

26506

Su quattro casi di asma professionale da allergia alla bromelaina

G. PATRIARCA *, G. FABRI **, A. VENUTI *, O. MATTEI **,
D. SCHIAVINO *, A. ROMANO *, A. IANNACCONE **

Gli AA., dopo una breve rassegna della letteratura, espongono i risultati delle loro osservazioni su quattro pazienti, lavoratori dell'industria farmaceutica, allergici alla bromelaina (sostanza con cui, nell'ambiente di lavoro, venivano direttamente o indirettamente a contatto).

La diagnosi di allergia veniva posta mediante un'accurata indagine immuno-allergologica (cutiriazioni, patch-tests, trasporto passivo secondo Prausnitz e Küstner, test dell'anafilassi cutanea passiva secondo Ovary, test di esposizione bronchiale, dosaggio radioimmunologico delle IgE totali sieriche).

La bromelaina è una tiol-proteasi, enzima proteolitico di origine vegetale (ananas, ecc.) utilizzato in diversi preparati farmaceutici sia per le sue proprietà digestive che antinfiammatorie.

Le caratteristiche farmacologiche di questo enzima sono state ampiamente studiate (Moss e coll., 1963). Anche la struttura antigenica della bromelaina e l'aspetto stereochimico del sito attivo sono stati oggetto di approfondite indagini; Kato e coll. (1974) hanno dimostrato che le proteasi di origine vegetale (papaina, ficina, bromelaina di pianta e bromelaina di frutto) hanno determinanti antigenici in comune.

Negli ultimi anni (Zweiman et al., 1967; Flindt, 1969) sono stati descritti diversi casi di sensibilizzazione professionale ad enzimi (sia nell'industria farmaceutica che, soprattutto, in quella dei detersivi) con manifestazioni cliniche prevalentemente di tipo asmatico. In una recente rassegna sull'asma professionale (enzimi proteolitici, farmaci, ecc.) non si fa menzione della bromelaina (Lucchesi e coll., 1977). Tuttavia dall'analisi della letteratura ci risulta che per quanto riguarda la bromelaina finora sono stati segnalati sette casi: cinque in una tesi di laurea del 1973 sostenuta dal dott. C. Laveyssiere presso la Facoltà di Medicina « Lariboisière » di Saint Louis (tutti e cinque i soggetti lavoravano in una industria farmaceutica francese) e due (anch'essi lavoratori dell'industria farmaceutica) riportati recentemente da Galleguillos e Rodriguez (1978).

* Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma (Direttore: Prof. R. Breda).

** Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma (Direttore: Prof. A. Iannaccone).

Notiamo come nei casi di asma professionale dell'industria farmaceutica sia spesso difficile giungere ad una diagnosi eziologica sia per l'esposizione contemporanea a molteplici principi attivi farmacologici (dotati in vario grado di potere allergizzante) sia per la mancanza di metodiche diagnostiche standardizzate (cutireazioni, tests sierologici in vivo e in vitro, prove di esposizione). Nel caso specifico della bromelaina si aggiunge la difficoltà di disporre di preparati iniettabili a causa della sua assai scarsa solubilità.

Ultimamente Belin e coll. (1977) hanno studiato dei lavoratori sensibilizzati agli enzimi derivati dal *Bacillus subtilis* utilizzando le cutireazioni (intradermoreazioni, prick-test), l'anafilassi cutanea passiva su scimmia e il RAST (Radioallergosorbent test); Dijkman invece (1975) descrive una reazione bifasica a tests di inalazione condotti su quattro lavoratori esposti a enzimi del *Bacillus subtilis*, che presentavano segni clinici di sensibilizzazione di I tipo (rinite, asma) e tests cutanei con risposta positiva pronta; da ciò l'ipotesi, peraltro non dimostrata, che in tali sindromi possa entrare anche un'immunoreazione di III tipo cioè da complessi antigene-anticorpo.

In base a queste considerazioni ci sembra utile riportare il risultato delle nostre osservazioni su quattro casi di allergia alla bromelaina da sensibilizzazione professionale.

I quattro soggetti in esame lavoravano tutti nella stessa industria farmaceutica, ma con differenti mansioni che comportavano un diverso grado di esposizione alla bromelaina. Essi erano tutti di sesso maschile e di età compresa tra 26 e 37 anni; il periodo di esposizione alla bromelaina, precedente l'inizio della sintomatologia, variava da un anno e 9 mesi a 2 anni e 9 mesi. La sintomatologia era iniziata in un periodo variabile tra un mese e un anno prima del ricovero in clinica.

Caso n. 1: C. M., di 26 anni, senza anamnesi familiare o personale di allergopatie. Il paziente da 3 mesi presentava accessi dispnoici e congiuntivite quando veniva a contatto con la bromelaina. Da rilevare che l'ingestione di ananas aveva provocato dopo poche ore una crisi asmatica. L'esame emocromocitometrico non dimostrava ipereosinofilia (eosinofili $> 250/\text{mm}^3$); la spirometria a riposo dava un quadro nei limiti della norma. Il dosaggio radioimmunologico delle IgE totali sieriche (PRIST Pharmacia) dimostrava un tasso ai limiti superiori della norma: 120 U/ml. Le cutireazioni, il trasporto passivo secondo Prausnitz e Küstner (1921), il test dell'anafilassi cutanea passiva su cavia secondo Ovary (Patriarca et al., 1971) con allergeni comuni (1) e con altri farmaci cui il paziente era esposto (tetraciclina, cloramfenicolo, eritromicina, rifamicina, metoclopramide) non davano risultati significativi. Le cutireazioni (per scarificazione) e il trasporto passivo secondo Prausnitz e Küstner eseguiti con bromelaina polvere (sospensione in soluzione fisiologica) risultavano nettamente positivi, mentre i patch-tests risultavano negativi. Da notare che dopo circa 6 ore dalle cutireazioni positive insorgeva notevole dispnea (VEMS diminuito del 31%). Il test di esposizione bronchiale eseguito facendo inalare al paziente per 5 min. la polvere di bromelaina provocava una forte crisi asmatica (con riduzione del VEMS del 72%) che richiedeva terapia con cortisonici, simpaticomimetici e aminofillina (Fig. 1).

Caso n. 2: C. L., di 28 anni, con familiarità positiva per allergopatia ma senza precedenti personali. Il paziente da circa 2 mesi presentava tosse con scarso espettorato e accessi dispnoici alla fine del turno di lavoro (la sua attività si svolgeva in un ambiente dove si manipolava della bromelaina). L'esame emocromocitometrico dimostrava ipereosinofilia ($490/\text{mm}^3$); l'esame spirometrico a riposo dava un quadro normale. Il dosaggio radioimmunologico delle IgE totali sieriche dimostrava un tasso normale (65 U/ml).

Le cutireazioni e il test dell'anafilassi cutanea passiva su cavia secondo Ovary con allergeni comuni e con altri farmaci cui il paziente era esposto (tetraciclina, cloramfenico-

(1) Lofarma - Milano.

lo, eritromicina, rifamicina, metoclopramide) risultavano negative. Le cutireazioni (per scarificazione) eseguite con bromelaina polvere (sospensione in soluzione fisiologica) risultavano nettamente positive, mentre i patch-tests risultavano negativi. Da notare che il paziente presentava dispnea con broncospasmo dopo 20 min. (VEMS invariato) e dopo 6 ore (VEMS ridotto del 45%) dall'esecuzione delle scarificazioni con bromelaina: di conseguenza per ragioni prudenziali non si praticava il test di esposizione bronchiale.

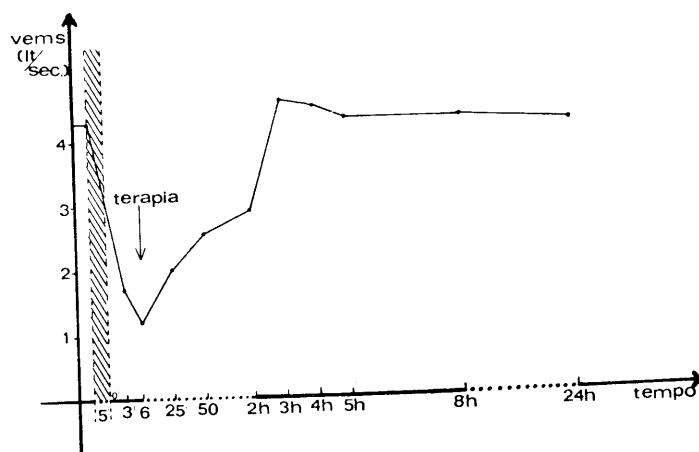


Fig.1. - Caso n. 1. Test di esposizione bronchiale con bromelaina. (■): tempo di esposizione.

Caso n. 3: C. G., di 34 anni, senza anamnesi familiare o personale di allergopatie, senza ipereosinofilia ematica. La spirometria a riposo mostrava una modica insufficienza respiratoria di tipo restrittivo. Il paziente aveva presentato 2 anni prima (quando era addetto alla preparazione di granulati imprecisati) una eruzione eritemato-papulosa pruriginosa agli arti per cui era stato trasferito in altra sede, dove manipolava polvere di antibiotici vari; dopo circa 18 mesi comparivano accessi dispnoici e riniti per lo più nell'ultima parte del turno di lavoro o dopo la sua cessazione. Nonostante successivi cambiamenti di reparto e di mansioni la sintomatologia persisteva. In questo caso, malgrado non risulti un diretto contatto con la bromelaina, non si può escludere nell'ambiente lavorativo del paziente la presenza di tracce di essa (che veniva infatti manipolata in altri reparti dello stesso stabilimento). Mentre le cutireazioni e il test dell'anafilassi cutanea passiva su cavia secondo Ovary con allergeni comuni e con vari farmaci (tetracicline, cloramfenicolo, rifamicina, eritromicina, metoclopramide) risultavano negative, si asseriva una netta positività delle scarificazioni con bromelaina polvere (sospensione in soluzione fisiologica); invece i patch-tests con tale prodotto risultavano negativi. Da notare che dopo circa 6 ore dalle cutireazioni il paziente lamentava fame d'aria e senso di oppressione toracica (riduzione del VEMS del 65%): anche in questo caso non si riteneva opportuno di eseguire il test di esposizione bronchiale.

Caso n. 4: M. M., di 37 anni, senza precedenti personali e familiari di allergopatie e senza ipereosinofilia ematica. L'attività del paziente si svolgeva in locali contigui a quelli in cui venivano manipolati vari antibiotici, bromelaina, metoclopramide, pancreatina: da circa 7 mesi presentava accessi dispnoici nell'ambiente di lavoro e dopo la cessazione di quest'ultimo. L'esame spirometrico a riposo dava un quadro nei limiti della norma. Il dosaggio radioimmunologico delle IgE totali sieriche dimostrava un tasso ai limiti superiori della norma (170 U/ml). Le cutireazioni con allergeni comuni e con farmaci vari (tetracicline, cloramfenicolo, eritromicina, rifamicina, metoclopramide) risultavano negative. Le scarificazioni con bromelaina polvere (sospensione in soluzione fisiologica) invece risultavano nettamente positive, mentre i patch-tests erano negativi. Il test di esposizione bronchiale con polvere di bromelaina (3 min di esposizione) provocava immediatamente una forte crisi broncospastica (con riduzione del VEMS del 35%) che richiedeva terapia con cortisonici, aminofillina, simpaticomimetici (Fig. 2).

Sarà bene precisare che le scarificazioni, i patch-tests e i tests di esposizione bronchiale con bromelaina polvere, eseguiti in otto soggetti sani di controllo sono risultati negativi.

Esaminando i dati surriportati osserviamo prima di tutto che in due casi (n. 1 e 2) il lavoro dei pazienti comportava un diretto contatto con la bromelaina; negli altri due invece (n. 3 e 4) la bromelaina veniva manipolata in altri reparti dello stesso stabilimento. A proposito di questi ultimi è verosimile perciò che si sia verificato ugualmente un contatto protratto nel tempo con detta sostanza sia per via inalatoria sia per contatto cutaneo o

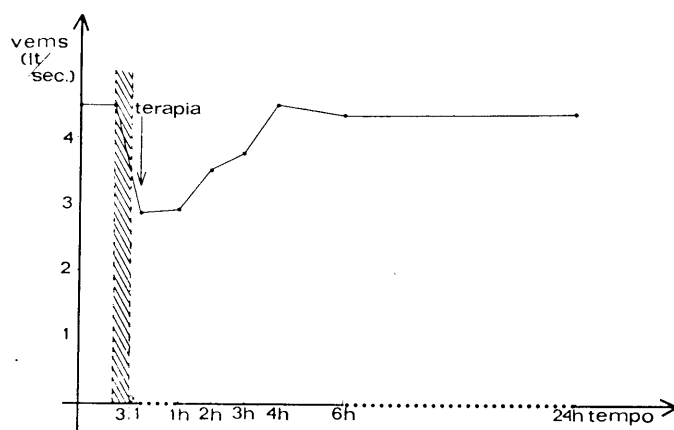


Fig. 2. - Caso n. 4. Test di esposizione bronchiale con bromelaina (///): tempo di esposizione.

mucoso; ciò a maggior ragione in quanto la bromelaina si presenta come una polvere finissima molto facilmente dispersibile nell'aria circostante. È da sottolineare infatti che l'impianto di condizionamento dell'aria, adottato nello stabilimento in questione, comportava una parziale ridistribuzione dell'aria aspirata e filtrata: è probabile che la quota di aria riutilizzata contenesse, anche se in tracce minime, della bromelaina. Ciò implica delicati problemi organizzativi in quanto, come si è visto avvenire per esempio nel caso n. 3, i cambiamenti di reparto nell'ambito dello stesso edificio non sempre sono sufficienti ad evitare il contatto del paziente con la sostanza incriminata.

Per quanto riguarda la parte diagnostica, le scarificazioni con polvere di bromelaina in sospensione con soluzione fisiologica si sono rivelate un mezzo assolutamente fedele di indagine, anche se non privo di effetti collaterali. In tre casi infatti (n. 1, 2, 3) in un tempo variabile da 20 min a 6 ore dalle cutireazioni si assisteva all'insorgere di dispnea con broncospasmo più o meno grave e con riduzione del VEMS; tali crisi tuttavia sono state agevolmente controllate con terapia cortisonica, simpaticomimetica e aminofillinica. Anche il trasporto passivo sec. Prausnitz e Küstner nell'unico caso in cui è stato praticato (n. 1) è risultato positivo.

Per quanto riguarda il test di esposizione bronchiale (fig. 1 e 2) è risultato anch'esso nettamente positivo nei due casi (n. 1 e 4) in cui è stato effettuato; è interessante considerare che in questi due casi non abbiamo osservato l'andamento bifasico della curva spirometrica segnalato da Dijkman (1975).

Da quanto suddetto emergono alcune considerazioni conclusive:

1) la relativa facilità con cui il contatto prolungato e pressoché inevitabile, in determinati ambienti lavorativi, con la bromelaina può indurre uno stato di sensibilizzazione; questo si estrinseca prevalentemente con una sintomatologia asmatica ma anche oculorinica e forse cutanea (vedi caso n. 3), sostenuta da anticorpi reaginici (immunoreazione di I tipo secondo la classificazione di Coombs e Gell);

2) la possibilità che a provocare tali stati di sensibilizzazione possa contribuire l'ingestione di preparati farmaceutici a base di bromelaina e forse di alimenti che la contengono (ananas, ecc.);

3) la necessità di ricoverare i casi sospetti in ambiente ospedaliero idoneo per una corretta diagnosi eziopatogenetica: a questo proposito sarà bene sottolineare che se eseguite da personale qualificato le cutireazioni costituiscono un valido e fedele mezzo diagnostico (Patriarca et al., 1978);

4) la necessità, una volta accertata la diagnosi, di allontanare i pazienti dal loro ambiente di lavoro e di adottare in ogni caso, a scopo profilattico, tutte quelle misure idonee a migliorare le condizioni igienico-ambientali in cui i lavoratori operano.

SUMMARY

Four cases of occupational asthma due to allergy to bromeline.

4 cases of occupational allergy to bromeline are referred with a short review of the literature.

In all the patients (exposed directly or indirectly to bromeline) diagnosis was performed by means of skin tests, patch-tests, passive transfer according to Prausnitz and Küstner, passive cutaneous anaphylaxis according to Ovary, bronchial provocation test, total IgE radioimmunological assay.

BIBLIOGRAFIA

1. BELIN L. G. A., NORMAN P. S. - Diagnostic tests in the skin and serum of workers sensitized to *Bacillus subtilis* enzymes. *Clin. Allergy* 7: 55, 1977.
2. DIJKMAN J. H. - Observations on biphasic bronchial reactions due to inhalation of enzymes of *Bacillus subtilis*. *Clin. Allergy* 5: 25, 1975.
3. FLINDT M. L. H. - Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzymes. *Lancet* 1: 1177, 1969.
4. GALLEGUILLAS F., RODRIGUEZ J. C. - Asthma caused by bromelin inhalation. *Clin. Allergy* 8: 21, 1978.
5. KATO T., SASAKI M. - Biological significance and localization of antigenic determinant common to thiol proteases of plant origin. *J. Biochem.* 76: 1021, 1974.
6. LAVEYSSIERE C. - Contribution à l'étude de l'asthme professionnel des enzymes protéolytiques. A propos de cinq cas d'asthme à la broméline. *Faculté de Médecine Lariboisière, Saint Louis*, 1973.
7. LUCCHESI M., BAJOCOCCO M. - Le bronco-pneumopatie professionali su base immunitaria. *Lotta contro la tuberc. e le malattie polmonari sociali* 47: 195, 1977.
8. MOSS J. N., FRAZIER C. V., MARTIN G. J. - Bromelains. The pharmacology of the enzymes. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 115: 166, 1963.
9. PATRIARCA G., VENUTI A., BONINI W. - IgG Antibodies in the Diagnosis of Drug Allergy. *Ann. Allergy* 29: 557, 1971.
10. PATRIARCA G., VENUTI A., SCHIAVINO D., ROMANO A. - Possibilità e limiti nella diagnosi dell'allergia ai farmaci. Relazione al Simposio Nazionale su «Sindromi reattive da medicinali a patogenesi immunologica», Roma, 19-11-1977. *Acta Med. Rom.* 16: 137, 1978.
11. PRAUSNITZ C., KÜSTNER H. - Studien über die Überempfindlichkeit. *Zbl. Bakt.* 86: 160, 1921.
12. ZWEIMAN B., GREEN G., MAYOCK R. L., HILDRETH E. A. - Inhalation sensitization to trypsin. *J. Allergy* 39: 11, 1967.

