

1969 (60)

656

Clinica del Lavoro « L. Devoto » della Università di Milano
Centro di Studi e Ricerche sulle Malattie Professionali sotto il Patronato dell'INAIL
Direttore: Prof. E. C. VIGLIANI

26514

MANIFESTAZIONI ALLERGICHE DA PAPAINA NEI LAVORATORI DELLA INDUSTRIA FARMACEUTICA

C. NAVA

Scopo del lavoro è quello di segnalare la capacità allergizzante della papaina, la sintomatologia clinica riscontrata nelle persone esposte al contatto, i mezzi adottati per una adeguata diagnosi.

Le manifestazioni allergiche provocate da altri enzimi proteolitici (quali tripsina, chimotripsina, pepsina e pancreatina) comparse durante la loro manipolazione o il loro uso, sono note.

Poco è segnalato al riguardo della papaina, enzima che ha assunto una notevole diffusione nel campo farmaceutico, dapprima come vermifugo, poi, come fluidificante le mucosità in processi flogistici, come digestivo e, del tutto recentemente, come dermoabrasivo chimico in cosmesi nei cosiddetti « peelings » in pool con altri enzimi proteolitici e lipolitici. La papaina è ancora utilizzata per impedire il congelamento della birra, per decrudire le sete grezze, per impedire l'infeltrimento della lana, per intenerire le carni e, infine, per la fabbricazione di peptoni in batteriologia.

La papaina è estratta dal frutto acerbo della « *carica papaya* »: ha l'aspetto di polvere microcristallina dalle notevoli capacità enzimatiche: oltre a quella proteolitica già ricordata, ha attività coagulante sul latte (renninosimile), lipasica, amilolitica, lisozimosimile, ialuronidasica. La purificazione da queste attività collaterali, non necessarie nelle varie industrie citate, è indispensabile per l'uso farmacologico. Gli enzimi proteolitici così ottenuti sono la papaina e la chimopapaina che, secondo DRENTH che nel 1968 ha studiato la loro struttura, si differenziano per la loro conformazione sterica: ambedue sono costituite da catene polipeptidiche con gruppi sulfidrilici liberi.

L'industria farmaceutica, da qualche anno, ha aumentato l'uso della papaina: così nella produzione di medicinali, per uso veterinario, come fluidificante, antiflogistico, in associazione ad antibiotici e chemioterapici; di digestivi con altri enzimi (lipasi, amilasi ecc.) di cosmetici (peelings) come dermodetergenti chimici. In queste lavorazioni la papaina viene mescolata agli altri componenti del prodotto: l'operatore può venire a contatto per via cutanea (per lo più protetta) e per via inalatoria in modo prevalente, per le sue caratteristiche di estrema volatilità e di fine dispersione in fase pulverulenta.

I casi qui descritti sono rappresentati da operatori addetti ad industrie farmaceutiche: i controlli sono avvenuti presso gli ambulatori di fabbrica e presso la nostra Clinica. La sintomatologia denunciata è caratterizzata da prurito e senso di pirosi cutanea, da crisi sternutatorie e rinorrea, da tosse

stizzosa, dispnea, senso di laringo- e broncospasmo, da astenia. La obbiettività clinica a carico della cute, è costituita da orticaria, dermatite polimorfa, eczema asciutto; a carico dell'apparato respiratorio da edema mucoso, rinite vasomotoria, faringo-laringite, asma bronchiale. Talora si è avuta ipotensione.

Oltre al controllo clinico, si sono approntate prove cutanee: per via epicutanea (patch-tests) con soluzioni acquose di papaina iperdepurata al 0,1 % mediante cerotti tipo Porotest Lohmann e con lettura dopo 24 e 48 ore dalla applicazione; per via intradermica con soluzioni allo 0,01 % in dosi di cc 0,02 e con lettura dopo 20' e 24 ore. Si sono inoltre praticate prove di trasporto passivo secondo la tecnica di Prausnitz Kustner sempre utilizzando le soluzioni al 0,01 %.

Nella tabella seguente son elencati i casi repertati con una sommaria descrizione di tutti i dati acquisiti (lavoro svolto, durata della esposizione, sintomatologia clinica, prove cutanee praticate).

L'elevato numero di soggetti con manifestazioni allergiche, l'importanza clinica delle sindromi accertate, hanno portato ad una indagine che comprendesse tutti gli operai addetti alla produzione di antiflogistici per uso veterinario: si sono potute così controllare in un triennio, 120 persone. Dopo la visita medica corredata da prove allergologiche praticate prima dell'inserimento degli operai nel ciclo lavorativo, questi sono stati controllati ogni sei mesi. Anche in quei casi che manifestavano condizioni patologiche clinicamente apprezzabili, si è preferito seguire lo schema anzidetto e comunque controllarli lontano da dette manifestazioni e da terapie antidiserghiche. Così in questo gruppo si sono avuti 12 casi con manifestazioni allergiche ed altri 3 operai hanno mostrato cutipositività senza disturbi (casi 20, 21, 22 della tabella); pertanto circa il 12 % delle persone esposte hanno avuto una cutipositività, e il 10 % manifestazioni allergiche.

Una indagine di massa non si è potuta svolgere nelle industrie che hanno fornito gli altri casi giunti in osservazione nella nostra Clinica (casi 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19 della tabella).

Si è potuto dimostrare che la via inalatoria era prevalente nel sensibilizzare i soggetti, modificando le condizioni di lavoro. Così si sono adottate le più scrupolose metodiche per limitare l'esposizione dell'operaio durante la fase pulverulenta del prodotto (manipolazione sotto cappa in depressione, con operatore con casco a presa d'aria esterna in lieve iperpressione rispetto all'ambiente). Queste modifiche hanno fatto in modo che dagli 11 casi trovati allergici nel 1966, si è passati a 3 nel 1967, a 1 nel 1968 e nei primi 10 mesi del 1969 non si è avuto nessun nuovo caso.

Gli operai allergici, non più esposti alla papaina, sono stati regolarmente controllati successivamente: non si è, per ora, riscontrata nessuna variazione nel grado di sensibilità.

Da quanto è sopra riportato, è indubbio il potere allergizzante della papaina: le sue capacità pare si estrinsechino a livello di tutto il patrimonio immunitario (reagine, anticorpi di tipo ritardato): ciò è provato e dalle manifestazioni cliniche rilevate (rinite, asma, edema di Quincke, orticaria ed eczemi) e dalla positività delle prove cutanee praticate.

La struttura proteica della papaina, con la presenza di un gruppo sulfidrilico cisteinico libero e di un gruppo imidazolico di una istidina, la elevata capacità di idrolizzare le proteine (tipica della sua capacità enzimatica) e

TABELLA 1 - Operai allergici a papaina, sintomatologia clinica, esami praticati.

0. *F. P*

12) C.G., f. a. 26	Preparazione antiflogistici veterinari	Asma bronchiale	12	neg.	+++	neg.	—	idem	Nessuna
13) D.A., m. a. 24	Analista chimico in cosmesi	Asma bronchiale	4	+	+++	neg.	+	Tripsina, amilopsina, lipasi, pancreatina	Pancreatina +++ dopo 20' Tripsina ++ dopo 20'
14) M.A., m. a. 53	Fabbricazione compresse digestive	Edema laringeo	6	neg.	+++	neg.	+	Vernice e anidride fosforica, pepsina, pancreatina, tripsina, sodio benzoato, bile bovina, fenacetina, piramidone, inalanti vari	Polveri di ambiente e miceti (monile, mucor, penicilli) ++ dopo 20'
15) G.E., m. a. 46	Manutenzione meccanica ind. compresse digestive	Asma bronchiale Rinite	6	neg.	+++	neg.	—	Pepsina, pancreatina, cloranfenicolo, didrostreptomina, penicillina, inalanti vari	Polveri di ambiente, miceti, pollini di composite, graminacee, urticales
16) G.A., f. a. 34	Fabbricazione compresse digestive	Asma bronchiale	4	neg.	++	++	++	Lipasi, pancreatina, pepsina, tripsina, inalanti vari	Pancreatina e pepsina ++ dopo 20'
17) L.L., f. a. 28	idem	Orticaria	6	neg.	+++	++	++	Pancreatina, pepsina	Nessuna
18) A.L., f. a. 32	idem	Orticaria	6	neg.	+++	neg.	+	Pancreatina, pepsina, tripsina, amilasi, lipasi	Pepsina + dopo 20'
19) C.G., f.	idem	Orticaria	4	+	++	+	+	idem	Pepsina + dopo 20'
20) C.C., f. a. 37	Confrez. antiflogistici veterinari	Nessuna	18	+	++	neg.	—	Tetraciclina HCl, cloranfenicolo, didrostreptomina, 4-4 diaminosulfone, sullaguanidina	Nessuna
21) M.L., f. a. 31	idem	Nessuna	24	++	++	+	—	idem	Nessuna
22) P.G., f. a. 21	idem	Nessuna	24	++	++	++	—	idem	Nessuna

* Esposizione alla papaina espressa in mesi.

infine la notevole termostabilità fanno di questa sostanza un antigene completo ad elevato potere intrinseco: l'assorbimento per via inalatoria favorisce tale facoltà.

Sarebbe utile poter sondare attraverso altre metodiche, quali la immunoelettroforesi, la ricerca delle precipitine e le altre possibilità immunogenetiche di questo enzima.

* * *

Quanto è stato segnalato indica, ancora una volta, che, come anche per altre farmacoallergie contratte in occasione di lavoro, sia utile una indagine di massa con l'approntamento di opportune metodiche di ricerca atte a mostrare la reale pericolosità di una lavorazione o di una fase di questa onde poter adottare le più idonee precauzioni da seguire.

RIASSUNTO

Si descrivono le manifestazioni allergiche e le indagini eziopatogenetiche praticate atte a mostrare l'avvenuta sensibilizzazione alla papaina, enzima utilizzato nell'industria farmaceutica come digestivo, fluidificante delle mucosità, in cosmesi nei « peelings ».

L'elevato numero di casi ha portato ad una indagine di massa: su 120 operai addetti ad una di queste lavorazioni (produzione di antiflogistici ad uso veterinario) e controllati in un triennio, il 12 % è risultato sensibilizzato e il 10 % ha avuto manifestazioni allergiche più o meno gravi.

Si segnalano i risultati ottenuti con adatte modifiche della lavorazione.

SUMMARY

NAVA C. — *Allergic manifestations from papain among workers of the drug industry.*

The Author describes the allergic manifestations and the etiopathogenetic investigations carried out to demonstrate the sensitization to papain, an enzyme used in the drug industry to digest and fluidize mucous secretions, and in cosmesis in the « peelings ». The high number of cases induced to carry out a mass investigations: among 120 workers engaged in one of these procedures (production of anti-inflammatory agents for veterinary use), controlled in a 3-year period, 12 % resulted to be sensitized and 10 % presented allergic manifestations of various degree. The results obtained by suitable modifications of the working process are described.

ZUSAMMENFASSUNG

NAVA C. — *Allergische Erscheinungen durch Papain bei Arbeitern in der pharmazeutischen Industrie.*

In der Arbeit werden allergische Erscheinungen beschrieben und anschliessend über die aetiologischen Untersuchungen berichtet, mit welchen die eingetretene Sensibilisierung durch Papain nachgewiesen wurde. Dieses Enzym wird in der pharmazeutischen Industrie als Mittel zur Förderung der Verdauung, zur Verflüssigung von Schleim und in der Kosmetik in den « peelings » verwendet.

Die grosse Zahl von Fällen hat zu einer Reihenuntersuchung Veranlassung gegeben: 120 Arbeiter, welche eine einschlägige Arbeit hatten (Herstellung von antiphlogistischen Mitteln für die Tierheilkunde) wurden 3 Jahre lang überwacht. Von diesen wurden 12 % sensibilisiert und 10 % zeigten mehr oder weniger schwere allergische Erscheinungen.

Über die Erfolge einer zweckmässigen Aenderung des Arbeitsvorganges wird berichtet.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ANON A. (1939): *Ind. Eng. Chem. News Ed.*, 17, 134. — 2) BALLS A. K., THOMSON R. R., JONES W. (1940): *Ind. Eng. Chem.*, 137, 459. — 3) CROSTI P. F. (1961): *Reumatismo*, 13, 19. — 4) DALDERUP C. B. M. in MEYLER L. e HERXHEIMER A. (1968): *Excerpta Medica Found.*, 6, 341. — 5) DRENTH e coll. (1968): *Nature*, 218, 6. — 6) *Enzimi in medicina* (1957): Simposio intern., Torino, giugno. — 7) HALPERN B. N. e coll. (1965): *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 124, 395. — 8) HOWE C. e coll. (1961): *New Engl. J. of Med.*, 265, 332. — 9) HWANG K., IVY A. C. (1951): *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 54, 161. — 10) KIMMEL J. R., SMITH E. L. (1957): *Adv. in Enzym.*, 19, 302. — 11) MACLAREN W. R., ALADJEAU F. A. (1957): *J. of All.*, 28, 89. — 12) MELLI G. (1959): *Malattie allergiche e allergosimili*, 494. — 13) OSGOOD A. (1945): *J. of All.*, 16, 245. — 14) PRAGER M. D. e coll. (1962): *J. of Immun.*, 89, 834. — 15) SKELTON G. S. (1963): *Enzymol.*, 25, 201. — 16) VOLTERRANI O. (1965): *Folia All.*, 12, 49. — 17) ZWEIFMANN B. e coll. (1967): *J. of All.*, 39, 11.