

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Scienze della Prevenzione

Ciclo XXIII

**Allergia cutanea a nichel, cobalto, cromati ed
espressioni geniche in gruppi professionali**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Mutti

Tutor:

Dott.ssa Francesca Larese Filon

Dottorando: Francesca Rui

Indice

Abstract		pag.1
Riassunto		pag.4
Introduzione		
Caratteristiche generali	Nichel	pag.8
	Cromo	pag.10
	Cobalto	pag.11
Sensibilizzazione e dermatite allergica da contatto		pag.11
Modalità di esposizione		pag.13
Esposizione sistemica a nichel		pag.14
Dati epidemiologici		pag.15
Legislazione e trend temporale		pag.17
Età e sesso		pag.21
Esposizione professionale	Nichel	pag.22
	Cromati	pag.24
	Cobalto	pag.26
Predisposizione genetica ed individuale nello sviluppo della dermatite allergica da contatto		pag.27
Protesi e dispositivi chirurgici		pag.30
Test diagnostici: Patch test		pag.30
Scopi della ricerca		pag.32
Soggetti e metodi		pag.33
Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati e professione (I)		pag.35

Cosensibilizzazioni a nichel, cobalto e cromati e professioni (II)	pag.45
Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati in un gruppo di soggetti sottoposti a patch test nel Nord Est Italiano (1996-2010) (III)	pag.53
Lavoratrici addette a “lavori umidi” e dermatite da contatto: risultati dei patch test e sensibilizzazione nel Nord-Est dell’Italia (IV)	pag.67
Sensibilizzazioni e dermatiti da contatto nei lavoratori della sanità: dati di prevalenza nel Nord-Est Italia (V)	pag.75
Variazioni di espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico in esposizione professionale a nichel (VI)	pag.82
Conclusioni complessive degli studi effettuati	pag.87
Bibliografia	pag.90

Nickel, cobalt and chromate allergy and gene expression changes in occupational groups

Abstract

Background: the sensitization and the contact dermatitis caused by nickel, cobalt and chromate are frequent in the general population and in some occupational groups. Their prevalence is influenced by age, gender, geographical and historical factors. The patch test is the method of choice in the diagnosis of contact sensitization.

Objectives: (i) to estimate the prevalence of nickel, cobalt and chromate sensitization (isolated and concurrent) in a population of consecutive patients; (ii) to investigate the possible association with individual and occupational risk factors; (iii) to study the temporal trend of nickel, cobalt and chromate cutaneous allergy between 1996 and 2010 in North-Eastern Italy and (iv) to analyze the associations between “wet workers” and health care workers and patch test sensitization. Furthermore, (v) we investigated whether the expression levels of six genes were related to nickel exposure and/or nickel sensitization, and whether they could predict allergic manifestations.

Patients/methods: 19666 patients (67.3% women and 32.7% men) with suspected allergic dermatitis underwent patch tests with the European standard series between 1996 and 2010. The subjects included in the studies varied from 9971 to 19088. The associations between patch test results and occupations were studied by multivariate logistic regression analysis.

The mRNA expression level of six genes involved in cell growth (PIM1 and ETS2), metabolism/synthesis (HSD11B1 and PRDX4), apoptosis (CASP8) and signal transduction (CISH) was investigated by means of quantitative real-time RT-PCR in a cohort of 110 subjects (51 healthy controls, 23 nickel exposed workers and 36 patients allergic to nickel).

Results: 25.4% of the overall patients (32.5% among women and 10.8% among men) reacted positively to nickel, 9.9% to cobalt (10.8% among women and 7.9%

among men) and 8.1% to chromate (7.5% among women and 9.2% among men). The prevalence of nickel sensitization in young women (≤ 26 years) decreased from 38.3% (1996-1998) to 31.9% (2002-2004), to 28.3% (2005-2007) and to 29.0% (2008-2010), whereas an increase was observed in 36–45 and 46-58 years old women. The overall prevalence of chromate allergy has decreased from 10.2% (1996-1998) to 4.6% (2008-2010) among women and from 11.3% (1996-1998) to 5.9 (2008-2010) among men.

In women, the prevalence of nickel sensitization was positively associated with metal and mechanical work (OR 1.54; 95% CI 1.16-2.05). Chromate sensitization was more prevalent in building trade workers for both women (OR 1.58; 95% CI 1.00-2.49) and men (OR 2.24; 95% CI 1.55-3.22). Cobalt sensitization was associated with textile and leather work in women (OR 1.52; 95% CI 1.09-2.12) and with cleaning work in men (OR 1.86; 95% CI 1.18-2.93). Building and related trades workers showed positive reactions to chromate-nickel (OR 1.99; 95% CI 1.05-3.76) and chromate-cobalt (OR 2.61; 95% CI 1.46-4.67). Cleaning workers exhibited a high prevalence of nickel, chromate, nickel-chromate and nickel-cobalt-chromate co-sensitization (ORs 1.29, 1.66, 2.11 and 1.79, respectively). Chromate and nickel sensitization were significantly higher in “wet workers” (cleaners and bartenders). We demonstrated a significant association between healthcare working and hand/forearm dermatitis, but our results did not confirmed a particular relevance for nickel positivity in HCWs (Health Care Workers).

Moreover, the investigation on expression levels of six genes in 110 subjects (healthy controls, nickel exposed workers and nickel allergic patients), showed that the expression levels of the analysed genes did not differ between allergic patients and healthy controls, while higher expression levels of ETS2 and CASP8 were detected in the nickel exposed workers.

Discussion: our studies demonstrated a decreasing prevalence of nickel allergy among youngest women that could be explained by a delayed first effect of the EU nickel regulation in Italy, as reported by others Authors in Countries where the nickel regulation exists since more time. Conversely, in recent years, patch tests positive to nickel were more frequent among women aged 36-58 years (possibly because sensitized before Nickel Directive application). The chromate decreasing trend (between 1996 and 2010), is possibly due to addition of ferrous sulphate to cement

(EU Directive 2003/53/EC) (causing a reduced level of hexavalent chromium to trivalent state which has low degree of skin penetration) and to improved work hygiene conditions. Chromate salt in cement is an important allergen causing occupational allergic contact dermatitis among construction workers. As expected and in accord with previous findings, our data showed that chromate sensitization (isolated or in association with nickel and cobalt) was associated with building trade work in both genders. An increased risk for nickel contact allergy has been showed in metal/mechanical workers, according to previous studies that have found that nickel released from metal objects is sufficient to induce sensitization and to cause an occupational allergic dermatitis. Nickel and chromate allergy were significantly higher in wet workers (cleaners and bartenders), who have an increased risk to develop occupational contact dermatitis probably due to water and irritants exposure and to an impaired skin protective barrier causing a higher permeation of metals (present in objects commonly used in work places or in detergents). Nickel, cobalt and chromate co-sensitizations could be related to occupational exposure and is associated to severe and chronic form of dermatitis. For this reason it is important to minimize the development of multiple sensitizations especially in the workplace. In the gene expression study, the changes in ETS2 and CASP8 expression were likely to be related to nickel exposure rather than to allergy, and may be interpreted as a sign of immunological reaction to the metal. This finding may be explained as a sort of “protection” effect preventing or inhibiting nickel sensitization.

Conclusion: our studies showed interesting association between some occupations and nickel, chromate and cobalt allergy and demonstrated a temporal fluctuation with a decreasing trend of nickel (only among youngest women) and chromate allergy, probably related to the introduction in Italy of the EU nickel and chromate regulations.

Genes expression study revealed an increase in ETS2 and CASP8 in nickel exposed workers but not in allergic vs non allergic subjects.

Key words: dermatitis, nickel, cobalt, chromate, occupation, patch test, CASP8, ETS2

Allergia cutanea a nichel, cobalto, cromati ed espressioni geniche in gruppi professionali

Riassunto

Premesse: la sensibilizzazione e la dermatite allergica da contatto da nichel, cobalto e cromati sono frequenti nella popolazione generale e in alcune categorie professionali. La loro prevalenza è influenzata dall'età, dal genere e da fattori geografici e storici. Il patch test è la metodica di scelta per la diagnosi della sensibilizzazione da contatto.

Scopi: (i) valutare la prevalenza della sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto (sia come sensibilizzazioni isolate che coesistenti) in un gruppo di pazienti consecutivi; (ii) valutare le possibili associazioni con fattori di rischio individuali e professionali; (iii) analizzare l'andamento temporale dell'allergia cutanea a nichel, cromati e cobalto nel periodo 1996-2010 nel Nord Est d'Italia e (iv) studiare le eventuali associazioni tra l'attività lavorativa di "wet workers" e di sanitari e le sensibilizzazioni al patch test. Inoltre, (v) abbiamo verificato se il profilo di espressione di sei geni fosse in relazione all'esposizione e/o alla sensibilizzazione a nichel e se fosse in grado di predire le manifestazioni allergiche da nichel.

Pazienti/metodi: 19666 pazienti (67.3% donne e 32.7% uomini) con sospetta dermatite allergica da contatto si sono sottoposti a patch test con la serie standard Europea, tra il 1996 e il 2010. Il numero di soggetti inclusi nei vari studi variava da 9971 a 19088. Le associazioni tra i risultati dei patch test e le professioni sono state indagate tramite regressione logistica multivariata.

Inoltre sono stati studiati i livelli di espressione di mRNA di sei geni coinvolti nella crescita cellulare (Pim-1 e ETS2), metabolismo/sintesi (HSD11B1 e PRDX4), apoptosi (CASP8) e comunicazione cellulare (CISH), utilizzando la tecnica *real-time* RT-PCR quantitativa in un gruppo di 110 soggetti (51 controlli, 23 professionalmente esposti a nichel e 36 pazienti allergici a nichel).

Risultati: il 25.4% del totale dei pazienti inclusi nello studio (32.5% delle donne e il 10.8% degli uomini) era sensibilizzato a nichel, il 9.9% al cobalto (10.8% delle donne e 7.9% degli uomini) e l'8.1% ai cromati (7.5% delle donne e 9.2% degli uomini). La prevalenza di sensibilizzazione a nichel nel gruppo delle giovani donne (≤ 26 anni) è diminuito dal 38.3% (1996-1998) al 31.9% (2002-2004), al 28.3% (2005-2007) e al 29.0% (2008-2010), mentre, si è osservato un incremento nelle donne con età compresa tra i 36 e i 45 anni e tra i 46 e i 58 anni. La prevalenza complessiva dell'allergia a cromati è calata dal 10.2% (1996-1998) al 4.6 (2008-2010) nelle donne e dall'11.3% (1996-1998) al 5.9 (2008-2010) negli uomini.

Nelle donne, la prevalenza di sensibilizzazioni al nichel era associata positivamente al lavoro nell'ambito della meccanica e metalmeccanica (OR 1.54; 95% CI 1.16-2.05). La sensibilizzazione a cromati era più frequente tra i lavoratori dell'edilizia sia nelle donne (OR 1.58; 95% CI 1.00-2.49) che negli uomini (OR 2.24; 95% CI 1.55-3.22). La sensibilizzazione a cobalto era associata all'attività nell'ambito delle lavorazioni tessili e del cuoio nelle donne (OR 1.52; 95% CI 1.09-2.12) e con l'attività di pulizia negli uomini (OR 1.86; 95% CI 1.18-2.93). L'attività in edilizia e nell'industria delle costruzioni ha dimostrato delle reazioni positive a cromati-nichel (OR 1.99; 95% CI 1.05-3.76) e a cromato-cobalto (OR 2.61; 95% CI 1.46-4.67). Gli addetti alle pulizie avevano un'elevata prevalenza di co-sensibilizzazioni a nichel, cromati, nichel-cromati e nichel-cobalto-cromati (ORs 1.29, 1.66, 2.11 e 1.79, rispettivamente). La sensibilizzazione a cromati e nichel erano significativamente più elevate nei "wet workers" (addetti alle pulizie e baristi). Abbiamo poi dimostrato una significativa associazione tra il lavoro in sanità e la dermatite localizzata a mani/avambracci, ma i nostri risultati non hanno confermato una particolare rilevanza della sensibilizzazione a nichel nei sanitari.

Inoltre, lo studio sui livelli di espressione di sei geni in 110 soggetti (controlli, lavoratori professionalmente esposti a nichel e pazienti allergici a nichel), ha dimostrato che i livelli di espressione dei geni analizzati non differiscono significativamente tra i pazienti allergici e i controlli, mentre sono stati riscontrati livelli di espressione più elevati di ETS2 e di CASP8 nei professionalmente esposti a nichel.

Discussione: i nostri studi hanno dimostrato una diminuita prevalenza di sensibilizzazione a nichel nel gruppo delle donne di più giovane età; tale dato potrebbe rappresentare l'effetto (il primo osservato in Italia, anche se in ritardo rispetto ad altri Paesi europei), del recepimento delle norme di regolamentazione del nichel nel nostro Paese. Un andamento in calo della prevalenza di tale allergia cutanea è stato infatti riportato da altri autori in Paesi dove tali disposizioni sono applicate da più tempo. Al contrario, negli ultimi anni, si è osservato un numero maggiore di patch test positivi al nichel nel gruppo delle donne con età compresa tra i 36 e i 58 anni (e che forse si sono sensibilizzate in epoca precedente all'applicazione della Direttiva Nichel). Il *trend* in discesa dell'allergia a cromati (osservato nel periodo 1996-2010), potrebbe invece essere dovuto all'aggiunta di solfato ferroso al cemento (EU Directive 2003/53/EC), che causa una riduzione del cromo esavalente a cromo trivalente (dotato di capacità di penetrazione cutanea molto minore) e alle migliorate condizioni lavorative. I cromati nel cemento costituiscono un importante agente in grado di determinare dermatiti allergiche da contatto di tipo professionale tra i lavoratori dell'industria delle costruzioni. Come atteso e in accordo con studi precedenti, i nostri dati hanno dimostrato che la sensibilizzazione a cromati (sia isolate che in associazione al nichel e al cobalto), era associata con l'attività lavorativa nell'edilizia in entrambi i generi. È stato poi trovato un aumentato rischio di allergia al nichel tra i lavoratori della meccanica e metalmeccanica, in accordo con studi precedenti secondo i quali il nichel rilasciato dagli oggetti metallici sarebbe sufficiente a indurre la sensibilizzazione e ad elicitare una dermatite allergica da contatto professionale. Inoltre, l'allergia a nichel e cromati erano significativamente più frequenti tra i "wet workers" (addetti alle pulizie e baristi). Tali lavoratori hanno un aumentato rischio di sviluppare una dermatite professionale da contatto, probabilmente a causa dell'esposizione ad acqua e ad irritanti e ad una barriera cutanea danneggiata che potrebbe determinare una aumentata permeazione di metalli (presenti in oggetti usati comunemente nell'ambito lavorativo o nei detersivi). La co-sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto è associata a forme più severe e croniche di dermatite e potrebbe essere correlata ad alcune esposizioni professionali. Per tale ragione risulta particolarmente importante minimizzare il rischio di sviluppare sensibilizzazioni multiple, soprattutto in ambito lavorativo.

Nello studio sulle espressioni geniche, le variazioni di espressione di ETS2 e CASP8 sembravano essere correlate all'esposizione a nichel piuttosto che all'allergia e potrebbero essere interpretate come un segno di reazione immunologica al metallo. Tali riscontri possono essere spiegati come una sorta di effetto di "protezione" in grado di prevenire o inibire la sensibilizzazione al nichel.

Conclusioni: le nostre indagini hanno dimostrato interessanti associazioni tra alcune professioni e l'allergia a nichel, cromati e cobalto. Sono state inoltre evidenziate fluttuazioni temporali con un trend in diminuzione sia per l'allergia al nichel (solo nel gruppo delle donne più giovani) che ai cromati, probabile effetto dell'introduzione in Italia delle norme Europee che ne regolamentano l'utilizzo.

Lo studio sulle espressioni geniche ha evidenziato un aumento di ETS2 e CASP8 nei soggetti professionalmente esposti a nichel, ma non negli allergici vs non allergici.

Introduzione

La sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati è tra le cause più comuni di dermatite allergica da contatto, interessa ampie categorie di persone e risente di fattori non solo lavorativi, ma anche sociali, culturali e legislativi. Il ruolo dell'esposizione professionale è noto per la sensibilizzazione a cromati e a cobalto ed è causa frequente e storica di dermatite allergica in alcune categorie lavorative (es. edilizia, concia del cuoio ecc.), mentre il ruolo del nichel nell'induzione della dermatite allergica professionale è stato ampiamente dibattuto e solo recentemente sono emersi elementi probanti circa la sua importanza anche in alcuni ambiti occupazionali. In tale contesto è emersa la necessità di conoscere meglio gli elementi che caratterizzano i meccanismi di sensibilizzazione e di diffusione di tali allergie cutanee sia in ambito professionale che extraprofessionale.

Si è affrontato lo studio dei tre metalli, limitatamente alla loro capacità di agire come apteni e di causare allergie cutanee, tralasciando, in questa sede, tutti i restanti effetti clinici e tossicologici.

Caratteristiche generali

Nichel

Il nichel è stato isolato per la prima volta nel 1751 ed è uno degli elementi più diffusi sulla terra. Si tratta di un metallo bianco-argenteo, malleabile, altamente resistente alla corrosione da parte degli agenti atmosferici (Thyssen 2007a). Presenta elevata duttilità, buona conducibilità termica, resistenza e durezza moderate e debole conducibilità elettrica. Il Nichel è un metallo di transizione con numero atomico 28. Ni (0) in nichel metallico e sue leghe e il Ni (II) in sali di nichel e composti inorganici stabili sono le forme prevalenti di stato di ossidazione (Lidén 2000). Il suo utilizzo è aumentato considerevolmente a partire dal 1940, viene spesso utilizzato in un'ampia gamma di leghe metalliche, tra le quali l'acciaio inossidabile (ferro/nichel/cromo), in composti chimici e come rivestimento (Lidén 2000). È diffusamente utilizzato in diversi ambiti industriali, nell'edilizia, nell'industria dell'auto, in navalmeccanica e in ambito domestico (Lidén 2006). In natura si trova

spesso associato al cobalto, e ciò giustifica la frequente sensibilizzazione concomitante nichel-cobalto (Lidén 2006).

Numerosissimi oggetti, tra i quali utensili, chiavi, bulloni, giocattoli, montature di occhiali, monete, orecchini, collane, ganci, bracciali, bottoni, attrezzature domestiche ecc., sono spesso nichelati. Tali oggetti possiedono spesso un rivestimento di cromo, argento o oro che, se presente con uno spessore adeguato, è in grado di ridurre, ma non eliminare totalmente, la formazione di ioni di nichel quando entrano in contatto con il sudore (Flint 1998). Si libera anche da tegami di acciaio inossidabile in acqua bollita a Ph acido, anche se tale rilascio è di entità molto contenuta. È di frequente riscontro, come impurità, anche in prodotti di uso domestico, sia liquidi che sotto forma di polveri, solitamente a concentrazioni tra 1 e 5 ppm (Basketter 2003).

Il primo caso di dermatite da contatto causata dall'esposizione a nichel fu descritto alla fine del 1880 da Blascho come "eczema da galvanizzazione" (Blascho 1889). Ma fu solo nel 1925 che fu identificato il nichel come fattore etiologico nella genesi della dermatite nell'industria galvanica. Nel 1931 fu osservato il primo caso di dermatite da nichel tra gli utilizzatori di oggetti nichelati indossati a diretto contatto con la cute. Durante gli anni successivi, si accumularono casi soprattutto tra soggetti di sesso femminile; negli anni 1930-60 i più diffusi oggetti sensibilizzanti furono giarrettiere con parti di nichel. Negli anni '70 la dermatite da nichel era frequentemente causata da bottoni metallici e cerniere di blue jeans e negli anni '80 da bigiotteria (Thyssen et al 2007b). Come risultato di questa crescente sensibilizzazione, la frequenza di patch test positivo a nichel andò aumentando nella maggior parte dei Paesi; nel periodo 1962-1997, in Svezia, si osservò un aumento di patch test positivi a nichel dal 7% al 29% (Thyssen et al. 2007b). In letteratura sono stati riportati alcuni casi di dermatite allergica da contatto da nichel, contenuto in cosmetici quali matite per occhi, mascara e ombretti (Zemab et al 1992; Kalberg et al 1991; Goh et al 1989; Travassos et al 2011). Recentemente anche cuffie auricolari e cellulari sono state individuate come possibili nuove fonti di contatto con nichel (Livideanu et al 2007). Attualmente circa il 20% dei telefoni cellulari presenti nel mercato danese rilasciano concentrazioni rilevanti di nichel (Thyssen et al 2008b).

Il potere sensibilizzante del nichel è legato sia al metallo come tale sia ai suoi sali idrosolubili, quali il nichel cloruro (NiCl_2) ed il nichel solfato (NiSO_4). Anche alcuni ossidi di nichel (NiO_3) e il nichel idrossido (NiOH_2) sono in grado di elicitare un

dermatite da contatto. I meccanismi molecolari di tale sensibilizzazione risiedono nella capacità del nichel di formare complessi stabili con molecole organiche, prime fra tutte le proteine solubili cutanee (Angelini e Vena 1999).

Cromo

Il cromo è un metallo duro grigio, dotato di estrema lucentezza. Viene ampiamente utilizzato non solo in leghe metalliche e per placcature, ma anche nella concia delle pelli, vernici, anticorrosivi, ceramiche e chimica (Thyssen 2007a). È stato isolato nel 1797 in Francia da L. N. Vauquelin. A partire dal 1820 il bicromato di potassio è stato ampiamente utilizzato come mordenzante tessile e dalla metà del diciannovesimo secolo è stata introdotta la concitura del cuoio con acido cromico. Dai primi anni del '900 si diffonde la sua importanza come lega con altri metalli (Adams 1983). Responsabili dell'allergia da contatto sono i sali di cromo piuttosto che la forma ionica (Angelini e Vena 1999).

Nell'ambito industriale viene utilizzato soprattutto nell'industria metallurgica per la produzione di acciai inossidabili (addizionato per conferire durezza, resistenza alle alte temperature e alla corrosione), in applicazioni chimiche, per la concia della pelle, ma anche per la preservazione industriale del legname, in vernici, inchiostri, tessuti, come pigmento per la plastica ed anche nei refrattari (Burrows 2000). Composti del cromo sono utilizzati come reagenti analitici, come agenti anticorrosivi, nelle batterie, come catalizzatori, nell'industria della ceramica (Adams 1983). Storicamente però la causa più importante e più frequente di dermatite allergica da cromo è costituita dal contatto cutaneo professionale con il cemento e ancor oggi costituisce la più frequente causa di dermatite allergica nei lavoratori dell'edilizia. Sono stati segnalati anche casi di dermatite da contatto legate al cromo contenuto in telefoni cellulari (Tan e Nixon 2011).

La forma bivalente è instabile e non ha applicazioni industriali. La forma trivalente, che è quella prevalente nell'ambito industriale, è meno irritante dei composti esavalenti e solo raramente induce sensibilizzazione da contatto. I composti esavalenti sono invece corrosivi e lesivi per la cute e sono la causa più frequente di allergia cutanea a composti del cromo (Adams 1983).

Cobalto

Il cobalto fu scoperto nel sedicesimo secolo dai minatori della Sassonia e per molti anni, scartato come impurità, finché durante la seconda guerra mondiale venne utilizzato come pigmento (blu) nell'industria del vetro e della ceramica. Il cobalto è una parte essenziale delle molecole di vitamina B12 (Adams 1983).

Il cobalto metallico reagisce lentamente con il sudore e con soluzione salina neutrale per dar luogo a ioni divalenti che sono potenti allergeni cutanei; lo ione trivalente è instabile in soluzione ed è difficilmente in grado di causare allergia. Composti del cobalto sono stati largamente utilizzati in vernici, inchiostri, come adesivi nell'incollaggio della gomma, come catalizzatori e in pigmenti. Polvere metallica ultrafine di cobalto viene usata come legante nella produzione di utensili in metallo duro o in mole e seghe diamantate. Le leghe di cobalto con più del 10% di cromo sono resistenti alla corrosione e, con l'ulteriore addizione di molibdeno, trovano applicazione come impianti chirurgici e protesi dentali (Adams 1983; Flint 1998) e, probabilmente, l'aumentato uso di cobalto presente in leghe odontoiatriche potrebbe costituire una sorgente di sensibilizzazione (Thyssen 2011). Il cobalto si ritrova nel cemento sotto forma di ossidi insolubili, ma si complessa con gli aminoacidi della cute eczematosa e può formare degli apteni. Nell'eczema da cemento, la sensibilizzazione potrebbe quindi essere secondaria alla dermatite allergica da contatto da cromo. Anche il nichel è un contaminante del cemento in forma di NiO insolubile che, al contrario degli ossidi di cobalto, non è allergenico (Avnstorp 2000). L'alta prevalenza di sensibilizzazione a cobalto soprattutto nel sesso femminile è stata tradizionalmente spiegata dalla sua presenza in prodotti di consumo, spesso come impurità, in leghe di nichel e in gioielleria (Nielsen e Menné 1992).

In vero l'allergia isolata a cobalto è rara, mentre molto più frequente è la co-sensibilizzazione nichel-cobalto (il nichel spesso è presente nelle leghe di cobalto) che generalmente è dovuta ad una co-esposizione piuttosto che ad una co-reattività (Wahlberg e Lidén 2000) e talora si associa a forme più gravi di dermatite (Ruff e Belsito 2006).

Sensibilizzazione e dermatite allergica da contatto

L'allergia a nichel, cobalto e cromati si può sviluppare dopo ripetuti o prolungati contatti cutanei con oggetti metallici. Prima che gli ioni metallici siano in

grado di causare una risposta immunitaria a livello cutaneo è necessario che penetrino lo strato corneo, che costituisce fisiologicamente un'efficace barriera, e formino dei composti coniugati stabili con le proteine (Thyssen e Menné 2010a). Numerosi fattori sono quindi in grado di influenzare tale passaggio (es. dose, dimensioni, Ph, sito anatomico, età della cute, ecc) (Thyssen e Menné 2010a) e la permeazione degli ioni nichel e cobalto sembra essere strettamente correlata alla capacità di ossidazione del sudore. Il nichel per lo più si accumula nello strato corneo e solo una piccola quantità si trova negli strati più profondi dell'epidermide. Il cromo esavalente invece penetra con facilità ed in profondità lo strato dermico dove viene trasformato in cromo trivalente e solo successivamente si lega alle proteine (Burrows 2000). Il Cr (III) trivalente invece, si lega con facilità alle proteine superficiali e penetra con difficoltà la cute (Thyssen et al 2007b).

La capacità di un oggetto o di un composto di rilasciare ioni metallici in grado di penetrare la barriera cutanea, sarà quindi determinante per lo sviluppo della sensibilizzazione e/o dell'elicitazione. Importanti pre-requisiti in grado di influenzare la capacità di sensibilizzazione/elicitazione saranno quindi: una sufficiente durata del contatto, la natura del contatto cutaneo (durata, temperatura, Ph della cute) e lo stato della barriera epiteliale (es. cute infiammata), oltre ad altre eventuali condizioni in grado di aumentare il rilascio degli ioni metallici (Flint 1998).

La dermatite allergica da contatto è classificabile come una risposta di ipersensibilità ritardata di IV tipo secondo Gell e Coombs. La reazione si compone di due fasi differenti: una fase afferente o di induzione, di tipo clinicamente silente, in cui si instaura la sensibilizzazione, ed una efferente, di scatenamento della risposta infiammatoria. La fase efferente solitamente richiede 1-2 giorni per svilupparsi, ma può avvenire anche in 2 ore. Si ha quindi l'attivazione di cellule T antigene specifiche al sito del contatto cutaneo con l'allergene e la reazione si risolve in giorni o settimane. La fase di induzione si definisce sensibilizzazione da contatto o allergia da contatto mentre la fase efferente come dermatite allergica da contatto (Angelini e Vena 1999).

La sede di comparsa della dermatite dipende ovviamente dal sito di contatto con gli oggetti metallici e può interessare qualsiasi distretto corporeo, anche se tipicamente quando è causata da contatti di origine professionale si estende ad una o ad entrambe le mani, con eventuale associazione ad altri siti cutanei (Andersen 2003; Skoet et al 2004).

La fase acuta della dermatite è caratterizzata da eritema, edema, papule, vescicole, mentre la fase cronica da cute secca e fissurata (Angelini e Vena 1999). La prognosi a lungo termine della dermatite allergica da contatto professionale alle mani da metalli è generalmente “povera”. Shah et al (1996) in un lavoro sulle dermatiti di origine occupazionale, hanno evidenziato che il 78% dei metalmeccanici con dermatite allergica da contatto da nichel, cobalto e cromo, erano ancora sintomatici dopo 1-5 anni dalla diagnosi (Shah et al 1996). In particolare la dermatite allergica da contatto da cromo è solitamente eczematosa, spesso persistente e le recidive sono estese, severe e difficili da trattare (Adams 1983).

Modalità di esposizione

Numerosi fattori sono in grado di influenzare le fasi di sensibilizzazione e di elicitazione della dermatite allergica da contatto. L'allergia è favorita da caldo, umidità, sudorazione, frizione ed occlusione ed è influenzata da tutti gli eventuali fattori che siano in grado di aumentare la capacità di penetrazione dell'allergene e di alterare l'efficacia della barriera cutanea (Agner et al 2002). L'eventuale presenza di una dermatite irritativa che, causando variazioni dell'assetto epidermico per la presenza di infiltrato infiammatorio e rilascio di citochine (Smith et al 2002), può costituire un importante cofattore in grado di ledere la barriera epidermica, incrementare l'assorbimento degli allergeni e promuovere il processo di sensibilizzazione allergica da contatto. Secondo Smith et al (2002) fenomeni di irritazione cutanea avrebbero un potenziale impatto sia sulla fase di sensibilizzazione sia su quella di elicitazione della dermatite allergica da contatto e sarebbero importanti nella determinazione della soglia di sensibilizzazione (Smith et al 2002).

Negli ultimi anni numerosi lavori si sono concentrati sull'importanza di una proteina, la filaggrina (FLG), che riveste una cruciale importanza nel mantenimento della funzione di barriera della cute. Vi sono evidenze scientifiche che mutazioni che determinino una mancata espressione di tale proteina, sono associate ad alterazioni della funzionalità della barriera cutanea e sono associate a patologie cutanee come l'istiocitosi volgare e l'eczema atopico. Secondo alcuni studi un deficit di espressione del gene della FLG (*null mutation in the filaggrin gene*) (con conseguente deficit della barriera cutanea), potrebbe rappresentare un fattore predisponente per l'insorgenza

della dermatite allergica da contatto permettendo un'incrementata penetrazione degli apteni (Novak et al 2008; Hanifin 2008).

La possibilità di indurre o elicitare un'allergia da contatto con oggetti metallici o con leghe metalliche dipende dalla modalità con cui questi interagiscono con il sudore umano e dalla loro capacità di sviluppare una concentrazione di ioni metallici, per unità di area di cute esposta, sufficiente a provocare la risposta allergica. Sono quindi le particolari modalità di contatto, ad essere decisive nel distinguere tra un utilizzo sicuro o non sicuro di un oggetto metallico o di una lega (Flint 1998). Il nichel, il cobalto ed il cromo vengono spesso utilizzati in un'ampia gamma di leghe metalliche, tra le quali l'acciaio inossidabile (ferro/nichel/cromo), la cui resistenza alla corrosione varia ampiamente in dipendenza dalla loro composizione (Lidén 2000). Non c'è nesso tra il contenuto in metallo della lega e la capacità di causare una risposta allergica, ma c'è una stretta relazione tra l'entità di formazione di ioni del metallo allergizzante nel sudore e l'elicitazione dell'allergia da contatto. Le leghe vengono quindi classificate come più o meno sensibilizzanti, sulla base della capacità di formare ioni allergenici quando siano esposti ad una soluzione di sudore artificiale. Il nichel metallico, ad esempio, reagisce lentamente con il sudore per formare ioni di nichel divalenti che sono in grado di causare l'allergia (Flint 1998).

L'elevata prevalenza di allergia al nichel nella popolazione generale, in particolare nel sesso femminile, sembra dipendere soprattutto dalle modalità con cui avviene il contatto con gli oggetti metallici, piuttosto che dal suo "moderato" potere sensibilizzante (Magnusson e Kligman 1969). Vari studi indicano che una percentuale significativa delle sensibilizzazioni a nichel (nel sesso femminile) si instauri durante la prima e seconda decade di età e sia dovuto alla pratica comune delle ragazze di praticare il foro ai lobi auricolari. Si ipotizza che il foro del lobo "riepitelizzato" abbia caratteristiche immunologiche diverse rispetto alla cute integra e sia colonizzato da batteri che possono aumentare, nel tempo, la liberazione di ioni nichel e che pertanto sia notevolmente più vulnerabile alla sensibilizzazione da parte degli ioni liberati dagli oggetti di bigiotteria (Angelini e Vena 1999).

Esposizione sistemica a nichel

È stata stimata un'introduzione media di nichel con la dieta media tra 0.3 e 0.76 mg/die (Christensen e Möller 1975) derivante soprattutto da quello contenuto in alcuni vegetali: nocciole, mandorle, legumi, cacao, cioccolato, arachidi, asparagi,

spinaci, mais, tè, funghi ecc. Jensen e collaboratori (Jensen et al 2006) hanno revisionato una serie di lavori che studiavano la possibilità di elicitare sperimentalmente una dermatite da contatto sistemica, in soggetti sensibilizzati al nichel, tramite l'introduzione orale del metallo, concludendo che l'ingestione di nichel potrebbe essere in grado di dare manifestazioni dermatitiche sistemiche con una relazione dose dipendente. Il contenuto di nichel nel cibo e nell'acqua potabile però, normalmente, sarebbe in grado di determinare manifestazioni sistemiche solo in una minoranza di soggetti sensibilizzati al metallo: solo l'1% degli individui manifesterebbe una dermatite da contatto sistemica per esposizioni giornaliere, dai cibi e dall'acqua ingerita, intorno a 0,22-0,35 mg di nichel (Jensen et al. 2006).

Santucci e coll. (Santucci et al. 1994) hanno somministrato ad alcuni soggetti sensibilizzati (8), dosi giornaliere, gradualmente crescenti, di nichel solfato in acqua, valutando nel tempo il decorso della dermatite e i livelli sierici e urinari del metallo (l'esposizione andò da 91 a 178 giorni e l'apporto totale di nichel variò tra 113 e 278 mg di Ni⁺⁺). L'esposizione a nichel fu ben tollerata da tutti i soggetti e non si verificarono casi di peggioramento delle manifestazioni cutanee.

Alcuni autori hanno poi ipotizzato che la sensibilizzazione a nichel possa essere in qualche modo "prevenuta" da una introduzione orale di nichel in epoca precedente all'esecuzione del foro auricolare; in alcuni lavori infatti si osserva che le ragazze che avevano utilizzato in età infantile dei dispositivi ortodontici (che rilasciavano ioni nichel) presentavano una più bassa incidenza di allergia al nichel (Van Hoogstraten et al 1991; Kerouso et al 1996). Inoltre, alcuni studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione orale di NiCl₂ a topi non sensibilizzati, è in grado di indurre uno stato di tolleranza legata ad una persistente attività di soppressione immunologica esercitata da linfociti T suppressor specifici (in numero insolitamente elevato) (Artik et al 2001). L'induzione ed il mantenimento di uno stato di tolleranza a nichel sono probabilmente associati a più di un meccanismo di immunoregolazione. Tali meccanismi, però, non sono ancora del tutto chiariti (White et al 2007).

Dati epidemiologici

Le indagini di prevalenza delle allergie da contatto sono influenzate da numerosi fattori e spesso variano temporalmente in relazione ai cambiamenti sociali, politici e culturali (Thyssen et al. 2007b). Dal momento in cui ha avuto inizio

l'epidemic diffusion dell'allergia a nichel (dovuta all'incrementato utilizzo di tale metallo), le indagini epidemiologiche hanno cominciato a riportare dati progressivamente crescenti di sensibilizzazione a nichel. La sensibilizzazione a cobalto ha seguito parallelamente l'andamento del nichel, anche se, tradizionalmente i centri dove afferivano un maggior numero di casi di origine professionale, presentavano prevalenze più elevate rispetto agli altri (Thyssen 2011). Kiec-Swierczynska riporta un incremento di prevalenza dell'allergia a nichel dal 7.1% al 43.7% nelle donne e dal 4.3% al 8.5% negli uomini dal 1977-80 al 1985-88 (Kiec-Swierczynska 1990). Vilaplana riporta che la prevalenza dell'allergia al cobalto aumenta dal 4.5% (nel 1977) al 10.0% (nel 1982) al 16% (1985) (Vilaplana et al 1987). In Svezia si osservò un aumento di patch test positivi a nichel dal 7% al 29% nel periodo 1962-1997 (Thyssen et al. 2007b). Sulla base di una revisione di lavori su patch test eseguiti su popolazione generale nel periodo 1966-2007 da Thyssen et al (2007b), si evince che la prevalenza mediana di allergia a nichel si attesta intorno all'8.6% (range 0.7-27.8%) e che il nichel costituisce un'importante causa di dermatite allergica da contatto sia per il sesso femminile che per quello maschile; Thyssen et al evidenziano, durante il periodo considerato, un significativo aumento ($p < 0.003$) della percentuale di sensibilizzazioni a nichel rispetto alle altre allergie da contatto, (Thyssen 2007b). È infatti soprattutto durante la seconda metà del XX secolo che si assiste ad un sensibile aumento della prevalenza di allergia a nichel tra i pazienti dell'Europa orientale ed occidentale (Thyssen 2011). Da una revisione di 10511 patch test eseguiti in 9 Stati Europei nel periodo 2002-2003, emerge che il nichel rappresenta l'allergene positivo maggiormente rappresentato (17,3%), con percentuali variabili tra l'8,1%, in un centro della Danimarca, dove la normativa di regolazione dell'utilizzo di nichel è in vigore da diversi anni ed il 31,7% relativo ad un centro italiano (Uter et al. 2005). Una percentuale del 19,9% di patch test positivi al nichel solfato è stata riscontrata in un gruppo di 3047 pazienti sottoposti a patch test nel periodo 2001-2003 presso il "National Skin Center" di Singapore (Goon e Goh 2005).

Nel corso del XX secolo numerosi studi epidemiologici hanno segnalato percentuali di allergia da cromati dovuta prevalentemente a contatti di tipo professionale soprattutto con cemento tra i lavoratori dell'edilizia con prevalenza anche superiori al 10% (Lidén et al 2006; Thyssen 2007b). Negli ultimi 25 anni la prevalenza dell'allergia a cromati sembra essere in progressivo calo anche se diversi

lavori dimostrano che rappresenta comunque una causa frequente di dermatite allergica da contatto (Uter et al 2004; Kanerva et al 2000; Bock et al 2003).

Legislazione e trend temporale

L'incrementata diffusione della sensibilizzazione e della dermatite da contatto da nichel, fece sì che già nel 1990, in Danimarca fosse in vigore una normativa atta a regolamentare la concentrazione di nichel presente negli oggetti metallici e che, nel 1994, l'Unione Europea emanasse la cosiddetta "Direttiva Nichel" (Direttiva 1994/27/CE) che proibisce che il nichel venga utilizzato:

1. in oggetti metallici che vengano inseriti nei lobi auricolari perforati o in altre zone perforate del corpo umano, a meno che la concentrazione di nichel – espressa come massa di nichel rispetto alla massa totale – sia inferiore a 0,05%;
2. in prodotti destinati ad entrare in contatto diretto e prolungato con la pelle, quali orecchini, collane, bracciali, casse di orologi, bottoni automatici ecc. se il tasso di cessione di nichel dalle parti di questi prodotti che vengono a contatto diretto e prolungato con la pelle, è superiore a $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ di nichel/settimana;
3. in prodotti come quelli sopra elencati, se hanno un rivestimento privo di nichel, a meno che tale rivestimento sia sufficiente a garantire che il tasso di cessione di nichel, dalle parti di tali prodotti che sono a contatto diretto e prolungato con la pelle, non superi $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ di nichel/settimana per un periodo di almeno due anni di uso normale del prodotto (Direttiva 94/27/CE).

La Direttiva Nichel è stata revisionata nel 2004, ed è stato sostituito il punto 1 con:

1. in oggetti metallici che vengano inseriti nei lobi auricolari perforati o in altre zone perforate del corpo umano a meno che il tasso di cessione di nichel di tali oggetti metallici sia inferiore a $0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ di nichel/settimana (limite di migrazione) (Direttiva 2004/96/CE).

Le basi scientifiche di tale regolamentazione sono state supportate da una metanalisi condotta su articoli scientifici pubblicati tra il 1971 ed il 1999 sulla relazione dose–risposta dell'allergia al nichel (Fisher et al 2005). Tale direttiva è stata recepita in tempi diversi nei vari stati europei ed in letteratura sono presenti dati che indicano che l'allergia e la dermatite allergica da nichel stanno gradualmente diminuendo soprattutto in quei Paesi dove, da più tempo, sono in vigore delle norme che ne regolarizzano l'uso (Danimarca e Germania). Johansen ha dimostrato che in Danimarca la prevalenza dell'allergia a nichel è calata in maniera significativa dal

24.8% nel 1985-1986 al 9.2% nel periodo 1997-1998 nei ragazzi di età ≤ 18 anni ($p=0.0008$) (Johansen et al 2000). In Germania Schuch ha dimostrato un calo della prevalenza dell'allergia a nickel nella donne con meno di 30 anni dal 36.7% nel 1992 al 25.8% nel 2001 (Schnuch e Uter 2003). Thyssen et al hanno dimostrato, in uno studio retrospettivo condotto su 10335 donne danesi tra il 1985 ed in 2007, un sensibile calo della prevalenza dell'allergia a nichel nelle donne di età compresa tra i 5 e i 30 anni dal 27.6% nel 1985 al 16.8% nel 2007 (P trend <0.002) ed un aumento in quelle di età compresa tra i 31 ai 49 anni dal 21.3% al 33.8% rispettivamente, nel medesimo periodo (P trend <0.001). La prevalenza della sensibilizzazione a cobalto rimaneva invece relativamente invariata (Thyssen et al 2009b). Gli autori ipotizzano che, alla base di tale andamento, vi sia un possibile incrementato utilizzo di cobalto in prodotti di consumo e in oggetti di bigiotteria (come possibile sostituto del nichel), anche se, Thyssen et al hanno dimostrato un documentato rilascio di cobalto solo in una piccola percentuale degli oggetti di bigiotteria attualmente in commercio in Danimarca (Thyssen et al 2010b). La regolamentazione del nichel presente negli oggetti di consumo ha influenzato sensibilmente l'epidemiologia della diffusione dell'allergia al nichel, soprattutto nei Paesi dove tali norme sono operative e rispettate da più lungo tempo (soprattutto nei Paesi Scandinavi). Negli altri Stati, invece, il quadro è ancora variegato e in continua evoluzione. In Italia, l'elevata prevalenza di sensibilizzazione a nichel riportata in alcune indagini epidemiologiche condotte nei primi anni del 2000, sembra essere riconducibile all'ampia diffusione di tale metallo ed al ritardato recepimento della "Direttiva Nichel" nel nostro Paese (Uter et al 2005). Diverso appare invece l'andamento dell'allergia a nickel negli Stati del Nord America dove, in uno studio di Nguyen et al., viene segnalato, un costante aumento dell'incidenza di sensibilizzazione a nickel nel periodo 1970-2002 ($p<0.0001$) (Nguyen et al 2008; Schram et al 2010).

Tradizionalmente e storicamente la dermatite allergica da contatto da cromati è causata dal contatto cutaneo con il cromo esavalente contenuto nel cemento utilizzato in ambito professionale. Nel 1979 si suggerì che l'aggiunta di solfato di ferro al cemento fosse in grado di ridurre la quota di cromo esavalente idrosolubile e di conseguenza anche di ridurre l'incidenza di allergia al cromo tra gli addetti all'edilizia (Fregert et al 1979; Zachariae et al 1996; Avnstorp 1989). Per tale motivo nei Paesi Scandinavi già dai primi anni '80 (dal 1981 in Danimarca e dal 1983 in Svezia), divenne obbligatorio aggiungere solfato di ferro al cemento (Lidén et al

2006). Successivamente anche l'Unione Europea introdusse delle norme (Direttiva Europea 2003/53/EC) che hanno imposto l'utilizzo di cementi con contenuti di cromo esavalente inferiori a 2 ppm. Nonostante tale Direttiva sia stata recepita dagli Stati membri nel 2005, gli effetti della sua applicazione non sono ancora apprezzabili in modo uniforme in tutti i Paesi dell'Unione Europea (Bock et al 2003; Olsavszky et al 1998). La prevalenza della dermatite allergica da contatto da cromati rimane elevata soprattutto dove è particolarmente fiorente l'industria delle costruzioni e dove è ancora poco diffuso l'utilizzo scrupoloso e continuativo di adeguati mezzi di protezione personale (Uter et al 2004). L'esperienza dei Paesi Scandinavi, dove le misure legislative hanno ridotto il contenuto di Cr esavalente nel cemento (con l'aggiunta di solfato ferroso) da più lungo tempo, ha determinato un calo significativo della prevalenza di eczema allergico da cemento tra i lavoratori dell'edilizia. In Germania Geier evidenzia un significativo calo del rischio di andare incontro a sensibilizzazione a cromo negli edili che abbiano cominciato a lavorare alcuni anni dopo l'applicazione delle norme per la riduzione del Cr(VI) nel cemento (dopo il 1999) rispetto a coloro che abbiano iniziato in una data precedente (prima del 1994) (odds ratio 0.42) (Geier et al 2011). Negli ultimi anni l'epidemiologia dell'allergia da cromati si sta lentamente modificando. In Danimarca, alcuni autori hanno evidenziato che tale allergia si sta trasformando da un problema prevalentemente di tipo professionale ad un problema extra-professionale, causato per lo più dal contatto con oggetti di uso comune. Negli ultimi anni la maggior parte dei soggetti allergici al cromo si sarebbero sensibilizzati e svilupperebbero una dermatite da contatto con i cromati rilasciati da oggetti o indumenti di cuoio conciato (Geier et al. 2011; Hansen et al. 2006). Un'indagine retrospettiva condotta da Thyssen et al. nel 2009 su 16228 pazienti sottoposti a patch test in Danimarca, ha evidenziato che la prevalenza di allergia a cromati è passata dal 3.6% nel 1985 all'1% nel 1995 (p trend<0.001) ma è risalita al 3.3% nel 2007 (p trend<0.001); e ciò viene interpretato dagli autori come un probabile effetto dell'incrementato utilizzo di oggetti in cuoio da parte della popolazione generale negli ultimi anni (Thyssen et al 2009b).

Altri fattori infine, sono risultati determinanti per l'andamento di tali allergie. In Francia l'eliminazione del cromo da una popolare candeggina ha causato un sensibile declino della sensibilizzazione a cromati nelle donne (Lachapelle et al 1980). In India la causa più frequente di dermatite allergica da contatto dopo il nichel, è rappresentata dall'allergia a cromo. La dermatite è solitamente localizzata

ai piedi, è più frequente nel sesso maschile ed è dovuta al contatto con cuoio trattato utilizzato nelle calzature e alla pratica di indossare calzature senza l'utilizzo di calzini in un clima caldo umido (Bajal et al 2007). In alcuni studi condotti in Turchia, India ed Arabia Saudita, si sono trovati dati di sensibilizzazione a cromo e cobalto più elevati rispetto ai Paesi europei. Tale differenza è stata attribuita dagli autori, all'aumentato contatto professionale con cemento nei lavoratori edili di questi Paesi dove si è avuta una massiva espansione dell'industria delle costruzioni (in parallelo alla crescente popolazione) e un inadeguato utilizzo di mezzi di protezione personale (Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002, Sharma e Chakrabarti 1998).

L'allergia a cobalto nei lavoratori edili si ipotizza possa essere secondaria ad una pre-esistente dermatite da cromo. Nei pazienti con eczema cronico da cemento, gli ioni cobalto (presenti nel cemento) penetrerebbero infatti la cute "danneggiata" con maggiore facilità (Fregert et al 1979). L'osservazione di una bassa incidenza di allergia a cobalto negli edili (dopo l'introduzione del solfato ferroso al cemento), potrebbe essere indicativa del fatto che la riduzione del contenuto di cromo solubili e di allergia a cromo, abbassando indirettamente il numero di casi di severa dermatite da cromo, porterebbe anche ad una conseguente riduzione dell'allergia da cobalto (Uter et al 2004).

Alcune indagini epidemiologiche condotte in Paesi asiatici o Nord Americani riportano dati che si discostano dai trend osservati in Europa. Secondo Goon e Goh (2005), in una indagine condotta su 3047 pazienti a Singapore, la frequenza di sensibilizzazione a nichel (19.9%) cromo (5.6%) e cobalto (8.2%) è tuttora in crescita, nonostante si sia verificato un lieve, ma temporaneo, calo di allergia a cobalto e cromo durante la seconda metà degli anni '90 (attribuibile alla messa in atto di alcune misure di prevenzione per i lavoratori dell'edilizia, successivamente però disattese). Secondo Cheng et al (2008), in uno studio condotto in Taiwan su 3559 pazienti sottoposti a patch test, la prevalenza della sensibilizzazione a nichel è aumentata dal 14.3% nel periodo 1978-1990 al 23% nel periodo 1991-2003, similmente è aumentata anche la sensibilizzazione a cobalto dal 6.1% (1978-1990) all'8.7% (1991-2003), mentre è rimasta pressoché stabile la prevalenza di sensibilizzazione a cromo (4.7% e 4.4% rispettivamente) (Cheng et al 2008).

Età e sesso

È noto che le percentuali di sensibilizzazione a nichel sono influenzate da vari fattori tra i quali sesso ed età. La prevalenza media di allergia a nichel tra le donne si attesta, secondo Thyssen et al (2007b) intorno al 17.1% (*range* 3.9-38.8% nelle donne *versus* 3%, *range* 0.7-6.8% negli uomini). Uter et al in un lavoro del 2003, su 74940 patch tests, descrive una significativa associazione tra il sesso femminile e l'allergia a nichel (*Prevalence Ratio* 3.74, Intervallo di Confidenza: IC 3.51-3.98) (Uter et al 2003). Bordel-Gómez et al, in uno studio retrospettivo condotto su 1092 pazienti dal 2000 al 2005, sostengono che la probabilità di andare incontro a sensibilizzazione a nichel, è di 9.39 volte superiore nelle donne rispetto agli uomini (Bordel-Gómez et al 2010). Il sesso femminile rappresenterebbe, secondo Modjtahedi, un fattore predisponente per l'allergia a nichel, non per le possibili differenze intrinseche tra i generi, ma più probabilmente per le differenti modalità con cui avviene l'esposizione all'allergene (Modjtahedi et al 2004). La maggior incidenza di sensibilizzazione a nichel nelle donne sarebbe, infatti, legata per lo più alla foratura del lobo (soprattutto se eseguito prima dei 20 anni) ed al contatto cutaneo con oggetti di bigiotteria, più frequentemente utilizzati dalle donne rispetto agli uomini (81.5% vs 12%) (Thyssen 2007b). L'allergia a cromati è invece più frequente nei soggetti di sesso maschile, soprattutto quando legata a fattori di tipo professionale (Ruff e Belsito 2006, Hegewald et al 2005; Goon e Goh 2005), mentre l'allergia a cobalto è presente in entrambe i sessi. La co-sensibilizzazione cromati/cobalto è più frequente negli uomini, mentre quella nichel/cobalto è più frequente nelle donne (Lidén et al 2006).

L'associazione tra allergia a nickel ed età è stata studiata da molti autori (Thyssen et al 2007b). L'allergia al nickel sembra avere un andamento decrescente con l'aumentare dell'età, probabilmente a causa della mutevole usanza di praticare i fori auricolari e di utilizzare oggetti di bigiotteria nelle diverse generazioni (Thyssen et al 2007b). Negli ultimi anni alcuni studi hanno cominciato ad evidenziare, nei gruppi di ragazze di più giovane età, segnali di lieve calo di tale sensibilizzazione, dovuto probabilmente ad una iniziale inversione di tendenza, effetto del recepimento delle norme di regolamentazione dell'utilizzo del nichel (Johansen et al 2000; Schnuch e Uter 2003).

Esposizione professionale

La dermatite da contatto, allergica o irritativa, rende conto di più del 90% di tutte le patologie cutanee di origine professionale (Lushniak 1995). Secondo Nettis et al 2003 (in una indagine condotta su 230 soggetti) e Rotter (2010) (in un'indagine condotta su 69 pazienti, su 630 studiati, con allergia professionale da contatto) i metalli rappresenterebbero i più comuni agenti responsabili di dermatite allergica professionale.

Nichel

Numerose professioni possono rappresentare una possibile occasione di esposizione a nichel e una possibile causa di sensibilizzazione e di dermatite allergica da contatto da nichel. Secondo Shah e collaboratori (Shah et al 1998) il nichel potrebbe rappresentare un allergene professionale in quasi un quarto dei pazienti con dermatite allergica ed il suo ruolo in ambito occupazionale sarebbe sottostimato. Tra le professioni che più frequentemente causano esposizione al nichel ricordiamo: l'industria metalmeccanica, tessile, galvanica, ceramica ed elettronica (Skoet et al 2004), meccanici per auto, cassieri, gioiellieri, lavoratori delle tintorie e a contatto con inchiostri (Adams 1983), gli acconciatori, gli addetti a pulizie domestiche e i ristoratori (Shah et al 1998).

Secondo una revisione di casi di dermatite da contatto professionale, condotta da dermatologi e medici del lavoro inglesi durante il periodo 1993-1999, è stato stimato che: sulla base dei dati rilevati dai dermatologi, in circa il 12% del totale delle dermatiti da contatto professionali sarebbe da rilevare un contatto professionale con nichel (in particolare parrucchieri, baristi, cuochi, cassieri e addetti alla ristorazione), mentre, sulla base dei dati rilevati dai medici del lavoro (raccolti dal 1994 al 1999), la percentuale di dermatiti associate all'esposizione a nichel risulterebbe l'1,9% del totale (e le mansioni maggiormente chiamate in causa risulterebbero essere addetti all'assemblaggio di componenti elettronici, commessi ecc) (Shum et al. 2003). Kanerva et al (2002) hanno calcolato il tasso di incidenza di dermatiti allergiche professionale da nichel durante il periodo 1991-1997; su un totale di 2543 dermatiti allergiche di origine lavorativa, il nichel rendeva conto del 6.9% dei casi e interessava lavoratori dell'industria delle calzature, addetti all'assemblaggio di componenti metallici, addetti all'ufficio postale, parrucchiere, estetiste, baristi ecc.

Lidén et al hanno dimostrato che numerosi attrezzi da lavoro presenti nel 1998 nel mercato danese (27% di 565 attrezzi con parti metalliche destinate a venire a contatto con la mani dei lavoratori) erano positivi al test con la dimetilglicosima (Lidén et al 1998). Tale metodica (Fisher test) permette di testare il rilascio di ioni nichel e può essere utilizzato per oggetti di bigiotteria, ed altri oggetti destinati a venire in contatto con la cute (Lidén 2000). In un'indagine del 2008, Lidén et al (2008a) hanno riscontrato sulle mani di alcuni fabbri ($3.784 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), cassieri (2.151 o $0.835 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), carpentieri ($0.875 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) e segretari ($0.190 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), quantità di nichel in grado di elicitare una dermatite allergica da contatto in una certa percentuale di soggetti sensibilizzati e probabilmente in grado di causare o, quantomeno contribuire, alla sensibilizzazione a tale metallo. In tutti i campioni esaminati, il nickel è risultato significativamente maggiore del cromo e del cobalto (Lidén et al 2008a). Ricordiamo che in uno studio di Fisher et al (2005), in condizioni sperimentali, si conclude che il 5% della popolazione sensibilizzata reagisce a una singola dose "occlusiva" di nichel di $0.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, il 10% a $1.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e il 25% a $3.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ su cute normale. Soggetti con spiccata sensibilizzazione o con cute infiammata è noto che sono in grado di reagire a livelli inferiori (Lidén et al 2008a). L'esposizione professionale a concentrazioni moderate o elevate di nichel sarebbe quindi in grado di indurre ed elicitare la dermatite da contatto alle mani (Lidén et al 2006).

Una possibile associazione tra allergia a nichel ed eczema alle mani è stata studiata ed è supportata da numerosi lavori condotti soprattutto in gruppi di donne (Lodi et al 2000; Andersen 2003). È stato stimato che circa il 30-40% dei soggetti con allergia a nichel svilupperanno eczema alle mani (Thyssen 2011), anche se alcuni autori sono dell'opinione che, nella maggior parte dei casi di dermatite professionale da contatto con nichel, in molti individui, soprattutto di sesso femminile, la sensibilizzazione si instauri precedentemente all'attività lavorativa e che le eventuali esposizioni professionali mantengano o aggravino un'allergia pre-esistente.

In ambito lavorativo, risulta però particolarmente importante anche la modalità e le condizioni in cui avviene il contatto con l'agente sensibilizzante e, soprattutto, se avviene in presenza concomitante di agenti irritanti. Un'alta percentuale di lavoratori impiegati nei cosiddetti "lavori umidi" infatti è affetta da eczema alle mani da nichel, soprattutto tra i lavoratori della sanità e gli addetti a pulizie e lavori domestici. I

lavaggi frequenti e l'utilizzo di detergenti agiscono come irritanti cutanei e danneggiano la barriera cutanea, cosicché sono sufficienti minori quantità di ioni nichel rilasciati da oggetti o attrezzi da lavoro per causare o peggiorare la dermatite (Lidén 2000; Meding 2000).

Anche alcune monete metalliche (es. 1 e 2 euro) contengono nichel in percentuali variabili (e cobalto come impurità). Il loro abituale utilizzo è di solito fugace e non richiede tempi prolungati, tuttavia sono stati segnalati alcuni casi di dermatite allergica da contatto da nichel e cobalto contenuto nelle monete (Kanerva et al 1998) ed è stato dibattuto un loro possibile ruolo nell'insorgenza o nell'elicitazione della dermatite da nichel, soprattutto in caso di contatti ripetuti e prolungati per ragioni professionali (cassieri, bancari ecc). Lidén et al hanno concluso in un loro lavoro del 2008, che il maneggiare monete di 1 e 2 euro possa avere un ruolo nella dermatite da nichel (Lidén et al 2008b), soprattutto tenendo presente che una certa percentuale di soggetti dimostra una particolare reattività cutanea anche a concentrazioni molto ridotte (Banfield et al 1998).

Cromati

Storicamente la più importante causa di allergia da contatto da cromati è stata l'esposizione professionale al cemento nei lavoratori edili. I primi casi segnalati risalgono al 1908 ed al 1925 durante la costruzione delle metropolitane di Parigi e di Londra (Thyssen 2007b). I cromati presenti nel cemento derivano dai materiali che lo compongono e dai macchinari utilizzati nel processo di lavorazione (Burrows 2000). Il cemento inoltre, con l'aggiunta di acqua, diventa alcalino e questo è probabilmente un fattore che facilita lo sviluppo della sensibilizzazione a cromati; per tale motivo la dermatite allergica da contatto a cromati è di raro riscontro nei lavoratori addetti alla lavorazione del cemento e in coloro che lo manipolano in forma secca (Burrows 2000). Negli edili, la sensibilizzazione al bicromato di potassio risulta essere la causa più frequente di dermatite allergica da contatto da cemento, mentre le sensibilizzazioni a cobalto e nichel possono essere presenti come sensibilizzazioni concomitanti, ma solo raramente come sensibilizzazioni isolate (Bordel-Gómez et al 2010; Papageorgiou et al 2003).

Oltre al cemento, costituiscono possibili fonti di contatto professionale con il cromo esavalente anche il contatto cutaneo con agenti anticorrosivi, elettrodi per saldatura, tinture, coloranti per ceramica, antiruggine, refrigeranti e nelle cromatura

galvanica (Athavale et al 2007, Burrows 2000). Il cromo è usualmente utilizzato in leghe con ferro, nichel e cobalto. Il termine acciaio inossidabile è normalmente utilizzato per leghe a base di ferro che contengono non meno del 10% di cromo. Oggetti cromati sono comunemente utilizzati e manipolati, ma rimane dubbia la possibilità che possano determinare una dermatite allergica da contatto. La cromatura che ha, generalmente, uno spessore medio di circa 0.2 μm (può variare in modo significativo nei vari oggetti), molto spesso è depositata su un substrato di nichel e, nelle zone a minore spessore, può presentare delle porosità o delle fessurazioni che permettono l'accesso del sudore. Così la dermatite da contatto sarebbe dovuta alla presenza di ioni nichel rilasciati dal metallo sottostante piuttosto che al cromo trivalente o ancor meno, a quello esavalente (Flint 1998). In vero, Geier et al hanno provato che il maneggiare oggetti metallici cromati, può determinare un rilascio di cromo esavalente sufficiente ad elicitare una reazione allergica e costituire pertanto un rischio per i soggetti allergici ai cromati, soprattutto per coloro che presentavano un sensibilizzazione più marcata (Geier et al 2009).

Attualmente in Danimarca - dove già dal 1981 sono in vigore delle norme che regolamentano la presenza di cromo esavalente nel cemento - l'allergia da cromati rimane una delle più frequenti cause di dermatite allergica professionale nel sesso maschile ed è causata soprattutto dal contatto con manufatti in pelle durante le fasi della lavorazione (Skoet et al 2004). Nel processo di conciatura vengono utilizzati prevalentemente composti del cromo trivalente. Nonostante ciò, il cuoio contiene anche piccole quantità di cromo esavalente che si forma durante il processo di lavorazione, come risultato dei trattamenti ad alte temperature e del Ph (Hansen et al 2006; Lidén et al 2006). Inoltre, secondo Hansen, nonostante il cromo esavalente resti il cromo più allergizzante, anche l'esposizione a cromo trivalente sarebbe in grado di elicitare una dermatite allergica, anche se necessiterebbe di concentrazioni molto maggiori (Hansen et al 2002).

Ancora dibattuta è la questione se il contatto con detersivi e candeggine, utilizzati in ambito domestico, possa essere causa di dermatite da cromati. Alcuni autori, infatti, hanno ipotizzato che una delle possibili cause di allergia a cromati nelle donne in Francia, Belgio ed Israele possa essere il contenuto di cromo in prodotti per la pulizia domestica (Ingber et al 1998; Lachapelle et al 1980). Ingber (1998) infatti riferisce in un lavoro del 1998, che circa il 90% dei detersivi e delle candeggine presenti nel mercato israeliano contiene più di 1 ppm di cromo. Secondo

altri autori, invece, i livelli sarebbero troppo bassi e i contatti troppo fugaci per elicitarne una dermatite allergica da contatto (Basketter et al 1993; Hostynek e Maibach 1988).

Kanerva et al (2002) hanno calcolato il tasso di incidenza di dermatiti allergiche da contatto da cromati durante il periodo 1991-1997; su un totale di 2543 dermatiti allergiche di origine lavorativa, i cromati rendevano conto del 5.6% dei casi, e riguardavano addetti alla lavorazione e al commercio di pelli, lavoratori dell'industria dell'edilizia, lavoratori dell'industria del cuoio, addetti alla placcatura, ecc.

Cobalto

Il cobalto è stato utilizzato nella produzione di leghe, magneti, metalli pesanti, impianti dentali e chirurgici, come catalizzatore, in adesivi, pigmenti, coloranti, in agricoltura, medicina, nell'industria ceramica ed elettronica. Leghe di nichel generalmente contengono anche tracce di cobalto, mentre un'esposizione esclusiva a cobalto si ha soprattutto nell'industria ceramica e di metalli pesanti (Lidén et al 2006).

In un'indagine condotta su 130 pazienti con dermatite allergica di origine lavorativa, il cobalto è risultato essere tra le allergie cutanee più frequenti (dopo il nichel e la parafenilendiamina) (Nettis et al 2003). Kanerva et al (2002) hanno calcolato il tasso di incidenza di dermatiti allergiche da contatto da cobalto durante il periodo 1991-1997; su un totale di 2543 casi di dermatite allergica professionale, il cobalto rendeva conto del 1.6% dei casi, e interessava tipografi, tornitori, addetti a macchine utensili, meccanici. Allergia a nichel e cobalto è stata osservata tra lavoratori metalmeccanici con eczema alle mani e nell'industria del vetro e della ceramica (Fisher e Rystedt 1983; Rystedt e Fisher 1983).

Il cobalto costituisce un importante allergene professionale nell'edilizia soprattutto in concomitanza alla sensibilizzazione a cromati (Geier et al 2009). Bock et al hanno valutato 335 casi di patologie cutanee professionali in lavoratori dell'industria delle costruzioni in Germania dal 1990 al 1999. Le dermatiti allergiche da contatto costituivano il 62% del totale ed erano dovute in circa la metà dei casi, alla sensibilizzazione a cromati, seguite dalle resine epossidiche e dal cobalto (Bock et al 2003).

Secondo Vilaplana et al il 78.6% dei 30 più popolari detergenti domestici commercializzati in Spagna nel 1985, contenevano cobalto (0.1-1.4 mg/l) (Vilaplana et al 1987). Lidén et al (2008a) hanno invece valutato la presenza di cobalto sulle mani di alcuni lavoratori (fabbrici, cassieri, carpentieri e segretari), riscontrando però livelli molto esigui del metallo (Lidén 2008a).

Predisposizione genetica ed individuale nello sviluppo della dermatite allergica da contatto

La dermatite allergica da contatto è una patologia complessa nella quale si ritiene vi sia una combinazione di fattori individuali ed influenze ambientali. Anche se alcuni apteni sono ubiquitari, solo una minoranza di individui esposti sviluppa un'allergia (Schnuch et al 2010) e ciò sembra sia dovuto non solo alle diverse modalità di esposizione all'agente allergizzante (numero di allergeni, dose e potere allergenico), ma probabilmente anche ad una diversa suscettibilità individuale (Schnuch et al 2010) che risente di fattori sia congeniti che acquisiti (es. fattori climatici, fattori psicologici l'età il sesso, l'etnia, l'eventuale presenza di dermatite irritativa, ecc) (Schunch e Carlsen 2011a). Alcuni dati sperimentali (condotti sia su animali che su pazienti) suggeriscono che anche i fattori genetici possano ricoprire un ruolo nello sviluppo della dermatite allergica da contatto, anche se restano ancora da chiarire molteplici aspetti in questo campo (Schnuch et al 2010).

Walker et al hanno studiato la sensibilizzazione sperimentale con NDMA (p-nitroso-dimethylanilin) e con DNCB (2,4 dinitrochlorobenzene) nei componenti di 99 famiglie, per un totale di 301 soggetti ed hanno riscontrato che, nel caso dell'allergene più debole (NDMA), la sensibilizzazione era significativamente più rappresentata nei figli di genitori sensibilizzati, mentre la sensibilizzazione all'allergene più potente (il DNCB) si presentava indipendentemente dalla sensibilizzazione dei loro genitori. Gli autori hanno ipotizzato, pertanto, che nei soggetti sensibilizzati ad allergeni dotati di un debole potere allergenico (come NDMA o nichel), i fattori genetici potrebbero giocare un qualche ruolo, mentre invece la sensibilizzazione ad un allergene "potente" sarebbe in grado di "sovrastare" le influenze genetiche (Walker et al 1967). Sono stati poi condotti anche diversi studi su gemelli omo ed eterozigoti con risultati, però, piuttosto controversi (Schnuch e Carlsen 2011a) e l'argomento rimane al momento ancora oggetto di studio.

Al fine di approfondire alcuni aspetti relativi alla genetica dell'allergia da contatto, alcuni autori suggeriscono di concentrare le proprie ricerche su quel gruppo di soggetti che fenotipicamente sono caratterizzati da un maggior rischio di andare incontro a dermatite allergica da contatto, ed in particolare quindi di focalizzarsi sullo studio dei soggetti polisensibilizzati (Schnuch e Carlsen 2011a). Pazienti con sensibilizzazioni multiple (a tre o più allergeni non correlati) si sensibilizzano più facilmente (a dosi minori) e dimostrano reazioni più intense se ritestati (Schuch e Carlsen 2011a); vi sono dati che indicano che il rischio di essere sensibilizzati a più di un allergene, aumenta gradualmente con il numero di co-sensibilizzazioni; anche il rischio di reagire positivamente con reazioni più intense al patch test ad un dato allergene (profumi mix), aumenta all'aumentare del numero delle cosensibilizzazioni; ed il rischio di essere sensibilizzato ad un allergene debole (miscela di parabeni), comparato con la sensibilizzazione a un allergene più forte, aumenta con l'aumentare del numero delle cosensibilizzazioni. Tutti questi elementi (aumentata induzione e elicitazione, sensibilizzazione anche ad allergeni deboli) sarebbero indicativi, pertanto, di una "aumentata responsività" che, anche se può essere influenzata anche da altri fattori, appare comunque plausibile considerare un segno di una "aumentata suscettibilità". Vi sarebbero quindi sufficienti evidenze che tale "aumentata suscettibilità" ad andare incontro ad allergia da contatto, sarebbe chiaramente indicata dalla polisensibilizzazione. Gli autori concludono quindi che gli studi sulla genetica della dermatite allergica dovrebbero approfondire gli aspetti che caratterizzano l'"aumentata suscettibilità" e quindi dovrebbero concentrarsi sui pazienti con polisensibilizzazione (Schuch e Carlsen 2011a).

In una recente review (Schnuch et al 2010) Schnuch et al riassumono gli studi condotti sulle associazioni tra variazioni genetiche (es. polimorfismi di singoli nucleotidi) in alcuni geni candidati e l'allergia da contatto. Sono state studiati polimorfismi e mutazioni che interessano le seguenti proteine: fillagrina, N-acetyltrasferasi (NAT) 1 e 2, glutathione-S-trasferasi (GST) M e T, manganese superossido dismutasi, enzima convertente l'angiotensina (ACE), *tumor necrosis factor* (TNF) e interleuchina 16 (IL-16). I polimorfismi di NAT1, NAT2, GSTM, GSTT, ACE, TNF e IL16 sono risultati associati con un aumentato rischio di allergia da contatto (Schnuch et al 2010). Risultati controversi sono stati trovati per la filaggrina.

La filaggrina (*filament aggregating protein*) è un componente chiave dello strato corneo. La filaggrina deriva dalla profilaggrina che è codificata dal gene *FLG*

sul cromosoma 1q21. Il deficit di filaggrina è in grado di determinare dei difetti della barriera cutanea come dimostrato in pazienti affetti da dermatite atopica. Anche un aumento della suscettibilità all'insorgenza di dermatite cronica irritativa è stato recentemente essere associato con FLG *null mutations*. Tale alterazione potrebbe essere pertanto rilevante anche per l'allergia da contatto, dato che una compromessa barriera cutanea potrebbe promuovere fenomeni infiammatori e facilitare la permeazione degli allergeni favorendo così la risposta allergica. In particolare è stato ipotizzato che individui con deficit di filaggrina potrebbero avere livelli più elevati di assorbimento di nichel a causa della mancanza di polipeptidi ricchi di istidina (dei quali la filaggrina è composta) in grado di chelarlo. Pertanto il nichel sarebbe in grado di permeare liberamente e più rapidamente attraverso una cute in cui vi sia un deficit di filaggrina. In quest'ottica la diversa modalità di esposizione a nichel (contatto cutaneo con oggetti di bigiotteria, *piercing* ecc.) potrebbe rivestire notevole importanza (Thyssen et al 2008a) nello sviluppo dell'allergia e potrebbe spiegare i risultati contraddittori che emergono da due studi condotti da Bryld e Menné su gruppi di gemelli. Menné e Holm hanno evidenziato, in una ricerca condotta su 1546 gemelli, che l'allergia al nichel era prevalente nei gemelli omozigoti rispetto agli eterozigoti e pertanto sembrava influenzata da fattori genetici (Menné e Holm 1983), mentre invece secondo Bryld et al (2004), l'allergia al nichel sarebbe dipendente più da fattori ambientali piuttosto che da fattori genetici. La maggior parte dei gemelli coinvolti nello studio di Menné, però, erano stati esposti a livello cutaneo a nichel contenuto in reggicalze e bottoni, mentre la maggior parte dei gemelli dello studio di Bryld erano stati esposti al nichel di bigiotteria usata dopo *ear piercing*. Nel caso dei gemelli studiati da Bryld quindi, la cute ed i suoi compartimenti (inclusa la filaggrina con le sua capacità chelanti) erano stati bypassati dalla perforazione ed il sistema immunitario era entrato direttamente in contatto con gli ioni nichel. Questo fatto, secondo alcuni autori, sarebbe alla base del mancato riscontro della predisposizione genetica nel gruppo di gemelli di Bryld (Thyssen et al 2008a). In realtà gli studi condotti su tale argomento, hanno portato a risultati conflittuali e non è stata ancora stabilita una chiara associazione tra il rischio di sviluppare l'allergia da contatto ed il deficit di filaggrina (Schunch et al 2010).

Protesi e dispositivi chirurgici

Ancora poco note sono le conoscenze sulla possibile associazione tra l'allergia a metalli e problemi derivanti da impianti chirurgici (Thyssen 2010a). I metalli sono infatti largamente utilizzati in ambito chirurgico, e sia il nichel, che il cromo e il cobalto possono essere potenzialmente presenti in alcuni dispositivi utilizzati in ambito ortopedico (es. endoprotesi ecc.), cardiovascolare (*stents*, *pacemakers* ecc.) ed odontoiatrico (es. impianti ed apparecchi ortodontici) (Schallock et al 2011). È stato ipotizzato che tali dispositivi metallici, in contatto con i fluidi corporei potrebbero corrodersi e rilasciare ioni in grado di attivare il sistema immunitario e, legandosi alle proteine, attivare le cellule T, causando una dermatite allergica da contatto nella cute sovrastante l'impianto o complicanze in sede di pregresso intervento. Dato che la maggior parte degli *stents* intracoronarici sono costruiti in acciaio inossidabile (che contiene nichel, cromo e molibdeno), alcuni autori hanno ipotizzato che la re-stenosi degli *stent* coronarici potrebbero essere associata con l'allergia a nichel, mentre altri negherebbero tale relazione. Le protesi totali d'anca tipo "metallo-metallo" tipicamente sono costituite da materiale contenente cobalto, cromo e molibdeno. Thyssen et al, in uno studio caso-controllo che ha coinvolto 356 casi di pazienti sottoposti a artroplastica totale d'anca e patch test, non hanno rilevato un aumentato rischio di andare incontro a revisione chirurgica negli allergici a nichel, cromo e cobalto (Thyssen et al 2009d). Secondo Hallab et al 2001 la prevalenza di allergia a metalli sarebbe del 25% in pazienti con protesi d'anca ben funzionante, mentre sarebbe del 60% in pazienti con impianto danneggiato o poco funzionante (Hallab et al 2001). Rimane poi da chiarire se la sensibilizzazione a metalli possa causare il danneggiamento dei dispositivi metallici o se al contrario, sia il dispositivo danneggiato a determinare la sensibilizzazione. Rimane un campo controverso e tuttora oggetto di studio e di discussione (Thyssen 2011).

Test diagnostici: Patch test

Dopo la valutazione clinica, i patch test rappresentano il metodo più importante e più comunemente usato ai fini della formulazione di una diagnosi di dermatite allergica da contatto. Deve essere eseguito ed interpretato seguendo una metodica standardizzata.

Nella serie standard SIDEV/GIRDCA viene testato nichel solfato 5% in vaselina. Negli Stati Uniti invece viene comunemente utilizzato nichel solfato al 2.5%. Patch test con una serie di diluzioni di nichel solfato talora viene utilizzato per ottenere maggiori informazioni sul grado di sensibilizzazione e per discriminare tra reazione allergica o irritativa (Lidén 2000). Nella serie standard europee viene comunemente testato potassio bicromato 0.5% in vaselina, mentre negli Stati Uniti è utilizzato allo 0.25%. Nel caso di questo aptene la concentrazione necessaria ad elicitare l'allergia è molto vicina a quella che produce una reazione irritativa; la lettura del test richiede pertanto un'attenta valutazione (Lidén 2000). Il cobalto viene testato come cobalto(II)cloruro 1.0% % in petrolato. È possibile valutare l'accuratezza del patch test con un'attenta analisi quali e quantitativa della reazione. Nel caso di reazioni dubbie (esprese con "+"?), la possibilità che la reazione sia allergica o che diventi tale in seguito è appena dell'1%. Mentre invece l'accuratezza di reazioni esprese con "+" per i metalli in vaselina è compresa fra il 20 e il 50%, quella per reazioni "++" è dell'80-90% e quella per reazioni "+++" è del 90-100% (Angelini e Vena 1999). Il patch test presenta alcuni limiti quali: la possibilità di avere delle reazioni falsamente positive (alta concentrazione dell'aptene, veicolo irritante, impurità o contaminazioni, esecuzione di patch test in fase attiva di malattia, intensa reazione al cerotto, fenomeno dell'"*excited skin syndrome*" ecc.); la possibilità di avere delle reazioni falsamente negative (bassa concentrazione dell'antigene, occlusione insufficiente, test non applicato nella sede raccomandata, lettura precoce del test, la sede del test è stata trattata con corticosteroidi o irradiata con raggi UV, trattamento sistemico con corticosteroidi o immunosoppressori ecc.) e può causare degli effetti indesiderati quali sensibilizzazione attiva, aggravamento/riacutizzazione della dermatite, reazioni a cerotti, complicanze infettive ecc. Malgrado ciò, il patch test, ad oggi, costituisce, insieme alla storia clinica, uno strumento insostituibile per la diagnosi di dermatite allergica da contatto (Angelini e Vena 1999).

Sono tuttora in corso numerose ricerche che stanno tentando di individuare dei test *in vitro* che permettano di distinguere i soggetti allergici dai non allergici e che permettano di individuare dei *biomarkers* della patologia o della sua progressione e che potrebbero offrire vantaggi sia dal punto di vista teorico, sia da quello pratico. Attualmente, però, nessuno dei test *in vitro* utilizzati per la diagnosi di allergia da contatto, soddisfa a pieno i criteri di un test facile, accurato e sicuro, dotato di sufficiente specificità e sensibilità (Traidl-Hoffmann e Ring 2008).

Scopi della ricerca

Scopo degli studi è stato studiare la diffusione della sensibilizzazione a metalli ed il loro andamento nel tempo in relazione ad alcuni fattori individuali e professionali in un ampio gruppo di pazienti afferiti ai centri di dermatologia e medicina del lavoro del Nord Est dell'Italia, per dermatite allergica da contatto e sottoposti a patch test.

In particolare ci si è posti gli obiettivi di:

- valutare la prevalenza di sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati e studiare l'associazione tra tali sensibilizzazioni ed alcuni fattori di rischio individuali e professionali (I);
- valutare la prevalenza di allergia cutanea a nichel, cobalto e cromati e l'eventuale associazione con alcuni fattori di rischio individuali e professionali in termini di sensibilizzazioni isolate e concomitanti (II);
- analizzare l'andamento nel tempo (dal 1996 al 2010) della prevalenza di sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto in relazione all'età e nei due generi, al fine di studiare le fluttuazioni temporali di tali allergie cutanee, anche tenendo conto dell'applicazione delle norme che regolamentano l'utilizzo di nichel e di cromo (III)
- studiare l'associazione tra attività lavorativa nell'ambito dei cosiddetti "lavori umidi" ("*wet works*") e sensibilizzazioni al patch test (IV);
- studiare l'associazione tra le professioni sanitarie e sensibilizzazioni al patch test nei confronti di differenti apteni (V)
- studiare se il profilo di espressione genica di alcuni geni coinvolti nella crescita cellulare, nel metabolismo, nell'apoptosi e nella comunicazione cellulare, sia in relazione all'esposizione e/o alla sensibilizzazione a nichel e se sia in grado di predire le manifestazioni allergiche a nichel in un gruppo di soggetti allergici al nichel e in un gruppo di lavoratori professionalmente esposti a nichel *versus* un gruppo di soggetti non allergici (VI)

Soggetti e metodi

Pazienti

Dal 1996 al 2010, 19666 pazienti con anamnesi positiva per sintomi e/o segni di sospetta dermatite allergica da contatto sono stati sottoposti a patch test in otto centri di dermatologia o medicina del lavoro del Nord Est d'Italia (Belluno, Bolzano, Padova, Pordenone, Rovereto, Rovigo, Trento, Trieste).

Per tutti i pazienti è stata raccolta un'anamnesi personale, lavorativa e patologica approfondendo, in particolare, i dati relativi ai disturbi dermatologici ed allergici. È stato utilizzato un questionario standardizzato per raccogliere informazioni su caratteristiche individuali, anamnesi lavorativa, anamnesi familiare e personale di atopia (asma e/o rinocongiuntivite allergica con almeno 1 prick test positivo ad un allergene anemogeno rilevante) e localizzazione della dermatite (tabella 1).

Tabella 1. Domande utilizzate per raccogliere informazioni sulla sospetta allergia da contatto

Soffri o hai mai sofferto di:		
Eczema atopico	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Rinocongiuntivite allergica	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Asma allergico	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Tua madre/padre o fratello/sorella o figlio/a soffrono (o hanno sofferto) di:		
Eczema atopico	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Rinocongiuntivite allergica	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Asma allergico	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Qual è:		
La tua attuale professione _____	da anni _____	
La tua passata professione _____	da anni _____	
Durata dei sintomi attuali: _____ mesi		
Prima (iniziale) localizzazione _____		
Successive diffusione	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no

Il campione di soggetti inclusi nei vari *papers*, pur provenendo dal data-base sopra-descritto, è variato in base in base alle caratteristiche del disegno dello studio (es. particolari gruppi di lavoratori), alla data di esecuzione della ricerca, oltre che all'esclusione dei pazienti con dati anamnestici personali e lavorativi mancanti (ritenuti necessari ai fini della ricerca) o con patch test incompleti.

Per lo studio (VI) sono stati reclutati 51 volontari con anamnesi negativa per dermatite allergica da contatto, 36 pazienti allergici a nichel e 23 lavoratori professionalmente esposti a nichel (in un'azienda galvanica) con anamnesi negativa per disturbi allergici correlabili a dermatite allergica da contatto (per i dettagli si veda lo studio VI).

Patch tests

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) usando i cerotti Finn Chambers® on Scanpor®. Gli allergeni testati includevano: Tiurami mix (1%), balsamo del Perù (25%), carbamati (carba mix 3%), bicromato di potassio (0,5%), 4-parafenilendiamina (1%), lanolina anidra (c.t.), neomicina solfato (20%), IPPD (N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine) (0.1%), etilendiamina (1%), resine epossidiche (1%), 2-mercaptobenzotiazolo (1%), formaldeide (1% H₂O), disperso giallo 3 (1%), cobalto cloruro (1%), profumi mix (8%), benzocaina (5%), nichel solfato (5%), disperso blu 124 (1%), chinolina mix (6%), mercapto mix (2%), quaternium-15 (1%), diaminodifenilmetano (0.5%), metildibromoglutaronitrile e 2-fenossietanolo (MDBGN) (1,5%), Thimerosal (0,1%), primina (0,01%), metilcloroisotiazolinone e metilisotiazolinone (MCI/MI) (0,01% H₂O).

Tutti gli allergeni sono stati applicati sul dorso dei pazienti e rimossi dopo 48 ore. Le letture sono state eseguite a 48, 72 o 96 ore secondo i criteri guida dell'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (18). Reazioni positive +, ++ e +++ sono state considerate positive. Le reazioni dubbie (+-, ?) sono state considerate negative.

(I) Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati e professione

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Corradin MT, Carrabba E, Larese Filon F. *Nickel, cobalt and chromate sensitization and occupation*. Contact Dermatitis 2010; 62: 225–231.

Premesse

La sensibilizzazione e la dermatite da contatto da nichel, cromati e cobalto è frequente nella popolazione generale (Thyssen et al 2007b) e in alcune categorie professionali (Garner 2004; Modjtahedi et al 2004; ESSCA 2008) ed è influenzata dall'età, dal sesso e da fattori geografici e storici (Schnuch et al 1997; Uter et al 2003).

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 14464 pazienti (a partire dai 15217 inclusi nel data base del Triveneto nel periodo 1997-2004) dopo l'esclusione di 753 pazienti per mancanza di dati anamnestici personali e lavorativi o con patch test incompleti.

Patch tests

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) secondo le modalità descritte a pag. 34. Tra gli allergeni testati, è stato analizzato l'esito dei patch test per il nichel solfato 5.0% in petrolato, il cobalto(II)cloruro 1.0% in petrolato e il potassio bicromato 0.5% in petrolato.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita con il software Stata v. 10.1 (Stata Corporation, 2008). Le variabili continue sono state riassunte con la mediana come misura di tendenza centrale e il *range* come misura di dispersione. La differenza tra gruppi è stata testata con il Mann-Whitney test. Le differenze tra dati categorici, riassunti in tabelle di contingenza, sono state valutate con il χ^2 . Le associazioni tra i risultati dei patch test e le professioni sono state indagate mediante regressione logistica multivariata, controllando per età (cinque categorie: 15-25 anni; 26-35 anni;

36-45 anni; 46-55 anni; ≥56 anni) e anamnesi personale e familiare positiva per atopia. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati dai coefficienti e dall'errore standard della regressione logistica, assumendo il lavoro impiegatizio come categoria di riferimento. L'analisi logistica è stata eseguita separatamente per i due generi.

Risultati

La popolazione inclusa nello studio comprendeva 9771 donne (67.6%) e 4693 uomini (32.4%). Gli uomini avevano un'età solo leggermente più elevata rispetto alle donne (differenza media: 0.8 anni), ma la differenza era statisticamente significativa per l'ampio campione coinvolto ($p < 0.01$) (tabella 1). La prevalenza di atopia personale e familiare e la sensibilizzazione a nichel e cobalto erano significativamente più rappresentati nelle donne rispetto agli uomini. Gli uomini presentavano maggiore sensibilizzazione a cromati e i segni e i sintomi di dermatite erano più frequentemente localizzati a mani ed avambracci, mentre nelle donne la dermatite si presentava più frequentemente in altre sedi (tabella 1). In caso di reazione positiva a due o tre metalli, i soggetti sono stati inclusi nelle due o nelle tre categorie. La tabella 2 riassume le professioni della popolazione studiata suddivise per genere.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione studiata. L'età è espressa come mediana (*range*). Le altre variabili come numeri (%)

	Donne (N=9771)	Uomini (N=4693)	Totale (N=14464)
Età (anni)	39 (14-94)	39 (19-85)*	39 (14-94)
Atopia personale	1627 (16.7)	702 (15.0)**	2329 (16.1)
Atopia familiare	895 (9.2)	310 (6.6)***	1205 (8.3)
Dermatite a mani/avambracci	2625 (26.9)	1486 (31.7)***	4111 (28.4)
Sensibilizzazione a nichel	3087 (31.6)	469 (10.0)***	3556 (24.6)
Sensibilizzazione a cobalto	1090 (11.2)	392 (8.4)***	1482 (10.2)
Sensibilizzazione a cromati	776 (7.9)	476 (10.1)***	1252 (8.7)

Mann-Whitney test : * $p < 0.01$
 χ^2 : ** $p < 0.05$; *** $p < 0.001$

Tabella 2. Professioni nella popolazione studiata suddivise per genere. I dati sono espressi come numero (%)

Professione	Donne N (%)	Uomini N (%)	Totale N (%)
Impiegati	2206 (22.6)	1024 (21.8)	3230 (22.3)
Altro	1648 (16.9)	699 (14.9)	2347 (16.2)
Pensionati	1084 (11.1)	888 (18.9)	1972 (13.6)
Lavoro domestico	1641 (16.8)	18 (0.4)	1659 (11.5)
Igiene e pulizie	932 (9.5)	239 (5.1)	1171 (8.1)
Sanità	719 (7.4)	187 (4.0)	906 (6.3)
Meccanici e metalmeccanici	216 (2.2)	436 (9.3)	652 (4.5)
Muratori e lavoratori dell'edilizia	214 (2.2)	331 (7.1)	545 (3.8)
Industria tessile e pelli	291 (3.0)	108 (2.3)	399 (2.8)
Baristi	252 (2.6)	108 (2.3)	360 (2.5)
Industria chimica	97 (1.0)	114 (2.4)	211 (1.5)
Autisti e autotrasportatori	31 (0.3)	146 (3.1)	177 (1.2)
Parrucchieri, estetisti	136 (1.4)	13 (0.3)	149 (1.0)
Industria alimentare	96 (1.0)	52 (1.1)	148 (1.0)
Elettricisti	34 (0.3)	113 (2.4)	147 (1.0)
Agricoltura	62 (0.6)	78 (1.7)	140 (1.0)
Falegnami	57 (0.6)	75 (1.6)	132 (0.9)
Tipografi	44 (0.4)	39 (0.8)	83 (0.6)
Vetrai	11 (0.1)	25 (0.5)	36 (0.2)
TOTALE	9771 (100)	4693 (100)	14464 (100)

Sensibilizzazione a nichel

Nel gruppo delle donne, la sensibilizzazione a nichel è risultata significativamente associata con l'attività lavorativa nell'ambito meccanico e metalmeccanico (OR 1.54; 95% IC 1.16-2.05) (Tabella 3). Tra gli uomini la sensibilizzazione a nichel era significativamente più elevata tra i lavoratori agricoli (OR 1.94; 95% IC 1.02-3.67) e della sanità (OR 1.59; 95% IC 1.00-2.54). L'associazione con le pulizie in ambito domestico (OR 1.12; 95% IC 0.95-1.32) tra le donne e con l'attività lavorativa nell'industria tessile e del cuoio (OR 1.70; 95% IC 0.97-2.99) negli uomini, era aumentata ma non statisticamente significativa.

La sensibilizzazione a nichel era più elevata nelle donne tra 26 e 35 anni e più bassa nel gruppo delle più giovani (15-25 years) e delle più anziane (>45 years). Nel gruppo degli uomini, non erano presenti associazioni significative tra la sensibilizzazione a nichel e l'età (Tabella 6).

L'atopia personale e familiare e la localizzazione della dermatite (mani/avambracci vs altre sedi) non sono risultate associate alla sensibilizzazione al nichel in entrambi i generi.

Tabella 3. Prevalenza di sensibilizzazione a **nichel** (numero e percentuale) nelle varie professioni e associazioni tra sensibilizzazione a nichel e professione suddivisi per genere. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono corretti per età e atopia personale e familiare, assumendo il lavoro impiegatizio come categoria di riferimento. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto

Professioni	Donne			Uomini		
	N (%)	OR	95% IC	N (%)	OR	95% IC
Impiegati	798 (36.2)	1.0	-	96 (9.4)	1.0	-
Sanità	267 (37.1)	0.96	0.80 – 1.15	27 (14.4)	1.59	1.00 – 2.54
Meccanici e metalmeccanici	107 (49.5)	1.54	1.16 – 2.05	36 (8.3)	0.81	0.54 – 1.22
Agricoltura	20 (32.3)	0.93	0.54 – 1.61	13 (16.7)	1.94	1.02 - 3.67

Sensibilizzazione a cobalto

La sensibilizzazione a cobalto era significativamente associata con il lavoro nell'industria tessile e del cuoio (OR 1.52; 95% IC 1.09-2.12) e con il pensionamento (OR 1.36; 95% IC 1.00-1.85) tra le donne e con l'attività di pulizia (OR 1.86; 95% IC 1.18-2.93) tra gli uomini (Tabella 4).

La prevalenza di sensibilizzazione a cobalto aumentava con l'età negli uomini e diminuiva nelle donne (Tabella 6). La dermatite era più frequentemente localizzata alle mani ed agli avambracci piuttosto che in altre sedi (OR 1.30; 95% IC 1.02-1.66) solo, però, nel gruppo degli uomini. L'atopia personale e familiare non sono risultate associate alla sensibilizzazione a cobalto in entrambi i generi.

Tabella 4. Prevalenza di sensibilizzazione a **cobalto** (numero e percentuale) nelle varie professioni e associazioni tra sensibilizzazione a nichel e professione suddivisi per genere. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono corretti per età e atopia personale e familiare, assumendo il lavoro impiegatizio come categoria di riferimento. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto

Professioni	Donne			Uomini		
	N (%)	OR	95% IC	N (%)	OR	95% IC
Impiegati	265 (12.0)	1.0	-	80 (7.8)	1.0	-
Pensionati	116 (10.7)	1.36	1.00 – 1.85	71 (8.0)	0.78	0.50 – 1.22
Igiene e pulizie	107 (11.5)	0.97	0.76 – 1.25	32 (13.4)	1.86	1.18 – 2.93
Industria tessile e pelli	51 (17.5)	1.52	1.09 – 2.12	9 (8.3)	1.01	0.49 – 2.09

Sensibilizzazione a cromati

La sensibilizzazione a cromati era significativamente associata con il lavoro in edilizia in entrambi i generi (donne: OR 1.58, 95% IC 1.00-2.49; uomini: OR 2.24, 95% IC 1.55-3.22) (Tabella 5) e con l'attività di pulizie nel gruppo delle donne (OR 1.48; 95% IC 1.12-1.96). L'associazione con il lavoro di autista nel gruppo degli uomini (OR 1.65; 95% IC 0.98-2.77) era aumentato, ma non statisticamente significativo.

La prevalenza di sensibilizzazione a cromati aumentava con l'età in entrambe i generi (Tabella 6), anche se il *trend* era nettamente più evidente per gli uomini. Nel gruppo degli uomini la dermatite era più frequente alle mani e/o avambracci piuttosto che in altre sedi (OR 1.58; 95% IC 1.26-1.97), mentre avveniva l'opposto nelle donne (OR 0.73; 95% IC 0.60-0.87). L'atopia personale e familiare non sono risultate associate alla sensibilizzazione a cromati in entrambi i generi.

Tabella 5. Prevalenza di sensibilizzazione a **cromati** (numero e percentuale) nelle varie professioni e associazioni tra sensibilizzazione a nichel e professione suddivisi per genere. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono corretti per età e atopia personale e familiare, assumendo il lavoro impiegatizio come categoria di riferimento. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto

Professioni	Donne			Uomini		
	N (%)	OR	95% IC	N (%)	OR	95% IC
Impiegati	144 (6.5)	1.0	-	82 (8.0)	1.0	-
Igiene e pulizie	98 (10.5)	1.48	1.12 – 1.96	32 (13.4)	1.47	0.94 – 2.31
Muratori e lavoratori dell'edilizia	25 (11.7)	1.58	1.00 – 2.49	63 (19.0)	2.24	1.55 – 3.22

Tabella 6. Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati suddivisi per età e genere. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono corretti per atopia personale e familiare. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto

Età (anni)	Donne							Uomini						
	N	Nichel		Cobalto		Cromati		N	Nichel		Cobalto		Cromati	
		OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC		OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
15-25	1730	1.0	-	1.0	-	1.0	-	776	1.0	-	1.0	-	1.0	-
26-35	2320	1.43	1.25 - 1.63	1.02	0.84 - 1.24	1.13	0.88 - 1.45	1083	1.26	0.92 - 1.72	1.28	0.87 - 1.87	1.58	1.11 - 2.26
36-45	2172	0.94	0.82 - 1.09	0.82	0.67 - 1.02	1.21	0.93 - 1.58	1003	1.10	0.79 - 1.52	1.52	1.04 - 2.22	1.77	1.24 - 2.54
46-55	1368	0.64	0.54 - 0.76	0.93	0.73 - 1.17	1.44	1.09 - 1.91	734	0.87	0.61 - 1.26	1.75	1.17 - 2.60	2.29	1.58 - 3.31
≥56	2181	0.40	0.33 - 0.48	0.61	0.46 - 0.80	1.59	1.16 - 2.17	1097	0.96	0.62 - 1.49	1.87	1.18 - 2.99	2.34	1.52 - 3.61

Discussione

Questo studio, condotto su un ampio gruppo di pazienti, conferma il fatto che la prevalenza della sensibilizzazione a nichel è significativamente diversa nei due generi: il 31.6% delle donne vs il 10.0% degli uomini erano sensibilizzati a nichel. Tale dato è in accordo con alcuni lavori precedenti (Modjtahedi et al 2004; Uter et al 2003; Latinga et al 1984; Akasya-Hillenbrand and Azkaya-Bayazit 2002). L'utilizzo di bigiotteria e la consuetudine di sottoporsi alla foratura dei lobi auricolari potrebbe rendere conto della netta prevalenza della sensibilizzazione a nichel nel sesso femminile (Modjtahedi et al 2004). La prevalenza di sensibilizzazione a nichel era del 24.6%, dato più elevato rispetto a quello riferito da Schnuch et al (15.7%) in uno studio condotto su 40000 soggetti provenienti da 24 dipartimenti di allergologia tedeschi (Schnuch et al 1997) e da Bajal et al (12.9%) in uno studio condotto su 1000 pazienti (566 uomini e 434 donne) sottoposti a patch test in un centro indiano di dermatologia (Bajal et al 2007). Due ricerche dell'European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA) hanno riportato percentuali di allergia a nichel del 18.0% e del 20.1% (Uter et al 2005; ESSCA 2008). L'elevata prevalenza di sensibilizzazione a nichel riscontrata nella nostra popolazione potrebbe essere riferibile all'ampia diffusione di bigiotteria a basso costo nel mercato italiano ed alla concomitante ritardata applicazione della "Nickel Directive" (Council Directive 94/27/EC) in Italia rispetto ad altri Stati Europei (ESSCA 2008; Uter et al 2005).

Il ruolo del nichel come allergene professionale non è stato ancora del tutto chiarito (Tanko et al 2008) e, secondo alcuni autori, fino al 12% dei casi di dermatite da contatto professionale, sarebbero dovuti, almeno parzialmente, al nichel (Shum e Uter 2003). Le lavoratrici occupate nei settori meccanico e metalmeccanico presentavano una più elevata sensibilizzazione a questo metallo. Un aumentato rischio di allergia da contatto da nichel è stata precedentemente descritta in addetti alla lavorazioni di metalli (Uter et al 2003) e l'allergia a nichel nei metalmeccanici sarebbe da attribuire, secondo Skoet et al, al rilascio di tale allergene dagli strumenti di lavoro (Skoet et al 2004). Negli uomini la sensibilizzazione a nichel è risultata significativamente associata con le professioni di agricoltore e sanitario. La simultanea esposizione ad agenti irritanti, che è tipica in tali professioni, potrebbe influenzare l'insorgenza ed il decorso della dermatite causata dal nichel (Shah et al 1998) e nel caso dell'attività di agricoltore si può supporre che un frequente contatto con oggetti metallici in condizioni di cute secca e danneggiata (da fattori chimici e fisici) possa aumentare la permeazione del nichel e causare un aumento della sensibilizzazione a tale metallo.

Nel nostro studio, la sensibilizzazione a cobalto era lievemente più frequente, (ma statisticamente significativa), nel gruppo delle donne (11.2%) piuttosto che in quello degli uomini (8.4%). La prevalenza complessiva di sensibilizzazione a cobalto (10.2%) era maggiore che in altri studi condotti in alcuni centri europei (Schnuch et al 1997; Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002; Uter et al 2005), ma simile alla prevalenza riportata in uno studio retrospettivo condotto su 3854 soggetti alla Mayo Clinic (10.3%) (Davis et al 2008). Raramente, in vero, il cobalto si presenta sotto forma di mono-sensibilizzazione e più frequentemente si presenta come co-sensibilizzazione o con il nichel (nelle donne) o con i cromati (tra gli uomini) (Hegewald et al 2005; Athavale et al 2007; Bordel-Gómez et al 2008; Goon e Goh 2005). La sensibilizzazione a cobalto sembra essere implicata nell'insorgenza di dermatite allergica da contatto in numerose professioni: parrucchiere, edilizia e attività di pulizie ed igiene (Athavale et al 2007) e nel nostro studio, è risultata significativamente associata con il lavoro nell'industria tessile e del cuoio nel gruppo delle donne e con l'attività di pulizie nel gruppo degli uomini. È stato suggerito che la contaminazione con cobalto di prodotti per le pulizie domestiche possa essere implicata nello sviluppo dell'eczema alle mani, anche se Basketter et al hanno

escluso un suo possibile ruolo nella sensibilizzazione e nella elicitazione della dermatite allergica da contatto (Basketter et al 2003).

Nel nostro lavoro la sensibilizzazione a cromati era più frequente negli uomini (10.1%) piuttosto che nelle donne (7.9%) e tale dato è in accordo con altri autori (Schnuch et al 1997; Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002; Ruff e Belsito 2006). È noto che la dermatite allergica da contatto da cromati interessa lavoratori esposti a composti del cromo presenti in materiali come il cemento nell'edilizia, la conciatura nell'industria del cuoio e la cromatura nella galvanoplastica (Schnuch et al 1997; Uter et al 2003; Uter et al 2005).

La prevalenza di sensibilizzazione a cromati è risultata dell'8.7%, una percentuale leggermente superiore a quelle riportate da Schnuch et al (Schnuch et al 1997) (4.6%) e Uter et al (Uter et al 2005) (5.3%), ma di poco inferiore a quelle trovate da Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit (Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002) in una ricerca condotta in Turchia (11.8%) e da Bajaj et al (Bajaj et al 2007) in India (11.1%). Negli ultimi due studi citati l'elevata prevalenza di sensibilizzazione a cromati è stata attribuita nel primo caso, all'ampia espansione dell'industria delle costruzioni in assenza di un adeguato utilizzo di mezzi di protezione personale in Turchia e nel secondo, all'abitudine di portare calzature in cuoio sulla pelle nuda (senza calzini) in India.

Nel nostro studio la sensibilizzazione a cromati è risultata significativamente associata con il lavoro di pulitrice nelle donne e con l'attività di edile in entrambe i generi, come atteso ed in accordo con altri autori (Hegewald et al 2005). I lavoratori dell'industria delle costruzioni presentavano un rischio doppio di essere sensibilizzati ai cromati. I sali di cromo presenti nel cemento sono uno tra i più potenti allergeni in grado di causare una dermatite da contatto professionale tra i lavoratori dell'edilizia e costituiscono tuttora un allergene molto importante dell'industria delle costruzioni (Bock et al 2003). La Direttiva Europea 2003/53/EC ha imposto l'aggiunta di solfato ferroso al cemento al fine di ridurre il cromo esavalente in esso contenuto, a cromo trivalente (dotato di capacità di penetrazione cutanea molto minore). Nei Paesi dove sono state recepite tali restrizioni, sono stati riscontrati dati di prevalenza di allergia al cromo in diminuzione (Zachariae et al 1996; Olsavszky et al 1998).

L'età si è confermata essere un fattore determinante della sensibilizzazione a metalli, anche se con andamento diverso nei due generi e nelle diverse classi di età.

La sensibilizzazione a nichel era più frequente nel gruppo delle donne tra i 26 e i 35 anni rispetto al gruppo delle più giovani (15-25 anni), assunto come riferimento. Tale andamento potrebbe rappresentare il primo dato italiano che comproverebbe un iniziale decremento della prevalenza della sensibilizzazione a nichel tra le donne di più giovane età (<26 anni) e rappresenterebbe l'effetto, anche se ritardato rispetto ad altri Paesi Europei, del recepimento della norme di regolamentazione del nichel anche in Italia. Un *trend* in discesa della prevalenza dell'allergia a nichel nelle donne di più giovane età, è stato già riferito da altri autori, in Paesi dove la *nichel regulation* esiste da più tempo (Jensen et al 2002). La Danimarca ha imposto delle regole sul rilascio di nichel dagli oggetti metallici già dal 1990 (Menné e Rasmussen 1990) e due recenti studi scientifici hanno dimostrato un calo della prevalenza di allergia a nichel tra le giovani donne danesi dopo l'introduzione di tale norme (Thyssen et al 2009c; Thyssen et al 2009b). Thyssen et al hanno dimostrato che tale diminuzione era più pronunciata tra le donne dai 18 ai 35 anni (Thyssen et al 2009c). La sensibilizzazione a nichel pareva diminuire anche nelle donne di età più elevata (>45 years) in accordo con i dati riportati da altri autori (Uter et al 2003; Hegewald et al 2005; Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002). Differenze nella tipologia di esposizione, fattori sociali e culturali e l'effetto delle norme per la regolamentazione dell'esposizione a nichel, si ritiene possano spiegare l'andamento della sensibilizzazione nelle varie classi di età.

La sensibilizzazione a cobalto e cromati era invece positivamente associata con l'età tra gli uomini. Altri autori hanno riportato che l'occorrenza della dermatite allergica da cromo tenderebbe ad aumentare con l'età, soprattutto dopo i 40 anni, e che, per tale motivo, una diagnosi precoce della dermatite da cromati avrebbe una notevole importanza ai fini del miglioramento della prognosi della patologia (Athavale et al 2007; Modjtahedi et al 2004). Inoltre si può ipotizzare che l'allergia a cromati sia più frequente nei pazienti con età più elevata, anche per le scarse condizioni di igiene del lavoro di alcuni decenni or sono. Nella nostra popolazione maschile, la dermatite allergica da contatto da cromati e cobalto era più frequentemente localizzata alle mani/avambracci piuttosto che in altri siti, supportando l'ipotesi dell'origine lavorativa della dermatite nei lavoratori delle varie mansioni a rischio (Schnuch et al 1997; Dickel et al 2002).

Questo lavoro ha studiato la prevalenza e le possibili associazioni tra sensibilizzazione a metalli e professioni in Italia utilizzando uno dei più grandi data base di patch test esistenti in Europa. Nonostante ciò lo studio presenta alcuni limiti. Anche se basato su un ampio campione di individui, la popolazione studiata include pazienti che si sono rivolti alle strutture sanitarie per una sospetta dermatite allergica e, per tale ragione, i risultati potrebbero risentire di un *bias* di selezione. Anche l'inclusione dei soggetti nelle varie categorie lavorative ha posto alcune difficoltà: il 16.2% dei soggetti è stato incluso nella categoria "altro" ed il 13.6% nella categoria "pensionati" per informazioni insufficienti o mancanti sull'attuale o sulle precedenti attività lavorative, rispettivamente. Comunque, tranne un aumento della prevalenza della sensibilizzazione a cobalto nelle donne pensionate, in queste categorie non è stato evidenziato un eccesso di rischio per altre sensibilizzazione a metalli. L'elevata percentuale di pensionati è probabilmente dovuta all'aumento dell'età media dei pazienti a causa dei cambiamenti demografici nei paesi occidentali, Italia inclusa, e dalla tendenza degli anziani a sottoporsi più frequentemente a patch test per dermatite allergica da contatto (Uter et al 2008).

Conclusioni

I risultati di questo studio hanno evidenziato un'elevata prevalenza di sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto nella popolazione esaminata.

Sesso ed età si sono confermati fattori determinanti nella prevalenza di sensibilizzazione a tali apteni. L'andamento della sensibilizzazione a nichel ha dimostrato una lieve, ma significativa, diminuzione della sensibilizzazione a nichel nelle ragazze più giovani (<26 anni). Tale dato potrebbe rappresentare il primo dato italiano comprovante l'effetto, anche se ritardato rispetto ad altri Paesi Europei, del recepimento della norme di regolamentazione del nichel anche in Italia.

Pur confermandosi il ruolo dell'esposizione extraprofessionale nell'induzione della sensibilizzazione a nichel, il suo ruolo in alcuni settori lavorativi (es. industria meccanica e metalmeccanica) potrebbe essere sottostimato.

La prevalenza di sensibilizzazione a cromo si conferma più elevata in alcuni settori professionali (edilizia).

Nei maschi sensibilizzati a cobalto e a cromo i disturbi cutanei si localizzano più frequentemente a mani ed avambracci.

(II) Cosensibilizzazioni a nichel, cobalto e cromati e professioni

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Corradin MT, Larese Filon F. *Metal concurrent sensitization and occupation*. Submitted to Contact Dermatitis.

Premesse

Le sensibilizzazioni a nichel, cobalto e cromati coesistono frequentemente nella popolazione generale (Thyssen et al 2007b; Kränke and Aberer 1996, Bordel-Gómez et al 2008, Ruff and Belsito 2006) e spesso anche in alcune categorie lavorative (Shum et al 2003, Cherry et al 2000, Nettis et al 2003, Lidén et al 2008a, Athavale et al 2007). La co-sensibilizzazione a più di un allergene non si associa necessariamente a manifestazioni cliniche di dermatite allergica da contatto (Mangelsdorf et al 1996) e talora può configurare il quadro della polisensibilizzazione (Schnuch et al 2008). Numerosi fattori possono contribuire a tale fenomeno: esposizione simultanea o successive a vari allergeni, cross-reattività per similarità strutturali o possibili reazioni falsamente positive al patch test (Schnuch et al 2008).

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 12492 pazienti (a partire dai 15217 inclusi nel data base del Triveneto nel periodo 1997-2004) dopo l'esclusione di 753 pazienti per mancanza di dati anamnestici personali e lavorativi o con patch test incompleti e di 1972 pensionati che riportavano informazioni scarse o deficitarie sulla loro pregressa storia lavorativa.

Patch tests

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) secondo le modalità descritte a pag. 34. Tra gli allergeni testati, è stato analizzati l'esito dei patch test per il nichel solfato 5.0% in petrolato, il cobalto(II)cloruro 1.0% in petrolato e il potassio bicromato 0.5% in petrolato.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita con il software SPSS (vers. 13.0). Le variabili continue sono state riassunte con la media come misura di tendenza centrale e la deviazione standard (DS) come misura di dispersione. I dati categorici sono stati riassunti

in tabelle di contingenza $2 \times k$, o $k \times k$. Le associazioni tra i risultati dei patch test e le caratteristiche individuali e le professioni sono state indagate mediante regressione logistica multinomiale. La variabile dipendente includeva le reazioni positive ai tre metalli considerati (mono o co-sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati, mutuamente esclusive) come descritto precedentemente da Hegewald et al. (2005). Le variabili indipendenti incluse nel modello logistico erano l'età (quattro categorie: ≤ 27 anni; 28-37 anni; 38-47 anni; > 47 anni), il genere, il numero di reazioni positive ad altri allergeni (oltre ai tre metalli) e le professioni. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati dai coefficienti e dall'errore standard della regressione logistica, assumendo la reazione negativa a tutti e tre i metalli come categoria di riferimento. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato il limite della significatività statistica.

Risultati

La popolazione studiata contava 8687 donne (69.5%) e 3805 uomini (30.5%). L'età media era di 38 (DS 13.7) anni. Approssimativamente il 65.3% dei pazienti ($n=8158$) avevano il patch test negativo per i metalli (nichel, cobalto e cromati), il 18.5% ($n=2314$) reagivano positivamente solo al nichel, il 2.7% ($n=342$) solo al cobalto, il 4.1% ($n=516$) solo ai cromati, mentre il 4.7% ($n=593$) presentavano una reazione positiva a nichel e cobalto, l'1.7% ($n=209$) al nickel e ai cromati, l'1.4% ($n=171$) a cobalto e cromati ed infine l'1.5% ($n=189$) presentavano una reazione positiva a nichel, cobalto e cromati simultaneamente. Le tabelle 1 e 2 riassumono le caratteristiche e le professioni della popolazione studiata.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione studiata. Le variabili sono espresse come numeri (%).

Variabili	Patch test negativi ai metalli*	Nichel	Cobalto	Cromati	Ni-Co	Ni-Cr	Co-Cr	Ni-Co-Cr	Totale
	N=8158 (65.3%)	N=2314 (18.5%)	N=342 (2.7%)	N=516 (4.1%)	N=593 (4.7%)	N=209 (1.7%)	N=171 (1.4%)	N=189 (1.5%)	N=12492 (100%)
Sesso									
Donne	5174 (59.6)	2090 (24.1)	223 (2.6)	290 (3.3)	514 (5.9)	159 (1.8)	86 (1.0)	151 (1.7)	8687
Uomini	2984 (78.4)	224 (5.9)	119 (3.1)	226 (5.9)	79 (2.1)	50 (1.3)	85 (2.2)	38 (1.0)	3805
Eta' (anni)									
≤ 27	2021 (63.7)	664 (20.9)	95 (3.0)	95 (3.0)	176 (5.5)	48 (1.5)	35 (1.1)	40 (1.3)	3174
28-37	1963 (59.3)	784 (23.7)	82 (2.5)	137 (4.1)	190 (5.7)	70 (2.1)	33 (1.0)	54 (1.6)	3313
38-47	1809 (66.1)	507 (18.5)	64 (2.3)	107 (3.9)	120 (4.4)	40 (1.5)	47 (1.7)	41 (1.5)	2735
>47	2365 (72.3)	359 (11.0)	101 (3.1)	177 (5.4)	107 (3.3)	51 (1.6)	56 (1.7)	54 (1.7)	3270
Altre sensibilizzazioni [#]									
0	5218 (69.6)	1363 (18.2)	167 (2.2)	207 (2.8)	316 (4.2)	77 (1.0)	69 (0.9)	79 (1.1)	7496
1	1822 (61.5)	586 (19.8)	95 (3.2)	143 (4.8)	165 (5.6)	62 (2.1)	47 (1.6)	45 (1.5)	2965
2	750 (55.7)	254 (18.9)	51 (3.8)	115 (8.5)	62 (4.6)	46 (3.4)	30 (2.2)	39 (2.9)	1347
≥3	368 (53.8)	111 (16.2)	29 (4.2)	51 (7.5)	50 (7.3)	24 (3.5)	25 (3.7)	26 (3.8)	684

*Ni: Nichel solfato, Co: Cobalto(II)cloruro, Cr: Potassio dicromato

#Numero di Patch test positive ad altri allergeni (oltre a nichel, cobalto, cromati)

Tabella 2. Professioni nella popolazione studiata. I dati sono espressi come numeri (%).

Professioni	Patch test negative ai metalli*	Nichel	Cobalto	Cromati	Ni-Co	Ni-Cr	Co-Cr	Ni-Co-Cr	Totale
	N=8158 (65.3%)	N=2314 (18.5%)	N=342 (2.7%)	N=516 (4.1%)	N=593 (4.7%)	N=209 (1.7%)	N=171 (1.4%)	N=189 (1.5%)	N=12492 (100%)
Impiegati	2104 (65.1)	633 (19.6)	94 (2.9)	102 (3.2)	173 (5.4)	46 (1.4)	36 (1.1)	42 (1.3)	3230
Agricoltura	95 (67.9)	24 (17.1)	3 (2.1)	4 (2.9)	3 (2.1)	3 (2.1)	5 (3.6)	3 (2.1)	140
Chimica	151 (71.6)	30 (14.2)	10 (4.7)	6 (2.8)	6 (2.8)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	211
Industria tessile e delle pelli	232 (58.1)	83 (20.8)	19 (4.8)	15 (3.8)	25 (6.3)	9 (2.3)	5 (1.3)	11 (2.8)	399
Falegnami	90 (68.2)	23 (17.4)	5 (3.8)	4 (3.0)	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	132
Meccanici e metalmeccanici	444 (68.1)	106 (16.3)	10 (1.5)	42 (6.4)	26 (4.0)	6 (0.9)	13 (2.0)	5 (0.8)	652
Building and related trades workers	357 (65.5)	71 (13.0)	10 (1.8)	50 (9.2)	19 (3.5)	13 (2.4)	19 (3.5)	6 (1.1)	545
Muratori e lavoratori dell'edilizia	118 (80.3)	11 (7.5)	4 (2.7)	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	147
Lavoro domestico	1135 (68.4)	275 (16.6)	47 (2.8)	76 (4.6)	67 (4.0)	20 (1.2)	15 (0.9)	24 (1.4)	1659
Igiene e pulizia	654 (55.8)	289 (24.7)	35 (3.0)	55 (4.7)	63 (5.4)	34 (2.9)	14 (1.2)	27 (2.3)	1171
Sanita'	555 (61.3)	214 (23.6)	20 (2.2)	26 (2.9)	50 (5.5)	13 (1.4)	11 (1.2)	17 (1.9)	906
Parrucchieri estetisti	96 (64.4)	34 (22.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	11 (7.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	149
Autisti e autotrasportatori	124 (70.1)	18 (10.2)	5 (2.8)	12 (6.8)	7 (4.0)	3 (1.7)	6 (3.4)	2 (1.1)	177
Baristi	217 (60.3)	84 (23.3)	9 (2.5)	19 (5.3)	13 (3.6)	5 (1.4)	3 (0.8)	10 (2.8)	360
Altro	1786 (68.3)	419 (16.0)	69 (2.6)	98 (3.7)	124 (4.7)	47 (1.8)	36 (1.4)	35 (1.3)	2614

*Ni: Nichel solfato, Co: Cobalto(II)cloruro, Cr: Potassio dicromato

Genere

La prevalenza di sensibilizzazione a nichel era più elevata nelle donne rispetto agli uomini sia come mono-sensibilizzazione (OR 6.06; 95% IC 5.20-7.07) sia in associazione con il cobalto (OR 4.10; 95% IC 3.18-5.29), con i cromati (OR 2.02; 95% IC 1.43-2.86), o con entrambe i metalli (OR 2.35; 95% IC 1.61-3.45). Al contrario la sensibilizzazione a cromati e la co-sensibilizzazione a cromati-cobalto erano più frequenti negli uomini (tabella 3).

Età

Se confrontati con il gruppo più giovane (≤ 27 anni), la sensibilizzazione a nichel e cromati e la co-sensibilizzazione a Ni+Cr erano significativamente più frequenti nei pazienti con età compresa tra i 28 e i 37 anni (ORs 1.28, 1.40, e 1.49 rispettivamente), (tabella 3). I soggetti con età più elevata (> 47 anni) dimostravano un ridotto rischio di andare incontro alla sensibilizzazione a nichel e al Ni+Co (ORs 0.46 e 0.52, rispettivamente), ma un aumentato rischio di essere sensibilizzati ai cromati (come monosensibilizzazione) (OR 1.40; 95% IC 1.06-1.85). .

Altre sensibilizzazioni

La monosensibilizzazione a nichel è risultata significativamente più frequente nei pazienti che presentavano una (OR 1.28; 95% IC 1.14-1.44) o due positività (OR 1.32; 95% IC 1.13-1.56) al patch test diverse dai metalli. È stato evidenziato un *trend* statisticamente positivo per le positività a cobalto e cromati (sia isolate che con la co-sensibilizzazione a nichel) nei pazienti con patch test positivi a uno o più allergeni diversi dai metalli (tabella 3).

Tabella 3. Regressione Logistica Multinomiale (odds ratios (OR) ed intervalli di confidenza (IC) al 95%) tra alcune variabili e la sensibilizzazione a Nichel, Cobalto e Cromati vs Patch test negativi ai metalli. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

	Nichel	Cobalto	Cromati	Ni+Co	Ni+Cr	Co+Cr	Ni+Co+Cr
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Sesso							
Maschi	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
Femmine	6.06 (5.20-7.07)	1.02 (0.80-1.31)	0.78 (0.63-0.95)	4.10 (3.18-5.29)	2.02 (1.43-2.86)	0.71 (0.50-0.99)	2.35 (1.61-3.45)
Eta' (anni)							
≤ 27	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
28-37	1.28 (1.13-1.46)	0.88 (0.65-1.20)	1.40 (1.06-1.84)	1.18 (0.95-1.47)	1.49 (1.02-2.18)	0.92 (0.57-1.50)	1.36 (0.89-2.07)
38-47	0.90 (0.78-1.04)	0.74 (0.53-1.04)	1.20 (0.89-1.60)	0.77 (0.60-1.00)	0.89 (0.57-1.38)	1.43 (0.90-2.25)	1.12 (0.71-1.76)
>47	0.46 (0.40-0.55)	0.87 (0.63-1.19)	1.40 (1.06-1.85)	0.52 (0.40-0.69)	0.87 (0.57-1.34)	1.35 (0.86-2.11)	1.11 (0.71-1.74)
Altre sensibilizzazioni [#]							
0	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
1	1.28 (1.14-1.44)	1.63 (1.26-2.11)	1.99 (1.59-2.48)	1.55 (1.27-1.89)	2.36 (1.68-3.32)	1.96 (1.35-2.86)	1.65 (1.14-2.39)
2	1.32 (1.13-1.56)	2.13 (1.54-2.95)	3.83 (3.00-4.88)	1.41 (1.06-1.88)	4.18 (2.87-6.09)	2.96 (1.91-4.59)	3.35 (2.26-4.96)
≥3	1.21 (0.96-1.52)	2.47 (1.64-3.72)	3.39 (2.45-4.71)	2.36 (1.71-3.26)	4.44 (2.76-7.12)	4.97 (3.09-7.99)	4.54 (2.87-7.19)

Ni: Nichel solfato, Co: Cobalto(II)cloruro, Cr: Potassio dicromato

#Numero di Patch test positivi ad altri apteni (diversi dal Ni, Co, Cr)

Professioni

La sensibilizzazione a nichel è risultata significativamente associate al lavoro di meccanico e metalmeccanico (OR 1.42; 95% IC 1.11-1.82) e all'attività di pulizie (OR 1.29; 95% IC 1.08-1.53), (tabella 4). Una significativa associazione è stata osservata tra la mono-sensibilizzazione a cobalto e il lavoro nell'industria tessile e del cuoio (OR 1.85; 95% IC 1.10-3.09). L'allergia a cromati è risultata significativamente più frequente tra i lavoratori edili (OR 2.51; 95% IC 1.74-3.63), i meccanici (OR 1.76; 95% IC 1.20-2.59), i baristi (OR 1.67; 95% IC 1.00-2.80) e gli addetti alle pulizie (OR 1.66; 95% IC 1.17-2.34). I lavoratori dell'industria delle costruzioni presentavano più frequentemente reazioni positive a nichel+cromati (OR 1.99, 95% IC 1.05-3.76) e cromati+cobalto (OR 2.61, 95% IC 1.46-4.76). I pazienti allergici a nichel+cromati erano più frequenti (OR 2.11, 95% IC 1.33-3.34) tra gli addetti alle pulizie. Infine, i lavoratori dell'industria tessile e del cuoio (OR 2.19; 95% IC 1.10-4.33), gli addetti alle pulizie (OR 1.79; 95% IC 1.09-2.94) e i baristi (OR 2.10; 95%

IC 1.03-4.26) presentavano un aumentato rischio di andare incontro alla co-sensibilizzazione a tutti e tre i metalli.

Tabella 4. Regressione Logistica Multinomiale (odds ratios (OR) ed intervalli di confidenza (IC) al 95%) tra le professioni e la sensibilizzazione a Nichel, Cobalto e Cromati vs Patch test negativi ai metalli. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

Professioni	Nichel OR (IC 95%)	Cobalto OR (IC 95%)	Cromati OR (IC 95%)	Ni+Co OR (IC 95%)	Ni+Cr OR (IC 95%)	Co+Cr OR (IC 95%)	Ni+Co+Cr OR (IC 95%)
Industria tessile e delle pelli	0.11 (0.84-1.46)	1.85 (1.10-3.09)	1.26 (0.72-2.22)	1.25 (0.80-1.95)	1.65 (0.79-3.43)	1.20 (0.46-3.11)	2.19 (1.10-4.33)
Meccanici e metalmeccanici	1.42 (1.11-1.82)	0.53 (0.27-1.03)	1.76 (1.20-2.59)	1.18 (0.76-1.82)	0.82 (0.34-1.95)	1.55 (0.81-2.99)	0.79 (0.31-2.04)
Muratori e lavoratori dell'edilizia	1.07 (0.80-1.42)	0.64 (0.33-1.25)	2.51 (1.74-3.63)	0.97 (0.59-1.59)	1.99 (1.05-3.76)	2.61 (1.46-4.67)	1.01 (0.42-2.41)
Igiene e pulizia	1.29 (1.08-1.53)	1.21 (0.81-1.82)	1.66 (1.17-2.34)	1.05 (0.77-1.43)	2.11 (1.33-3.34)	1.22 (0.65-2.30)	1.79 (1.09-2.94)
Baristi	1.24 (0.93-1.63)	0.90 (0.45-1.81)	1.67 (1.00-2.80)	0.70 (0.39-1.25)	0.95 (0.37-2.44)	0.75 (0.23-2.48)	2.10 (1.03-4.26)

Ni: Nichel solfato, Co: Cobalto(II)cloruro, Cr: Potassio dicromato

Discussione

Genere e cosensibilizzazioni

I risultati di questo studio confermano l'importanza del genere sulla prevalenza di sensibilizzazione a nichel e cromati. Non solo la mono-sensibilizzazione, ma anche le co-sensibilizzazioni a nichel sono più frequenti nelle donne (ESSCA 2008, Uter et al 2003, Latinga et al 1984, Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002). In accordo con altri autori, invece, l'allergia a cromati, sia come monosensibilizzazione sia in concomitanza con il cobalto, interessa più frequentemente gli uomini (Schnuch et al 1997, Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002, Ruff e Belsito 2006). La sensibilizzazione isolata a cobalto infine non ha dimostrato preferenza di genere (Ruff and Belsito 2006).

Età

L'andamento della sensibilizzazione al nichel è cambiata nel tempo per gli effetti dell'introduzione delle norme di regolamentazione del nichel (Thyssen e Menné 2010a; Thyssen et al 2009b; Thyssen et al 2009c) e nel nostro studio, era più frequente tra i soggetti di età compresa tra 28 e 37 anni quando venivano confrontati con il gruppo più giovane. Come riportato precedentemente (Rui et al. 2010), tale riscontro potrebbe essere

l'effetto del recepimento (anche se tardivo rispetto ad altre Nazioni del Nord Europa) della "Direttiva nichel" in Italia. I pazienti con più di 47 anni, hanno invece dimostrato più bassa sensibilizzazione a nichel probabilmente per il limitato utilizzo di oggetti metallici e di bigiotteria come riportato da altri autori (Hegewald et al. 2005, Uter et al. 2003).

La concomitante allergia a nichel e cobalto viene generalmente spiegata come co-sensibilizzazione (Wahlberg e Lidén 2000) dovuta alla presenza di impurità di cobalto nelle leghe contenenti nichel utilizzate negli oggetti di bigiotteria (Nielsen e Menné 1992). Nonostante ciò, l'andamento di tale allergia non sembra seguire l'andamento del nichel e nel nostro studio non sono state evidenziate significative associazioni della sensibilizzazione a cobalto (sia in termini di mono che di co-sensibilizzazione con altri metalli) con l'età. L'allergia a cromati invece è risultata più frequente nei soggetti tra 28 e 37 anni e oltre i 47 anni quando comparati con il gruppo più giovane; è noto infatti che la sensibilizzazione a cromati tende ad aumentare con l'incremento dell'età (Modjtahedi et al 2004, Athavale et al 2007) e spesso è correlata all'esposizione a cemento e cuoio (Thyssen et al 2009a; Zachariae et al 1996).

Mono e polisensibilizzazioni

In questo studio la sensibilizzazione a nichel era associata alla sensibilizzazione ad altri apteni diversi dai metalli; simili riscontri sono stati osservati per il cobalto e per i cromati, in accordo con Hegewald et al (2005). La co-sensibilizzazione a cobalto e cromati era associata ad una aumentata probabilità di avere altre sensibilizzazioni (diverse dai metalli). Co-sensibilizzazioni a nichel, cobalto e cromati possono essere correlate ad esposizioni di tipo professionale (Hegewald et al 2005, Ruff e Belsito 2006) e si associano a forme croniche e severe di dermatite (Schnuch et al 2008). Per tale motivo, risulta di particolare importanza cercare di rendere minima la possibilità di sviluppare delle sensibilizzazioni multiple, soprattutto nei luoghi di lavoro, utilizzando adeguati mezzi di protezione personale ed applicando le norme che ne regolamentano l'esposizione (Carlsen et al 2008).

Professioni

Le mono-sensibilizzazioni a nichel e a cromati sono risultate associate alle professioni di meccanico e metalmeccanico in accordo con altri studi (Uter et al 2003, Geier et al 2009). È noto che il rilascio di nichel e cromati da oggetti metallici è ritenuto sufficiente per indurre la sensibilizzazione e causare una dermatite allergica da contatto professionale (Lidén et al 2008a, Geier et al 2009). L'allergia a cromati, che si è

confermata essere più frequente nei lavoratori dell'edilizia (Bock et al 2003, Uter et al 2004; Hagewald et al 2005), da alcuni anni ha dimostrato, in alcune ricerche, un andamento decrescente nei soggetti di più giovane età (Zachariae et al 1996). In Danimarca, dove l'aggiunta di solfato ferroso nel cemento è obbligatoria dal 1983, l'epidemiologia dell'allergia al cromo è cambiata sensibilmente ed attualmente sta aumentando tra gli utilizzatori di oggetti e indumenti in cuoio (Thyssen et al 2009a; Zachariae et al 1996). L'allergia isolata al cobalto da cemento è poco comune ed alcuni autori ipotizzano che per lo più sia secondaria ad una preesistente dermatite da cromo (Uter et al 2004). In questo studio la mono-sensibilizzazione a cobalto e la co-sensibilizzazione a nichel-cobalto-cromati erano significativamente più frequenti nei lavoratori del settore tessile e del cuoio, probabilmente per la presenza di tali metalli nel processo lavorativo (Adams 1983).

La sensibilizzazione a metalli si è dimostrata essere significativamente più frequente nei lavoratori occupati nei cosiddetti "lavori umidi" (igiene, pulizie e barista), che hanno un aumentato rischio di andare incontro ad dermatiti professionali da contatto (Duarte et al 2010, Smith et al 2002). L'esposizione ad acqua e ad irritanti sarebbe in grado di danneggiare la barriera cutanea protettiva causando una aumentata penetrazione di metalli presenti negli oggetti utilizzati nei luoghi di lavoro (Ingber et al 1998) o in detersivi (Kokelj et al 1994). Il ruolo dei metalli nei detersivi come causa di sensibilizzazione allergica è tuttora dibattuto, anche se alcuni autori negano un loro possibile ruolo nella dermatite da contatto (Basketter et al 2003).

Conclusioni

L'elevata percentuale di allergia a metalli trovata nel nostro ampio data base e l'elevato numero di soggetti con sensibilizzazioni multiple a metalli tende a confermare l'impatto che questi apteni possono avere in alcune professioni ed il loro possibile ruolo nell'insorgenza e nello sviluppo della dermatite allergica da contatto professionale.

I nostri riscontri suggeriscono la necessità di incrementare le strategie preventive al fine di evitare le singole e le multiple sensibilizzazioni a metalli causa di dermatiti allergiche da contatto.

(III) Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati in un gruppo di soggetti sottoposti a patch test nel Nord Est Italiano (1996-2010)

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Corradin MT, Larese Filon F. *Nickel, chromate and cobalt sensitization in a Patch test population in North-Eastern Italy (1996-2010)*. Submitted to Contact Dermatitis

Premesse

Nichel, cromati e cobalto sono tra gli allergeni più frequentemente positivi al Patch test (Uter et al 2005; Uter et al 2009; Bruynzeel et al 2005) e la loro diffusione risente di fattori occupazionali, geografici, storici, sociali, culturali e politici (Schnuch et al 1997; Uter et al 2003; Ruff e Belsito 2006; Thyssen et al 2007b; Thyssen et al 2010a).

Vi sono dati che indicano che l'introduzione di alcune norme che regolamentano il nichel contenuto negli oggetti metallici (es. "*Danish nickel regulation*", Direttiva 1994/27/CE e Direttiva 2004/96/CE) e di altre direttive (introdotte già dal 1983 in Danimarca) che hanno imposto l'aggiunta di solfato ferroso al cemento (Direttiva Europea 2003/53/EC), stanno influenzando la prevalenza e l'andamento delle sensibilizzazioni a nichel e a cromati in alcuni Paesi europei (Thyssen et al 2009b; Stocks et al 2012).

Scopo dello studio è stato valutare l'andamento delle sensibilizzazioni a metalli in una popolazione di pazienti del Nord Est d'Italia, sottoposti a patch test nel periodo 1996-2010, al fine di studiare le fluttuazioni temporali di tali allergie cutanee in questa area geografica.

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 19088 pazienti (a partire dai 19666 inclusi nel data base del Triveneto nel periodo 1996-2010) dopo l'esclusione di 753 pazienti, per mancanza di dati anamnestici personali ritenuti indispensabili per il disegno dello studio.

Patch tests

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) secondo le modalità descritte a pag. 34. Tra gli allergeni testati, è stato analizzato l'esito dei patch test per il nichel solfato 5.0% in petrolato, il cobalto(II)cloruro 1.0% in petrolato e il potassio bicromato 0.5% in petrolato.

Analisi statistica

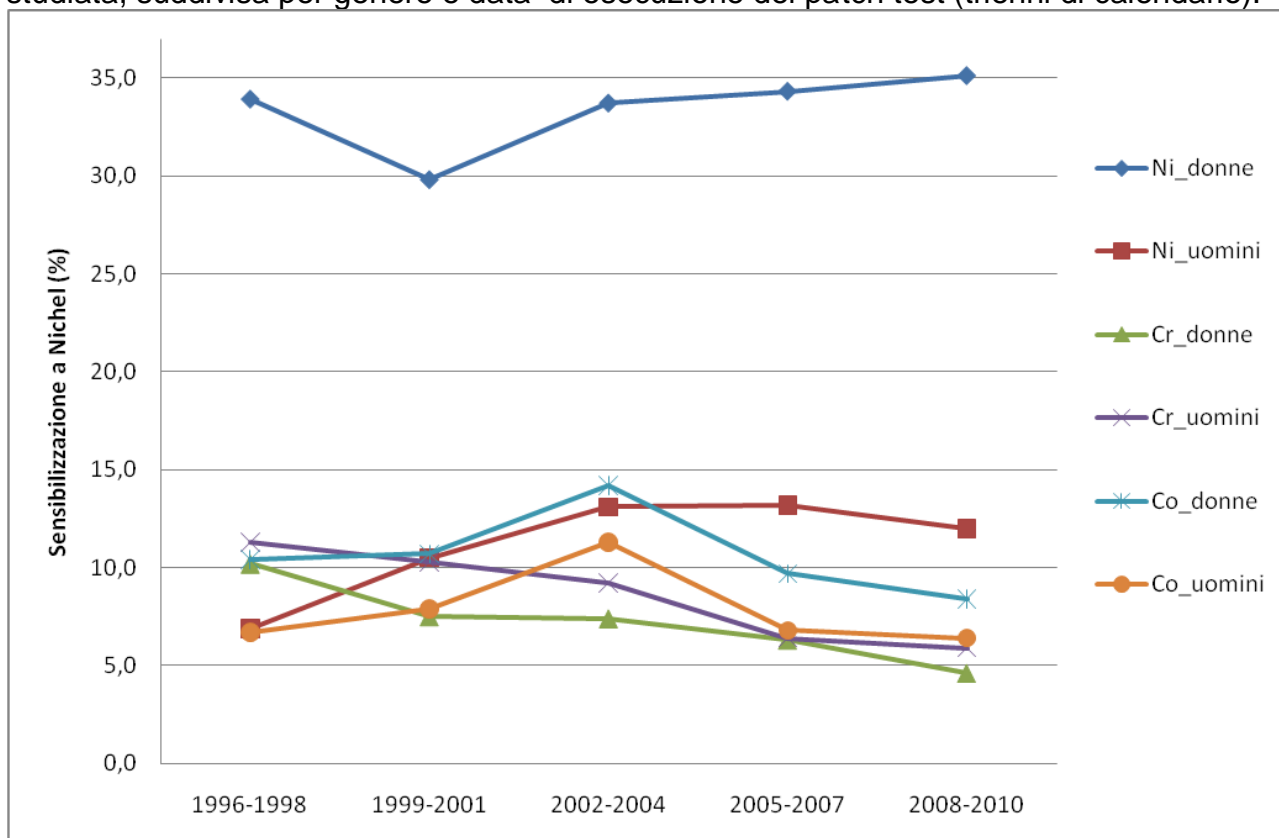
L'analisi dei dati è stata eseguita con il software Stata v. 12.0 (Stata Corporation, 2011). I dati di tipo categorico sono stati riassunti in tabelle di contingenza $2 \times k$, o $k \times k$. Le associazioni tra i risultati dei patch test e l'età dei soggetti (in quintili: ≤ 26 anni; 27-35 anni; 36-45 anni; 46-58 anni; ≥ 59 anni) e gli anni di esecuzione del Patch test (nei trienni: 1996-1998; 1999-2001; 2002-2004; 2005-2007; 2008-2010) sono state indagate mediante regressione logistica multivariata. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati dai coefficienti e dagli errori standard della regressione logistica. L'analisi logistica è stata eseguita separatamente per i due generi. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato il limite della significatività statistica.

Risultati

La popolazione inclusa nello studio comprendeva 12820 donne (67.2%) e 6268 uomini (32.8%). La tabella 1 riassume le caratteristiche della popolazione studiata suddivise per genere, relativamente all'età (in quintili) e all'anno di esecuzione del Patch test (in trienni). Complessivamente la percentuale di sensibilizzazione a nichel solfato era del 25.4% (32.5% nel gruppo delle donne e 10.8% nel gruppo degli uomini), la sensibilizzazione a potassio bicromato era dell'8.1% (7.5% nel gruppo delle donne e 9.2% negli uomini) e quella al cobalto cloruro era del 9.9% (10.8% nelle donne e 7.9% negli uomini). Il 17.5% dei soggetti inclusi nello studio presentava rinite, congiuntivite o asma allergico e il 5.8% riferiva di essere affetto da dermatite atopica (tabella 1).

L'allergia cutanea al nichel, nel gruppo delle donne *in toto*, è aumentata dal 33.9%, ai patch test eseguiti nel periodo 1996-1998, al 35.1% nel periodo 2008-2010. Nel gruppo degli uomini invece, si è osservato un aumento dal 6.9% (1996-1998) al 12.0% (2008-2010). La sensibilizzazione a bicromato di potassio ha dimostrato invece un calo in entrambi i generi: nelle donne è passata dal 10.2% (1996-1998) al 4.6% (2008-2010) e negli uomini dall'11.3% (1996-1998) al 5.9% (2008-2010). Infine, per quanto riguarda il cobalto, la sensibilizzazione è passata dal 10.4% (1996-1998) all'8.4% (2008-2010) nelle donne, mentre nel gruppo degli uomini è passata dal 6.7% (1996-1998) al 6.4% (2008-2010) (figura 1).

Figura 1 Prevalenza di sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto nella popolazione studiata, suddivisa per genere e data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario).



Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati suddivisa per genere e in rapporto alle classi di età (quintili) e alla data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario) (tabella 2). Rispetto al gruppo di ragazze con età ≤ 26 anni, la sensibilizzazione a nichel era più elevata nelle donne tra i 27 e i 45 anni, mentre era significativamente più bassa nei gruppi con età >45 anni. Non erano invece presenti associazioni significative tra la sensibilizzazione a nichel e l'età nel gruppo degli uomini (tabella 2). La prevalenza di sensibilizzazione a cromati aumentava significativamente nei soggetti con età > 35 anni in entrambe i generi, quando confrontati con il gruppo di riferimento (≤ 26 anni). La sensibilizzazione a cobalto era più bassa nelle donne con età superiore ai 45 anni vs quelle con età ≤ 26 anni, mentre era più frequente negli uomini con età tra i 36 e i 45 anni in confronto ai più giovani (≤ 26 anni) (tabella 2).

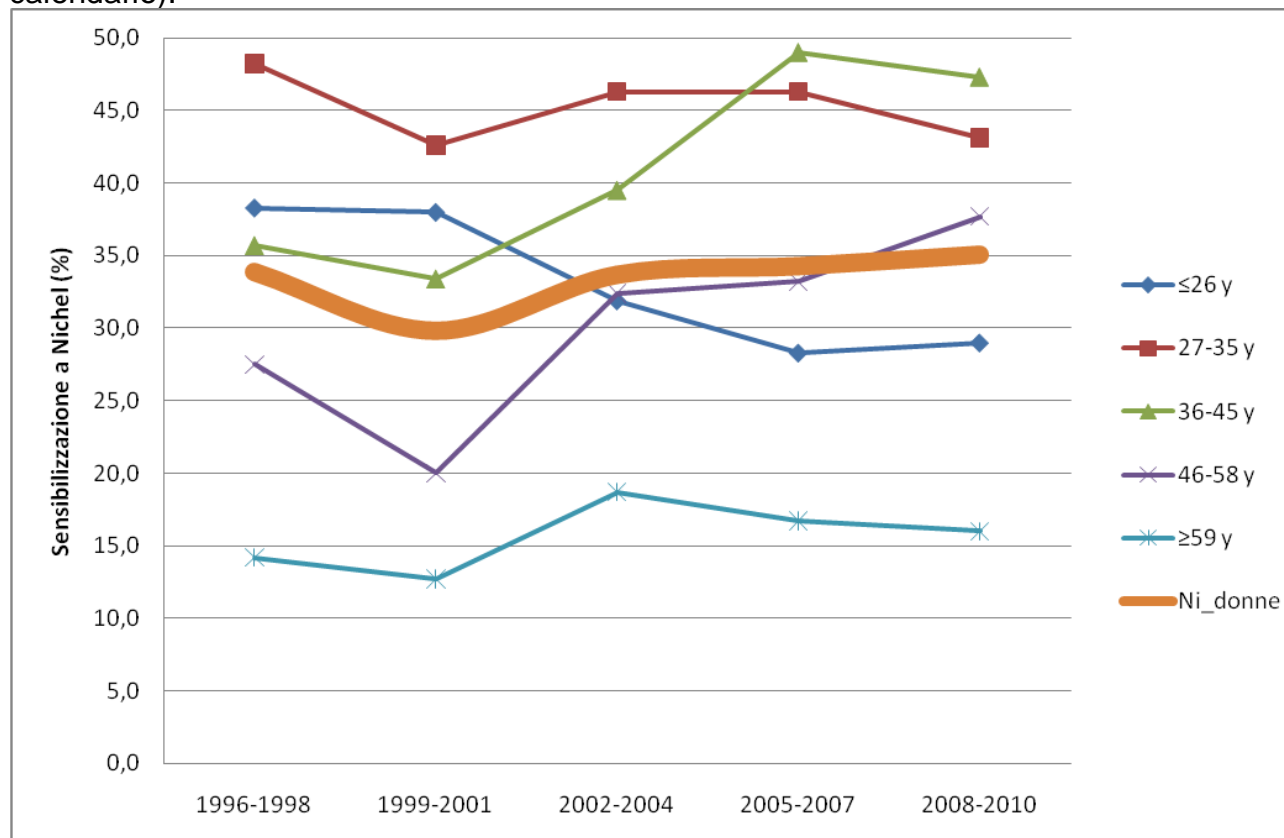
I patch test positivi al nichel, nel gruppo delle donne, erano significativamente meno rappresentati durante il periodo 1999-2001 in confronto a quelli eseguiti nel periodo 1996-1998, mentre nel gruppo degli uomini aumentavano significativamente negli anni successivi al 1998, rispetto al periodo 1996-1998. Le sensibilizzazioni a cromati calavano significativamente in entrambi i generi, anche se nel gruppo delle donne a partire dal 1999, e nel gruppo degli uomini, a partire dal 2005. La prevalenza di sensibilizzazione a cobalto

aumentava durante il periodo 2002-2004 rispetto al 1996-1998, in entrambi i generi (tabella 2).

Sensibilizzazione a nichel per genere e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione del patch test (trienni di calendario) (tabella 3). Nel gruppo di ragazze con età ≤ 26 anni si nota un calo significativo dei patch test positivi a nichel a partire dal 2002, quando confrontati con i patch test eseguiti nel triennio 1996-1998, passando dal 38.3% (1996-1998) al 31.9% (2002-2004), al 28.3% (2005-2007) e al 29.0% (2008-2010). Nelle donne di età compresa tra i 36 e i 45 anni, invece, l'allergia cutanea al nichel tende invece ad aumentare dopo il 2005 (35.7% nel periodo 1996-1998, 49.0% nel periodo 2005-2007 e 47.3% nel periodo 2008-2010) e in quelle di età compresa tra i 46 e i 58 anni, dopo il 2008 (37.7% vs 27.5% nel 1996-1998) (figura 2).

Nel gruppo degli uomini si osserva un aumento della sensibilizzazione a nichel che interessa particolarmente la categoria di età compresa tra i 36-45 anni (7.0% nel periodo 1996-1998, 13.0% nel periodo 1999-2001, 13.6% nel periodo 2002-2004, 12.6% nel periodo 2005-2007 e 15.1% nel periodo 2008-2010), ma che interessa anche le altre categorie con età più elevata (27-35 anni, 46-58 anni e ≥ 59 anni), mentre invece non coinvolge i giovani con età ≤ 26 anni per i quali non è stata osservata alcuna associazione significativa (tabella 3).

Figura 2 Prevalenza di sensibilizzazione a nichel nel gruppo delle donne (totale e per classi di età in quintili) in funzione della data di esecuzione del patch test (trienni di calendario).



Sensibilizzazione a cromati per genere e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione del patch test (trienni di calendario) (tabella 4). È stato evidenziato un diminuito rischio di andare incontro a allergia cutanea a cromati, particolarmente marcato nel gruppo delle donne con età compresa tra 27 e 35 anni (10.0% nel periodo 1996-1998, 7.0% nel periodo 1999-2001, 5.9% nel periodo 2002-2004, 4.8% nel periodo 2005-2007 e 2.6% nel periodo 2008-2010) e negli uomini con età ≥ 59 anni (16.1% nel periodo 1996-1998, 9.5% nel periodo 1999-2001, 6.4% nel periodo 2002-2004, 7.0% nel periodo 2005-2007 e 5.1% nel periodo 2008-2010) (tabella 4).

Sensibilizzazione a cobalto per genere e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione del patch test (trienni di calendario) (tabella 5). Per quanto riguarda la sensibilizzazione a cobalto, si è riscontrato un aumentato rischio di andare incontro a allergia cutanea da cobalto nel periodo 2002-2004, nelle donne di età ≤ 26 anni (10.2% nel periodo 1996-1998, 15.7% nel periodo 2002-2004), nelle donne di età compresa tra i 27 e i 45 anni (11.5% nel periodo 1996-1998, 15.7% nel periodo 2002-2004), e nelle donne con età ≥ 59 anni (6.9% nel periodo 1996-1998, 12.1% nel periodo 2002-2004). Nel gruppo degli uomini, invece, la sensibilizzazione a cobalto era più frequente ai patch test eseguiti dal 1999 al 2007 solo nei giovani con età ≤ 26 anni (2.7% nel periodo 1996-1998, 7.3% nel periodo 1999-2001, 9.6% nel periodo 2002-2004, 6.6% nel periodo 2005-2007).

Discussione

Il presente studio descrive dati di prevalenza della sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto in un ampio campione di soggetti (con sospetta dermatite da contatto), sottoposti a patch test nel periodo 1996-2010 nel Nord Est Italiano. Analizzando l'andamento delle sensibilizzazioni nel corso dei 15 anni di patch test esaminati, si evidenzia che, complessivamente, nel gruppo delle donne, la sensibilizzazione a nichel è passata dal 33.9% (Patch test eseguiti nel periodo 1996-1998) al 35.1% (patch test eseguiti dal 2008 al 2010), ma con un andamento diverso nelle varie categorie di età. Infatti nel gruppo di donne con età uguale o inferiore ai 26 anni, si è evidenziato una significativa diminuzione della percentuale di sensibilizzazione a nichel nei patch test eseguiti negli anni successivi al 2002 rispetto a quelli eseguiti nel periodo 1996-1998. Tale andamento potrebbe essere il segno degli effetti dovuti all'applicazione della "Direttiva Nichel" (Direttiva 1994/27/CE, che è stata recepita nel 2000 e della Direttiva 2004/96/CE, che è stata recepita nel 2005) in questo gruppo di giovani donne che, probabilmente, sono venute in contatto con oggetti di metallo e di bigiotteria prevalentemente dopo l'applicazione di tali norme. Altri autori hanno riportato dati che indicano che l'allergia e la

dermatite allergica da nichel stanno calando in quei Paesi dove, da più tempo, sono in vigore delle disposizioni che ne regolamentano l'utilizzo (Thyssen 2011). In Germania Schuch ha dimostrato un calo della prevalenza dell'allergia a nichel nelle donne con meno di 30 anni dal 36.7% nel 1992 al 25.8% nel 2001 (Schnuch e Uter 2003). Carøe et al (2011) hanno dimostrato, in un recente analisi retrospettiva condotta su 5821 donne e 3317 uomini, che la prevalenza di sensibilizzazione a nichel è diminuita in maniera significativa tra le ragazze (dai 2 ai 30 anni) dal 29.8% nel periodo 1992-1997 al 19.6% nel periodo 2004-2009 ($p < 0.001$). Thyssen et al hanno dimostrato, in uno studio retrospettivo condotto su 10335 donne danesi tra il 1985 ed il 2007, un sensibile calo della prevalenza dell'allergia a nichel nelle donne di età compresa tra i 5 e i 30 anni dal 27.6% nel 1985 al 16.8% nel 2007 ($P \text{ trend} < 0.002$) ed un aumento in quelle di età compresa tra i 31 ai 49 anni dal 21.3% al 33.8%, rispettivamente, nel medesimo periodo ($P \text{ trend} < 0.001$) (Thyssen et al 2009b). Schnuch et al hanno analizzato i risultati dei patch test ("*Clinical data of the IVDK network*") eseguiti da 127098 pazienti (62% donne e 38% uomini) nel periodo 1994-2009 e hanno rilevato una complessiva diminuzione dell'allergia al nichel nel gruppo delle donne (1-17 anni e 18-30 anni) lungo tutto il periodo dello studio, anche se, in vero, nel periodo successivo al 2000, non si è osservato alcun decremento significativo dell'allergia a nichel nelle ragazze tra 1 e 17 anni (Schnuch et al 2011b). Schnuch ha anche riportato un significativo aumento delle sensibilizzazioni a nichel, negli ultimi anni, nelle donne con più di 30 anni (Schnuch et al 2011b). Anche nel nostro studio le donne tra i 36 e i 45 anni presentano percentuali più elevate di allergia cutanea al nichel, ai patch test eseguiti soprattutto negli ultimi anni. È noto che le donne si sensibilizzano per lo più durante la giovane età (Thyssen 2011, Gawkrödger et al 1986), pertanto tale dato potrebbe essere dovuto al fatto che queste pazienti probabilmente si sono sensibilizzate in un periodo precedente all'applicazione della "Direttiva Nichel".

Nel gruppo degli uomini, invece, è stata riscontrata una aumentata frequenza di sensibilizzazioni al nichel ai patch test eseguiti soprattutto dopo il 2002. Tale andamento sembra però non coinvolgere i soggetti di più giovane età (≤ 26 anni), forse perché anch'essi potrebbero beneficiare degli effetti dell'applicazione della cosiddetta "Direttiva Nichel" o perché la sensibilizzazione a nichel negli uomini tenderebbe ad instaurarsi ad una età più elevata rispetto alle donne (Bordel Gomez et al 2010; Gawkrödger et al 1986). Tale andamento in aumento dell'allergia cutanea a nichel negli uomini, potrebbe essere spiegato con le mutate abitudini socio-culturali dei soggetti di sesso maschile (*piercing*, orecchini ecc.) più evidenti negli ultimi anni. Tale dato è però in contrasto con lo studio di Carøe et al che, in una analisi retrospettiva condotta su 5821 donne e 3317 uomini, non

ha evidenziato variazioni significative della sensibilizzazione a nichel negli uomini (nel periodo 1992-2009) e con Schnuch et al che ha trovato che l'allergia al nichel, nell'ampio campione studiato (Schnuch et al 2011b), diminuiva negli uomini (18-30 anni) nel periodo tra il 1994 al 2009.

Il nostro studio ha evidenziato che l'allergia cutanea ai cromati nella popolazione coinvolta tende a diminuire sia negli uomini (passando dall'11.3% nei patch test eseguiti nel periodo 1996-1998, al 5.9% nei patch test dal 2008 al 2010), sia nelle donne (passando dal 10.2% dei patch test eseguiti nel periodo 1996-1998 al 4.6% nel periodo 2008-2010). Valutando l'andamento nelle varie classi di età, si è trovato poi che tale calo della prevalenza di sensibilizzazione ai patch test eseguiti dopo il 1999 vs quelli eseguiti dal 1996-1998, era particolarmente evidente nel gruppo di uomini con età superiore ai 58 anni e nelle donne tra i 27-35 anni. Tradizionalmente e storicamente la dermatite allergica da contatto da cromati interessa prevalentemente il sesso maschile ed è spesso causata dal contatto cutaneo con il cromo esavalente contenuto nel cemento utilizzato in ambito professionale (Bock et al 2003; Uter et al 2004; Hegewald et al 2005; Schnuch et al 1997; Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002; Uter et al 2005; Ruff e Belsito 2006). Per quanto riguarda il gruppo di uomini, possiamo supporre che tale diminuzione della sensibilizzazione possa essere causata non solo dall'applicazione della Direttiva Europea 2003/53/EC, che ha imposto l'utilizzo di cementi con contenuti di cromo esavalente inferiori a 2 ppm, (tramite l'aggiunta di solfato di ferro al cemento in grado di ridurre la quota di cromo esavalente idrosolubile), ma anche dal generico miglioramento delle condizioni lavorative e dall'implementazione delle norme in ambito di igiene sul lavoro negli ultimi anni (anche negli anni precedenti al 2005, anno in cui la Direttiva è stata recepita in Italia). Di tali migliorie potrebbe avere beneficiato soprattutto il gruppo di uomini più anziani inclusi nello studio. Vi sono numerosi *papers* che provano che l'introduzione di norme restrittive sul contenuto del cromo esavalente nel cemento ha ridotto l'incidenza di allergia cutanea al cromo tra gli addetti all'edilizia (Fregert et al 1979; Zachariae et al 1996; Avnstorp 1989; Geier et al 2011; Stocks et al 2012), si sono però osservati dei *trend* in diminuzione anche in studi condotti in Paesi dove non sono in vigore tali norme. Gon e Goh hanno osservato (dal confronto di alcuni studi sui patch test effettuati presso il "National Skin Center" di Singapore) un calo dal 6.3% nel 1984-1985, al 2.7% nel 1986-1990, dell'allergia cutanea al cromo, che gli autori attribuiscono a delle generiche misure preventive attuate in quegli anni tra i lavoratori dell'edilizia (Goon e Goh 2005). Nguyen et al (2008) hanno riscontrato un calo della prevalenza dall'8% (1970-1972) al 2.0% (1992-1996) attribuito alle maggiori cautele introdotte nella manipolazione del cromo. Entrambi

gli autori hanno osservato però, dopo una fase di diminuzione (fino a raggiungere un *nadir*), un successivo nuovo aumento delle sensibilizzazioni (Goon and Goh 2005; Nguyen et al 2008).

La minore frequenza di allergia cutanea al cromo nelle donne, soprattutto ai patch test eseguiti dopo il 2008, è presente in quasi tutte le categorie di età (tranne dai 46 ai 58 anni), tuttavia il *trend* in discesa è particolarmente marcato (a partire dai patch test eseguiti dopo il 1999) per le donne tra i 36 e i 45 anni. Accanto ai già descritti fattori professionali (solitamente più importanti nel gruppo degli uomini, ma possibili anche tra le donne, tenuto conto del fatto che i dati analizzati provengono anche da centri di medicina del lavoro), potremmo ipotizzare che tra le donne di questa fascia di età, ricoprano una certa importanza anche dei possibili fattori socio-culturali forse legati al contatto con oggetti ed indumenti in pelle. Il dato necessita però di essere approfondito e comprovato da ulteriori studi.

In questo studio abbiamo rilevato un interessante incremento della sensibilizzazione a cobalto negli uomini più giovani (≤ 26 anni) ai patch test eseguiti dal 1999 al 2007 vs quelli eseguiti nel 1996-1998. Abbiamo riscontrato inoltre un aumento di patch test positivi a tale allergene ai patch test eseguiti nel periodo 2002-2004 vs 1996-1998 nel gruppo delle donne con età ≤ 35 anni e ≥ 59 anni. Tali dati sono di difficile interpretazione e dovranno essere approfonditi soprattutto in termini di mono e co-sensibilizzazione del cobalto con altri metalli. È noto infatti che il cobalto raramente si presenta come una sensibilizzazione isolata, ma spesso si accompagna negli uomini alla sensibilizzazione a cromati (Schnuch et al 1997, Akasya-Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002, Ruff e Belsito 2006) e nelle donne al nichel (Wahlberg e Lidén 2000; Nielsen e Menné 1992). Nonostante ciò però, alcuni autori hanno osservato che il cromo tenderebbe a discostarsi dal nichel per quanto riguarda il *trend* temporale. Thyssen et al hanno dimostrato, in uno studio retrospettivo condotto su 10335 donne danesi tra il 1985 ed in 2007, che, mentre la prevalenza dell'allergia cutanea al nichel diminuiva nelle donne più giovani e aumentava in quelle con età più elevata, invece la prevalenza della sensibilizzazione a cobalto rimaneva relativamente invariata (Thyssen et al 2009b). Gli autori ipotizzano che, alla base di tale andamento, vi sia un possibile incrementato utilizzo di cobalto in prodotti di consumo e in oggetti di bigiotteria (come possibile sostituto del nichel), anche se, Thyssen et al hanno dimostrato un documentato rilascio di cobalto solo in una piccola percentuale degli oggetti di bigiotteria attualmente in commercio in Danimarca (Thyssen et al 2010b), e non ci sono dati che provino che il cobalto abbia rimpiazzato il nichel nella produzione di bigiotteria in Thailandia e Cina (Hamann et al 2011). In un recente lavoro di Carøe et al (2011) sarebbe

poi segnalato un aumento della sensibilizzazione isolata al cobalto, mentre invece quella associata al nichel rimarrebbe invariata. In questo contesto, il dato secondo cui l'allergia al cobalto sarebbe in aumento nei giovani uomini (≤ 26 anni), risulta pertanto meritevole di approfondimenti e di conferme, soprattutto analizzando l'andamento del cobalto in termini di sensibilizzazione isolata e concomitante agli altri metalli, al fine di chiarire alcuni aspetti relativi al suo trend temporale.

È necessario ricordare, comunque, che i nostri dati devono essere valutati con cautela per via di un possibile limite dello studio: la popolazione studiata include pazienti che si sono rivolti alle strutture sanitarie per una sospetta dermatite allergica e, per tale ragione, i risultati potrebbero risentire di un *bias* di selezione.

Nonostante ciò, dall'analisi di questo ampio data base sono emersi degli elementi interessanti sull'andamento delle sensibilizzazioni a nichel, cromo e cobalto in una limitata area geografica del Nord Est dell'Italia. Alla luce dei dati osservati, appare pertanto necessario continuare a monitorare (Schnuch 2011b) l'andamento in continua evoluzione delle sensibilizzazioni a metalli.

Tabella 1 . Caratteristiche della popolazione studiata. Le variabili sono espresse come numeri (%).

VARIABILI	FEMMINE (N 12820)	MASCHI (N 6268)	TOTALE (N 19088)
Età in quintili (anni)			
≤26	2706 (68.3)	1254 (31.7)	3960 (100)
27-35	2703 (67.1)	1324 (32.9)	4027 (100)
36-45	2441 (67.1)	1197 (32.9)	3638 (100)
46-58	2478 (66.5)	1251 (33.6)	3729 (100)
≥59	2492 (66.7)	1242 (33.3)	3734 (100)
Anno esecuzione Patch test (trienni di calendario)			
1996-1998	2578 (67.7)	1229 (32.3)	3807 (100)
1999-2001	4756 (67.7)	2266 (32.3)	7022 (100)
2002-2004	2028 (66.0)	1045 (34.0)	3073 (100)
2005-2007	2114 (65.4)	1117 (34.6)	3231 (100)
2008-2010	1344 (68.8)	611 (31.3)	1955 (100)
Sensibilizzazioni			
Nichel (testati 19029 soggetti)	4158 (32.5)	677 (10.8)	4835 (25.4)
Cromati (testati 19002 soggetti)	960 (7.5)	575 (9.2)	1535 (8.1)
Cobalto (testati 18990 soggetti)	1379 (10.8)	492 (7.9)	1871 (9.9)
Atopia (rinite, congiuntivite, asma) (12001 soggetti)	1459 (18.2)	646 (16.3)	2105 (17.5)
Dermatite atopica (16045 soggetti)	615 (5.7)	312 (5.9)	927 (5.8)

Tabella 2 . Sensibilizzazione a nichel, cobalto e cromati suddivisa per genere e in rapporto alle classi di età (quintili) e alle data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario). Le associazioni sono state valutate mediante regressione logistica multivariata. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati stimati assumendo come categoria di riferimento il gruppo di soggetti con età ≤26 anni e i patch test eseguiti nel periodo 1996-1998. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto

	Femmine							Maschi						
	N	Nichel		Cromati		Cobalto		N	Nichel		Cromati		Cobalto	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Eta' (quintili)														
≤26	2706	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1254	1.0	-	1.0	-	1.0	-
27-35	2703	1.55	1.39-1.73	1.18	0.94-1.47	1.04	0.88-1.23	1324	1.22	0.96-1.56	1.24	0.93-1.67	1.17	0.86-1.58
36-45	2441	1.21	1.08-1.35	1.48	1.19-1.84	1.03	0.86-1.22	1197	1.16	0.90-1.49	1.70	1.28-2.26	1.37	1.01-1.86
46-58	2478	0.72	0.64-0.81	1.65	1.33-2.04	0.96	0.81-1.15	1251	0.85	0.65-1.11	1.59	1.20-2.11	1.34	0.99-1.81
≥59	2492	0.33	0.29-0.38	1.46	1.18-1.82	0.66	0.54-0.79	1242	0.92	0.71-1.20	1.36	1.01-1.82	1.21	0.89-1.65
Anno test														
1996-1998	2578	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1229	1.0	-	1.0	-	1.0	-
1999-2001	4756	0.84	0.75-0.93	0.70	0.60-0.83	1.04	0.89-1.22	2266	1.58	1.22-2.04	0.91	0.73-1.13	1.20	0.92-1.58
2002-2004	2028	1.03	0.91-1.17	0.69	0.56-0.85	1.45	1.22-1.74	1045	2.05	1.54-2.72	0.77	0.59-1.02	1.76	1.31-2.36
2005-2007	2114	1.06	0.94-1.20	0.59	0.47-0.73	0.94	0.77-1.14	1117	2.05	1.55-2.71	0.54	0.40-0.73	1.02	0.74-1.41
2008-2010	1344	1.11	0.97-1.29	0.40	0.30-0.54	0.80	0.64-1.01	611	1.85	1.33-2.58	0.48	0.33-0.71	0.95	0.64-1.41

Tabella 3. Prevalenza di sensibilizzazione a **niche** mediante patch test per genere (N e %) e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario). Le associazioni sono state valutate mediante regressione logistica. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati stimati assumendo come categoria di riferimento i patch test eseguiti nel periodo 1996-1998. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

		Donne					Uomini					
		Classi di età					Classi di età					
Anno test		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59
1996	N (%)	237 (38.3)	285 (48.2)	161 (35.7)	128 (27.5)	64 (14.2)	N (%)	22 (8.4)	21 (7.6)	16 (7.0)	15 (5.8)	11 (5.4)
-	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1998	IC 95%	-	-	-	-	-	IC 95%	-	-	-	-	-
1999	N (%)	373 (38.0)	457 (42.6)	286 (33.4)	182 (20.0)	118 (12.7)	N (%)	49 (10.8)	61 (12.0)	50 (13.0)	33 (7.5)	44 (9.2)
-	OR	0.99	0.80	0.90	0.66	0.88	OR	1.31	1.65	1.98	1.32	1.80
2001	IC 95%	(0.80-1.21)	(0.65-0.97)	(0.71-1.15)	(0.51-0.85)	(0.63-1.22)	IC 95%	(0.77-2.23)	(0.98-2.77)	(1.10-3.57)	(0.70-2.47)	(0.91-3.55)
2002	N (%)	120 (31.9)	195 (46.3)	163 (39.5)	122 (32.4)	82 (18.7)	N (%)	14 (8.9)	33 (15.8)	30 (13.6)	27 (12.2)	33 (13.9)
-	OR	0.76	0.93	1.17	1.26	1.39	OR	1.07	2.27	2.08	2.26	2.85
2004	IC 95%	(0.58-0.99)	(0.72-1.19)	(0.89-1.55)	(0.94-1.69)	(0.97-1.99)	IC 95%	(0.53-2.15)	(1.27-4.05)	(1.10-3.94)	(1.17-4.37)	(1.40-5.80)
2005	N (%)	141 (28.3)	174 (46.3)	204 (49.0)	134 (33.2)	68 (16.7)	N (%)	31 (12.1)	39 (17.1)	28 (12.6)	27 (13.6)	21 (10.5)
-	OR	0.63	0.92	1.73	1.31	1.21	OR	1.50	2.50	1.91	2.55	2.07
2007	IC 95%	(0.49-0.82)	(0.71-1.20)	(1.32-2.28)	(0.98-1.75)	(0.84-1.76)	IC 95%	(0.85-2.67)	(1.42-4.38)	(1.00-3.64)	(1.32-4.94)	(0.97-4.41)
2008	N (%)	65 (29.0)	100 (43.1)	140 (47.3)	118 (37.7)	41 (16.0)	N (%)	15 (12.7)	11 (11.1)	21 (15.1)	11 (8.8)	14 (11.8)
-	OR	0.66	0.81	1.62	1.59	1.15	OR	1.59	1.51	2.36	1.57	2.35
2010	IC 95%	(0.47-0.92)	0.60-1.10)	(1.20-2.18)	(1.17-2.16)	(0.75-1.76)	IC 95%	(0.79-3.19)	(0.70-3.26)	(1.18-4.69)	(0.70-3.52)	(1.03-5.36)

Tabella 4. Prevalenza di sensibilizzazione a **cromati** mediante patch test per genere (N e %) e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario). Le associazioni sono state valutate mediante regressione logistica. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati stimati assumendo come categoria di riferimento i patch test eseguiti nel periodo 1996-1998. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

		Donne					Uomini					
		Classi di età					Classi di età					
Anno test		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59
1996	N (%)	47 (7.6)	59 (10.0)	50 (11.1)	56 (12.0)	50 (11.1)	N (%)	17 (6.5)	32 (11.6)	28 (12.3)	29 (11.2)	33 (16.1)
-	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1998	IC 95%	-	-	-	-	-	IC 95%	-	-	-	-	-
1999	N (%)	61 (6.2)	75 (7.0)	73 (8.5)	71 (7.8)	76 (8.2)	N (%)	39 (8.6)	41 (8.1)	48 (12.5)	61 (13.8)	45 (9.5)
-	OR	0.81	0.68	0.75	0.62	0.71	OR	1.35	0.67	1.02	1.27	0.54
2001	IC 95%	(0.54-1.19)	(0.47-0.97)	(0.51-1.09)	(0.43-0.89)	(0.49-1.04)	IC 95%	(0.75-2.43)	(0.41-1.09)	(0.62-1.68)	(0.79-2.04)	(0.34-0.88)
2002	N (%)	19 (5.1)	25 (5.9)	37 (9.0)	36 (9.6)	33 (7.5)	N (%)	8 (5.1)	21 (10.1)	29 (13.1)	23 (10.5)	15 (6.4)
-	OR	0.65	0.57	0.79	0.78	0.65	OR	0.78	0.85	1.08	0.93	0.35
2004	IC 95%	(0.37-1.12)	(0.35-0.92)	(0.50-1.23)	(0.50-1.20)	(0.41-1.04)	IC 95%	(0.33-1.84)	(0.47-1.52)	(0.62-1.88)	(0.52-1.65)	(0.19-0.67)
2005	N (%)	24 (4.8)	18 (4.8)	26 (6.3)	32 (8.0)	32 (7.9)	N (%)	15 (5.8)	12 (5.3)	18 (8.2)	12 (6.0)	14 (7.0)
-	OR	0.62	0.45	0.53	0.64	0.69	OR	0.89	0.42	0.64	0.51	0.39
2007	IC 95%	(0.37-1.03)	(0.26-0.78)	(0.33-0.88)	(0.40-1.00)	(0.43-1.10)	IC 95%	(0.43-1.81)	(0.21-0.84)	(0.34-1.19)	(0.25-1.02)	(0.20-0.75)
2008	N (%)	6 (2.7)	6 (2.6)	12 (4.1)	26 (8.5)	10 (3.9)	N (%)	7 (6.1)	7 (7.1)	8 (5.9)	7 (5.5)	6 (5.1)
-	OR	0.34	0.24	0.34	0.68	0.32	OR	0.94	0.58	0.45	0.46	0.28
2010	IC 95%	(0.14-0.80)	(0.10-0.56)	(0.18-0.65)	(0.41-1.10)	(0.16-0.65)	IC 95%	(0.38-2.34)	(0.25-1.37)	(0.20-1.01)	(0.20-1.09)	(0.11-0.69)

Tabella 5. Prevalenza di sensibilizzazione a **cobalto** mediante patch test per genere (N e %) e classi di età (quintili) in rapporto alla data di esecuzione dei patch test (trienni di calendario). Le associazioni sono state valutate mediante regressione logistica. Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati stimati assumendo come categoria di riferimento i patch test eseguiti nel periodo 1996-1998. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

		Donne					Uomini					
		Classi di età					Classi di età					
Anno test		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59		≤26	27-35	36-45	46-58	≥59
1996	N (%)	63 (10.2)	68 (11.5)	52 (11.5)	54 (11.6)	31 (6.9)	N (%)	7 (2.7)	19 (6.9)	16 (7.0)	21 (8.1)	19 (9.3)
-	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	OR	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1998	IC 95%	-	-	-	-	-	IC 95%	-	-	-	-	-
1999	N (%)	126 (12.8)	127 (11.8)	94 (11.0)	92 (10.1)	70 (7.5)	N (%)	33 (7.3)	36 (7.1)	37 (9.7)	40 (9.1)	33 (6.9)
-	OR	1.30	1.03	0.95	0.85	1.10	OR	2.85	1.03	1.42	1.13	0.73
2001	IC 95%	(0.94-1.79)	(0.75-1.41)	(0.66-1.35)	(0.60-1.22)	(0.71-1.71)	IC 95%	(1.24-6.53)	(0.58-1.83)	(0.77-2.61)	(0.65-1.96)	(0.40-1.32)
2002	N (%)	59 (15.7)	66 (15.7)	56 (13.6)	54 (14.3)	53 (12.1)	N (%)	15 (9.6)	19 (9.1)	26 (11.8)	29 (13.2)	29 (12.4)
-	OR	1.64	1.43	1.20	1.27	1.86	OR	3.88	1.35	1.77	1.71	1.36
2004	IC 95%	(1.12-2.40)	(1.00-2.06)	(0.80-1.80)	(0.85-1.90)	(1.17-2.97)	IC 95%	(1.54-9.73)	(0.69-2.61)	(0.92-3.39)	(0.95-3.10)	(0.74-2.52)
2005	N (%)	47 (9.5)	33 (8.8)	53 (13.0)	40 (10.0)	30 (7.4)	N (%)	17 (6.6)	20 (8.8)	15 (6.8)	12 (6.0)	11 (5.5)
-	OR	0.93	0.74	1.14	0.84	1.08	OR	2.57	1.30	0.96	0.72	0.57
2007	IC 95%	(0.62-1.38)	(0.48-1.15)	(0.76-1.72)	(0.55-1.30)	(0.64-1.81)	IC 95%	(1.05-6.31)	(0.68-2.50)	(0.46-1.99)	(0.35-1.50)	(0.27-1.24)
2008	N (%)	12 (5.4)	26 (11.4)	29 (9.9)	32 (10.1)	12 (4.7)	N (%)	8 (7.1)	6 (6.1)	11 (8.3)	6 (4.7)	7 (5.8)
-	OR	0.51	0.99	0.84	0.85	0.67	OR	2.80	0.88	1.20	0.55	0.61
2010	IC 95%	(0.27-0.96)	(0.61-1.60)	(0.52-1.36)	(0.54-1.35)	(0.34-1.32)	IC 95%	(0.99-7.93)	(0.34-2.27)	(0.54-2.68)	(0.22-1.40)	(0.25-1.49)

(IV) Lavoratrici addette a “lavori umidi” e dermatite da contatto: risultati dei patch test e sensibilizzazione nel Nord-Est dell’Italia

De Giusti V, Prodi A, Rui F, Larese Filon F. *Female wet workers and contact dermatitis: patch test results and sensitization in North-East Italy*. Submitted to American Journal of Contact Dermatitis.

Introduzione

Il “lavoro umido” o “*wet work*” è tra le più importanti cause di patologie cutanee professionali (Magnano et al 2004) e la dermatite alle mani ha un’alta prevalenza in questo gruppo di lavoratori che tengono le loro mani esposte al contatto con acqua e con altri irritanti cutanei per gran parte della loro giornata. Tra i “*wet workers*” ricordiamo gli addetti alle pulizie, i baristi, i parrucchieri e gli estetisti.

I prodotti per la pulizia sono diventati una parte importante della vita moderna. Vengono utilizzati con cadenza pressochè quotidiana in quasi tutti gli ambienti di lavoro e in tutte le case e, ad oggi, sono state identificate circa 3700 sostanze diverse che possono causare allergia da contatto (De Groot 1994). Inoltre, nel settore delle pulizie, anche la dermatite irritativa da contatto è molto comune a causa dell’umidità, dell’utilizzo di saponi, detergenti (Alchorne et al 2010) disinfettanti, agenti surfattanti, profumi e coloranti (Flyvholm 1993).

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati quindi inclusi nello studio 9971 pazienti di sesso femminile (a partire dai 15217 inclusi nel data base del Triveneto nel periodo 1997-2004) dopo l’esclusione dei soggetti con dati anamnestici o patch test incompleti e dei soggetti di sesso maschile (per la scarsa rappresentatività di “*wet professions*” in questo gruppo)

La popolazione studiata è stata suddivisa, sulla base dell’attività lavorativa, in: “*wet workers*” (pulitori, baristi, estetisti, parrucchieri), impiegati, “altri lavoratori” e “non lavoratori” (pensionati, disoccupati ecc.). Sono stati esclusi dalla categorie di “*wet workers*” tutti i soggetti la cui esposizione a “lavori umidi” era difficile da stabilire, o non era continuativa (es. industria di lavorazione del cibo) o era presente, ma contemporaneamente ad altri fattori interferenti (es. lavoratori della sanità).

Patch tests

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) secondo le modalità descritte a pag. 34.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita con il software SPSS® (SPSS Inc.) e Excel 2010 (Microsoft Corporation). La differenza tra gruppi è stata testata con il Mann – Whitney test. La differenza tra dati categorici, tabulati in tabelle di contingenza, è stata testata con il test χ^2 .

Le associazioni tra i risultati dei patch test nelle quattro classi di età (≤ 22 , 23-30, 31-40, ≥ 41 anni) e le professioni sono state valutate con la regressione logistica multivariata. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati assumendo la categoria degli impiegati come categoria di riferimento. Il limite di significatività è stato posto a $p < 0.05$.

Risultati

Caratteristiche della popolazione

La tabella 1 riporta la distribuzione della popolazione studiata (9771 donne) suddivisa in base alle diverse professioni: “*wet workers*” (13.5% del campione), non lavoratori (27.9%), impiegati (22.6%), altri lavoratori (36%). I “*wet workers*” erano più giovani (età mediana: 33 anni) rispetto ai non lavoratori (età mediana: 61 anni) e agli altri lavoratori (età mediana: 35 anni), ma erano più vecchi degli impiegati (età mediana: 29 anni).

Tabella 1: Classificazione delle professioni nella popolazione studiata.

Categorie	N°	%	Età mediana (anni)	Mani/avambracci %
“ <i>Wet workers</i> ”	1320	13.5	33 (15-77)**	45.9**
Igiene	932	9.5	34 (15-76)**	39.3**
Parrucchieri	136	1.4	27 (15-65)*	66.7**
Bar	252	2.6	31 (17-77)*	53.8**
Non lavoratori	2725	27.9	61 (18-94)**	28.2
Casalinghe	1641	16.8	54 (18-90)**	31.3
Pensionati	1084	11.1	68 (21-94)**	25.2*
Impiegati	2206	22.6	29 (14-77)	30.5
Altro	3520	36.0	35 (15-85)**	44.2**
Totale	9771		42	37*

** Professione vs impiegati = $p < 0.001$

* Professione vs impiegati = $p < 0.05$

Localizzazione della dermatite

La dermatite era localizzata alle mani/avambracci nel 45.9% dei “*wet workers*” (tabella 1) ed era significativamente più frequente in confronto ai non lavoratori (OR 2.16, IC 95% 1.8 – 2.6) e agli impiegati (OR 1.93, IC 95% 1.61 – 2.32) (dati non riportati).

Apteni e sensibilizzazioni

Le associazioni tra sensibilizzazione al patch test e “*wet work*” nelle donne sono riportati nella tabella 2 assumendo le impiegate come categoria di riferimento. Nella popolazione considerata, le “*wet workers*” presentavano un aumentato rischio di sviluppare la sensibilizzazione a PPD (OR: 2.32; IC 95%: 1.7 – 3.2), a potassio bicromato (OR: 1.51; IC 95%: 1.2 – 1.9) e a nichel solfato (OR: 1.18; 95% IC: 1.0 – 1.4).

Tabella 2. Sensibilizzazione al patch test (numero e percentuale) nel gruppo delle “*wet workers*”. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati assumendo gli impiegati come categoria di riferimento e correggendo i dati per classe di età. Le associazioni statisticamente significative sono segnalate in grassetto.

Apteni	N	%	OR	95% IC	
PPD	88	6.7	2.32	1.7	3.2
Potassio bicromato	126	9.5	1.51	1.2	1.9
IPPD	18	1.4	1.51	0.8	2.9
Formaldeide	53	4.2	1.30	0.9	1.9
Formaldehyde resins	29	2.2	1.28	0.8	2.1
Disperso giallo 3	15	1.1	1.26	0.6	2.5
Nichel solfato	529	40.1	1.18	1.0	1.4
Disperso blu 124	37	2.8	1.01	0.7	1.5
Benzocaina	9	0.7	1.00	0.4	2.3
Diaminodifenilmetano	33	2.5	1.00	0.6	1.6
MDBGN	30	2.4	1.00	0.6	1.5
Thimerosal	125	9.9	0.95	0.8	1.2
Cobalto cloruro	150	11.4	0.94	0.8	1.2
Balsamo del Perù	94	7.1	0.92	0.7	1.2
Chinolina	6	0.5	0.91	0.3	2.5
Profumi mix	86	6.5	0.9	0.7	1.2
Tiurami mix	24	1.8	0.89	0.5	1.5
Carbamati mix	39	3	0.81	0.5	1.2
Mercapto mix	7	0.5	0.78	0.3	1.9
Mercaptobenzotiazolo	10	0.8	0.76	0.4	1.6
Quaternium 15	10	0.8	0.67	0.3	1.4
MCI/MI CG	10	0.8	0.67	0.3	1.4
Resina epossidica	3	0.2	0.36	0.1	1.2

La tabella 3 riporta la distribuzione delle sensibilizzazioni ai metalli (potassio bicromato, nichel solfato, cobalto cloruro) e ad altri patch test “rilevanti” (PPD e MCI/MI) nei gruppi considerati. La sensibilizzazione a potassio bicromato è risultata più elevata nei “*wet workers*” (9.5%) rispetto agli altri gruppi considerati; la sensibilizzazione a PPD è del 6.7%, più di due volte rispetto agli impiegati (3%) e più elevata rispetto agli altri gruppi. La

sensibilizzazione a nichel solfato è del 40.1%: un valore doppio rispetto ai non lavoratori (20.5%).

Tabella 3. Positività al patch test nelle categorie professionali considerate (N e %)

Apteni	Professioni	Patch tests (totali) N	Patch tests positivi N	%
Potassio bicromato	Non lavoratori	2724	224	8.2
	“Wet workers”	1320	126	9.5
	Impiegati	2206	144	6.5
	Altri	3520	282	8
	Totale	9770	776	7.9
PPD	Non lavoratori	2725	113	4.1
	“Wet workers”	1319	88	6.7
	Impiegati	2206	66	3
	Altri	3520	132	3.8
	Totale	9770	399	4.1
Nichel solfato	Non lavoratori	2725	558	20.5
	“Wet workers”	1319	529	40.1
	Impiegati	2205	798	36.2
	Altri	3520	1202	34.1
	Totale	9769	3087	31.6
MCI/MI	Non lavoratori	2528	113	4.5
	“Wet workers”	1260	84	6.7
	Impiegati	2021	100	4.9
	Altri	3412	153	4.5
	Totale	9221	450	4.9
Cobalto cloruro	Non lavoratori	2723	267	9.8
	“Wet workers”	1319	150	11.4
	Impiegati	2205	265	12.0
	Altri	3520	408	11.6
	Totale	9767	1090	11.2

La tabella 4 riporta le sensibilizzazioni a nichel, cromati, PPD e MCI/MI nelle diverse classi di età (<23 anni; 23-30 anni; 31-40 anni; ≥41 anni) delle “wet workers” vs le impiegate delle medesime classi di età:

- la sensibilizzazione a potassio bicromato è risultata significativamente più elevata nelle “wet workers” tra i 31 e i 40 anni (OR 1.66; 95% IC: 1.0 – 2.7) vs le impiegate della stessa classe di età
- le “wet workers” più giovani (fino ai 30 anni) sono più inclini a sviluppare la allergia cutanea a PPD rispetto alle impiegate della stessa classe di età. Il rischio di

sviluppare tale sensibilizzazione è più alto nel gruppo tra 23 e 30 anni (OR: 4.43; 95% IC: 1.8 – 10.6), ma è estremamente elevato nelle ragazze con meno di 23 anni (OR: 14.56; 95% CI: 5.9 – 36.1).

- Nichel solfato: abbiamo osservato un lieve aumento (statisticamente significativo) della frequenza di sensibilizzazione a nichel nelle addette a “lavori umidi” nelle categorie di età inferiore a 23 anni (OR: 1.37; 95% IC: 1.0 – 1.9) e tra 31-40 anni (OR: 1.35; 95% IC: 1.0 – 1.8) vs le impiegate della stessa categorie di età.
- MCI/MI: le “wet workers” con età superiore a 30 anni, sono più suscettibili a sviluppare la sensibilizzazione a MCI/MI rispetto alle impiegate della stessa classe di età. Tali risultati sono statisticamente significativi per la categoria di età tra i 31 e i 40 anni (OR: 1.78; 95% IC: 1.0 – 3.2) e con età ≥ 41 anni (OR: 1.77; 95% IC: 1.0 – 3.3).

Tabella 4: positività a potassio bicromato, PPD, nichel solfato e MCI/MI nelle “wet workers”, nelle diverse classi di età (<23 anni; 23-30 anni; 31-40 anni; ≥ 41 anni) . Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati assumendo gli impiegati come categoria di riferimento. Le associazioni statisticamente significative sono segnalate in grassetto.

Apteni	Età	Tot. pos.	%	OR	95% IC	
Potassio bicromato	< 23	14	7.3	1.64	0.8	3.2
	23-30	39	10.5	1.47	0.9	2.3
	31-40	40	10	1.66	1.0	2.7
	≥ 41	32	9.4	1.12	0.7	1.8
PPD	< 23	25	13	14.56	5.9	36.1
	23-30	19	5.1	4.43	1.8	10.6
	31-40	20	5	1.19	0.6	2.2
	≥ 41	23	6.7	1.08	0.6	1.9
Nichel solfato	< 23	75	38.9	1.37	1.0	1.9
	23-30	169	45.6	1.16	0.9	1.5
	31-40	189	47.4	1.35	1.0	1.8
	≥ 41	90	26	0.78	0.6	1.1
MCI/MI	<23	13	7.1	1.04	0.5	2.0
	23-30	18	5	1.23	0.7	2.3
	31-40	29	7.7	1.78	1.0	3.2
	≥ 41	24	7.4	1.77	1.0	3.3

Per gli altri apteni, i risultati non raggiungono la significatività statistica (dati non riportati).

Discussione

I “lavori umidi” e gli irritanti cutanei sono due delle più frequenti cause di dermatite da contatto (Pal et al 2009). Per molti autori come Pal (Pal et al 2009), Dickel (Dickel et al 2002), Chew (Chew e Maibach 2003), Diepgen (Diepgen 2003) e Lushniak (Lushniak

2004), il lavoro di casalinga, di addetto/a alle pulizie, ed, in particolare, di parrucchiere/a, sono tra le professioni più frequentemente interessate dalla dermatite da contatto. Le donne rappresentano la componente più rappresentata dei “*wet workers*”: e probabilmente le differenze tra i generi, per quanto riguarda l’insorgenza delle dermatite irritativa, è dovuta per lo più a differenze legate alle diverse esposizioni piuttosto che a una diversità di genere (Meding 2000; Skoet et al 2004).

Il nostro studio ha dimostrato che la dermatite a mani e avambracci è molto diffusa nei “*wet workers*” (45.9%) soprattutto nei parrucchieri (66.7%) e nei baristi (53.8%) mentre gli impiegati e i non-lavoratori presentano tale localizzazione nel 30.5% e nel 28.2% rispettivamente ($p < 0.001$). Anche Bello (Bello et al 2009) ha trovato che le mani costituiscono la sede a più alto potenziale di esposizione cutanea per la maggior parte delle attività di pulizia e Nettis (Nettis et al 2003) e Akasya – Hillenbrand (Akasya–Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002) confermano che la più elevata prevalenza di dermatite alle mani si riscontra tra i/le parrucchieri/e ed estetisti/e. Nella dermatite allergica da contatto, infatti, le lesioni si localizzano nelle aree maggiormente esposte al contatto con le sostanze sensibilizzanti, e dove l’esposizione è più intensa e frequente (Alchorne 2010).

Il nostro studio ha dimostrato una associazione significativa tra le “*wet workers*” ed alcuni apteni:

- Il PPD, utilizzato nei coloranti per capelli, è un potente allergene per i parrucchieri (Dickel et al 2002; Nettis et al 2003; Akasya–Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002). Inoltre anche l’abitudine nelle ragazze che lavorano come bariste, di tingersi i capelli, potrebbe spiegare il rischio notevolmente aumentato di sviluppare tale allergia cutanea, nelle donne di più giovane età (meno di 23 anni: OR 14.56; IC 95% 5.9-36.1 e tra 23-30 anni: OR 4.43; IC 95% 1.8-10.6).
- Potassio bicromato: i cromati costituiscono un importante allergene da contatto professionale nei lavoratori dell’edilizia e della concia del cuoio e delle pelli (Kanerva et al 2000). I cromati sono infatti presenti nei guanti di cuoio (Hansen et al 2002) e potrebbero essere presenti come impurità anche nei detersivi (Nava et al 1993), anche se Basketter (Basketter et al 1993) ha escluso che la contaminazione da metalli dei prodotti per la pulizia della casa possa avere un ruolo nella sensibilizzazione e nell’elicitazione della dermatite allergica da contatto.
- Nichel solfato. Nel nostro studio abbiamo trovato una significativa associazione con l’allergia cutanea da nichel nei “*wet workers*”, in accordo con studi precedenti (Dickel

et al 2002). Dickel (Dickel et al 2002) e Nettis (Nettis et al 2003) hanno riscontrato una significativa associazione della sensibilizzazione a nichel nei parrucchieri, nei barbieri e negli estetisti. Per gli allergici al nichel, il “*wet work*” implica un aumentato rischio di sviluppare eczema alle mani, dato che i lavaggi ripetuti e i detersivi possono danneggiare la barriera cutanea, rendendo più facile l’insorgenza e l’aggravamento dell’eczema alle mani (Meding 2000). La rilevanza professionale di tale aptene ha costituito vasto argomento di discussione, dato che la sua diffusione è notevole e spesso l’allergia riconosce un’origine extra-professionale (Dickel et al 2002), da utilizzo personale di oggetti di bigiotteria, orologi, bottoni ecc. (Diepgen and Coenraads 2000; Kanerva et al 2002). Il “*wet work*”, l’atopia e gli irritanti cutanei possono però danneggiare la barriera cutanea aumentando l’assorbimento di nichel, contenuto in tracce in alcuni detersivi (Kokelj et al 1993). In un soggetto sensibilizzato, soprattutto se particolarmente reattivo, anche concentrazioni molto basse di tale metallo sarebbero quindi sufficienti ad elicitare la reazione allergica (Fisher et al 2007). Julander (Julander et al 2011) ha sviluppato un metodo (usando la dimethylglyossima) che è in grado di valutare la contaminazione con nichel della cute, riscontrando una presenza significativa di nichel nelle mani di soggetti che avevano manipolato oggetti metallici per 30 minuti. Pertanto anche il maneggiamento di strumenti metallici e nichelati in ambito lavorativo potrebbe avere una certa rilevanza nello sviluppo o nell’elicitazione dell’allergia cutanea da nichel.

- MCI/MI è un conservante usato in cosmetici e detersivi che, negli ultimi anni, è stato gradualmente sostituito da altri prodotti (Aberer et al 1990). Nel nostro studio abbiamo trovato un significativo maggior rischio di andare incontro a tale sensibilizzazione solo tra le “*wet workers*” con più di 30 anni, probabilmente per la possibile maggiore esposizione che si è avuta a tale aptene in passato. In uno dei suoi studi, Dickel (Dickel et al 2002) conferma la rilevanza della sensibilizzazione a MCI/MI nei parrucchieri, barbieri e addetti alle pulizie, contrariamente però a Nettis (Nettis et al 2003) (parrucchieri) e Akasya – Hillenbrand (Akasya–Hillenbrand e Ozkaya-Bayazit 2002) (parrucchieri e i pulitori domestici).

Il nostro studio ha dimostrato delle interessanti associazioni tra “*wet works*” e sensibilizzazione a patch test, anche se presenta alcuni limiti: il campione è molto ampio, ma include pazienti che si sono rivolti a strutture sanitarie per sospetta dermatite da contatto e per tale ragione il nostro studio potrebbe presentare dei *bias* di selezione. Inoltre nel gruppo dei “*wet workers*” abbiamo scelto di includere solo i pulitori, baristi,

parrucchieri e estetisti, escludendo gruppi con altre esposizioni come gli addetti a professioni sanitarie o lavoratori nei quali non era possibile definire un chiara esposizione lavorativa (es panettieri, addetti alla lavorazione del cibo ecc.). La nostra scelta potrebbe averci portato a sottostimare l'associazione con gli apteni, ma ci ha permesso una migliore definizione delle sensibilizzazioni correlate al gruppo di tradizionali "*wet workers*".

In conclusione il presente studio ha dimostrato che le giovani "*wet workers*" sono a maggior rischio di essere sensibilizzate a PPD e che la sensibilizzazione a cromati e a nichel è significativamente più elevata tra le addette a "lavori umidi", forse per l'aumentato assorbimento di impurità di metallo in soggetti con cute danneggiata.

(V) Sensibilizzazioni e dermatiti da contatto nei lavoratori della sanità: dati di prevalenza nel Nord-Est Italia

Prodi A, Rui F, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Larese Filon F. *Sensitization in health care workers with contact dermatitis: prevalence in North-Eastern Italy* Submitted to International Archives of Occupational and Environmental Health

Introduzione

I lavoratori della sanità sono particolarmente a rischio di sviluppare dermatiti: sono a frequente contatto con prodotti quali disinfettanti, saponi, detergenti e lattice (Telksniene and Vidmantas 2003) e sono loro richiesti frequenti e accurati lavaggi delle mani. È ben noto infatti che l'igiene delle mani è incoraggiata e spesso obbligatoria negli addetti alle professioni sanitarie al fine di ridurre le infezioni ospedaliere. Il lavaggio delle mani con l'utilizzo di saponi e con soluzioni disinfettanti per diverse volte al giorno e per tempi superiori ai 5 minuti, può determinare fenomeni irritativi della pelle e danni alla barriera cutanea (Boyce and Pittet 2002). Infatti il numero di patologie dermatologiche professionali tra le infermiere impiegate nelle strutture sanitarie è in continuo aumento (Kieć – Swierczyńska and Kręcisz 2000).

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati quindi inclusi nello studio 14464 soggetti (a partire dai 15217 inclusi nel data base del Triveneto nel periodo 1997-2004) dopo l'esclusione dei soggetti con dati anamnestici o patch test incompleti. La popolazione studiata è stata suddivisa, sulla base dell'attività lavorativa, in quattro gruppi: sanitari (personale infermieristico), impiegati, altri lavoratori, non lavoratori (pensionati, casalinghe, disoccupati, ecc.) (Tabella 1).

Tabella 1. Numero e percentuale (N %) di soggetti nelle categorie professionali considerate.

Professioni	Donne		Uomini		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Non lavoratori	2725*	(27.9)	906*	(19.3)	3631	(25.1)
Sanitari	719*	(7.4)	187*	(4.0)	906	(6.3)
Impiegati	2206	(22.5)	1024	(21.8)	3230	(22.3)
Altro	4121*	(42.2)	2576*	(54.9)	6697	(46.3)
Totale	9771	(100)	4693	(100)	14464	(100)

* = p < 0.001

Patch test

I pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard europea (Isaksson et al 2000) secondo le modalità descritte a pag. 34.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita con il software SPSS®. Le variabili continue sono state riassunte utilizzando la mediana come misura di tendenza centrale e il range come misura di dispersione. La differenza tra i gruppi è stata testata utilizzando il test di Mann – Whitney, mentre la differenza tra i dati categorici, tabulati nelle tabelle di contingenza, è stata testata con il test del χ^2 . Gli odds ratio secondo Mantel-Haenszel e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati assumendo gli impiegati come categoria di riferimento. L'analisi logistica è stata condotta separatamente nei due generi. Limite di significatività è stato posto per un valore di p < 0.05.

Risultati

Caratteristiche della popolazione

La popolazione studiata (tabella 1) era composta da 9771 donne (67.6%) e da 4693 uomini (32.4%). La tabella 1 riporta la distribuzione della nostra popolazione nelle diverse professioni: i sanitari (personale infermieristico) erano il 6,3% della popolazione studiata e rispettivamente il 7.4% della popolazione femminile e il 4% di quella maschile (p<0.001).

La tabella 2 riporta le caratteristiche della popolazione studiata: i sanitari erano mediamente più giovani degli altri gruppi (mediana: 35 anni vs 40; p<0.001) e le femmine più giovani dei maschi (mediana: 34 anni vs 38; p<0.001). Le donne impiegate in professioni sanitarie sono risultate più atopiche dei maschi sanitari (28.1% vs. 25.5%

rispettivamente, $p < 0.05$) ed entrambi più atopici rispetto agli altri lavoratori (27.5% vs. 19.9%; $p < 0.001$). L'atopia familiare aveva un *trend* simile e significativo sia nelle donne che nella popolazione globale. Non sono state rilevate differenze per quanto riguarda la prevalenza dell'eczema atopico.

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione studiata

	Uomini				Donne				Totale			
	N = 4693				N = 9971				N = 14464			
	Sanitari		Altro		Sanitari		Altro		Sanitari		Altri	
Età (range)	38 (19-61) [°]		40 (14 – 94) [°]		34 (19 – 73) ^{°°}		39 (14 – 94) ^{°°}		35 (19 – 73) ^{°°}		40 (14 – 94) ^{°°}	
Localizzazione della dermatite	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Mani/avambracci	84	61.3**	1402	42.3**	257	53.5**	2368	35.8**	341	55.3**	3770	38.0**
Atopia respiratoria												
Atopici	35	25.5	667	18.5	139	28.1**	1488	20.6**	174	27.5**	2155	19.9**
Eczema atopico												
Affetti	5	3.6	154	4.3	23	4.6	322	4.5	28	4.4	476	4.4
Atopia familiare												
Si	17	18.7	293	12.2	73	20.6*	822	16.4*	90	20.2*	1115	15.1*
TOTALE	187	100.0	4506	100.0	719	100.0	9052	100.0	906	100.0	13558	100.0

L'età è espressa come mediana (range).

Mann – Whitney test: ° P < 0.05; °° P < 0.001

χ^2 : * P < 0.05; **P < 0.001

La prevalenza delle sensibilizzazioni da contatto era più elevata nei lavoratori rispetto ai non-lavoratori (tabella 3): 63.5% dei lavoratori della sanità e nel 57.3% dei non-lavoratori ($p < 0.001$). Il 28.6% dei sanitari è risultato sensibilizzato ad un aptene mentre il 34.8% a due o più degli apteni.

Tabella 3. Patch test nella popolazione studiata. Numero e percentuale (N %) di soggetti sensibilizzati ad uno o più apteni, nelle categorie professionali considerate.

	Non lavoratori		Sanitari		Impiegati		Altro		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negativi	1549*	42.7	331*	36.5	1196*	37	2574*	38.4	5650	39.1
1 positivo	878	24.2	259	28.6	917	28.4	1783	26.7	3837	26.5
2 positivi	582	23.5	158	17.4	567	17.6	1167	17.4	2474	17.1
>2 positivi	622	17.1	158	17.4	550	17	1173	17.3	2503	17.3
Totale	3631		906		3230		6697		14464	

*= p < 0.001

Localizzazione della dermatite

La dermatite era localizzata a mani ed avambracci nel 61.3% dei maschi sanitari e nel 53.5% delle donne sanitarie in confronto con il 42.3% ed il 35.8% in tutti gli altri lavoratori, rispettivamente ($p < 0.001$). Assumendo gli impiegati come categoria di riferimento, le lavoratrici della sanità avevano un odds ratio di 2.63 (IC 95%: 2.13 – 3.24) per lo sviluppo di dermatiti a mani e avambracci, e i maschi di 2.33 (IC 95%: 1.6 – 3.39). Nell'intero campione esaminato, lavorare in sanità rappresenta un aumentato rischio di sviluppare una dermatite alle mani di 2.44 comparato con gli impiegati (95% IC: 2.04 – 2.93) (tabella 4).

Tabella 4. Localizzazione della dermatite a mani ed avambracci nelle categorie professionali considerate

	Donne				Uomini				Totale			
	N	%	OR	95% IC	N	%	OR	95% IC	N	%	OR	95% IC
Impiegati	489	30.5	1	-	292	40.5	1	-	781	33.6	1	-
Non lavoratori	550	28.2	0.9	0.78 – 1.04	190	26.9	0.54	0.43 – 0.68	740	27.9	0.76	0.68 – 0.86
Altri lavoratori	1329	43.3	1.74	1.53 – 1.98	920	48.9	1.4	1.18 – 1.67	2249	45.4	1.65	1.48 – 1.82
Sanitari	257	53.5	2.63	2.13 – 3.24	84	61.3	2.33	1.6 – 3.39	341	55.3	2.44	2.04 – 2.93

Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati assumendo gli impiegati come categoria di riferimento. I risultati significativi sono stati evidenziati in grassetto

Apteni e sensibilizzazione

Al fine di studiare le sospette dermatiti professionali, abbiamo selezionato i pazienti con dermatite localizzata a mani e avambracci (2625 donne e 1486 uomini). Le positività agli apteni considerati nei sanitari, in entrambi i sessi, sono riportati in tabella 5, assumendo gli impiegati come categoria di riferimento. Le lavoratrici impiegate in professioni sanitarie presentavano un aumentato rischio di sviluppare una sensibilizzazione al thimerosal (OR 1.6; IC 95%: 1.01 – 2.55). Negli uomini, il rischio era incrementato di 2.43 volte (IC 95%: 1.14 – 5.19). Non sono stati riscontrati valori di OR significativi negli altri apteni considerati.

Tabella 5. Sensibilizzazioni al patch test nei sanitari con dermatite a mani/avambracci, in entrambe i sessi. Gli odds ratios (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95%, sono corretti per età e sono stati calcolati assumendo gli impiegati come categoria di riferimento. Le associazioni statisticamente significative sono segnalate in grassetto.

APTENI	DONNE					UOMINI				
	n	%	OR	95% IC		n	%	OR	95% IC	
Nichel solfato	98	38.1	0.91	0.69	1.24	11	13.1	1.8	0.81	4.01
Thimerosal	40	16.7	1.6	1.01	2.55	13	17.8	2.43	1.14	5.19
Cobalto cloruro	26	10.1	0.8	0.49	1.29	8	9.6	1.11	0.46	2.67
Balsamo del Perù	21	8.2	1,01	0,58	1,74	5	6	0.85	0.31	2.29
Bicromato di potassio	20	7.8	1.35	0,75	2.44	10	11.9	1.48	0.67	3.27
Profumi mix	16	6.2	0.79	0.43	1.45	5	6	1.13	0.4	3.19
MCI/MI	9	3.8	0.61	0.28	1.33	4	5.4	1.13	0.36	3.6
Formaldeide	10	4.2	1.68	0.70	4.01	0				
Parafenilendiamina	12	4.7	1.98	0.87	4.49	2	2.4	3.92	0.47	32.73
Carbamati	6	2.3	0.63	0,25	1,61	8	9.5	1.62	0.67	3.91
Disperso Blu	7	2.7	1.13	0.44	2.90	1	1.2	0.43	0.55	3.41
Disperso giallo	5	1.9	3,25	0,77	13,76	3	3.6			
Tiurami mix	10	3.9	1.38	0,61	3,15	5	6	1.98	0.56	6.97
Neomicina solfato	1	0.4	0.21	0.03	1.68	0				
Diaminodifenilmetano	5	1.9	0.88	0.3	2.57	3	3.6	3.92	0.69	22.11
Colofonia	7	2.7	2.73	0.86	8.69	2	2.4	1.65	0.3	9.19
Lanolina	3	1.3	1.99	0.4	10.04	4	4.8	1.29	0.38	4.41
Etilediamina	4	1.6	0.77	0.24	2.47	1	1.2	0.63	0.07	5.85
Primina	6	2.5	1.53	0.50	4.64	1	1.4	1.24	0.11	14.2
Resina formaldeidica	3	1.2	0.64	0.17	2.37	1	1.2	2.14	0.26	17.4
MDBGN	2	0.8	0.25	0.06	1.12	0				
IPPD	3	1.2	1.49	0.44	5.1	1	1.2	3.92	0.19	79.2
Quaternium - 15	3	1.2	0.82	0.21	3.17	1	1.2	2.85	0.21	38.33
2Mercaptobenzotiazolo	2	0.8	0.55	0.12	2.65	0				
Benzocaina	1	0.4	0.95	0.09	10.5	0				
Chinolina mix	3	1.2	1.45	0.32	6.51	0				
Resina epossidica	3	1.2	2.87	0.48	17.3	0				

Discussione

Le dermatiti da contatto sono comuni nei lavoratori della sanità e negli addetti a “wet works” (Dickel et al 2001; Stingeni, Lapomarda e Lisi 1995) e, come riportato da altri autori, le lavoratrici della sanità che si sottopongono a patch test, sono spesso di sesso femminile (Schnuch et al 1998; Shaffer e Belsito 2000; Suneja e Belsito 2008).

Nel nostro studio, la dermatite si localizzava più frequentemente alle mani e agli avambracci nei lavoratori della sanità, in confronto con gli impiegati (OR 2,44 – IC 95% 2,04 – 2,93). Questo è in accordo con gli studi di Nettis et al. (Nettis et al 2003), Templet et al. (Templet et al 2004), Buckley et. al (Buckley et al 2002), Larese e Bagnato (Larese e Bagnato 2003) che hanno trovato prevalenze più elevate di dermatite a mani e avambracci in questo gruppo professionale.

Nettis (Nettis et al 2003), Holness (Holness e Mace 2001) and Suneja (Suneja e Belsito 2008) hanno riportato una prevalenza di eczema atopico più elevata nei sanitari rispetto ai non-sanitari. Il nostro studio non ha evidenziato alcuna differenza nella prevalenza di eczema atopico in gruppi professionali e non professionali, ma le donne sanitarie sono risultate più atopiche degli uomini ed entrambi più atopici degli altri lavoratori per le malattie allergiche respiratorie.

In letteratura, la prevalenza di patch test positivi tra i sanitari variava tra il 17 ed il 62.9% (Schnuch et al 1998; Suneja e Belsito 2008; Nettis et al 2003; Nettis et al 2002) e nel nostro data base il 63.5% degli addetti a professioni sanitarie, presentava un patch test positivo. Tali valori erano significativamente più elevati rispetto a quelli trovati nella categoria dei “non lavoratori”, confermando un aumentato rischio di dermatite allergica da contatto in questa categoria.

La nostra indagine ha evidenziato un significativo aumento della sensibilizzazione a Thimerosal, sia negli uomini che nelle donne impiegati in professioni sanitarie. Anche Freiman et al. (Freiman et al 2003) hanno riportato un aumentato rischio di sensibilizzazione a Thimerosal nei sanitari in un centro canadese, ma gli autori ritengono che tale rilievo non sia clinicamente rilevante. Un aumento del rischio di sensibilizzazione a Thimerosal è stato anche riportato da Suneya e Belsito (Suneya e Belsito 2001) dell'Università del Kansas, da Bordel – Gómez et al (Bordel – Gómez et al 2010) in 54 sanitari spagnoli e da Larese e Bagnato (Larese e Bagnato 2003) in 204 sanitari degli ospedali di Trieste. Il Thimerosal è presente come conservante in vaccini, antisettici, soluzioni oculari, soluzioni per lenti a contatto e prodotti cosmetici di make – up per gli occhi. Generalmente non è considerato un aptene professionale poiché questa sensibilizzazione può essere correlata a precedenti vaccinazioni o contatti con cosmetici (Suneja e Belsito 2001; Wantke et al 1994; Möller 1994), ma i nostri risultati suggeriscono un suo ruolo rilevante nella dermatite da contatto dei sanitari, in accordo comunque con alcuni studi precedenti (Suneja e Belsito 2001; Larese e Bagnato 2003).

Il nostro studio non ha confermato una particolare rilevanza della sensibilizzazione a nichel nel gruppo dei sanitari. Schubert (Schubert 1990), studiando la dermatite da

nichel nei sanitari, sostiene che la maggior parte dei casi di allergia cutanea a nichel siano stati, in realtà, acquisiti precedentemente all'inizio dell'attività lavorativa o siano attribuibili a contatti cutanei di tipo extra-professionale (es. orecchini, orologi da polso o fibbie) e che in realtà la sensibilizzazione professionale a nichel sia un'evenienza rara (Schubert 1990). Simili osservazioni sono state riportate anche da Tanko et al (Tanko et al 2008). Bordel-Gomez et al. (Bordel-Gomez 2010), invece, hanno trovato una aumentata prevalenza di sensibilizzazione al nichel nei sanitari e negli addetti ad attività correlate con l'igiene e le pulizie. Secondo alcuni autori, la simultanea esposizione ad agenti chimici irritanti tipica di tali attività lavorative, potrebbe influenzare l'insorgenza e il decorso della dermatite da nichel (Shah et al 1998). Il frequente contatto con oggetti metallici, in condizione di cute secca e danneggiata (da disinfettanti o lavaggi ripetuti), potrebbe infatti incrementare la permeabilità a nichel e determinare un'aumentata sensibilizzazione a tale metallo (Rui et al 2010). Tracce di metalli possono ritrovarsi in alcuni prodotti detergenti e il nichel potrebbe avere un qualche ruolo nello sviluppo dell'eczema alle mani (Nava et al 1993) anche se Basketter et al. (Basketter et al 1993) hanno escluso un ruolo della contaminazione da metalli presenti nei prodotti casalinghi nell'elicitazione della dermatite da contatto.

Quanto alla sensibilizzazione ai tiurami, apteni presenti nei guanti usati come mezzo di protezione, i nostri risultati sono in contrasto con quelli di Uter (Uter et al 2010) e di altri autori quali Bordel – Gomez (Bordel-Gomez 2010) e Suneja e Belsito (Suneja and Belsito 2008) che hanno riportato delle associazioni significative di tale sensibilizzazione con l'attività sanitaria. Questi apteri possono essere presenti come additivi nei guanti di gomma. La ragione di tale differenza può essere dovuta al fatto che negli ospedali pubblici del Triveneto sono utilizzati guanti ipoallergenici fin dal 2000.

Il nostro studio è stato realizzato utilizzando uno tra i più grandi data base italiani, ma ha una limitazione che deve essere presa in considerazione: la popolazione includeva pazienti che si sono recati presso gli ambulatori per sospetta dermatite allergica e, per questa ragione, i nostri risultati possono essere affetti da un *bias* di selezione.

Nonostante ciò, questo studio ha dimostrato interessanti associazioni tra il lavoro in ambito sanitario e la sensibilizzazione a thimerosal, che potranno essere utili per meglio comprendere la rilevanza di tali apteni in questo gruppo professionale.

(VI) Variazioni di espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico in esposizione professionale a nichel

Bonin S, Larese Filon F, Trevisan G, Avian A, Rui F, Stanta G, Bovenzi M. *Gene expression changes in peripheral blood mononuclear cells in occupational exposure to nickel*. *Experimental Dermatology* 2011; 20: 145-158

Premesse

Negli ultimi anni, sono stati condotti numerosi studi al fine di comprendere i meccanismi molecolari alla base della dermatite allergica da contatto (Hansen et al 2005; Pedersen et al 2007; Schoeters et al 2007; Eyerich et al 2010). Tali ricerche hanno identificato alcuni geni che erano differenzialmente espressi, a livello cutaneo (Pedersen et al 2007) e in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC: peripheral blood mononuclear cells) (Hansen et al 2005), nella dermatite allergica da contatto. In particolare, nel 2005, Hansen e collaboratori (Hansen et al 2005), si sono posti l'obiettivo di identificare un *pattern* di espressione genica caratteristica in soggetti allergici *versus* soggetti non allergici, al fine di sviluppare un nuovo test *in vitro* per la diagnosi della dermatite allergica da contatto. L'identificazione di *pattern* di espressione genica caratteristica, che permetta di distinguere i soggetti allergici da quelli non allergici, potrebbe ricoprire, infatti, un'enorme importanza ai fini diagnostici come potenziale *markers* di dermatite allergica da contatto. In questo studio Hansen ha utilizzato la tecnologia "*microarray*" per identificare la diversa espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico di 3 pazienti allergici al cromo con una storia di eczema cronico *versus* 3 controlli sani (volontari senza storia di allergia da contatto). Da tale analisi Hansen et al hanno individuato un totale di 26 geni che erano espressi in modo diverso, sovra o sottoespressi, in cellule mononucleate del sangue periferico attivate dagli allergeni di pazienti allergici rispetto ai controlli. I dati relativi ai *microarray* sono stati confermati con l'analisi RT-PCR quantitativa per un limitato gruppo di geni (CASP8↓, ETS2↑ e CISH↑), includendo 4 ulteriori pazienti allergici al cromo e 1 ulteriore controllo. Infine, si è confrontata la diversa espressione dei 3 geni selezionati in cellule mononucleate del sangue periferico di soggetti allergici al cromo con quelle di un soggetto allergico al nichel e la RT-PCR indicava che le medesime variazioni di espressione genica sembravano essere valide anche per il paziente allergico al nichel. I 26 geni differenzialmente espressi identificati in questo studio potrebbero essere utili come *markers* diagnostici di sensibilizzazione. Anche se il *pattern* di espressione individuale potrebbe

non essere sufficiente ad assicurare dei risultati consistenti, la combinazione delle variazioni di espressione per numerosi geni potrebbero realisticamente essere in grado di discriminare tra soggetti allergici/non allergici che esprimono o non esprimono la malattia. Anche se ovviamente sarà necessario applicare tali conoscenze su campioni più ampi e rappresentativi. L'esperimento di Hansen non consente di discriminare se le variazioni geniche siano legate alla trascrizione allergene specifica o al processo generale di attivazione in relazione all'aumentato *turn over* linfocitico. In ogni caso, sia le variazioni geniche aspecifiche, sia quelle allergene-specifiche, indotte in cellule mononucleate del sangue periferico attivate dagli allergeni di pazienti allergici, potrebbero darci informazioni interessanti e nuove su sensibilizzazione ed espressione della sintomatologia (Hansen et al 2005).

Scopo dello studio

Utilizzando la tecnica della *real-time* RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction*) quantitativa, è stato studiato il livello di espressione dell'RNA messaggero (mRNA) di sei geni coinvolti nella crescita cellulare (PIM1 e ETS2), metabolismo/ (HSD11B1 e PRDX4), apoptosi (CASP8) e comunicazione cellulare (CISH) in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs).

Obiettivo dello studio è stato di studiare se il profilo di espressione genica dei sopra menzionati marcatori molecolari fosse in relazione all'esposizione e/o alla sensibilizzazione a nichel e se fossero in grado di predire le manifestazioni allergiche a nichel.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti 110 campioni di sangue da 51 volontari con anamnesi negativa per dermatite allergica da contatto (DAC), 36 pazienti allergici a nichel (con patch test positivo a nichel solfato ed anamnesi positiva per DAC da nichel) e 23 lavoratori professionalmente esposti (giornalmente esposti a composti del nichel in una azienda galvanica) con anamnesi negativa per disturbi allergici correlabili a DAC.

I 36 soggetti allergici a nichel sono stati sottoposti a Patch test con apteni standard (compreso nichel solfato 5.0%) secondo le modalità descritte a pag. 34. Su tutti i soggetti coinvolti nell'indagine ed appartenenti ai 3 gruppi identificati, è stata impiegata la tecnica RT-PCR quantitativa, per studiare i livelli di espressione di RNA messaggero (mRNA) di 6 geni coinvolti nella crescita cellulare (oncogene Pim-1 e ETS2), metabolismo

(Hydroxysteroid-11 beta-deidrogenasi1 (HSD11B1) Perossiredossina 4 (PRDX4)), apoptosi (caspasi 8) e comunicazione cellulare (CISH)

Le tecniche di biologia molecolare sono state eseguite dalla dott.ssa Serena Bonin presso il laboratorio di biologia molecolare della Clinica Dermatologica dell'Università di Trieste.

Analisi statistica: le variabili non erano distribuite normalmente e le differenze nei livelli di espressione genica tra gruppi sono stati testati con il test di Kruskal-Wallis e di confronto multiplo. Il test del χ^2 è stato utilizzato per differenze tra dati nominali in tabelle di contingenza.

Risultati

La coorte di 110 soggetti ha incluso 28 uomini e 82 donne con un'età mediana di 43 anni (quartili 37-53 anni). Non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda l'età dei controlli (mediana 47.5 anni), degli allergici al nichel (42.5 anni) e dei professionalmente esposti (mediana: 43.0 anni). Le donne erano maggiormente rappresentate in entrambi i gruppi di allergici (92%) e tra i lavoratori esposti a nichel (65%) ($p=0.016$).

Per i geni coinvolti nella crescita cellulare è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra gruppi per il gene ETS2 ($p=0.002$). I livelli di espressione di ETS2 nei controlli e negli allergici era più bassa che nei professionalmente esposti ($p=0.0003$ a $p=0.0007$ rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei livelli di espressione di ETS2 tra i controlli e gli allergici.

Per il gene CASP8 è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra gruppi ($p=0.008$). I livelli di espressione di CASP8 nei controlli e negli allergici era più bassa che nei professionalmente esposti ($p=0.0001$ a $p=0.0008$ rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei livelli di espressione di CASP8 tra i controlli e gli allergici.

Per i geni coinvolti nel metabolismo e comunicazione cellulare non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra gruppi nei livelli di espressione.

Discussione e conclusioni

In questo lavoro abbiamo studiato il ruolo di sei geni nella sensibilizzazione e a nichel in un campione di 110 soggetti. Già in passato Hansen et al (Hansen et al 2005) avevano descritto le variazioni di espressioni geniche in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC: *peripheral blood mononuclear cells*) attivate dall'allergene (cromo) in

alcuni pazienti allergici vs dei controlli ed ha ipotizzato che tali variazioni potessero essere valide anche in caso di allergia a nichel. Il nostro studio si differenzia però da quello di Hansen per i seguenti motivi: i) la scelta di soggetti privi di alcuna manifestazione allergica in atto al momento della raccolta delle cellule mononucleate del sangue periferico; ii) l'analisi di geni selezionati in PBMCs non stimolate; iii) il campione dello studio (110 soggetti in questo studio vs 11 casi nel precedente (Hansen et al 2005)).

Nel nostro studio i livelli di espressione dei geni analizzati non differivano tra i soggetti allergici e i controlli, mentre sono stati riscontrati livelli di espressione più elevati di ETS2 e CASP8 tra i professionalmente esposti a nichel. Pur riconoscendo che tali riscontri potrebbero essere stati causati da fattori metodologici, dato che le PBMCs non sono state stimolate da alcun allergene, i nostri risultati però suggeriscono che i livelli di espressione di questi geni non sarebbero predittivi delle manifestazioni allergiche a nichel in soggetti non professionalmente esposti a tale metallo.

ETS2 fa parte dei fattori di trascrizione ETS che sembrano essere coinvolti in differenti meccanismi biologici (Dwyer et al 2007; Rostad et al 2007; Xu et al 2008). Hansen et al (Hansen et al 2005) hanno riportato livelli di espressione più elevati di ETS2 solo in pazienti allergici che hanno dimostrato una risposta elevata al test di proliferazione linfocitaria ("*lymphocyte proliferation test*"). Nel nostro studio invece l'incremento dell'espressione di ETS2 pareva dovuto più all'esposizione professionale che all'allergia. Come suggerito da Hansen, però l'aumentata espressione di ETS2 potrebbe essere dovuta ad un aumentato turnover linfocitario piuttosto che alla sua attività oncogenica. I nostri riscontri su CASP8 non sono in linea con lo studio di Hansen (Hansen et al 2005). Nel nostro studio i lavoratori esposti a nichel hanno dimostrato un livello di espressione di CASP8 significativamente più elevato. Differenze nella numerosità del campione e differenze metodologiche possono spiegare le discrepanze tra i due lavori. È stata descritta una aumentata attivazione di Caspase-8 e Caspase-3 dopo trattamento con nichel in cellule endoteliali o cheratinociti, ma non sono disponibili dati su PBMCs (Schmidt et al 2010). Il bilancio tra la proliferazione e la morte cellulare è importante nel controllo del numero di cellule in condizioni fisiologiche. Pertanto, se un aumentato *turnover* linfocitario è correlato all'esposizione a nichel, il più elevato livello di Caspase-8 potrebbe essere correlato all'apoptosi cellulare al fine di mantenere il *range* fisiologico.

L'aumento di mRNA di ETS2 e CASP8 associato con l'esposizione professionale potrebbe essere interpretato come un segno di reazione immunologica al metallo. Tale riscontro potrebbe essere spiegato come una sorta di "effetto protezione-vaccinazione" in grado di prevenire o inibire la sensibilizzazione a nichel. Tale ipotesi sembra essere in

linea con un recente lavoro in cui la risposta immunitaria al vaccino della febbre gialla era preceduto da una induzione coordinata di fattori di trascrizione come ETS2 (Gaucher et al 2008).

In conclusione le variazioni dei geni ETS2 e CASP8 sembrano essere correlati all'esposizione a nichel piuttosto che all'allergia. Questi geni iper-espressi nei soggetti con esposizione occupazionale a nichel potrebbero rappresentare un possibile *background* da studiare al fine di approfondire le conoscenze sulla sensibilizzazione a nichel.

Conclusioni complessive degli studi effettuati

Gli studi condotti nell'ambito di queste ricerche confermano l'elevata prevalenza di sensibilizzazione a nichel, cromati e cobalto nella popolazione esaminata.

Dall'analisi di un ampio data base del *North-Eastern Italy Contact Dermatitis Group* (NEICDG), che raccoglie i risultati dei patch test eseguiti da 19088 pazienti affetti, dal 1996 al 2010, in otto centri di dermatologia o medicina del lavoro del Nord Est d'Italia, è emerso che il 25.4% dei soggetti studiati era sensibilizzato al nichel (con una netta prevalenza del sesso femminile: 32.5% delle donne vs 10.8% degli uomini). Tali valori si attestano tra i più elevati dei Paesi Europei e sono indicativi dell'importanza che l'allergia cutanea al nichel (che taluni autori definiscono quasi "epidemica") tuttora riveste in questa regione geografica.

L'andamento della prevalenza della sensibilizzazione a nichel costituisce però un quadro in continua evoluzione e risente non solo di influssi sociali, culturali e geografici, ma anche politici e legislativi. Le restrizioni imposte dalle norme che regolamentano il contenuto di nichel negli oggetti metallici (applicate da diversi anni nei Paesi Scandinavi e oggetto delle Direttive 1994/27/CE e 2004/96/CE), stanno infatti influenzando la diffusione di tale allergia cutanea. Dalla valutazione di questo ampio data base, che rappresenta l'evoluzione di 15 anni di patch test eseguiti nel Nord Est d'Italia, abbiamo rilevato, negli ultimi anni, una significativa, diminuzione della sensibilizzazione a nichel (dal 38.3% (1996-1998) al 29.0% (2008-2010)), nelle ragazze di più giovane età (≤ 26 anni). Tale fatto potrebbe pertanto rappresentare il primo dato italiano comprovante l'effetto, anche se ritardato rispetto ad altri Paesi Europei, del recepimento in Italia della cosiddetta "Direttiva nichel". Il *trend* in calo della prevalenza di allergia al nichel nelle giovani donne, è stato riportato in alcuni studi condotti in altri Paesi (soprattutto Paesi Scandinavi e Germania) dove tali norme sono operative e rispettate da più lungo tempo.

Nel gruppo degli uomini, invece, si è osservata una tendenza all'aumento di reazioni positive al nichel ai patch test eseguiti negli ultimi anni, probabilmente dovuto alle mutate abitudini socio-culturali dei soggetti di sesso maschile (*piercing*, orecchini ecc.); tale andamento non sembrava però coinvolgere i soggetti di più giovane età (≤ 26 anni), forse perché anch'essi potrebbero beneficiare degli effetti dell'applicazione della cosiddetta "Direttiva Nichel" o perché la sensibilizzazione a nichel negli uomini tenderebbe ad instaurarsi ad una età più elevata.

La sensibilizzazione a cromati interessava l'8.1% della popolazione esaminata, con una prevalenza del sesso maschile (9.2% degli uomini vs 7.5% delle donne) e, nel periodo 1996-2010, ha dimostrato un andamento in diminuzione in entrambi i generi (passando, nelle donne, dal 10.2% dei patch test eseguiti nel periodo 1996-1998, al 4.6% dei patch test eseguiti dal 2008 al 2010; e negli uomini dall'11.3% al 5.9%, rispettivamente). Alla base di tale decremento (osservato da diversi autori in altri Paesi), ipotizziamo concorrano sia l'applicazione della norme che regolamentano il contenuto del cromo esavalente nel cemento (Direttiva Europea 2003/53/EC), sia il miglioramento delle condizioni lavorative nelle occupazioni a maggior rischio.

La sensibilizzazione al cobalto interessava il 9.9% della popolazione esaminata, con prevalenza del sesso femminile (10.8% delle donne vs 7.9% degli uomini). Il suo andamento risente di numerose variabili che ne influenzano la diffusione, non ultima la sua natura di frequente co-sensibilizzante di altri metalli. Il cobalto raramente infatti si presenta come sensibilizzazione isolata, ma molto più spesso si associa al nichel o ai cromati o ad entrambi.

Sono state poi evidenziate alcune interessanti associazioni delle allergie cutanee a nichel, cromati e cobalto ed alcune professioni.

L'allergia al cromo ha confermato la sua importanza come allergene professionale nell'ambito dell'industria delle costruzioni sia in termini di mono che di co-sensibilizzazione con il cobalto. La sensibilizzazione al nichel è risultata essere più frequente in alcuni gruppi professionali e, in particolare, era significativamente aumentata nelle lavoratrici del settore meccanico e metalmeccanico. Tale dato, unitamente al fatto che il rilascio di nichel da oggetti metallici (manipolati in ambito lavorativo) è ritenuto sufficiente ad indurre una sensibilizzazione e ad elicitare una dermatite allergica da contatto (Lidén et al 2008a; Geier 2009), permette di riconoscere al nichel un ruolo attivo nella genesi e/o nel mantenimento della dermatite allergica da contatto professionale in tale settore lavorativo. È emersa inoltre anche un'aumentata prevalenza sia di mono-sensibilizzazione a nichel o a cromati, sia di cosensibilizzazione a nichel/cromati e nichel/cromati/cobalto, nei lavoratori occupati nei cosiddetti "wet works" (igiene, pulizie, bar ecc.), forse a causa dell'aumentato assorbimento di impurità di metalli in soggetti con cute danneggiata dai frequenti lavaggi e dall'utilizzo continuativo di detersivi e detergenti. Pur essendo innegabile anche il ruolo dell'esposizione extraprofessionale nella genesi e nel mantenimento della dermatite allergica da contatto da nichel, tuttavia sono emersi dei dati interessanti sull'importanza dell'esposizione a tale metallo anche in alcuni ambiti professionali.

Un elevato numero di soggetti coinvolti negli studi, presentava sensibilizzazioni multiple a nichel, cromati e cobalto, soprattutto in alcune categorie professionali. Coloro che erano co-sensibilizzati a cobalto e cromati avevano una aumentata probabilità di sviluppare altre allergie cutanee (diverse dai metalli) e, nel gruppo degli uomini, presentavano manifestazioni dermatitiche più frequentemente localizzate a mani/avambracci (supportando la frequente origine professionale di tali allergie). Tenuto conto che le dermatiti allergiche da contatto in polisensibilizzati a nichel, cromati e cobalto si associano a forme croniche e severe di dermatite (Schnuch 2008), risulta estremamente importante cercare di rendere minima la possibilità di sviluppare delle sensibilizzazioni multiple, soprattutto nei luoghi di lavoro, utilizzando adeguati mezzi di protezione personale ed applicando le norme che ne regolamentano l'esposizione (Carlsen 2008).

Infine, ci siamo posti l'obiettivo di identificare, tramite RT-PCR quantitativa, un *pattern a cut-off* di espressione genica che permetta di individuare i soggetti allergici e non allergici al nichel con/senza espressione della patologia, in soggetti professionalmente esposti a nichel, in soggetti allergici a nichel e in controlli. I geni ETS2 e CASP8 sono risultati essere iperespressi nei lavoratori con esposizione professionale a nichel e le variazioni di espressione sembravano essere legate all'esposizione lavorativa al metallo piuttosto che alla presenza dell'allergia cutanea. Tale dato potrebbe essere interpretato come un segno di reazione immunologica al metallo, forse in grado di "prevenire" o inibire la sensibilizzazione a nichel. Questi riscontri, pur non avendo permesso di identificare marcatori di rischio per lo sviluppo delle manifestazioni allergiche, potrebbero, tuttavia, rappresentare un interessante *background* da approfondire al fine di chiarire i complessi meccanismi che stanno alla base della sensibilizzazione e della dermatite allergica da contatto da metalli.

In conclusione l'allergia cutanea a nichel, cromati e cobalto coinvolge un'ampia percentuale di soggetti sia in ambito lavorativo che extra-professionale. Costituisce però un quadro in continua evoluzione che necessita di essere studiato e monitorato in relazione alle attività lavorative, agli interventi legislativi e ai mutevoli costumi sociali e culturali.

Bibliografia

- Aberer W, Reiter E, Gailhofer G. Pitfalls in patch testing: problems with rather than from Kathon CG. *Contact Dermatitis*. 1990; 23: 380-381.
- Adams RM. Metals. In: *Occupational skin disease*. Adams RM. Eds: Grune & Stratton, New York, 1983: 204-237.
- Agner T, Johansen J D, Overgaard L, Volund A, Basketter D, Menné T. Combined effects of irritants and allergens. Synergistic effects of nickel and sodium lauryl sulfate in nickelsensitized individuals. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 21–26.
- Akasya-Hillenbrand E and Ozkaya-Bayazit E. Patch test result in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 17-23.
- Alchorne AO, Alchorne MM, Silva MM. Occupational dermatosis. *An Bras Dermatol*. 2010; 852: 137-145.
- Andersen KE. Occupational issues of allergic contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 347-350.
- Angelini G, Vena GA *Dermatologia professionale e ambientale* ISED, Brescia 1999.
- Artik S, Haarhuis K, Wu X, Bererow J, Gleichmann E “Tolerance to nickel: oral nickel administration induces a high frequency of anergic T cells with persistent suppressor activity” *The Journal of Immunology* 2001; 167: 6794-6803.
- Athavale P, Shum KW, Chen Y et al. Occupational dermatitis related to chromium and cobalt: experience of dermatologist (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) in the U.K. over an 11-year period (1993-2004). *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 518-522.
- Avnstorp C. Cement. In: *Handbook of Occupational Dermatology*, Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI: Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2000: 556-561.
- Avnstorp C. Prevalence of cement eczema in Denmark before and since addition of ferrous sulfate to Danish cement. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(2): 151-155.
- Bajal AK, Saraswat A, Mukhija G et al. Patch testing experience with 1000 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(5): 313-318.
- Banfield CC, Basketter DA, Powell SM. Cutaneous reactivity of the hands in nickel-sensitive patients with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 316-318.
- Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 1-7.
- Basketter DA, Briatico - Vangosa G, Kaestner W et al. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis*. 1993; 28(1): 15-25.
- Bello A, Quinn MM, Perry MJ et al. Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks-a pilot study of hospital cleaners. *Environ Health*. 2009; 8:11.
- Blascho A. Die berufsdermatosen der arbeiter. Das galvanisiererekzem. *Dtsch Med Wschr* 1889; 15: 925-927.

- Bock M, Schmidt A, Bruckner T, Diepgen TL. Occupational skin disease in the construction industry. *Br J Dermatol* 2003; 149: 43-50.
- Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Isolated and concurrent prevalence of sensitization to transition metals in a Spanish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (12):1452-7.
- Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(1): 59-75.
- Boyce, J.M. and Pittet, D. Guideline for hand hygiene in health - care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force, *MMWR* 2002; 51, no. RR-16, pp. 1-45.
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandão FM, Bruze M et al. Monitoring the European standard series in 10 centres 1996-2000. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 146-152.
- Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1025-1029.
- Buckley, D.A., Rycroft, R., White, I.R. and McFadden, J.P. Fragrance as an occupational allergen, *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 13-16.
- Burrows D. Chromium. In: *Handbook of Occupational Dermatology*, Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI: Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2000: 534-540.
- Carlsen BC, Andersen KE, Menné T, Johansen JD. Patients with multiple contact allergies: a review. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 1-8.
- Carøe C, Andersen KE, Mortz CG. Fluctuations in the prevalence of nickel and cobalt allergy in eczema patients patch tested after implementation of the nickel regulation in Denmark. *Contact Dermatitis* 2011; 64(3): 126-131.
- Cheng T Y, Tseng Y H, Sun C C, Chu C Y. Contact sensitization to metals in Taiwan. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 353-360.
- Cherry N, Meyer JD, Adishes A, Brooke R, Owen-Smith V, Swales C, Beck MH. Surveillance of occupational skin disease: EPIDERM and OPRA. *British Journal of Dermatology* 2000; 142: 1128-1134.
- Chew AL, Maibach HI. Occupational issues of irritant contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003; 76: 339-346.
- Christensen OB, Möller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 136-141.
- Davis MDP, Scalf LA, Yiannias JA et al. Changing trends and allergens in the patch test Standard series. *Arch Dermatol* 2008; 144(1): 67-72.
- De Groot AC. *Patch testing. Test concentrations and vehicles for 3700 chemicals*. II ed. Amsterdam: Elsevier: 1994.
- Dickel, H., Kuss, O., Blesius, C., Schmidt, A. and Diepgen, T. Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999; a population - based study *Br J Dermatol*, 2001; 145: 453-462.
- Dickel H, Kuss O, Schmidt A et al. Occupational relevance of positive standard patch - test results in employed persons with an initial report of an occupational skin disease. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002; 75: 423-434.

- Diepgen TL, Coenraads PJ. Sensitivity, specificity and positive predictive value of patch testing: the more you test, the more you get? ESCD Working Party on Epidemiology. *Contact Dermatitis*. 2000; 42(6): 315-317.
- Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003; 76: 331-338.
- Duarte I, Rotter A, Lazzarini R. Frequency of occupational contact dermatitis in an ambulatory of dermatologic allergy. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (4): 455-9.
- Dwyer J, Li H, Xu D, Liu JP. Transcriptional regulation of telomerase activity: roles of the the Ets transcription factor family. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114: 36-47.
- ESSCA Writing Group The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* 2008; 22: 174-181.
- European Communities. European Directive 94/27/EC of 30 June 1994 amending for the 12th time Dir. 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of dangerous substances. *Official J Eur Communities* 1994; 37: 1-2.
- European Commission. Directive 2003/53/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003 amending for the 26th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (nonylphenol, ethoxylate and cement). *Official Journal of the European Union* 2003; 178/24-178/28.
- European Communities. European Directive 2004/96/EC of 27 September 2004 amending Council Directive 76/769/EEC as regards restrictions on the marketing and use of nickel for piercing post assemblies for the purpose of adapting its Annex I to technical progress. *Official Journal of the European Union* 2004: L301/51-301/52.
- Eyerich K, Böckelmann R, Pommer AJ, Foerster S et al. Comparative in situ topoproteome analysis reveals differences in patch test-induced eczema: cytotoxicity-dominated nickel versus pleiotrope pollen reaction. *Exp Dermatol*. 2010; 19(6): 511-7.
- Fischer T, Rystedt I. Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 115–121.
- Fisher LA, Menné T, Johansen JD. Experimental nickel elicitation thresholds – a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 57-64.
- Fischer LA, Johansen JD, Menn'e T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 723-729.
- Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 213-221.
- Flyvholm MA. Contact allergens in registered cleaning agents for industrial and household use. *Br J Ind Med* 1993; 50: 1043-1050.
- Fregert S, Gruvberger B, Sandahl E. Reduction of chromate in cement by iron sulfates. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 39-42.
- Freiman, A., Al-Layali, A. and Sasseville, D. Patch testing with thimerosal in a Canadian center: an 11-year experience *Am J Contact Dermat* 2003; 14(3): 138-43.
- Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatologic Therapy* 2004; 17:321-327.
- Gaucher D, Therrien R, Kettaf N, Angermann BR. Yellow fever vaccine induces integrated multilineage and polyfunctional immune responses. *J Exp Med* 2008; 205(13): 3119-31.

Gawkrodger DJ, Vestey JP, Wong WK, Buxton PK. Contact clinic survey of nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 165–169.

Geier J, Lessmann H, Hellweg B, Jappe U et al. Chromate metal products may be hazardous to patients with chromate allergy. *Contact Dermatitis* 2009; 60 (4): 199-202.

Geier J, Krauthein A, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Occupational contact allergy in the building trade in Germany: influence of preventive measures and changing exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 403-411.

Goh CL, Ng SK, Kwok SF. Allergic contact dermatitis from nickel in eyeshadow. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 380-381.

Goon ATJ and Goh CL. Metal allergy in Singapore. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 130-132.

Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83(3): 428-36.

Hamann C, Hamann D, Hamann K, Thyssen JP. Cobalt release from inexpensive earrings from Thailand and China *Contact Dermatitis* 2011; 64: 237-244.

Hanifin JM Filaggrin mutations and allergic contact sensitization. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1362–1364.

Hansen MB, Jolanki R, Estlander T et al. Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermat* 2002; 11: 155-160.

Hansen MB, Skov L, Menné T, Olsen J “Gene transcript as potential diagnostic markers for allergic contact dermatitis” *Contact Dermatitis* 2005; 53: 100-106.

Hansen MB, Menné T, Johansen JD,. Cr(III) and Cr(VI) in leather and elicitation of eczema *Contact Dermatitis* 2006; 54: 278-282.

Hegewald J, Uter W, Pfahlberg et al. A multifactorial analysis of concurrent patch test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy* 2005; 60: 372-378.

Holness, D.L. and Mace, S.R. Results of evaluating health care workers with prick and patch testing *Am J Contact Dermatitis* 2001;12: 88-92.

Hostynek JJ, Maibach HI. Chromium in US household beach. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 206-209.

Ingber A, Gammelgaard B, David M. Detergents and bleaches are sources of chromium contact dermatitis in Israel *Contact Dermatis* 1998: 101-104.

Isaksson M, Brandão FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 41-42.

Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menné T. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 2002; 146: 636-642.

Jensen CS, Menné T, Johansen JD. “Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis” *Contact Dermatitis* 2006; 54: 79-86.

Johansen J, Menné T, Christophersen J, Kaaber K, Veien N. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985–86 and 1997–98, with a special view to the effect of preventive strategies *Br J Dermatol* 2000; 142: 490–495.

Julander A, Skare L, Vahter M et al. Nickel deposited on the skin - visualization by DMG test. *Contact dermatitis* 2011;64: 151-157.

- Kalberg AT, Lidén C, Ehrin E. Colophony in mascara as a cause of eyelid dermatitis. Chemical analyses and patch testing *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 445-447.
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 217-218.
- Kanerva L, Elsener P, Wahlberg JE, Maibach HI *Handbook of Occupational Dermatology* Springer-Verlag 2000 Berlin.
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T et al. Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermatitis* 2002;11: 155-160.
- Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten Pettersen A "Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears." *Am J Orthod Deontofacial Orthop* 1996; 109: 148.
- Kiec-Swierczynska M. Allergy to chromate, cobalt and nickel in Lodz 1977–1988. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 229–231.
- Kieć – Swierczyńska, M. and Kręcis, B. Occupational skin diseases among the nurses in the region of Łódź *Int J Occup Med Environ Health* 2000; 13(3): 179-184.
- Kokelj F, Daris F, Lutmann A et al. Nickel, chromate and cobalt in toilet soaps analysed by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Contact Dermatitis* 1994; 31(4): 270.
- Kränke B and Aberer W. Multiple sensitivities to metals. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 225.
- Lachapelle JM, Lauwerys R, Tennstedt D, Anadanson J, Benezra C, Chabaeu G et al. Eau de Javel and prevention of chromate allergy in France. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 107-110.
- Larese, F. and Bagnato, E. Allergia professionale nel personale sanitario *La Medicina del Lavoro* 2003; 93(3): 265-270.
- Latinga H, Nater J P, Coenraads P J. Prevalence, incidence and course of eczema on the hand and forearm in a sample population. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 135-139.
- Lidén C, Rönndell E, Skare L, Nalbanti A. Nickel release from tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 1998; 39(3): 127-31.
- Lidén C. Nickel. In: *Handbook of Occupational Dermatology*, Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI: Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2000: 524-533.
- Lidén C, Bruze M, Menné T. Metals. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (ed) *Contact Dermatitis*, 4rd Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2006: 537-568.
- Lidén C, Skare L, Nise G, Vahter M. Deposition of nickel, chromium, and cobalt on the skin in some occupations – assessment by acid wipe sampling. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 347-354 (a).
- Lidén C, Skare L, Vahter M. Release of nickel from coins and deposition onto skin from coin handling – comparing euro coins and SEK. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 31-37 (b).
- Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 130-131.
- Lodi A, Mancini LL, Ambonati M, Coassini A, Ravanelli G, Crosti C. Epidemiology of occupational contact dermatitis in a North Italian population. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 128-32.
- Lushniak BD. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Dermatol Clin* 1995; 12: 671-80.
- Lushniak BD. Occupational contact dermatitis. *Dermatol ther.* 2004; 17: 272-277.

- Magnano M, Silvani S, Vincenzi C et al. Characteristics of wet work in the cleaning industry. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 131-134.
- Magnusson B, Kligman A M. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52(3): 268-276.
- Mangelsdorf HC, Fleisher AB, Sherertz EF. Patch testing in an aged population without dermatitis: high prevalence of patch test positivity. *Am J Contact Dermat* 1996; 7(3): 155-7.
- Meding B. Differences between the sexes with regard to work - related skin disease. *Contact Dermatitis*. 2000; 43: 65-71.
- Menné T, Holm NV. Nickel allergy in a female twin population. *Int J Dermatol* 1983; 22: 22-28.
- Menné T, Rasmussen K. Regulation of nickel exposure in Denmark. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 57-58.
- Modjtahedi BS, Modjtahedi SP and Maibach HI. The sex of the individual as a factor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 53-59.
- Möller, H. All these positive tests to thimerosal *Contact Dermatitis* 1994; 31(4): 209-213.
- Nava C, Angelini G, Meneghini C et al. Contact dermatitis of the hands in housewives: the results of a multicenter study. *G Ital Med Lav* 1993; 15(5-6): 83-90.
- Nettis, E., Colanardi, M.C., Soccio, A.L., Ferrannini, A. and Tursi, A. Occupational irritant and allergic contact dermatitis among health care workers *Contact Dermatitis* 2002; 46: 101-107.
- Nettis F, Marcandrea M, Colanardi MC et al. Results of standard series patch testing in patients with occupational allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2003; 58: 1304-1307.
- Nguyen S H, Dang T P, MacPherson C, Maibach H, Maibach H I. Prevalence of patch test results from 1970 to 2002 in a multi-centre population in North America (NACDG). *Contact Dermatitis* 2008; 58: 101-106.
- Nielsen NH and Menné T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 1992; 72 (6): 456-460.
- Novak N, Baurecht H, Schafer T et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430-1435.
- Olsavszky R, Rycroft RJG, White IR, McFadden JP. Contact sensitivity to chromate comparison at a London contact dermatitis clinic over a 10-year period. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 329-331.
- Pal TM, Wilde NS, Van Beurden MM et al. Notification of occupational skin diseases by dermatologists in The Netherlands. *Occup Med (Lond)*. 2009; 59: 38-43.
- Papageorgiou C, Leghissa P, Cortinovis R, Cologni L, Valsecchi R, Mosconi G, Pavesi G. La dermatiti professionali in edilizia. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25: 3 Suppl.
- Pedersen MB, Skov L, Menné T, Johansen JD et al. Gene expression time course in the human skin during elicitation of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127(11): 2585-95.
- Rostad K, Mannelqvist M, Halvorsen OJ, Oyan AM et al. ERG upregulation and related ETS transcription factors in prostate cancer. *Int J Oncol* 2007; 30(1): 19-32.
- Rotter A. frequency of occupational contact dermatitis in an ambulatory of dermatologic allergy. *An Bras Dermatol* 2010; 85(4): 455-459.

- Ruff CA, Belsito DV. The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 32-9.
- Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A et al. Nickel, cobalt and chromate sensitization and occupation. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 225-231.
- Rystedt I, Fischer T. Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metalworkers. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 195–200.
- Santucci B, Manna F, Cannistraci C, Cristaudo A, Tapparella R, Bolascct A, Picaro M. "Serum and urine concentrations in nichel-sensitive patients after prolonged oral administration" *Contact Dermatitis* 1994; 30 (2): 97-101.
- Schalock P, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, Bruze M, Thyssen JP. Hypersensitivity reactions to metallic implants – diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2011; 66: 4-19.
- Schmidt M, Hupe M, Endres N, Raghavan B et al. The contact allergen nickel sensitizes primary human endothelial cells and keratinocytes to TRAIL-mediated apoptosis. *J Cell Mol Med* 2010; 14(6B): 1760-76.
- Schnuch A, Geier J et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200-209.
- Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Frosch, P.J. and Rustemeyer, T. Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 358-363.
- Schnuch A, Uter W. Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 107–108.
- Schnuch A, Brasch J, Uter W. Polysensitization and increased susceptibility in contact allergy: a review. *Allergy* 2008; 63: 156-167.
- Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy – review and future goals. *Contact Dermatitis* 2010; 64: 2-23.
- Schnuch A, Carlsen C. Genetics and individual predispositions in contact dermatitis. In *Contact Dermatitis* J.D. Johansen et al. (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011 (a).
- Schnuch A, Wolter J, Geier J, Uter W. Nickel allergy is still frequent in young German females – probably because of insufficient protection from nickel-releasing objects. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 142-150 (b).
- Schoeters E, Verheyen GR, Nelissen I, Van Rompay AR et al. Microarray analyses in dendritic cells reveal potential biomarkers for chemical-induced skin sensitization. *Mol Immunol* 2007; 44(12): 3222-33.
- Schram SE, Warshaw EM, Laumann A. Nickel ipersensitivity: a clinical review and call to action. *Intern J Dermatol* 2010; 49: 115-125.
- Schubert, H.J. Nickel dermatitis in medical workers *Dermatol Clin* 1990; 8(1): 45-47.
- Shaffer, M.P. and Belsito, D.V. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers, *Contact Dermatitis* 2000; 43(3): 150-156.
- Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Prognosis of occupational hand dermatitis in metalworkers. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 27-30.
- Shah, M., Lewis, F.M. and Gawkrödger D.J. Nickel as an occupational allergen. A survey of 368 nickel-sensitive subjects *Arch Dermatol* 1998; 134:1231-1236.
- Sharma VK, Chakrabarti. A Common contact sensitizers in Chandigarh, India. A study of 200 patients with the European Standard series. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 127-131.

- Shum KW, Meyer JD, Chen Y, Cherry N, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis to nickel: experience of the British dermatologist (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) surveillance schemes. *Occup Environ Med* 2003; 60: 954-957.
- Skoet R, Olsen J, Mathiesen B et al. A survey of occupational hand eczema in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 159-166.
- Smith HR, Basketter DA, McFadden JP. Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 138-146.
- Stingeni, L., Lapomarda, V. and Lisi P. Occupational hand dermatitis in hospital environments *Contact Dermatitis* 1995; 33(3): 172-176.
- Stocks SJ, McNamee R, Turner S et al. Has European Union legislation to reduce exposure to chromate in cement been effective in reducing the incidence of allergic contact dermatitis attributed to chromate in the UK? *Occup Environ Med* 2012; 69: 150-152.
- Suneja, T. and Belsito, D.V. Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reactions *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(1): 23-27.
- Suneja, T. and Belsito, D.V. Occupational dermatoses in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 285-290.
- Tan S and Nixon R. Allergic contact dermatitis caused by chromium in a mobile phone. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 239-248.
- Tanko Z, Diepgen TL, Weisshaar E. Is nickel allergy an occupational disease? Discussion of the occupational relevance of a type IV allergy to nickel (II) sulphate using case reports. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 May; 6(5):346-9.
- Telksniene, R. and Vidmantas, J. Occupational skin diseases in nurses *Int J Occup Med Environ Health* 2003; 16(3): 241-247.
- Templet, J.T., Hall, S. and Belsito, D.V. Etiology of hand dermatitis among patients referred for patch testing *Dermatitis* 2004; 15: 25-32.
- Thyssen JP, Johansen JD, Menné T “Contact allergy epidemics and their controls” *Contact Dermatitis* 2007; 56: 185-195 (a).
- Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 287-299 (b).
- Thyssen JP, Carlsen BC, Menné T. Nickel sensitization, hand eczema, and loss of function mutations in the filaggrin gene. *Dermatitis* 2008; 19: 303-307 (a).
- Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T. The outcome of dimethylglyoxime testing in a sample of cell phones in Denmark. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 38-42 (b).
- Thyssen JP, Jensen P, Carlsen BC, Engkilde K, Menné T, Johansen D. The prevalence of chromium allergy in Denmark is currently increasing as a result of leather exposure. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1288-1293 (a).
- Thyssen JP, Johansen JD, Carlsen BC, Menné T. Prevalence of nickel and cobalt allergy among female patients with dermatitis before and after Danish government regulation: a 23-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 799-805 (b).
- Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Nickel Allergy in Danish Women before and after Nickel regulation. *N Engl J Med* 2009; 360(21): 2259-2260 (c).

- Thyssen JP, Jakobsen SS, Engkilde K, Johansen JD et al. The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop* 2009; 80(6): 646-52 (d).
- Thyssen JP and Menné T. Metal allergy-a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 309-318 (a).
- Thyssen JP, Jellesen MS, Menné T, Lidén C, Julander A, Møller P, Johansen JD. Cobalt release from inexpensive jewellery: has the use of cobalt replaced nickel following regulatory intervention? *Contact Dermatitis* 2010; 63: 70-76 (b).
- Thyssen JP. Nickel and cobalt allergy before and after Nickel regulation – evaluation of a public health intervention. *Contact Dermatitis* 2011; 65(Suppl. 1): 1-68.
- Traidl-Hoffmann C and Ring J. Is there an in vitro test for type IV allergy discriminating between sensitization and allergic disease? *Clinic Exp Allergy* 2008; 38: 1412-1415.
- Travassos AR, Bruze M, Dahlin J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by nickel in a green eye pencil. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 302-309.
- Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O et al. Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 33-38.
- Uter W, Reinhold R, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, Gefeller O. Contact allergy in construction workers: results of a multifactorial analysis. *Ann Occup Hyg* 2004; 48(1): 21-27.
- Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J et al. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First result of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 136-145.
- Uter W, Gefeller O, Geier J, Schnuch A. Changes of the patch test population (MOALFA index) in long-term participants of the Information Network of Departments of Dermatology, 1999-2006. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 56-57.
- Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009; 61(1): 31-38.
- Uter, W., Hegewald, J., Pfahlberg, A., Lessmann, H., Schnuch, A. and Gefeller, O. Contact allergy to thiurams: multifactorial analysis of clinical surveillance data collected by the IVDK network *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 675-681.
- Van Hoogstraten, IM, Andersen KE, von Blomberg BM, Boden D et al. “Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age” *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 441.
- Vilaplana J, Grimalt F, Romaguera C, Mascaro J M. Cobalt content of household cleaning products. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 139– 141.
- Wahleberg JE, Lidén C. Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied with repeated open applications (ROATs) of the skin of guinea pigs. *Am J Contact Dermat* 2000; 11: 42-8.
- Walker FB, Smith PD, Maibach HI Genetic factors in human allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1967; 32: 453-462.
- Wantke, F., Demmer, C.M., Götz, M. and Jarisch, R. Contact dermatitis from thimerosal. 2 years experience with ethylmercuric chloride in patch testing thimerosal - sensitive patients *Contact Dermatitis* 1994; 30(2): 115-117.

White JM, Goon ATJ, Jowsey IR, Basketter DA, Mak RK, Kimber I, McFadden JP "Oral tolerance to contact allergens: a common occurrence? A review" *Contact Dermatitis* 2007: 56: 247-254.

Xu D, Dwyer J, Li H, Duan W et al. Ets2 maintains hTERT gene expression and breast cancer cell proliferation by interacting with c-Myc. *J Biol Chem* 2008: 283(35): 23567-80.

Zachariae COC, Agner T, Menné T. Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulphate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 1996: 35: 83-85.

Zemab C, Romaguera C, Vilaplana J. Allergic contact dermatitis from nickel in an eye pencil. *Contact Dermatitis* 1992: 27: 116.

Articoli pubblicati e in corso di pubblicazione

Rui F, Prodi A, Belloni Fortina A, Peserico A, Detoni A, Corradini MT, Carrabba E, Bovenzi M, Larese Filon F Sensibilizzazione da contatto a cobalto e occupazione professionale *G Ital Med Lav Erg* 2009; 31:3, Suppl. 232-233.

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Corradin MT, Carrabba E, Larese Filon F. Nickel, cobalt and chromate sensitization and occupation. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 225–231.

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Corradin MT, Larese Filon F. Metal concurrent sensitization and occupation. Submitted to *Contact Dermatitis*.

Rui F, Bovenzi M, Prodi A, Belloni Fortina A, Corradin MT, Larese Filon F. Nickel, chromate and cobalt sensitization in a Patch test population in North-Eastern Italy (1996-2010). Submitted to *Contact Dermatitis*.

Maksimovic D, Rui F, Prodi A, Belloni Fortina A, Peserico A, Detoni A, Corradini MT, Carrabba E, Bovenzi M, Larese Filon F Il ruolo dell'esposizione professionale nella sensibilizzazione da contatto a nichel *G Ital Med Lav Erg* 2008; 30:3; Suppl. 342-343.

Larese Filon F, Rui F, Maina G Le misure di prevenzione delle patologie cutanee e dell'assorbimento dei tossici *G Ital Med Lav Erg* 2009; 31:3, Suppl. 128-131.

Bonin S, Larese Filon F, Trevisan G, Avian A, Rui F, Stanta G, Bovenzi M. Gene expression changes in peripheral blood mononucleare cells in occupational exposure to nickel. *Experimental Dermatology* 2011; 20: 145-158.

De Giusti V, Prodi A, Rui F, Larese Filon F Sensibilizzazione da contatto nei wet workers: risultati dal database Triveneto *G Ital Med Lav Erg* 2011; 33:3, Suppl. 2: 307-308.

Prodi A, Rui F, Belloni Fortina A, Corradin MT, Larese Filon F Sensibilizzazione e dermatiti da contatto nei lavoratori della sanità: dati di prevalenza nel Nord-Est Italia *G Ital Med Lav Erg* 2011; 33:3, Suppl. 2: 283-285.

De Giusti V, Prodi A, Rui F, Larese Filon F. Female wet workers and contact dermatitis: patch test results and sensitization in North-East Italy. Submitted to *American Journal of Contact Dermatitis*.

Prodi A, Rui F, Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Larese Filon F. Sensitization in health care workers with contact dermatitis: prevalence in North-Eastern Italy Submitted to *International Archives of Occupational and Environmental Health*.