doveva riuscire a spostare il macigno delle fibre regolamentate: oggi i lavori indicati nella rassegna completano quei dati e generano una serie di apporti tra loro complementari e coerenti. Forse il macigno verrà scosso.

Quando accenna a malintesi plausi per i datori di lavoro negligenti il Dott. Carnevale fa torto alla sua nota onestà intellettuale: non deve confondere il comportamento colposo, sempre inaccettabile da noi medici del lavoro ed ancor più nella fattispecie se si tengono presenti gli altri danni potenziali da amianto, con la mancanza di nesso di causa tra quel comportamento e il danno specifico ed eccezionale costituito dal mesotelioma.

Come il Dott. Carnevale e molti altri siamo spesso chiamati nelle controversie giudiziarie ove cerchiamo di portare le conoscenze utili per un equilibrato giudizio. In quella sede non c'è spazio per gli aspetti non scientifici del problema amianto: convinzioni, condizionamenti, compromessi, distrazioni ed il groviglio delle loro motivazioni con le molte cose che "non tornano" potranno essere fra noi oggetto di discussione, come già avviene in altri paesi, se ne ravviseremo la utilità terapeutica per eliminare i mali che ancora frenano lo sviluppo di una prevenzione efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY: *Report on the expert panel on health effects of asbestos: the influence of fiber length*. Atlanta (GA): ASTDR, 2003
2. CHIAPPINO G: Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 96: 3-23
3. CHIAPPINO G, FRIEDRICHS KH, et al: Alveolar fiber load in asbestos workers and in subjects with no occupational asbestos exposure: an electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1988; 14: 37-46
4. CHIAPPINO G, FRIEDRICHS KH, et al: Alveolar and lung fibre levels in non -occupationally exposed subjects. *IARC Sci Publ* 1989; 90: 310-313
5. CHIAPPINO G, SEBASTIEN P, TODARO A: L'inquinamento atmosferico da amianto nell'ambiente urbano: Milano, Casale Monferrato, Brescia, Ancona, Bologna, Firenze. *Med Lav* 1991; 82: 424-438
6. MC DONALD JC, ARMSTRONG B, CASE B, et al: Mesothelioma and asbestos fiber type. Evidence from lung tissue analyses. *Cancer* 1989; 63: 1544-1547
7. POTT F, FRIEDRICHS KH: Tumoren der Ratte wach i.p. - injection faser formiger Staube. *Naturwiss* 1973; 59: 318-324
8. SEBASTIEN P, JANSON X, et al: Asbestos retention in human respiratory tissues. Comparative measurements in lung and in parietal pleura. *IARC Sci Publ* 1980; 30: 237-246
9. STANTON MF, WRENCH C: Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Nat Cancer Inst* 1972; 48: 797-821
10. SUZUKI Y, YUEN SR: Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 160-176
11. SUZUKI Y, YUEN SR, ASHLEY R: Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environm Health* 2005; 208: 201-210
12. TODARO A, BLANCHARD O, CHIAPPINO G: L'inquinamento atmosferico da amianto nell'ambiente urbano: Roma, Orbassano e località di controllo (II parte). *Med Lav* 1993; 84: 187-192

Disturbi da costrittività organizzativa (*mobbing*): difficoltà di intesa e conseguenze

Caro Direttore,

il disturbo da disadattamento lavorativo o da costrittività organizzativa, più frequentemente chiamato *mobbing*, riscuote ormai da tempo un notevole interesse e fortunatamente molti operatori sanitari di diversa estrazione si occupano attivamente di queste problematiche. Parallelamente però sul territorio nazionale è tuttora fortemente avvertita una notevole difficoltà sia di precisione che di intesa diagnostica.

A fronte di un'iniziale diffusione di strutture private e talora anche pubbliche improvvisate, quantomeno dalla dubbia esperienza, nel recente passato più strutture nel contesto della sanità pubblica e che si avvalgono di diverse competenze scientifiche, hanno concorso a colmare quello che veniva avvertito come una importante carenza diagnostica sul territorio. Tuttavia risultano ancora insufficienti le unità cliniche multidisciplinari adatte a formulare diagnosi precise e corrette su questo ampio ventaglio di quadri clinici e psicologici, il che spesso si traduce per il paziente in lunghe attese per aver accesso ai centri che offrono tali caratteristiche.

Inoltre è tangibile la carenza di coordinamento e di intesa fra queste strutture e le varie unità territoriali (medici psichiatri, ASL, CPS), che trascina con sé divergenze anche macroscopiche sulla formulazione delle diagnosi. Ciò affonda a mio parere le sue radici nella mancanza di adesione a *standard* diagnostici scientifici e diffusamente accettati. Nel 2001 un Documento di Consenso (1) aveva proposto un gruppo di sei diagnosi basate sull'ICD X (3) raccogliendo le possibili conseguenze cliniche del disadattamento lavorativo, trovando l'intesa della maggior parte delle strutture di Medicina del Lavoro a livello nazionale. Tuttavia a questa iniziale proposta non sono seguite né adesioni né pareri alternativi da parte degli altri operatori sanitari (medici psichiatri, medici ASL, psicologi, medici di base) che si interfacciano con pazienti con questi disturbi, che per loro natura intrinseca non possono né trovare appartenenza in una singola specializzazione medica, né prescindere dalla collaborazione di figure professionali quali gli psicologi.

A farne le spese è l'interessato, che a partire da una situazione già di per sé complessa (basti pensare che spesso si

giunge al primo accesso sanitario dopo mesi di logoramento), si trova ad eseguire molteplici accertamenti in diverse strutture a vari livelli, che quasi sempre si concludono con diagnosi almeno differenti, talvolta discordanti. Resta il dubbio che in realtà vi sia maggiore uniformità nel giudizio che non nell'espressione dello stesso, ma questo causa non pochi problemi al paziente, che fatica a definire la propria situazione clinica, ad ottenere una terapia farmacologica e psicologica adeguata e a produrre esiti adatti al fine assicurativo-legale.

Su questo versante l'INAIL ha emanato, nel dicembre 2003, una circolare interna (2) con oggetto "Disturbi psichici da costrittività organizzativa sul lavoro. Rischio tutelato e diagnosi di malattia professionale. Modalità di trattamento delle pratiche". In essa si chiarisce che al fine di riconoscimento, devono sussistere dati anamnestici precisi e comprovati di costrittività organizzativa che esitino in una precisa diagnosi medico-legale; illustra inoltre quali condizioni siano da considerarsi tutelate e quali non. Al momento del controllo psicologico teso alla valutazione del nesso di causa, si ha solo una fotografia del presente del paziente, che può essere molto diverso anche a partire da situazioni lavorative analoghe: al momento della visita potrebbe essere stato licenziato, essere in pensione, oppure ancora nel vivo delle molestie morali, con evidenti differenze nel risultato del riscontro. Appare quindi evidente l'importanza rivestita da documentazione clinica che presenti il caso in modo

univoco e preciso, ben supportata da un'attenta anamnesi lavorativa il più possibile completa di documenti comprovanti e dagli elementi diagnostici suggeriti prima dall'esperienza clinica, quindi dalla circolare stessa.

Per questo auspico un impegno da parte di tutti i soggetti sanitari coinvolti ad accordarsi su diagnosi comuni standardizzate e pubblicate e su protocolli terapeutici a un tempo personalizzati ma basati su un razionale comune, percorrendo così il cammino virtuoso intrapreso nel 2001.

Simone Giordano

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro
Università degli Studi di Milano
"Clinica del Lavoro Luigi Devoto", Milano

BIBLIOGRAFIA

1. GILIOLI R, ADINOLFI M, BAGAGLIO A, et al: Documento di Consenso. Un nuovo rischio all'attenzione della Medicina del Lavoro: le molestie morali (*mobbing*). *Med Lav* 2001; 92: 61-69
2. INAIL: Circolare n. 71 del 17 dicembre 2003
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*. Geneva: World Health Organization, 1992

NOTIZIARIO

Il ricordo del Prof. Antonio Grieco *A founder of contemporary ergonomics in Italy and internationally*

Si è svolta lo scorso 4 aprile presso la Clinica del Lavoro di Milano la giornata di studio in ricordo di Antonio Grieco. Dall'evento è emerso il grande impegno del Professore nelle attività di medicina preventiva dei lavoratori e dell'ergonomia, la Sua attenzione ai tempi tradizionali della disciplina e la Sua apertura all'innovazione ed il confronto costante con la realtà nazionale e con quella internazionale. Siffatta statura di uomo di scienza radicato nella vivezza del sociale, insieme con l'impegno dei suoi allievi, ha proiettato la prestigiosa istituzione della Clinica del Lavoro indiscussa protagonista nel consesso scientifico europeo ed internazionale.

La sessione commemorativa ha visto le allocuzioni del Prof. Enrico Decleva (Magnifico Rettore dell'Università degli Studi di Milano), del Prof. Massimo Malcovati in rappresentanza della presidenza della Facoltà di Medicina e Chirurgia e del Prof. Franco Beretta, Direttore Generale degli Istituti Clinici di Perfezionamento. Gli oratori hanno sottolineato l'orgoglio del Prof. Grieco di appartenere alla Clinica del Lavoro, esperienza unica in Italia ed in Europa,



Uno dei momenti della cerimonia

ed il suo impegno nella sanità e nella socialità e la sua grande attenzione alla didattica.

Nella prima parte della sessione commemorativa moderata dal Prof. Gerolamo Chiappino e dalla Prof.ssa Franca Merluzzi, il Prof. Pier Alberto Bertazzi, attuale direttore della Clinica del Lavoro, ha ripercorso con toni a tratti com-



La bacheca storica realizzata presso la Clinica del Lavoro

mossi le principali tappe dell'impegno del Prof. Grieco nella Clinica del Lavoro; dai primi studi di ergonomia sul dispendio energetico nel lavoro muscolare, alla fondazione della Società Italiana di Ergonomia avvenuta nel 1969, alla creazione del centro ricerche della postura e del movimento, alla progettazione della collana editoriale "Lavoro e Salute" (1983), alla collaborazione col Prof. Bruno Maggi nello studio del lavoro organizzato sulle congruenze organizzative, al suo impegno nella Consulta Interassociativa Italiana per la Prevenzione (CIIP), e, infine, alla creazione di un network internazionale sulla storia della prevenzione che ha visto la pubblicazione di un volume di rilevanza internazionale sulla storiografia italiana per la prevenzione. Il Prof. Bertazzi ha altresì sottolineato la non comune propensione del Prof. Grieco a favorire la nascita e lo sviluppo di gruppi di studio e di ricerca su rischi e patologie emergenti in medicina del lavoro, come ad esempio gli aspetti riguardanti la patologia dell'arto superiore da movimenti ripetitivi, le tematiche connesse con la qualità dell'aria negli ambienti confinati (indoor air quality), i disturbi e le patologie legate alla cattiva organizzazione del lavoro, le tematiche ergofoamologiche connesse con l'utilizzo dei videoterminali.

Sempre nell'ambito della sessione commemorativa, il Prof. Luigi Ambrosi, Presidente della SIMLII, ne ha illustrato l'impegno scientifico ed accademico e la sua costante attenzione per le tematiche ergonomiche, mentre l'On. Carlo Smuraglia ne ha delineato il grande impegno sociale con il grande merito di avere aperto l'Università al territorio, armonizzando l'impegno didattico e scientifico con l'impegno politico e sociale.

Nella seconda parte moderata dal Prof. Vito Foà, si è messo a fuoco l'impegno del Professore nell'ambito delle attività preventive realizzate sia localmente nella regione Lombardia, sia a livello nazionale ed internazionale. Al proposito hanno portato il loro contributo il Prof. Vittorio

Carreri, consulente della Regione Lombardia, il Dr. Antonio Moccaldi Presidente dell'ISPESL, l'Ing. Giuseppe Nanno, Presidente della Consulta Inteassociativa per la Prevenzione e Waldemar Karwowski (*past-president* della *International Ergonomics Association*) e Jean Francois Caillard (ICOH). I relatori hanno tratteggiato le caratteristiche dell'impegno scientifico e professionale del Prof. Grieco nell'ambito della innovazione, della pluridisciplinarietà, della partecipazione e della internazionalizzazione delle attività di medicina del lavoro.

Nella seconda sessione che ha avuto un carattere scientifico sono stati portati i contributi degli allievi e dei collaboratori e sono state illustrate la storia e le attuali linee di attività scientifica, didattica ed assistenziale della Clinica del Lavoro.

Nella prima parte della sessione, moderata dal Prof. Marco Maroni, sono intervenuti Laura Bodini (I servizi territoriali: l'esperienza degli SMAL), Giancarlo Cesana (Stress e lavoro), e Giovanni Costa (Lavoro ed invecchiamento). Incentrata su tematiche ergonomiche sono state le relazioni di Giovanni Molteni (Primi passi dell'ergonomia in medicina del lavoro) e di Enrico Occhipinti (Ergonomia delle Posture e del Movimento). Nel corso della sua relazione il Prof. Molteni ha ripercorso l'iter storico che ha condotto, nel 1969, alla fondazione della Società Italiana di Ergonomia, nata dalla confluenza della Società Italiana di Ergonomia fondata a Roma nel 1961 e della Associazione italiana di Ergonomia, fondata a Milano nel 1964 ed ospitata presso la Clinica del Lavoro di Milano. Enrico Occhipinti ha invece illustrato la storia e lo sviluppo del Centro EPM, giunto al suo ventesimo anno di attività nel campo dello studio e della ricerca sulle malattie da sovraccarico biomeccanico del rachide e degli arti superiori; quest'ultima tematica è stata recepita dal legislatore che ha inserito le malattie da microtraumi ripetitivi degli arti superiori tra



Due momenti della cerimonia di premiazione del Prof. Oddone (a sinistra) e del Prof. Novara (a destra)

quelle oggetto di denuncia obbligatoria (D.M. 27 aprile 2004) e su di essa il Centro ha prodotto e validato il cosiddetto metodo OCRA per la valutazione e la gestione del rischio, recentemente oggetto di revisione.

La seconda parte della sessione è stata moderata dal Prof. Antonio Colombi ed ha visto gli interventi tematici di Sergio Iavicoli (Storia della Prevenzione), Giovanni Rulli (Analisi del lavoro organizzato), Renato Gilioli (Lo studio del disadattamento lavorativo) e Gabri Brambilla (Lo sviluppo dell'allergologia professionale). Di specifico interesse ergonomico la presentazione di Bruno Piccoli (Ergoftalmologia) che ha illustrato i rischi (ormai tradizionali) legati all'impegno visivo prolungato nei lavoratori che utilizzano attrezzature munite di videotermini ed i rischi emergenti correlati all'esposizione in specifici ambiti occupazionali (processi di stampaggio industriali, attività di saldatura, ecc.) a sorgenti luminose di lunghezza d'onda compresa tra i 380 ed i 520 nm che di recente la letteratura sembra avere posto in relazione con lesioni dell'epitelio pigmentato.

Nel corso della giornata è stato attribuito il premio promosso dalla Società Italiana di Ergonomia intitolato al Prof. Antonio Grieco.

I premi, consegnati dal Dott. Riccardo Tartaglia (Presidente della Società Italiana di Ergonomia) e dal Prof. Sebastiano Bagnara, segretario generale della International Ergonomics Association, sono stati attribuiti al Prof. Francesco Novara "per il decennale impegno allo sviluppo dell'ergonomia nel mondo delle imprese ed il suo contributo a alla trasformazione del lavoro e della sua organizzazione" ed al Prof. Ivar Oddone "per il contributo alla divulgazione delle conoscenze ergonomiche all'interno del mondo del lavoro e del sindacato ma soprattutto per l'impegno a portare al centro della riflessione ed azione ergonomica i bisogni reali dei lavoratori".

Angelo Sacco

Vice-Presidente della Sezione Territoriale Lazio
della Società Italiana di Ergonomia

Convegno nazionale "Le patologie correlate all'amianto e la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti" - Pisa, 21-22 Aprile 2005

Il convegno, organizzato dalla SIMLII, dalla Scuola di Specializzazione e dal Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università di Pisa e dall'Associazione per la ricerca sulle Malattie Professionali e gli Infortuni sul Lavoro, si è articolato in due giornate in cui gli interventi sono stati suddivisi in quattro sessioni principali.

Nella prima sessione, "Le Patologie non tumorali correlate all'amianto", si è parlato di asbestosi, alterazioni pleuriche benigne e ostruzione cronica delle vie aeree. Per quanto riguarda l'asbestosi è stato descritto l'iter diagnostico consigliato dalle nuove linee guida dell'*American Thoracic Society* (ATS) (1) consistente in: RX torace, PFR (con DLCO), TC torace, test da sforzo e BAL (con ricerca dei corpi dell'asbesto). È stata sottolineata l'importanza della standardizzazione nell'esecuzione e classificazione dei radiogrammi secondo i recentemente revisionati criteri ILO (2). Per quanto riguarda invece l'*imaging* TC la HRCT risulta ottimale per la diagnosi di asbestosi mentre la TC spirale multistrato a bassa dose (*low dose* MSCT) per lo studio degli ispessimenti pleurici. Quest'ultima tecnica ha inoltre il vantaggio di esporre il paziente ad una dose inferiore di radiazioni (0,7 mSv) rispetto alla TC tradizionale (7 mSv). L'ATS inoltre considera utile nei pazienti affetti da asbestosi un follow-up clinico ogni 3-5 anni con: RX torace, PFR e monitoraggio attivo per Mesotelioma (M) e tumori

(polmone, tratto gastro-enterico). Risultano importanti anche il miglioramento dello stile di vita, l'abolizione del fumo (azione sinergica con l'asbesto) e l'esecuzione di vaccinazioni per patologie polmonari.

La seconda sessione, "Le Neoplasie da amianto", ha trattato del Carcinoma Broncogeno in particolare e degli altri tumori (M, laringe, rene). L'iter diagnostico del Ca Broncogeno prevede RX torace, FBS (lesioni ilari) o ago-aspirato TC-guidato (lesioni periferiche), esame dell'escreato, ricerca dei *marker* di neoplasia e PET. TC encefalo e scintigrafia ossea vengono eseguite a seconda del tipo istologico del tumore.

Nella terza sessione, "Il Mesotelioma Pleurico", sono state descritte le note caratteristiche quanto a esordio clinico, prognosi e mortalità. Dal punto di vista epidemiologico sono state enunciate le variabili in uso per la valutazione dei casi di M e l'assegnazione delle relative categorie espositive come da Linee Guida ISPESL (3) in uso presso i Centri Operativi Regionali (COR) del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM). È stata inoltre confermata la previsione di Peto e coll (1999) di un picco di mortalità per M in Europa atteso intorno al 2020 (4). L'iter diagnostico consigliato prevede come esami di primo livello RX torace, TC, ecografia toracica e PET (utilizzata per *staging* loco-regionale, identificazione di malattia a distanza e, come la

RM, per dirimere casi dubbi). Gli esami di secondo livello sono la citologia su liquido pleurico e l'istologia su biopsia pleurica. L'esame istologico presenta spesso purtroppo problemi di diagnosi differenziale (soprattutto con adeno Ca polmonare periferico) che vengono risolti grazie alle indagini immunoistochimiche. Sono state inoltre presentate delle ipotesi diagnostiche ancora sperimentali basate sull'individuazione di *marker* di neoplasia quali ad esempio mesotelina (5), acido ialuronico e telomerasi. Per quanto riguarda la terapia quella medica ha avuto buoni risultati (progressione, sopravvivenza, qualità di vita) la combinazione Cisplatino e Pemetrexed; per quella chirurgica, che non possiede allo stato attuale uno standard terapeutico, alcuni propongono interventi radicali, altri trattamenti integrati (chirurgia-chemioterapia-radioterapia).

L'ultima sessione ha trattato delle problematiche relative alla "Sorveglianza sanitaria negli ex-esposti all'amianto". Tra queste per esempio spicca quella relativa alla normativa vigente che prevede che la sorveglianza sanitaria debba proseguire anche dopo la cessazione dell'esposizione senza fare però riferimento alla periodicità e al limite di estensione nel tempo dei controlli clinici né a chi spetti tale incombenza (D.lgs. 277/91, artt. 4 e 29). Attualmente quindi non esiste un procedimento standardizzato ma ogni realtà opera in maniera autonoma. Sono state descritte infatti le esperienze in tal senso di Servizi (Ospedalieri, Universitari, ASL etc.) delle regioni Piemonte, Toscana, Lombardia, Liguria, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Veneto, Umbria e Sardegna. Dalle diverse relazioni si è evinta una linea di comportamento comune caratterizzata dalla preliminare selezione dei soggetti da considerare ex-esposti, dalla definizione dei concetti di sorveglianza sanitaria ed epidemiologica, dalla creazione o ottimizzazione di percorsi assistenziali (campagne informative controllo dello stato di salute, *counseling* etc.), dalla definizione e formazione delle figure coinvolte (Servizi pubblici, INAIL, medici competenti etc.) e dalla stesura di un protocollo di intervento. Le problematiche più frequentemente rilevate sono quelle relative all'organizzazione dei progetti in generale, al reclutamento dei soggetti da esaminare, all'*iter* diagnostico da seguire e soprattutto ai relativi costi di gestione. Al fine di ottimizzare le risorse in alcune regioni, come per esempio in Lombardia, si è pensato di stratificare le attività lavorative assegnando un grado di esposizione a seconda del quale effet-

tuare o meno degli accertamenti. I settori lavorativi più coinvolti dal punto di vista della possibile esposizione ad amianto sono risultati il petrolchimico, le costruzioni, le riparazioni navali e di rotabili ferroviari (anche costruzione) e la metallurgia; sono stati segnalati anche settori non tradizionali come gli zuccherifici e l'industria tessile (non amianto).

È stata inoltre tenuta una breve relazione orale sui poster presentati al convegno; tra questi quelli del Dipartimento di Medicina del Lavoro Clinica "L. Devoto" dai titoli: "Confronto tra radiologia tradizionale e TAC ad alta risoluzione nello studio delle pneumopatie da amianto" (Todaro A, Bordini L, Patrini L, Rivolta G, Riboldi L), "Il mesotelioma maligno della tunica vaginale del testicolo ed esposizione ad amianto: l'esperienza del Registro Mesoteliomi della Lombardia" (Bordini L, Mensi C, Canti Z, Termine L, Todaro A, Rivolta G), "Iter medico-legale per malattie professionali da rischi specifici durante il servizio militare" (Canti Z, Mensi C, Termine L, Giordano S).

Zulejka Canti

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro,
Clinica del Lavoro "L. Devoto"
Università degli Studi di Milano

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY: Diagnosis and initial management of non-malignant disease related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715
2. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: *International classification of radiographs of pneumoconioses*. Geneva, Switzerland: International Labour Organization; 2003
3. ISPESL: *Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione dell'informazione all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali*. Roma: 2002 (Seconda Edizione).
4. PETO J, DECARLI A, LA VECCHIA C, et al: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-672
5. ROBINSON BW, CREANEY J, LAKE R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-1616

«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 impongono la responsabilità della Rivista.

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

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

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

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

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

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

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

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

Per la stesura attenersi agli esempi sottoelencati:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

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

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

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

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

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

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

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

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

References should be compiled following the examples below:

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

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

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

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

- RANOFFSKY 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.

