

SULLA POSSIBILE INTERAZIONE TRA RUMORE “OCCUPAZIONALE” E SOSTANZE OTOTOSSICHE

L. MACI*, A.G. DE BELVIS**, M. TAVOLARO***

Introduzione

Numerosi studi considerano “ rischio emergente “ la possibile sinergia tra esposizione al rumore ed a sostanze ototossiche in ambiente lavorativo. Nel 2002 il National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), nel 2006 l’European Risk Observatory Report *Noise in Figures* pubblicato dall’ European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA), nel 2010 il Report *Combined exposure to Noise and Ototoxic Substances* sempre dell’ EU-OSHA[1,2,3,4], la stessa direttiva 2003/10/CE relativa all’esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (rumore) hanno evidenziato in maniera molto incisiva questo rapporto. Il Decreto Legislativo 10 aprile 2006, n. 195 (*GU* n. 124 del 30 maggio 2006) al Capo II (*Obblighi del datore di lavoro - Art. 49-quinquies - Valutazione del rischio*), recita al comma *d* che “Nell’ambito della valutazione dei rischi di cui all’articolo 4, il datore di lavoro valuta il rumore durante il lavoro prendendo in considerazione in particolare, per quanto possibile a livello tecnico, tutti gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori derivanti da interazioni fra rumore e sostanze ototossiche connesse con l’attività svolta e fra rumore e vibrazioni”. [5] In bibliografia più di 150 sostanze presenti negli ambienti di lavoro sono stati identificate come potenzialmente ototossiche. [9] Quasi tutti i settori lavorativi (chimica, edilizia, metallurgia, agricoltura ecc.) sono interessati da questo problema. L’ototossicità dei solventi e la possibile sinergia con il rumore pongono quindi un problema per la prevenzione in ambito professionale e ambientale con un’attenzione più accurata rispetto a quella attuale. Gli studi epidemiologici riportano dati contrastanti ma in alcuni casi confermerebbero l’interazione solventi e rumore con un rischio relativo medio calcolato degli studi attorno a 3. Rimangono dei dubbi sulla significatività di

* Consulente O.R.L. dei Centri Medico-Legali INAIL di Lecce, Brindisi e Taranto.

** Ricercatore Universitario - Istituto di Igiene - U.C.S.C. - Roma.

*** Dirigente Medico I livello - C.M.L. INAIL di Lecce.

questi studi per i limiti sui dati anamnestici e per la mancanza di esposizione comparativa tra gruppi. Conosciamo, anche se in maniera approssimativa, i lavoratori esposti a rumore nelle varie realtà nazionali (30.000.000 negli Stati Uniti, 2,4.000.000 in Francia, 400.000 nel Quebec ad esempio).[6,7,8] Solo per gli USA però si stima che 10 milioni di persone siano esposte a solventi in luoghi di lavoro dove anche il rumore è presente oltre la soglia di rischio. Obiettivo ambizioso ma sicuramente lacunoso di questo elaborato è valutare con critica discriminazione i numerosi e ancora indefiniti aspetti del problema.

L'ototossicità

L'ototossicità è un esempio di tossicità molto selettiva diretta verso un organo. Un agente ototossico viene definito come una sostanza che può dare alterazione funzionale o danno cellulare dell'orecchio interno, soprattutto coclea o neuroni acustici, e dell'ottavo nervo cranico o del sistema vestibolare. Le sostanze, invece, che alterano l'udito e l'equilibrio agendo principalmente a livello del tronco o lungo le vie uditive centrali sono considerate neurotossiche. Considerato l'effetto neurotossico dei solventi sul SNC e sul SNP, è stato ipotizzato un danno delle cellule neurosensoriali e delle terminazioni nervose a livello della coclea nonché attraverso il riscontro di lesioni sul SNC indotte da solventi anche una alterazione più centrale. Un aspetto particolare delle sostanze ototossiche è che esse possono interagire quando utilizzate simultaneamente. "Corpora non agunt nisi fixata" recita un vecchio assioma di farmacologia. È chiaro che gli effetti di molti agenti o farmaci, se somministrati contemporaneamente, non si possono necessariamente prevedere con la conoscenza dei loro effetti specifici. In un certo senso, il danno complessivo da più agenti può eccedere la semplice somma di danni che i singoli agenti producono. Scolasticamente possiamo avere un effetto sommatorio delle singole sostanze, un effetto amplificativo rispetto alla previsione della somma delle singole sostanze, un effetto sinergico in cui nessuno degli agenti è efficace individualmente, un effetto sinergico in cui separatamente i singoli agenti sono efficaci, un effetto sinergico in cui solo un agente è efficace individualmente.[10,11]

I quadri fisiopatologici e clinici delle otopatie professionali sono difficilmente distinguibili da quelli extralavorativi qualora non vi sia il supporto di una adeguata indagine anamnestica. Gli agenti chimici responsabili di patologie dell'orecchio possono essere classificati in aeriformi (gas, vapori), particellari o aerosol (polveri, fumi, nebbie). Il meccanismo fisiopatologico con cui agiscono tali noxae chimiche può essere di tipo irritativo, allergico o tossico. Le vie di assorbimento, previo raggiungimento dell'orecchio interno attraverso la via respiratoria, sono quella ematica, linfatica, liquorale e osmotica attraverso la cassa timpanica.[4,9]

Il danno uditivo si presenta se l'esposizione a queste sostanze avviene a concentrazioni sufficientemente alte, che possono essere anche inferiori a quelle a cui la sostanza è considerata tossica sotto altri aspetti. L'azione ototossica delle sostanze chimiche viene amplificata dalla presenza di rumore (anche a livelli relativamente bassi, ad esempio inferiori agli 85dBA fissati dalla normativa come soglia di sicurezza) e dalla presenza contemporanea di più sostanze ototossiche. Gli studi sugli animali e i dati epidemiologici hanno individuato 3 "pesi di prova": attendibile, carente, probabile.[4]

Peso di prova: attendibile

Solventi

Toluene

Stirene

Xilene

N-Esano

Etil-benzene

N-propilbenzene

White Spirits/Stoppard (solvente paraffinico per pitture)

Solfuro di carbonio

Carbendisulfide

Combustibili

Percloroetilene

Gas asfissianti

- Monossido di carbonio

- Acido cianidrico e suoi sali

Metalli e composti

Piombo e composti,

Mercurio (cloruro di metilmercurio, solfuro di mercurio),

Stagno e composti organici,

Germanio (biossido di germanio).

Nitrili (Acrylonitrile, 3,3'-Iminodipropionitrile, 3-Butenenitrile, cis-2-Pentenenitrile, cis-Crotonitrile.)

Peso di prova: carente

Insetticidi (Piretro)

Composti Organofosforici

Composti aliciclici (n-eptano, il nitrito di butile, 4-ter-butiltoluene)

Manganese

Peso di prova: Probabile

Metalli e metalloidi

Cadmio (cloruro di cadmio)

Arsenico

Bromati (sodio bromato, potassio bromato)

Idrocarburi Alogenati (policlorobifenili, tetrabromobisfenolo A, Esabromociclododecano, esaclorobenzene)

Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'interazione rumore-sostanze ototossiche è conosciuta grazie essenzialmente agli esperimenti su animali.

Non esistono studi istopatologici sull'uomo ma solo studi epidemiologici.

Non è provato allo stato delle nostre conoscenze che il danno anatomico provocato dall'esposizione a tossici sia identico a quello causato dal rumore. Alcuni rilievi microscopici sembrano confermare che i tossici pervengano generalmente per via ematica provocando danni iniziali alle cellule in prossimità dell'interfaccia cellula/endotelio vasale, quindi sostanzialmente alla base della cellula, diffondendo successivamente nei liquidi labirintici.[12] Le ipotesi più accreditate individuano o una modifica della permeabilità della membrana delle cellule uditive all'origine di un stress ossidativo o delle disfunzioni delle pompe degli ioni che provocherebbero modifiche alle loro concentrazioni. I solventi raggiungono l'organo di Corti grazie ai vasi ematici e colpirebbero in ordine le cellule di Hensen, poi le cellule di Deiters, infine le cellule ciliate esterne. Le cellule del ganglio spirale e le cellule ciliate interne possono essere colpite da dosi più forti.[13] In buona sostanza vengono colpite le cellule ciliate esterne nelle loro tre file di disposizione (CCE3 poi CCE2 infine CCE1). Le cellule ciliate interne sono così ben protette.[14] Il problema degli agenti ototossici è che affrontano solo le cellule ciliate esterne. Questo si traduce in problemi di discriminazione di frequenza e in una precoce presbiacusia.

Il danno da rumore sarebbe invece prevalentemente meccanico e colpirebbe le cellule (CCE e CCI) nella zona di contatto (o di prossimità) tra stereociglia e membrana tectoria determinando iniziali danni alla sommità della cellula (stereociglia) e ripercussioni sulle strutture anatomiche (cross-links e tip-links) deputate a regolare l'apertura dei canali di trasduzione, i quali consentono l'ingresso del calcio e del potassio nella cellula e ne determinano la depolarizzazione. Interferendo sulla dislocazione degli ioni sodio-potassio a livello delle membrane cellulari, questo processo meccanico finisce per condizionare negativamente la formazione del segnale e la sua soglia. Nel caso delle CCE l'alterazione della funzionalità della giunzione stereocigliare interferisce sulla contrazio-

ne cellulare e sulla capacità da parte della coclea di modulare gli effetti dello stimolo sonoro.

I farmaci ototossici, meglio conosciuti e studiati in letteratura, invece, attraversando la barriera emato-labirintica, penetrano nei liquidi cocleari producendo danni soprattutto alle cellule ciliate esterne (CCE) dei giri inferiori della coclea: ciò si traduce in un danno iniziale alle alte frequenze che solo successivamente si estende alle frequenze inferiori. Studi su cavia hanno evidenziato la possibilità di sinergia tra esposizione a rumore e assunzione di antibiotici.

L'extrapolazione all'uomo dei risultati degli studi condotti dall'animale deve essere fatta con prudenza. Il metabolismo dei prodotti chimici e la gamma delle frequenze uditive sono differenti. I dati degli studi attualmente disponibili sono insufficienti per pronunciarsi in modo preciso sulla loro interazione possibile col rumore.[1,4,15]

Recentemente HOET e coll. hanno proposto una *connotatio rumoris*, in analogia con analogo *connotatio cutis* stabilita per l'esposizione alle sostanze chimiche della pelle[16].

Così, sebbene gli effetti ototossici sembrano essere precoci nei processi di intossicazione a questi solventi, sarebbe ragionevole allargare la nozione di ototossicità a quella, più larga, di neurotossicità.[17]

Parecchi studi hanno dimostrato delle differenze di sensibilità all'ototossicità dei solventi dalle cavie, dei cincillà e dei topi. Questi ultimi mostrano una più grande sensibilità ed infatti la maggioranza degli studi è stata realizzata sul topo. La gamma delle frequenze udibili per questa specie si trova tra 5 e 80 kHz, con una sensibilità massimale intorno a 8 kHz mentre nell'uomo, il valore di questi parametri si distende di 0,02 a 20 kHz e di 0,25 a 8 kHz. Malgrado questa differenza, dalle due specie, gli effetti sull'udito si manifestano al livello delle cellule ciliate esterne (CCE) situati alla base della coclea, la regione responsabile della localizzazione dei suoni delle alte frequenze.

Gli studi che hanno esaminato l'interazione tra rumore e solventi sono ancora pochi e non coerenti tra loro per cui non si può ottenere una conclusione esaustiva. Gli studi in vivo propongono conclusioni dubbie suggerendo una azione combinata solo a dosi elevate di solventi (superiori a quelle riscontrabili in ambiente lavorativo) e con effetto solo alle altissime frequenze di rumore.[18]

Alcuni studi su animali hanno evidenziato che a relativamente alti livelli ototossici di toluene e rumore si può vedere una interazione che è almeno additiva a seconda della sequenza della somministrazione in termini di alterazione della funzione uditiva; non si hanno però indicazioni se questi effetti possano presentarsi o meno a livelli bassi di esposizione ai due agenti o alla concomitante esposizione.[19,20]

In conclusione, i dati attualmente disponibili indicano che ad alti livelli espositivi, che di per se stessi sono responsabili di danno tessutale, l'interazione tra rumore e solventi può aver luogo. Le informazioni a nostra disposizione, tutta-

via, non permettono nessuna conclusione relativa ai bassi livelli di esposizione. Un problema sono i valore limite per i solventi proposti dalle diverse agenzie internazionali che appaiono adeguati a prevenire diversi effetti patologici ma non l'ipoacusia.

Il toluene infatti sembra produrre danni sul sistema uditivo anche a concentrazioni inferiori al TLV dell'ACGIH.[12]

Inoltre nella valutazione dei valori limite non si tiene conto dei possibili effetti sinergici degli agenti a cui il lavoratore potrebbe essere esposto. Non sono ancora definite le soglie per l'effetto ototossico nell'uomo e i diversi Autori concordano sulla necessità di intraprendere ulteriori studi allo scopo di acquisire le informazioni necessarie per definire un nuovo limite espositivo efficace.

Appare quindi urgente definire le caratteristiche di ototossicità dei solventi e chiarirne i rapporti con il danno da rumore per ottimizzare i programmi di conservazione dell'udito.

Attualmente infatti i programmi di conservazione dell'udito in ambiente di lavoro non prendono in considerazione il ruolo dell'esposizione ad agenti chimici e limitano il controllo periodico della soglia audiometrica agli esposti al rumore.[5,14,15]

Literature review

Numerosi studi presenti in letteratura condotti sia su animali che uomini documentano un effetto sinergico tra rumore e sostanze ototossiche.

Studi tossicologici, utilizzando il modello animale, il ratto, hanno permesso di identificare con certezza il tipo di trauma causato da esposizioni ad agenti chimici come toluene e stirene, che oggi sono largamente accettati.[21,22,23,24]

Lo Stirene dimostra di essere almeno due volte più pericoloso del toluene.[26] Le perdite dell'udito causate da esposizione a questi solventi influenzano una gamma di frequenze che abbracciano le frequenze medie e medio-basse. Le alte frequenze sembrano essere conservate, contrariamente a ciò che è stato visto dopo esposizione ad aminoglicosidi o cis o carboPlatino. Inoltre, le esposizioni simultanee a rumore e solventi hanno rivelato una sinergia, o almeno, evidente potenziamento degli effetti. In un recente studio, la perdita dell'udito causata dall'esposizione simultanea al rumore e al solvente era maggiore della somma delle perdite ottenute dopo l'esposizione a un singolo ufficiale, rumori o solvente[19,23,25]. Anche se meno importante, il potenziamento delle perdite di cellule ciliate esterne è stata osservato dopo l'esposizione combinata con i solventi e l'etanolo.[24]

In uno studio longitudinale condotto da BERGSTROM B. che riguardava 319 lavoratori di industria chimica, il 23% degli esposti a solventi e rumore (tra 80 e 90 livello equivalente dBA) presentavano ipoacusia contro il 5-8% degli esposti solo a rumore (95-100 dBA).[27]

Per quanto riguarda l'interazione rumore e solfuro di carbonio, è stato eseguito uno studio su lavoratori esposti a concentrazioni diverse di solfuro di carbonio che presentavano un aumento dei sintomi vestibolari e una diminuzione uditiva neurossensoriale rispetto al gruppo di controllo esposto solo a rumore.[28]

In uno studio condotto da Wu e A sulla coesposizione dei lavoratori a rumore e metalli pesanti in particolare il piombo si evince che la percentuale di ipoacusie da lesione retrococleare era di circa 7% superiore rispetto ai gruppi controllo cioè esposti al solo rumore.[29]

In uno studio danese longitudinale (JACOBSEN) sono stati studiati 3284 uomini tra i 53 e i 75 anni lavoratori come verniciatori, meccanici e demolitori di parti metalliche in cui l'esposizione è stata ricavata da questionari.[30] L'effetto dell'esposizione a solventi sulla perdita uditiva era chiaramente più debole dell'effetto del rumore (un rischio relativo di 1,4 (95% CI: 1.1-1.9) dopo esposizione a solventi per più di cinque anni senza esposizione a rumore e un RR (rischio relativo) di 1,9 (intervallo di confidenza 95% CI)[1,7-2,1] per esposizione a rumore più di 5 anni). L'esposizione a lungo termine concomitante a solventi e rumore era associata ad un RR di 1,8[1,6-2,1] di perdita uditiva, lo stesso effetto dell'esposizione solo a rumore; quindi l'effetto del rumore sembra dominare sull'effetto dei solventi escludendo un rischio additivo.

In uno studio (Pawlas) sull'effetto combinato di metalli pesanti, in particolare manganese, usati in una fabbrica e rumore è stata misurata la soglia superiore uditiva in 30 lavoratori ottenendo un limite di soglia superiore maggiore negli esposti a rumore e manganese rispetto al gruppo esposto solo a metalli o rumore con un RR per toluene associato a rumore di 3.9(95%, CI: 2,5-7,45).[31]

DEEPA B. ha condotto uno studio sui ratti per valutare l'azione sinergica tra CO e rumore e i possibili effetti sul sistema uditivo. I ratti sono stati divisi in gruppi, esposti solo a rumore(80,100 e 105 db) e esposti a rumore e in aggiunta a CO(1200 ppm). La soglia uditiva esaminata 4 settimane più tardi evidenziava delle notevoli alterazioni nei ratti co-esposti al rumore e Co rispetto ai controlli.[32]

ME WILLIAMS et coll. si sono interessati all'ototossicità acuta del toluene sul porcellino d'India, a dosi d'esposizione inferiori a quelle utilizzate d'abitudine negli studi del deficit uditivo permanente sul topo[33].

L'esposizione combinata al tricloroetilene e al rumore realizzata sul topo da MUIJSER e coll. ha evidenziato che l'ampiezza delle perdite uditive era ugualmente superiore alla somma delle perdite indotte da ciascun agente isolatamente. Sfortunatamente non è stata effettuata alcuna analisi morfologica.[34]

SASS-KORTSAK et coll. hanno valutato gli effetti dell'esposizione allo stirene e al rumore su 299 operai nell'industria delle fibre rinforzate. Il livello sonoro d'esposizione era da 85 a 90 dBA, quello di esposizione a stirene inferiore a 50 ppm. La perdita uditiva era misurata dalle soglie uditive in audiometria tonale liminare. Un'associazione tra esposizione a rumore e perdita uditiva era ritrovata mentre alcuna associazione tra esposizione a stirene e deficit uditivo era stata osservata.[35]

L'iter patogenetico del danno, di cui ci stiamo occupando, ancora non è stato ampiamente dimostrato sulla base di dati sperimentali, di studi clinici a breve termine e di studi epidemiologici molto estesi sia in termini di popolazioni studiate che di tempo di osservazione. Le associazioni documentate, per essere definite statisticamente "causali", devono riconoscere delle basi rigorose di plausibilità scientifica, di riproducibilità di un'appropriata relazione temporale tra esposizione e patologia, della presenza di effetti dose-dipendenti.

Depistage uditivo

Nessun test audiologico raggruppa in sé allo stato attuale delle nostre conoscenze le caratteristiche di validità, di riproducibilità, di sensibilità, di specificità, di standardizzazione, di affidabilità, di basso costo, di capillarità sul territorio che possono connotare una valenza in ambito medico-legale e di medicina del lavoro, finalizzata ad evidenziare il più precocemente possibile un peggioramento legato a questa sinergia. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare il test audiologico più idoneo a evidenziare i danni precoci e soprattutto a fare prevenzione.[15] L'apprezzabilità del danno passa prioritariamente dall'accertamento del nesso di causalità.[36, 37,38,39]

L'audiometria tonale liminare resta il primo l'approccio diagnostico per la valutazione della sordità. Alcuni autori propongono come esame di elezione in seconda battuta l'audiometria ad alta frequenza altri il test di decadimento altri ancora le otoemissioni acustiche.

Con l'esame audiometrico tonale liminare tradizionale vengono esaminate le frequenze da 125 ad 8000 - 12000Hz (8 - 12KHz). In alcuni casi e solo con audiometri e cuffie particolari è possibile estendere l'esame alle alte frequenze (8-20 KHz). Questo tipo di esame, viene utilizzato nella ricerca di acufeni ad alta frequenza, nello studio di farmaci ototossici o nelle ipoacusie da rumore, infatti, quest'ultime, colpiscono queste frequenze più precocemente rispetto alle frequenze tradizionali.

L'interesse per l'audiometria ad alta frequenza, che indaga la soglia uditiva con toni puri da 0,25 a 20-50 kHz, è legato al fatto che molti agenti ototossici ledono inizialmente le cellule ciliate del giro basale della coclea, deputate alla percezione appunto delle alte frequenze. Infatti è stato riscontrato un significativo aumento della soglia per le frequenze tra 12 e 16 kHz in lavoratori esposti a solventi quando l'audiometria tonale tradizionale mostrava una normoacusia. I problemi che restano da risolvere per questo tipo di audiometria sono: la definizione della soglia normale per le alte frequenze dell'orecchio umano per le diverse classi di età e la standardizzazione del metodo di esecuzione.

Il riscontro di un interessamento retrococleare e del sistema uditivo centrale suggerisce invece l'esecuzione dell'acoustic reflex decay test e di test psicoacustici

per il monitoraggio negli esposti a miscele di solventi. Se i test psicoacustici sono lunghi da eseguire e richiedono un ambiente specialistico, lo studio dei riflessi stapediai, che sono parte dell'impedenzometria, potrebbe essere usato anche dal medico competente per identificare i lavoratori più suscettibili e gli effetti ototossici o neurotossici precoci dei solventi valutando eventuali alterazioni del SNC o presenza di recruitment.

L'audiometria tonale liminare non appare il sistema migliore per valutare l'impegno delle cellule ciliate esterne, che, costituendo il supporto anatomico di un "amplificatore cocleare", sono capaci di contrarsi o allungarsi, avendo quindi il potere di emettere dei suoni (emissioni otoacustiche) specie quando la fisiologia generale della coclea è perturbata. Misurando pertanto le emissioni otoacustiche dei soggetti esposti è possibile valutare la sofferenza delle cellule ciliate esterne dovuta ai solventi. La presenza delle otoemissioni acustiche testimonia lo stato di funzionalità meccanica delle sinapsi delle cellule ciliate esterne e delle strutture ad esse collegate. Le O.A.E.R. ed i P.D.O. permettono di valutare con attendibile precisione la distribuzione frequenziale dell'eventuale danno. Il loro limite è costituito dalla mancata evocabilità in soggetti con ipoacusia neurosensoriale con perdita superiore ai 40 dB HL per i clicks ed ai 50 dB per i tone-burst. Secondo alcuni Autori la preferenza dovrebbe essere accordata alle DPOE (distorsion product otoacoustic emission).

I solventi sono inoltre sostanze aventi anche un'azione neurotossica e quindi un ulteriore aiuto diagnostico si può avere dalla registrazione dei potenziali uditivi evocati.

Le ABR (BAEP, BSER) sono una serie di potenziali elettrici (onde I, II, III, IV, V, VI) generati dalle strutture neuronali del sistema uditivo, in particolare della porzione compresa tra l'VIII nervo e il collicolo inferiore, entro 10 ms dall'invio dello stimolo uditivo. La loro registrazione, effettuata mediante tre elettrodi superficiali applicati sulla cute del cranio, consente la determinazione obiettiva della soglia uditiva, la topodiagnosi delle ipoacusie e la valutazione della integrità delle vie uditive centrali. Allo stato non vi sono ancora studi sull'impiego delle ASSR (Auditory Steady State Response) e delle Mismatch Negativity (MMN). ODKVIST nel 1982 aveva messo a punto una batteria di tests audiologici destinati a valutare lo stato funzionale del sistema uditivo a differenti livelli nel quadro degli studi degli effetti dei solventi.[40]

JOHNSON et coll.hanno proposto nel quadro di uno studio sulla neurotossicità dello stirene una batteria più completa.[41]

S'impone a questo punto una serie di riflessioni. Pur a fronte di una tecnologia avanzata non siamo nelle condizioni di attendere aspettative di certezza, che si rilevano alquanto fallaci. I progressi audiologici devono viaggiare parallelamente alle normative di prevenzione, al rigore metodologico ed alla dominante conoscenza del pensiero scientifico.[42,43,44] È auspicabile pertanto, proprio per fronteggiare adeguatamente tutte le difficoltà attuative ed a i costi, valutare caso

per caso. Occorrerebbe ad esempio privilegiare i lavoratori “ a rischio “ quando presentano un peggioramento inaspettato, un’asimmetria non spiegabile con altre cause, l’insorgenza di altra sintomatologia (distrettuale e non), una storia anamnestica di assunzione di farmaci ototossici. In questo caso riteniamo che l’audiometria tonale liminare, l’impedenzometria completa con timpanogramma e ricerca dei riflessi cocleo-stapediali, le otoemissioni acustiche possano costituire gli esami standard. Appare improponibile allo stato un *dépistage* a tappeto. Sulla scorta dei riscontri strumentali l’otorinolaringoiatra o l’audiologo dovranno fornire al Medico del Lavoro elementi utili per la valutazione dell’idoneità alle specifiche mansioni.

Il riconoscimento di tecnopatia per esposizione a rischio congiunto: Rumore e solventi

La letteratura moderna è unanimemente concorde, come già ricordato in altre parti del seguente elaborato, nel determinismo della sinergia rumore-solventi. Ad alti livelli espositivi, che di per se stessi sono responsabili di danno tessutale, l’interazione tra rumore e solventi può aver luogo. Le informazioni a nostra disposizione, tuttavia, non permettono nessuna conclusione relativa ai bassi livelli di esposizione. Non sono ancora definiti le soglie per l’effetto ototossico nell’uomo e i diversi Autori concordano sulla necessità di intraprendere ulteriori studi allo scopo di acquisire le informazioni necessarie per definire un nuovo limite espositivo efficace. Vi è un impegno serio nello studio delle caratteristiche di ototossicità dei solventi e del rapporto con il danno da rumore per ottimizzare i programmi di conservazione dell’udito. Questa recente consapevolezza scientifica pone interrogativi ed esigenze, che il mondo del lavoro e la Medicina con le specialità interessate devono evocare a sé nel tentativo di rispondere ai diritti costituzionalmente garantiti della difesa primaria della salute e della salubrità degli ambienti di lavoro. Non di poco conto appare anche il riconoscimento della tecnoacusia in quei contesti lavorativi, ove vi è la presenza di solventi “a rischio”. Particolarmente vivace è la dialettica esistente tra l’apparente contrasto tra limiti assicurativi e prevenzionali.

Attualmente infatti i programmi di conservazione dell’udito in ambiente di lavoro non prendono in considerazione il ruolo dell’esposizione ad agenti chimici e limitano il controllo periodico della soglia audiometrica agli esposti al rumore. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare il test audiologico più idoneo a evidenziare i danni precoci o, come da noi proposto recentemente in Francia[45], un protocollo con una batteria di esami di prima battuta, cui devono seguire tests più accurati e standardizzati.

Il riconoscimento della tecnopatia si muove sostanzialmente su due direttrici:

- Sistema tabellare riferito alle nuove disposizioni normative D.M. 8 aprile 2008;

- Sistema non tabellare in base alla nota sentenza della Corte di Cassazione n. 179 del 88.

In particolare nell'eziopatogenesi delle Malattie Professionali, il lavoro stesso con le relative sostanze e fattori presenti nel ciclo produttivo rappresenta il rischio, che con modalità diluita e reiterata nel tempo estrinseca il danno agli organi bersaglio.

Ricordiamo che con l'avvento del D.Lgs. 38/2000 l'INAIL indennizza il danno biologico sia per gli esiti dipendenti da infortuni sia per quelli ascrivibili a malattia professionale.

Per quanto attiene i rischi fisici (rumore e vibrazione) l'impianto prevenzionale ed i relativi aspetti assicurativi sono necessariamente correlati alla quantificazione della *noxa*.

In base alla normativa vigente sono stati emanati per il rumore, tre livelli di esposizione giornaliera per 8 ore lavorative in dBA:

- Livello inferiore di azione pari ad 80 dBA
- Livello superiore di azione pari ad 85dBA
- Livello limite di azione pari ad 87 dBa.

Nella tabella allegata al D.M. del 8 aprile 2008, vige una presunzione semplice di rischio per le esposizioni a rumore superiori ad 80 dBA.

È pacifico che tale livello di 80 dBA, comprende numerosissime realtà produttive industriali, agricole e terziarie dove si genera rumore nel ciclo produttivo.

Dal punto di vista assicurativo, qualora l'esposizione al rischio specifico, per durata e frequenza sia ritenuto compatibile anche e soprattutto con la morfologia della curva connessa alla perdita uditiva di tipo neurosensoriale bilaterale simmetrica, ricorrono i presupposti medico legali per il riconoscimento della tecnopatia, ponendo attenzione a non applicare in modo automatico ed acritico la presunzione semplice di rischio.

Sulla base delle nota sentenza della Cassazione, che riconosce l'ipoacusia come malattia a genesi multifattoriale (Cassazione a Sez. Riunite, 1992, numero 0684), quantunque la lavorazione sia tabellata, il nesso di causalità non può essere automaticamente presunto nelle ipoacusie neurosensoriali bilaterali simmetriche.

In riferimento al rischio congiunto abbiamo invece individuato tre criticità che possono presentarsi nella pratica corrente:

- 1) gravità della perdita uditiva rapportata al tempo di esposizione ed ai livelli di esposizione a rischio (se comparata questa a sistemi studiati e valutati per la sola esposizione a rumore)
- 2) livelli di esposizione di lieve entità pari e-o inferiore ad 80 dDBA
- 3) interazione dell'esposizione congiunta con patologie locali e-o sistemiche che rendono l'assicurato più suscettibile al danno.

Soffermandoci soprattutto sul secondo punto, precisiamo che nelle condizioni di rischio congiunto rumore e solventi sia necessario prestare maggiore attenzione all'azione sinergica lesiva sull'organo bersaglio e pertanto ai limiti di esposizione prevenzionali ed assicurativi. Questi del resto non possono essere intesi ed interpretati in maniera rigida ma di contro, così come ad esempio avviene per il riconoscimento di patologie lavoro correlate a genesi multifattoriale, bisogna attenersi ad una criteriologia medico legale sicuramente non centrata su criteri di mera possibilità ma di alta probabilità, laddove l'esposizione al rischio congiunto, per intensità, frequenza e durata sia idonea al determinismo della patologia. A tal proposito segnaliamo che proprio nel danno uditivo abbiamo varie stimmate di specificità, che se valutate nel tempo possono ancor di più indirizzare verso l'origine lavorativa del danno.

Per quanto attiene il terzo punto l'interpretazione dei fattori di rischio, sia dal punto di vista prevenzionale che assicurativo, debbono essere rapportati in modo critico al singolo lavoratore ponendo lo sguardo a tutte quelle condizioni eredo costituzionali ovvero cliniche che possono rendere lo stesso più suscettibile alla *noxa* di cui trattasi.

In particolare bisogna porre attenzione sulla presenza di patologie concorrenti al danno otoacustico come:

Malattie cardiocircolatorie

Traumi cranici

Farmaci ototossici

Diabete mellito

Infezioni virali

Iperlipoproteinemie

Malattie renali.

Nella valutazione del danno si applicherà la teoria dell'equivalenza delle cause dove tutti li fattori lavorativi ed extralavorativi sono utili e necessari al determinismo del danno.

Per quanto sopra esposto, nella disamina del rischio congiunto (Rumore e Solventi) e del relativo nesso causale, bisogna a nostro avviso adottare una criteriologia medico legale più estensiva, laddove i dati fonometrici rappresentano un sicuro punto di riferimento ma non il solo dato sul quale fondare il riconoscimento della M.P.

In sostanza bisogna da una parte oggettivare ed analizzare il rischio lavorativo ed ambientale ma dall'altra riportare lo stesso al singolo assicurato tralasciando tentativi di massificazione che rispondono più a criteri privatistici.

A tal proposito anche le direttive dell'Istituto, in merito alle trattazioni delle malattie professionali, hanno posto come anello terminale e decisionale il medico legale e del Lavoro, che per cultura e formazione appaiono i soli che possono trarre le conclusioni dell'interazione lavoro- singolo operatore.

Dal punto di vista preventivo è necessario invece una maggiore attenzione da parte del datore di lavoro, del responsabile della sicurezza, del medico competente al fine di attivare strategie e percorsi condivisi verso la massima tutela possibile del lavoratore esposto a rischio congiunto e nel valutare, soprattutto da parte del medico competente, tutti i fattori che rendono il lavoratore stesso ipersuscettibile al danno.

Conclusioni

Il meccanismo d'azione prevedibilmente sinergico delle sostanze ototossiche, presenti nell'ambiente di lavoro, e dell'esposizione a rumore "occupazionale" ancora non è ben conosciuto. Gli studi sugli animali, i numerosi riscontri epidemiologici sebbene non univoci, la maggiore attenzione normativa e preventiva sull'argomento costituiscono un importante baluardo a difesa della salubrità degli ambienti di lavoro in funzione della salute di chi opera ed in ossequio del dettato Costituzionale. Numerose specialità mediche (medicina del Lavoro, igiene, audiologia) sono particolarmente impegnate in questi ultimi anni per studiare e monitorare il fenomeno, per seguire costantemente gli studi di chimica e di tossicologia industriale, per suggerire al legislatore normative in linea con i progressi scientifici. La complessità della materia allo stato evidenzia lacune ed incongruenze, che lasciano presagire un'evoluzione necessaria delle ricerche per definire le caratteristiche di ototossicità, di meccanismi sinergici con il rumore, stabilire limiti efficaci di esposizione ed ottimizzare i programmi di conservazione dell'udito. La corretta applicazione delle norme di legge già vigenti in tema di prevenzione garantisce la salute e la sicurezza della popolazione esposta a rischio. In effetti gli obiettivi della prevenzione sono: l'identificazione e la rimozione ove possibile dei fattori di rischio dall'ambiente di lavoro, l'osservanza dei valori limite di esposizione che non comportino rischio per ciascun lavoratore, lo sviluppo di tests specifici e sensibili che consentano di individuare la disfunzione di organi bersaglio, come l'orecchio, in fase precoce e ancora reversibile, sia in occasione delle visite preventive che periodiche, per esposizione a sostanze potenzialmente otolesive. Gli aspetti medico-legali, inquadrati doverosamente in una rigorosa metodologia, per converso appaiono ugualmente complessi e delicati. Muovendo dal vigente sistema tabellare, dalla dominante conoscenza delle recenti acquisizioni in una materia in costante evoluzione e dalle sentenze normative, i singoli specifici casi saranno valutati in ossequio a criteri e direttive, che possano coniugare legittime istanze rivendicative del soggetto ed altrettanto legittima rigidità istituzionale.

Remerciement

Les Auteurs désirent remercier Monsieur le Professeur Pierre Campo de l'INRS (Institut National Français de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) pour la précieuse et magistrale collaboration réservée dans la rédaction du travail.

RIASSUNTO

Numerosi organismi scientifici internazionali hanno evidenziato come studio di ricerca prioritaria il rapporto tra rumore e l'esposizione a sostanze chimiche isolate o in combinazione, prevedendo un impatto sulla pianificazione della ricerca futura e sulla promulgazione di normative.

Nei lavoratori esposti a rischio chimico la sorveglianza sanitaria risulta strumento indispensabile nella prevenzione delle malattie professionali. I dati attualmente disponibili indicano che ad alti livelli espositivi, che di per se stessi sono responsabili di danno tessutale, l'interazione tra rumore e solventi può aver luogo. Le conoscenze attuali non permettono nessuna conclusione relativa ai bassi livelli di esposizione.

SUMMARY

Numerous international scientific organisms have identified mixed noise and chemical exposures as a priority research area, which will impact future research planning and standard setting.

For those workers exposed to chemical risks, health supervision is necessary in order to prevent job diseases. The current available data show that with high exposure levels, that are responsible for tissue damage by themselves, the interaction between noise and solvents could occur. The present knowledge can not permit a conclusion for low exposure levels.

BIBLIOGRAFIA

[1] NIOSH - NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: *Hearing Loss Research (HLR) program*. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/nas/hlr/default.html>; http://www.cdc.gov/niosh/nas/hlr/whpa_stragGoal4_6.html

[2] NIOSH - NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: *Organic solvent neurotoxicity*, *Current Intelligence Bulletin* #48, March 31, 1987, Available at: <http://www.ncchem.com/niosh.htm>.

- [3] NIOSH - NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: *Science Blog: Workplace Hearing Loss*, Available at: http://www.cdc.gov/niosh/blog/nsb112409_hearingloss.html. NOMURA, K., NAKAO, M., MORIMOTO, T.: *Effect of smoking on hearing loss: quality assessment*.
- [4] EU-OSHA - EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK: *Combined exposure to Noise and Ototoxic Substances*, 2009.
- [5] LENZI A, DI BERARDINO F, AMBROSETTI U.: Decreto Legislativo 195 del 10 aprile 2006: descrizione e commenti alla modifica delle norme relative alla protezione dei lavoratori dall'esposizione al rumore, *Argomenti Otorhinolaryngologica Italica*, Volume III - Numero 3 - Dicembre 2009.
- [6] INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ: *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Cahier de notes documentaires -Hygiène et sécurité au travail* n. 174, 1999; 59-77.
- [7] MORATA T.C., LEMASTERS G.K.: *Epidemiologic considerations in the evaluation of occupational hearing loss*, in *Occup. Med., State of the art reviews* 1995; 10:641-656.
- [8] MORATA T.C., DUNN D.E.: *Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents*, in *Arch. Environ. Health*, 1994; 49:359-365.
- [9] VYSKOCIL A., LEROUX T., TRUCHON G., LEMAY F., GAGNON F., GENDRON M., BOUDJERIDA A., EL-MAJIDI N., VIAU C.: *Effet des substances chimiques sur l'audition Interactions avec le bruit*, Rapport R-685 Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, février 2011.
- [10] CAMPO P., RUMEAU C.: *Bruit et agents ototoxiques Colloque "Bruit et vibrations au travail"*, 2 au 4 mars 2011, Paris.
- [11] MORATA T.C.: *Chemical Exposure as a Risk Factor for Hearing Loss*, JOEM Volume 45, Number 7, July 2003.
- [12] http://www.rischiochimico.it/drupal/sostanze_chimiche_ototossiche.
- [13] <http://www.atousante.com/visites-medicales/examens-realises-visites-medicales/tests-audition/produits-chimiques-audition/>
- [14] CAMPO P.: *Bruit et agents ototoxiques*, in *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, Volume 65, Issue 6, October 2004, Pages 503-512.

- [15] VOLPIN A., SAIA B.: *Interazione tra solventi e rumore: stato dell'arte*, in *G. Ital. Med. Lav. Erg.*, 2006; 28:1, 20-24.
- [16] HOET P., GROSJEAN M. SOMARUGA C.: *Factors potentially affecting the hearing of petroleum industry workers*, Report no 5/05, CONCAWE's Health Management Group, Editor. 2005: Brussels.
- [17] ABBATE C., GIORGIANNI C., MUNAO F., BRECCIAROLI R.: *Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study*, in *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 64: 389-392; 1993.
- [18] SLIWINSKA-KOWALSKA M., ZAMYSŁOWSKA-SZMYTKA E., SZYMCZAK W., KOTYŁO P., FISZER M., DUDAREWICZ A., WESOŁOWSKI W., PAWLACZYK-LUSZCZYŃSKA M., STOLAREK R.: *Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents*, in *Scand. J. Work. Environ Health*, 2001, 27(5):335-42.
- [19] CAMPO P., LATAYE R., COSSEC B., PLACIDI V.: *Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions*, in *Neurotoxicol Teratol*, 1997; 19:129-140.
- [20] CAMPO P., LOQUET G., BLACHÈRE V., ROURE M.: *Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea*, in *Neurotoxicol Teratol.*, 1999; 21:427-434.
- [21] johnson a., canlon b.: *Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells*, in *Hear. Res.*, 72: 189-196; 1994.
- [22] CROFTON K.M., LASSITER T., REBERT C.: *Solvent induced ototoxicity in rats: An atypical selective mid-frequency hearing deficit*, in *Hear. Res.*, 80: 25-30; 1994.
- [23] CAMPO P., LATAYE R.: *Toluene-induced hearing loss: A mid-frequency location of the cochlear lesions*, in *NeuroTox. & Teratol.*, 19 (2): 129-140, 1997.
- [24] CAMPO P., LATAYE R., COSSEC B., VILLETTE V., ROURE M., BARTHELEMY C.: *Combined effects of a simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function*, in *NeuroTox. & Teratol.*, sous presse, 1997.
- [25] DEMANGE V., CHOUANIÈRE D., LOQUETA G., PERRIN P., JOHNSON M.C., MORATA T.C.: *Les effets ototoxiques des solvants: revue de la littérature*, in *Otorhinolaryngol Nova*, 2001; 11:141-150.
- [26] CAMPO P., LATAYE R., LOQUET G., BONNET P.: *Styrene-induced hearing loss: a membrane insult*, in *Hear Res* sous presse 2001.

- [27] BERGSTRÖM B., NYSTRÖM B.: *Development of hearing loss during long term exposure to occupational noise*, in *Scand. Audiol.*, 1986, 15:227B234.
- [28] SULKOWSKI W.J., KOWALSKA S., MATYJA W., GUZEK W., WESOŁOWSKI W., SZYM-CZAK W., KOSTRZEWSKI P.: *Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study*, in *Int. Occup. Med. Environ. Health*, 15, 2002, pp. 247-256.
- [29] WU T.N., SHEN C.Y., LAI J.S., GOO C.F., KO K.N., CHI H.Y., CHANG P.Y.: *Effects of lead and noise exposure on hearing ability*, in *Arch. Environ. Health*, 55, 2000, pp. 109-114.
- [30] JACOBSEN P., HEIN H.O., SUADICANI P., PARVING A., GYNTELBERG F.: *Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men, The Copenhagen male study*, in *J. Occup. Med.*, 1993, 43, 180-184.
- [31] PAWLAS K., PAWLAS N., BRUZEWICZ S., JAZWIEC-KANYION B.: *Effects exposure to noise and organic solvents on body sway of workers*, 2006, pag. 432-432.
- [32] DEEPA B., MOORE D., REINKE L., FECHTER L.: *Free radical generation in the cochlea during combined exposure to noise and carbon monoxide: an electrophysiological and an EPR study* *Hearing reserche 2001*, vol. 161, no1-2, pp. 113-122 (1 p.1/4).
- [33] MCWILLIAMS M.L., CHEN G.D., FECHTER L.D.: *Characterization of the ototoxicity of DFMO and its enantiomers*, in *Toxicol. Sci.*, 2000, 56, 124-132).
- [34] MUIJSER H., LAMMERS J., KULIG B.M.: *Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats*, in *Noise Health*, 2000;2:57-66.
- [35] SASS-KORTSAK A.M., COREY P.N., ROBERTSON J.M.: *An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss*, in *Ann. Epidemiol.*, 1995, 5(1):15-24.
- [36] MACI L., DI PIERRI C.: *La surdit e professionnelle en France et en Italie*, in *Prat Organ Soins*, 2006; 37 (3):227-233.
- [37] MACI L.: *Sull'accertamento della pretestazione di lesivit  in audiologia a fini medico-legali*, in *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*, 1999, vol. 86, fasc. 4/5, p. 751-757.

- [38] DÉMANGE V., CHOUANIÈRED., LOQUETG., PERRIN P., JOHNSON A.C., PLANEAU V., BAUDINV., TOAMAIN J.P., MORATA T.C.: *Comment explorer l'otoneurotoxicité des solvants dans le cadre d'études épidémiologiques en milieu professionnel.*
- [39] MORATA T.C., LITTLE M.B.: *Suggested guidelines for studying the combined effects of occupational exposure to noise and chemicals on hearing*, in *Noise Health*, 2002;4:73-87.
- [40] ODKVIST L.M., LARSBY B., THAM R., AHLFELDT H., ANDERSSON B., ERIKSSON B., LIEDGREN S.R.: *Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene*, in *Acta oto-laryngologica*, 1982;94(5-6):487-93.
- [41] JOHNSON A.C.: *Relationship Between Styrene Exposure and Hearing Loss: Review of Human Studies*, in *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Volume 20, Number 4 / 2007.
- [42] FAUSTI S.A., ERICKSON D.A., FREY R.H., RAPPAPORT B.Z., SCHECHTER M.A., *The effects of noise upon human hearing sensitivity from 8000 to 20 000 Hz*, in *J. Acoust. Soc. Am.*, 69(5), 1981, pp. 1343-1347.
- [43] MORATA T.C., JOHNSON A.C., NYLEN P., SVENSSON E.B., CHENG J., KRIEG E.F., LINDBLAD A.C., ERNSTGARD L., FRANKS, J.: *Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise*, in *J. Occup. Environ. Med.*, 44, 2002, pp. 806-814.
- [44] MACI L., BELLOMO R.K., BISCEGLIA M., CALABRETTA V.M., CALCINONI O., CASALI C., DEGLI INNOCENTI M., DI PIERRI C., PICCINNO M., PICCINNO V., QUATTRONE E., STEFANELLI R., MALLARDI V.: *Ipoacusia da rumore*, Monografia A.I.O.L.P., Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna, anno 10, n. 18, Gennaio-Giugno 2010.
- [45] MACI L.: *Sur l'interaction possible entre bruit «professionnel» et substances ototoxiques*, in *Cahiers de Médecine Interprofessionnelle*, 2012-1; janvier-mars, 1-10.