

CAUSE E CAUSALITÀ IN MEDICINA DEL LAVORO

A cura di Gianfranco Murgia – Medico Competente di Medi.Lav. Srl

(Articolo tratto da **Prontuario Cause e malattie di origine lavorativa** di G. Frigeri – G. Murgia – R. Murgia, 2015 EPC editore)

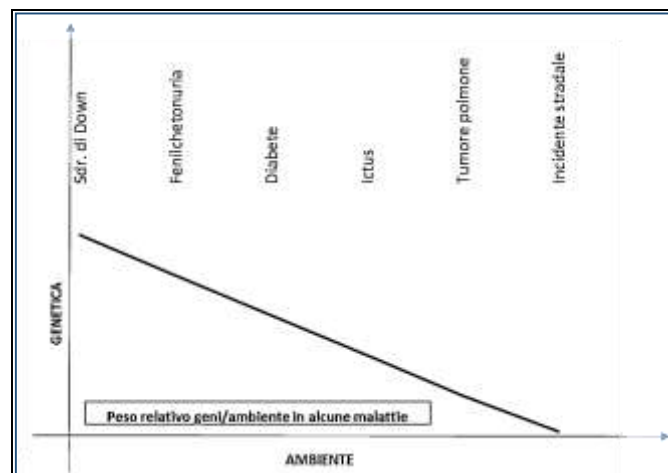
Quasi tutte le malattie, oggi, rappresentano il risultato della interazione tra fattori genetici e fattori ambientali, intesi sia come fattori propri dell'ambiente fisico (aria, acqua, alimenti), sia come fattori "psicosociali" (socio-economici, lavorativi, extra lavorativi, comportamentali, ecc.). In tutti i casi rappresentano il risultato di interazioni tra il patrimonio genetico e l'ambiente.

*“Sebbene possa sembrare esagerato affermare che il 100% di ogni malattia è causato contemporaneamente sia da fattori ambientali che genetici, questa è comunque una buona approssimazione della realtà. Può essere non intuitivo tale concetto, perché la maggior parte delle volte non ci è possibile controllare molte delle cause, e quelle per cui è fattibile il controllo tendenzialmente o sono le ambientali o le genetiche, ma generalmente non entrambe. ...”, l'affermazione è di Kenneth J. Rothman. Nel suo libro (**EPIDEMIOLOGIA**, cap. 2 cosa è la causalità curato da: Torre G., Boccia S., Mannocci A.; editore: Idelson-Gnocchi, 2007), Rothman così continua:*

“Così, la nostra prima idea di casualità è basata sulle nostre osservazioni. Tipicamente queste osservazioni coinvolgono cause i cui effetti sono palesemente evidenti. Per esempio, quando uno spinge l'interruttore della luce, è possibile vedere l'effetto immediato della luce che va e che viene. C'è comunque qualcosa di più nel meccanismo causale che porta alla accensione della luce, che non il semplice posizionamento dell'interruttore sulla posizione -on-. Supponiamo che la corrente elettrica sia andata via per colpa di un temporale, girare l'interruttore non produrrà alcun effetto. Supponiamo ancora, che la lampadina sia fulminata, girare l'interruttore non genererà alcun effetto. Una causa dell'accensione della luce è la presenza dell'interruttore nella posizione giusta, ma insieme a questo dobbiamo considerare la presenza di un alimentatore di potenza per il circuito, una lampadina e il cablaggio. Quando tutti questi fattori sono al posto giusto, girare l'interruttore farà accendere la luce, ma se anche solo uno di questi non gioca un ruolo causale, la luce non si accenderà. C'è la tendenza a considerare l'interruttore come l'unica causa dell'accensione della luce, in realtà vi è un più complesso meccanismo in cui l'interruttore è solo una componente tra le tante. La tendenza a identificare l'interruttore come unica causa deriva dal suo ruolo di elemento terminale del meccanismo causale. Il cablaggio può essere considerato una parte del meccanismo causale, ma una volta che è stato installato, raramente viene ricordato. L'interruttore, tuttavia, è l'unico elemento del meccanismo che ha bisogno di essere attivato perché la luce si accenda. L'effetto è prodotto subito dopo aver girato l'interruttore, e come risultato la struttura del nostro pensiero ci induce a identificare l'interruttore come una causa univoca. L'inadeguatezza di tale assunzione è evidente quando la lampadina si fulmina e deve essere sostituita. Le cause di una malattia possono essere rappresentate concettualmente allo stesso modo dalle cause di accensione della luce elettrica. ...”.

Il **patrimonio genetico** di una cellula non costituisce un'entità stabile; al contrario, è soggetto alla variabilità genetica dovuta a **mutazioni** (modificazione stabile ed ereditabile, spontanea o indotta da agenti fisici (radiazioni) o chimici, nella sequenza nucleotidica del materiale genetico (sia DNA che RNA) dovuta ad agenti esterni o al caso, ma non alla *ricombinazione genetica*) o alla **ricombinazione genetica** (variabilità genetica degli organismi, è un processo attraverso il quale durante la formazione dei gameti i geni contenuti nel DNA subiscono modificazioni che danno luogo a geni diversi rispetto a quelli iniziali). Anche i caratteri esterni visibili (colore dei capelli, degli occhi, ecc.), ovvero il fenotipo (i caratteri fisicamente osservabili con cui si manifesta il genotipo), non sono di esclusiva e diretta derivazione dal patrimonio genetico. Sia il genotipo, l'insieme di tutti i geni, sia il fenotipo possono rappresentare infatti il risultato finale dell'interazione tra strutture biologiche dell'organismo e l'ambiente esterno (aria, acqua, alimenti), su cui influiscono anche comportamenti e stili di vita. La figura seguente rappresenta la relazione ambiente-genetica per alcune malattie, e consente di trarre indicazioni sul peso relativo dei due fattori nel determinare le malattie indicate.

L'**ambiente**, interno o esterno alle cellule o a un organismo, può interagire con il patrimonio genetico rendendo con ciò possibile la comparsa di malattie, sia attraverso una **modificazione dei geni** del DNA, per mutazioni o ricombinazioni, **o di altre molecole del genoma**, ma anche attraverso **la modulazione dell'espressione dell'informazione genetica**. Infatti, *la trasmissione di informazioni ereditabili (da altre cellule somatiche o da quelle geminali) è una pertinenza del codice genetico non esclusiva del semplice sequenziamento del DNA*. Negli ultimi decenni si è dimostrato che possono essere trasmissibili informazioni "**epigenetiche**", senza alterazione della sequenza del DNA, che risiedono sempre nei cromosomi ma che hanno la peculiarità di essere il prodotto della interazione con l'ambiente. Queste informazioni consistono qualche volta in piccole molecole che si attaccano chimicamente al DNA e alle proteine dei cromosomi, come possibile risultato degli effetti di inquinanti, dello stress, della dieta o altri fattori ambientali che possono determinare "**cambiamenti acquisiti**" (ovvero le modificazioni epigenetiche) che, sorprendentemente, possono essere trasmessi ai discendenti ed essere responsabili di patologie dovute a esposizioni ambientali occorse in antenati (si veda l'articolo di Michael K. Skinner: **UN NUOVO TIPO DI EREDITÀ, Le Scienze**-traduzione di Scientific American, ottobre 2014 pag. 54).



Il legame causale tra gli eventi (i fattori di rischio) e gli effetti che essi producono possono essere ricondotti a differenti modelli. Le **cause** in genere possono essere ricondotte alle seguenti **tipologie**: **cause necessarie**, **cause sufficienti**, **cause necessarie e sufficienti**, **cause non necessarie e non sufficienti**. L'effetto (la malattia) è il risultato di uno o più **meccanismi causali complessivi** che a loro volta possono essere scomposti in **più cause componenti contribuenti**. Dall'interazione di queste ultime si forma la causa sufficiente con un suo meccanismo d'azione. L'esposizione, istantanea, intermittente o cronica, è la condizione in cui si verifica l'incontro tra l'agente causale (fattore di rischio) e il lavoratore.

Lo sviluppo delle conoscenze scientifiche ha permesso di associare uno specifico agente nocivo a malattie di cui non si conoscevano le cause. All'incremento del numero degli agenti eziologici riconosciuti come "tecnopatici", cioè connessi al lavoro, corrisponde la diminuzione delle malattie che riconoscono una causa unica e necessaria, caratteristica delle malattie professionali classiche quali ad esempio silicosi, asbestosi, ecc. Tra le malattie a "causalità unica" troviamo, tipicamente, *quelle dovute a esposizioni ad alte dosi di sostanze chimiche con effetto soglia nella relazione dose-risposta*.

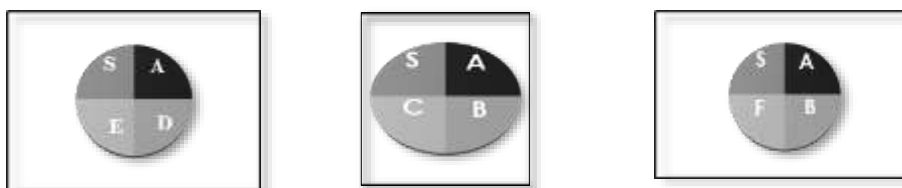
Nei lavoratori esposti a tali agenti chimici, **al crescere della dose** (concentrazione X tempo), cresce la **Frequenza relativa degli effetti**, misurata come numero dei **cas**i di lavoratori con un determinato effetto (ad es. casi di ALAu nell'esposizione a Pb, anemia o casi di malati per neoplasie, BPCO, ecc.). Si tratta di malattie inquadrabili in modelli deterministici. Le malattie che rispettano il modello deterministico sono rimaste poche: nella maggioranza dei casi il livello dell'esposizione è basso, ed il risultato della interazione è costituito dagli **effetti stocastici (probabilistici)**. In questa evenienza non possiamo prevedere quello che accadrà nel singolo caso, ma possiamo predire la frequenza di eventi avversi che si manifesterà nella popolazione esposta. *Non sappiamo a chi toccherà pagare il conto ma sappiamo quanti lo dovranno pagare*.

In effetti la maggior parte delle malattie, oggi, hanno eziologia multifattoriale, a cominciare dalle patologie cronico-degenerative, ed incluse quelle neoplastiche. Si tratta, oltretutto di malattie che si manifestano anche nella popolazione generale, rendendo difficile attribuirne l'origine. Si dovrebbe in effetti più propriamente parlare di "Malattie correlate al lavoro", anziché di "Malattie Professionali".

Per comprendere il funzionamento del modello probabilistico può essere utile ricorrere al modello delle "torte causali" di Rothman, in cui ogni torta rappresenta un teorico meccanismo causale di una determinata malattia. Ciascuna torta è poi parte di un meccanismo causale complessivo, considerato a sua volta come "causa sufficiente". Secondo il modello di Rothman, una malattia potrebbe essere il risultato dell'azione di più meccanismi causali (più torte), ma la sua insorgenza potrebbe essere effetto anche di un singolo meccanismo o causa sufficiente (rappresentato da una singola torta). Un determinato meccanismo causale potrebbe richiedere a sua volta l'azione congiunta di molti fattori considerati "cause componenti", che a loro volta possono agire in differenti meccanismi causali. In pratica ogni causa componente è responsabile dell'insorgenza di un certo numero di casi di una data malattia: una quota di casi di tumore del polmone potrebbe essere dovuta alla componente "fumo di sigaretta", altre quote potrebbero essere dovute alla esposizione ambientale extra lavorativa, a componenti genetiche, ad esposizioni lavorative. Ad esempio, per il tumore del polmone la stima della Frazione Eziologica dovuta all'esposizione lavorativa è del 10-15% circa; ciò significa che su circa 33.000 decessi/anno, media in Italia nel periodo 2008-2011, da 3300 a 4950 casi potrebbero essere attribuibili all'esposizione lavorativa.

*"... Quando una malattia insorge, essa non è sempre immediatamente visibile. Se questa si manifesta in ritardo, l'intervallo che intercorre tra l'insorgenza della malattia e la sua successiva manifestazione, attraverso test medici o con la comparsa di sintomi, è detto **periodo di latenza**. L'ampiezza del periodo di latenza può essere ridotto con il miglioramento delle metodiche di diagnosi delle malattie stesse."* (¹ **EPIDEMIOLOGIA**, cap. 2 cosa è la causalità di **Kenneth J. Rothman**, curato da: Torre G., Boccia S., Mannocci A.; editore: Idelson-Gnocchi, 2007.).

Vediamo alcuni esempi di torte causali che rappresentano meccanismi causali in ambito di esposizioni lavorative secondo il modello di Rothman. Nel modello, una causa sufficiente è rappresentata da un cerchio completo i cui segmenti rappresentano le cause componenti (contribuenti al meccanismo causale complessivo). Quando sono presenti tutti i componenti (spicchi **A, B, C, D, E, F e S**) la causa è sufficiente e completo è il danno che provoca, lo stesso danno può verificarsi attraverso molteplici vie causali, se può avvenire attraverso differenti cause sufficienti (le torte **C1, C2, C3**). Si chiama causa sufficiente quella che inevitabilmente comporta la comparsa della malattia. Una causa sufficiente è solitamente composta di varie componenti chiamate cause contribuenti.



C1

C2

C3

Torte di Rothman C1, C2, C3: ognuna rappresenta un meccanismo causale sufficiente, costituito da un insieme di **cause componenti**: A, B, C, D, E, F e S; A è una **causa necessaria**; B, C, D, E, F e S sono **cause non necessarie**; S rappresenta una o più cause componenti **sconosciute**).

Una componente causale che è presente in tutti i cerchi (A) che rappresentano la globalità dei meccanismi causali è una causa necessaria; la malattia insorge solo negli esposti alla causa componente necessaria. Se "A" è una esposizione professionale, tutte le malattie che ne derivano sono "malattie professionali classiche", mentre nel caso di "F" (causa non necessaria, perché non presente in tutte le torte) la malattia deve essere più

correttamente indicata come malattia lavoro-correlata (work-related disease) in quanto può verificarsi anche in assenza di esposizione lavorativa.

Data una malattia professionale, si possono configurare diverse ipotesi: se l'esposizione professionale è una causa necessaria (come "A"), siamo in presenza di una malattia professionale classica (tutti i casi di malattia sono dovuti all'esposizione professionale: la **frazione eziologica (FE) lavorativa** è vicina a 1 (La **FE o FA**, indica la **quota dei casi di malattia nella popolazione attribuibili al fattore di rischio** (nel nostro caso l'esposizione lavorativa): matematicamente è una **proporzione** data dal rapporto tra la differenza dell'incidenza in esposti e non esposti e l'incidenza negli esposti: $FE = (I_{(E+)} - I_{(E-)}) / I_{(E+)}$; ha **valori** che variano **da 0** (nessun caso è attribuibile al fattore di rischio) **a 1** (tutti i casi sono attribuibili al fattore di rischio). Stante la formula della FE, se il Rischio Relativo (RR) è > 2 , la FE sarà $> 50\%$... pertanto, se il rischio considerato è l'esposizione lavorativa sarà più probabile l'origine lavorativa, rispetto a quella extra lavorativa, della malattia considerata. L'**incidenza** è il numero dei nuovi casi di malattia negli esposti in un dato periodo di tempo e tipicamente si può determinare dagli studi di coorte, non da quelli caso controllo); se l'esposizione professionale avviene come nell'ipotesi in "B", causa componenti sufficiente delle torte C₁ e C₃, possiamo definire la malattia lavoro-correlata ad alta Frazione Eziologica; se C, D, E e F sono altrettante esposizioni professionali tipo cause componenti sufficienti, come nelle torte C₁, C₂ e C₃, le malattie associate (lavoro-correlate) sono a bassa frazione eziologica.

Ad esempio le FE lavorative di alcuni tumori sono: per tutti i tipi di tumore tra il 4 e l'8%, a seconda degli studi (pertanto in Italia su circa 174000 decessi/anno in media, nel periodo 2008-2011, sarebbero da attribuire all'esposizione lavorativa circa 14000-21000 casi; per il tumore del polmone 10-15%; per il Mesotelioma 80% circa; per i tumori nasali 35% circa; per i tumori della vescica 5-10% circa (pertanto in Italia su circa 5500 decessi/anno in media, nel periodo 2007-2011, sarebbero da attribuire all'esposizione lavorativa circa 275-550 casi). Complessivamente i tumori di origine professionale segnalati sono circa il 10% di quelli attesi. Il quadro epidemiologico delle malattie correlate al lavoro vede attualmente al primo posto le malattie muscolo-scheletriche; una gran parte di malattie quali ad esempio asma, BPCO, dermatopatie, ecc. nonostante siano di origine lavorativa non vengono segnalate.

Riassumendo, il risultato finale dell'interazione tra i vari elementi può risultare in:

- 1) **non effetto** (fino a certi livelli di esposizione: per gli agenti con effetto soglia);
- 2) **effetti metabolici**;
- 3) **alterazioni dello stato di salute** che possono essere:
 - a **livello preclinico** (ad esempio intossicazioni precliniche suscettibili di diagnosi precoce)
 - a **livello clinico** (ad esempio segni e sintomi di intossicazioni rilevabili clinicamente: **malattia**);
- 4) **morte**.

Infine, gli effetti che derivano dall'interazione tra l'agente causale e il lavoratore possono portare ad errate valutazioni se non si considerano i **fattori di confondimento** (ad es. età, sesso, gravità clinica, residenza, ecc.) o i **modificatori di effetto**. Altro elemento da considerare è la **suscettibilità individuale** (ad es. microcitemia, G6PD carenza, atopia, carenze enzimatiche, atopia, ecc.) che può determinare l'amplificazione degli effetti connessi all'esposizione.