

Seconda Università degli studi di Napoli - Medicina del
Lavoro



La collaborazione tra la Medicina del Lavoro e la Medicina Generale nella gestione del paziente

*Dr.ssa Monica Lamberti
Medicina Sperimentale – sez. di Medicina del Lavoro
Seconda Università degli Studi di Napoli*



IN VERITA' IN VERITA' TI DICO.
QUESTA SERA STESSA
SARAI CON ME NEL
'REGNO DEI CIELI':
CLINICA PRIVEE' 5 STAR.

...TI CURERAI
SEMPRE DI ME?



I FONDAMENTI IN MEDICINA DEL LAVORO

- Indagini epidemiologiche (importanza dell'anamnesi lavorativa)
- Indagini prospettiche (importanza dell'ars medica)
- Indagini retrospettive (importanza della Sorveglianza Sanitaria)

La Sorveglianza Sanitaria

Insieme di procedure giustificate, basate su:

- Evidenza medico-scientifica
- Evidenza giuridica



finalizzata alla tutela e promozione della salute e sicurezza dei lavoratori

La Sorveglianza Sanitaria

Dal punto di vista medico, la sorveglianza sanitaria è giustificata se:

- 1) Vi è esposizione al rischio
- 2) Esiste un metodo di valutazione del rischio



La diagnosi precoce è utile

Importanza della ricerca nella medicina del lavoro

■ Nuove tematiche

- Interferenti endocrini (Endocrine Disruptors)
- Le patologie allergiche e la ricerca di biomarcatori
- La ricerca scientifica in medicina del lavoro

Interferenti endocrini (Endocrine Disruptors)

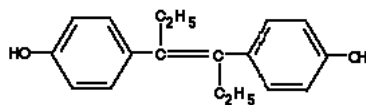
- **Endocrine disruptors:** è una sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto) popolazione”

European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife.
Weybridge December 2-4, 1996.

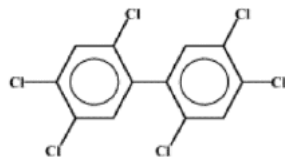
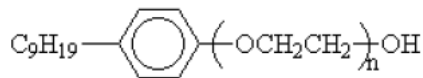


Endocrine Disrupting Chemicals

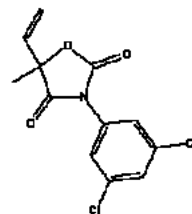
DES



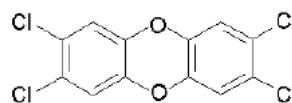
Nonylphenol



PCB-153



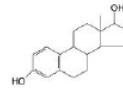
Vinclozolin



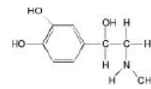
Dioxin

Strutture chimiche ormonali

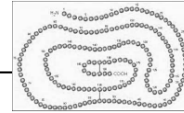
- **Steroidi** derivanti dal colesterolo (es.: estradiolo)



- **Derivati aminici** (es.: ormoni tiroidei, adrenalina)



- **Peptidi e proteine** (es.: GH)



INTERFERENTI MAGGIORMENTE CONOSCIUTI

- **DIOSSINA**
- **POLOCLOROBIFENILI**
- **BISFENOLO A e B**

Endocrine Disruptors

- Effetto agonista recettoriale
- Effetto antagonista recettoriale
- Legano e trasportano proteine nel sangue
- Possono interferire con i processi metabolici



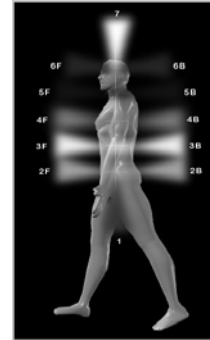
Fonti di esposizione extralavorative

- i maggiori 'corrieri': grassi di origine animale
- accumulano nella carne, latticini, uova e pesce
- Maggior pericolo: gestanti (dose-effetto relativamente piccola)
- Body burden



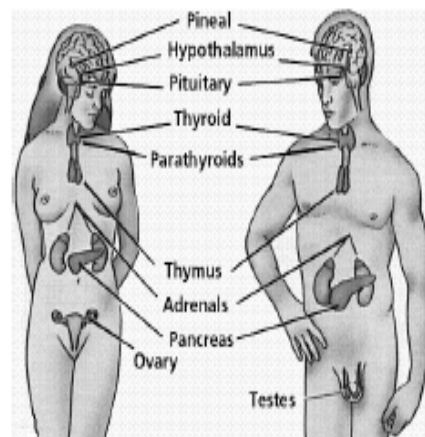
Effetti sull'organismo

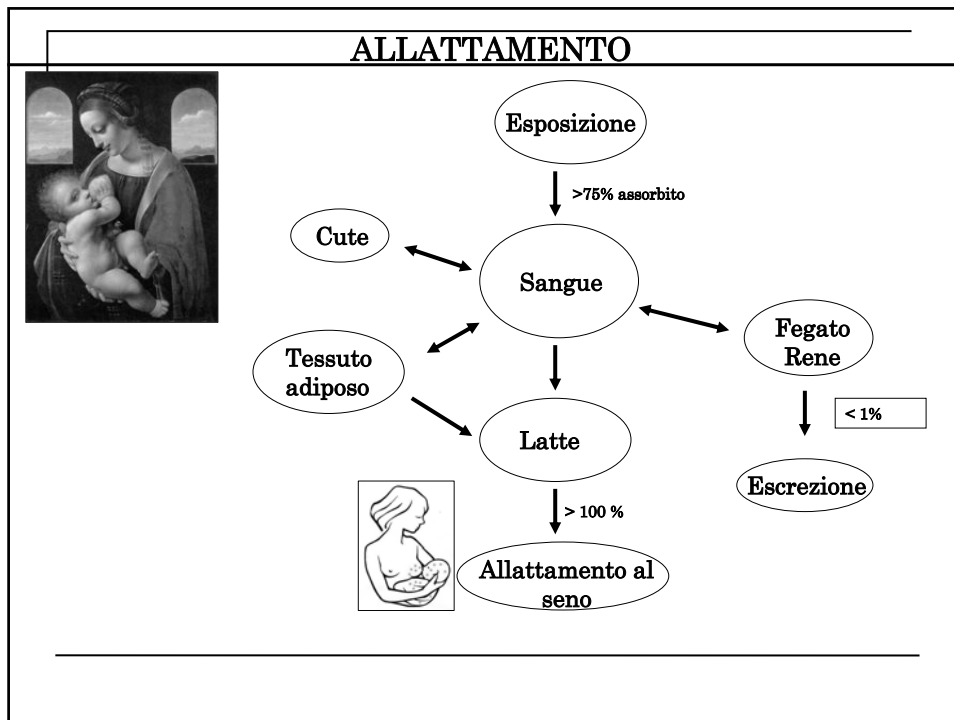
- Patologie cardiovascolari
- Cancro
- Porfiria
- Endometriosi
- Diabete
- Ritardo nello sviluppo della dentizione
- Immunotox
- Alterazioni dello sviluppo del neuro-comportamento ed apprendimento



Effetti sull'apparato endocrino

- Alterazioni di:
- Omeostasi; funzioni metaboliche
 - Riproduzione
 - Accrescimento

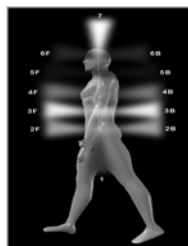




Endocrine Disruptors (effetti non solo sul sistema endocrino)

E' verosimile che i rischi sulla salute associati all'esposizione agli ED non si esauriscano con interferenze sul sistema endocrino

Potenziali bersagli:



- sistema riproduttivo
- SNC
- tessuto scheletrico
- sistema cardiovascolare
- tiroide
- tessuto adiposo
- sistema immunitario

Endocrine disruptors (altri effetti)

- Insorgenza di un DM II-like
- Alterazione dell'omeostasi delle citokine
- SNC: azione sui recettori estrogeni sia di tipo α che β presenti a livello dell'ippocampo e della corteccia (memoria)

Feto: > compromissione per

- flusso ematico cerebrale relativamente alto
- immaturità relativa della BEE

} > esposizione



Alterazioni della memoria, difficoltà nell'apprendimento



Endocrine Disruptors

- Menopausa precoce
- Diminuzione del testosterone e della fertilità maschile
- Ritardo di sviluppo dei caratteri secondari femminili



Fertilità maschile



- malformazioni (criptorchidismo, ipospadia)
- Seminomi
- Sindrome di Disgenesi Testicolare Fetale (SDT)



Endocrine disruptors



- Problematiche

Ormesi: comparsa, a bassi livelli di dose, di effetti qualitativamente diversi (ad esempio di tipo stimolatorio) da quelli osservati a livelli che inducono tossicità.

Limiti nelle conoscenze

attuale difficoltà nell'estrapolare i dati ottenuti su animali da laboratorio all'uomo, ad effettuare una valutazione del rischio alle basse dosi

Ashby J. Testing for endocrine disruption post-EDSTAC: extrapolation of low dose rodent effects to humans. Toxicol Lett 2001; 120: 233-42.



ED: evidenze dopo contaminazioni ambientali

Riduzione degli steroidi sessuali nel plasma e della grandezza delle gonadi, ritardo della maturazione dei caratteri sessuali **nella popolazione adiacente all'area dei Great Lakes U.K. contaminati da diossina.**

- Scarso sviluppo testicolare
- bassi livelli di testosterone
- anormalità ovariche
- alti livelli di estradiolo nei maschi abitanti nell'area del lago Apopka.



ED: evidenze in ratti di laboratorio 1

- Mascolinizzazione di femmine (DDT)
- Distruzione del ciclo ovarico (atrazine)
- Ipospadi, riduzione della produzione spermatica
- Riduzione della sintesi di testosterone e spermatogenesi
- comportamenti femminili in ratti maschi esposti a diossina



ED: evidenze in ratti di laboratorio 2

- Pubertà accelerata e perdita della fertilità in ratti femmina esposti a più ED
- Ritardo della pubertà , atrofia del timo (PCBs-policlorobifenili e Diossina)



ED: evidenze nell'uomo (human evidences)

- Malformazioni genitali, carcinoma vaginale, infertilità
- Effetti neurologici, riduzione della crescita, sviluppi abnormi, in bambini esposti a PCBs
- Riduzione del periodo di lattazione
- Incremento di ipertrofia prostatica, testicolare e cancro alla mammella



ED ed Endometriosi

- **Studi epidemiologici indicano l'associazione fra aumentato bioaccumulo di PCB “diossina simili” e/o diossine ed un incremento del rischio di endometriosi** [Toxicol Sci 2002;70: 161-70]
 - Alterazioni immunitarie croniche (differenziazione linfocitaria, sistema delle citochine)
 - Interazioni con AhR nel tessuto uterino
- **Modelli sperimentali: non effetti diretti, ma interazioni complesse con lo status endocrino** [Reprod Toxicol 2004;18:793-801]

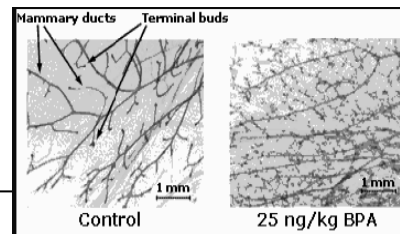
ED e pubertà precoce

- **Focolai (anche in Italia) per l'uso illegale di anabolizzanti ormonali in zootecnia (omogeneizzati)**
- **Correlazione con livelli di DDE in Belgio (contaminazione accidentale acuta)** [HumReprod 2001;16:1020 1020-6]

ED: cancro della mammella

- **In persone esposte è avvenuto un aumento di incidenza della patologia** ma gli studi epidemiologici ed in vitro sono discordanti, non potendo assegnare ad un determinato composto chimico, l'esclusiva causalità della patologia

Occorrono, pertanto, modelli animali più specifici allo studio



Patologie allergiche da esposizione lavorativa

La patogenesi dell'asma

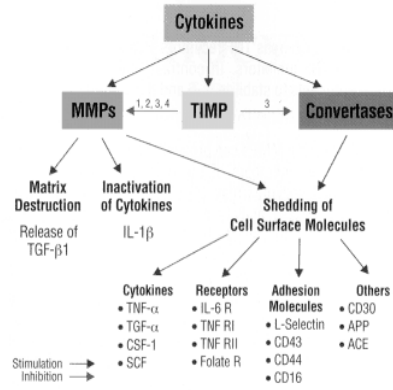
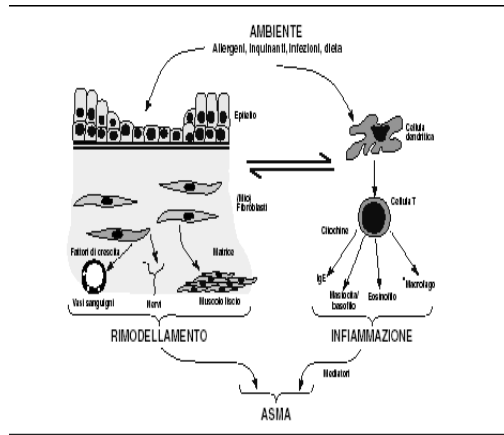
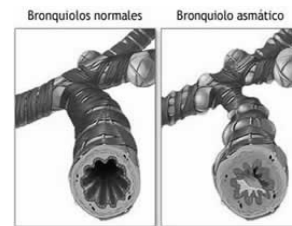


Figure 2. The MMP/Cytokine Connection

L'asma professionale

allergico non allergico



©ADAM

allergico: l'allergene inalato si unisce a due Ig contigue su mastociti e basofili con liberazione di mediatori tra cui le mmp, coinvolgimento di neutrofili, macrofagi attivati, eosinofili

non allergico: da azione diretta sulla mucosa con edema della stessa, ipersecrezione e broncospasmo

Effetti sulle vie aeree:

l'asma e la bronchite cronica



malattie infiammatorie associate con il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM) ad opera delle elastasi

CELLULE PRODUTTRICI:

granulociti neutrofili

macrofagi attivati

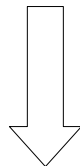
eosinofili

CONSEGUENZE: disequilibrio tra l'elastasi ed il suo inibitore (alfa-1 proteasi), con una eccessiva presenza della elastasi ed eccessiva distruzione dell'elastina (maggior componente ECM)

Le MMP più coinvolte

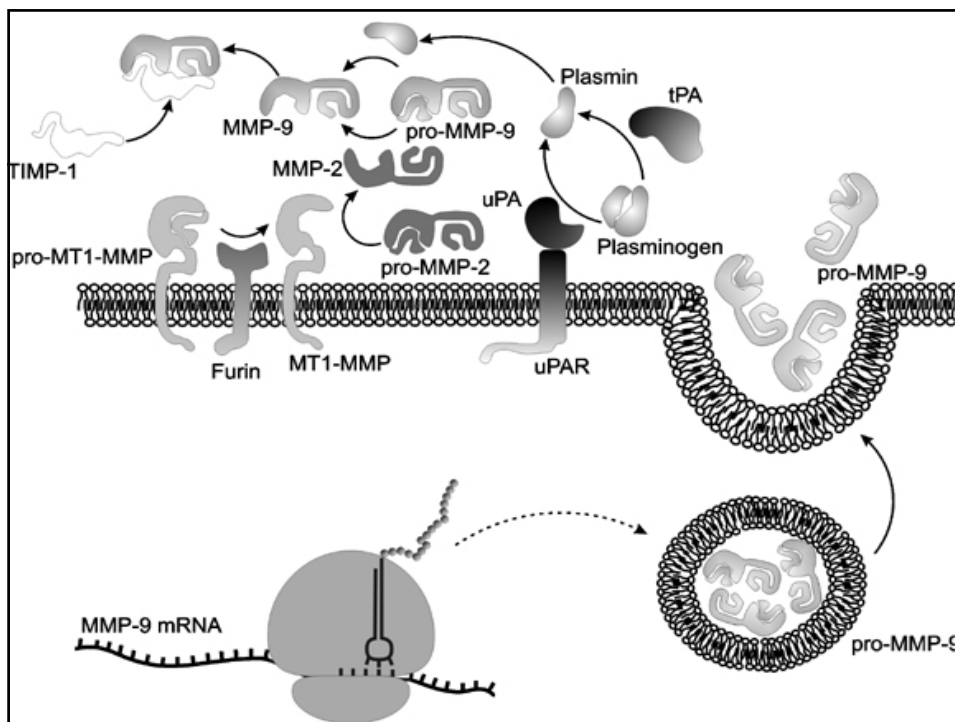
Collagenasi: Mmp 2, 9

Elastasi: Mmp 13



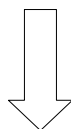
Rimodellamento della ECM





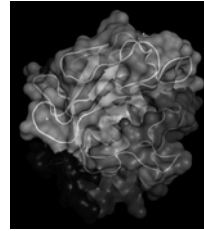
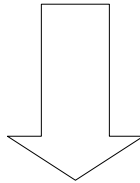
CONSEGUENZE

Diversi studi hanno dimostrato che lo squilibrio tra l'elastasi e l'inibitore alfa 1-proteasi



- Eccessiva distruzione di elastina
- Eccessiva produzione di muco
- Distruzione del tessuto connettivo polmonare e migrazione di fibroblasti (nelle flogosi croniche)

Il processo di rimodellamento alla base dell'evoluzione della fibrosi polmonare (silicosi, asbestosi) e gli eccessivi danni proteolitici tessutali, potrebbero essere evitati attuando terapie ad effetto antiproteasico (Corbel M, Belleguic C et al, 2002).



MMP coinvolte: 1, 2, 9,13 degradazione connettivale

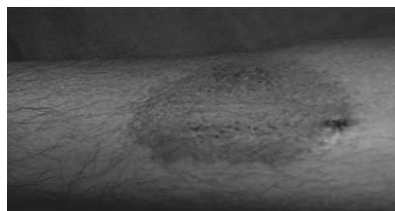
1, 8, 13 degradazione collagene fibrillari

3,10,11 digestione proteoglicani e glicoproteine

DERMATOLOGIA PROFESSIONALE

Le malattie cutanee professionali rappresentano il 20-50% di tutte le patologie da lavoro

DIC



DAC

DIC = da azione diretta sulla cute, o indiretta a mezzo di mediatori chimici dell'inflammazione

AGENTI SCATENANTI = acidi e alcali, solventi, farmaci, idrocarburi policiclici aromatici

CONSEGUENZE = da semplici eritemi a vere e proprie escare

DAC = penetrazione dell'aptene nella cute, presentazione dello stesso da parte delle cellule del Langerhans del linfonodo più vicino, dopo legame con frazioni proteiche in modo da formare l'antigene.

AGENTI SCATENANTI: agenti fisici = frizioni, sfregamenti; agenti termici = caldo, freddo; UVA, UVB = fotodermatiti; agenti biologici = batterici e virali.

CONSEGUENZE = dermatosi eritemato- vescicolare pruriginosa a carattere evolutivo (anche sedi secondarie)

Di frequente riscontro nel campo della medicina del lavoro è la dermatite allergica da contatto (DAC)

Note sostanze allergizzanti:

nell'industria metallurgica e meccanica = i sali di cromo esavalente, il nichel e il cobalto;

nell'industria del legno = le resine ed i collanti;

nell'edilizia = i sali di cobalto, la resina epossidica contenuta in guanti di cuoio e gomma;

nell'agricoltura = gli insetticidi come il piretro e l'esaclorocicloesano;

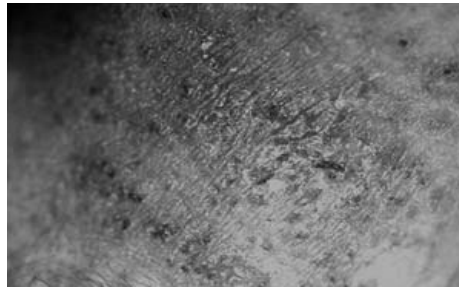
nell'industria della gomma = il lattice e gli additivi della gomma come mercaptani e carbammati ecc.

L'esposizione giornaliera a questa numerosa gamma di sostanze provoca l'insorgenza di DAC

danno epidermico

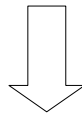


eritema fino ad una vescicolo-desquamazione cutanea



I DANNI CUTANEI DEL NICHEL

La prima esposizione al nickel, in soggetti atopici, può determinare un eritema con edema e rossore



se l'esposizione continua si può arrivare ad una vera e propria lichenificazione con danni cutanei seri

Le metalloproteasi

sono coinvolte nelle diverse fasi di espressione, deposizione e degradazione dei componenti della matrice extracellulare.

Studi *in vivo* su siero di pazienti esposti a sostanze sensibilizzanti

un aumento delle MMP-2 e MMP-9 non associato ad un eguale aumento dei loro inibitori (TIMP) nella fase iniziale di danno epidermico in risposta ad allergeni da contatto.

Studi su topi

privati del gene per l'MMP-3 (stromalisina-1) e l'MMP-9 (gelatinasi B), stimolati con dinitrofluorobenzene (DNFB)

CONSEGUENZE

una ipersensibilità da contatto

RISULTATI

la MMP-3 sembra intervenire nella fase iniziale di risposta cellulare al DNFB

la gelatinasi B (MMP-9) gioca un ruolo principale nella fase di risoluzione del danno cutaneo

La dermatite da contatto e la ricerca sperimentale

L'esposizione nei luoghi di lavoro



ad un'ampia varietà di irritanti (solventi, pesticidi e metalli)



giustifica le sempre più frequenti osservazioni di DAC

L'ipersensibilità al nichel

La più comune forma di dermatite allergica da contatto (superficie palmare delle mani)

