

## Factsheet

# Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)

**Marcel Jost, Martin Rüegger, Susanna Stöhr**

Nel 1985 Brooks ha descritto per la prima volta la *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (RADS) come quadro clinico a sé stante. Questa si definisce come una forma di asma bronchiale perdurante per un lungo tempo dopo un'esposizione breve (da pochi minuti a poche ore) a sostanze irritanti per le vie aeree. Le sostanze irritanti per le vie aeree possono anche causare altre patologie tossico-irritative delle vie aeree stesse, in particolare rinite, laringite, bronchite, polmonite organizzata con bronchiolite obliterante (BOOP, *Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia*), polmonite tossica, edema polmonare, fibrosi polmonare e broncopneumopatia cronica ostruttiva dopo un grave edema polmonare. Esposizioni recidivanti a sostanze lavorative irritanti per le vie aeree, in particolare in condizioni igienico-lavorative non ottimali, possono associarsi anche alla cosiddetta «asma da irritanti» («*irritant Asthma*»).

### Definizione di RADS

L'American College of Chest Physicians (ACCP) ha definito come segue la *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*:

- Assenza di sintomi respiratori prima dell'incidente con inalazione.
- Prima comparsa dei sintomi respiratori dopo una singola esposizione a sostanze irritanti per le vie aeree.
- Esposizione a gas, vapori, aerosol, fumi e polveri ad alta concentrazione con effetto irritante sulle vie aeree.
- Comparsa dei sintomi respiratori entro 24 ore dopo questa esposizione e persistenza dei sintomi per almeno tre mesi.
- I sintomi respiratori corrispondono a quelli di un'asma bronchiale con tosse irritativa, accessi dispnoici o dispnea da sforzo e, clinicamente, gemiti espiratori.
- Alterazione ventilatoria ostruttiva documentata e/o iperreattività bronchiale aspecifica.
- Esclusione di altre malattie delle vie aeree.

## **Fisiopatologia**

Già nella descrizione originale di Brooks del 1985 venne osservato che nei pazienti con RADS erano presenti alterazioni infiammatorie delle vie aeree con infiltrazione della mucosa respiratoria da parte di linfociti e plasmacellule ma non eosinofili e che queste mostravano una desquamazione epiteliale. Gli esami istologici delle vie aeree in altri pazienti con *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* non hanno mostrato un quadro uniforme. In alcuni casi si osservava iperplasia delle ghiandole mucose, ispessimento della membrana basale e fibrosi subepiteliale.

Diverse ipotesi cercano di chiarire il quesito su come il danno epiteliale e l'infiammazione delle vie aeree causi un'iperreattività bronchiale persistente. Il processo infiammatorio può portare a una reinnervazione neurale fino a un'alterazione della soglia dei recettori. Una maggiore permeabilità dell'epitelio delle vie aeree può favorire il contatto tra le sostanze irritanti e i recettori. Ulteriori ipotesi sono la persistenza di un'infiammazione bronchiale e l'aumento della risposta della muscolatura liscia delle vie aeree a causa di una produzione massiva di mediatori dell'infiammazione. Dal punto di vista sperimentale è stato osservato che viene prodotto più ossido nitrico (NO) nell'ambito del danno ossidativo delle vie aeree e può contribuire eventualmente un polimorfismo della NO-sintetasi con una diversa sensibilità della persona colpita dopo un incidente con inalazione.

È stato dimostrato che l'alterazione ventilatoria ostruttiva, quando presente, in alcuni casi non risponde bene all'inalazione di farmaci  $\beta_2$ -simpaticomimetici. Ciò può essere spiegato con un rimodellamento delle vie aeree e la deposizione di collagene nei bronchi.

## **Comparsa della *Reactive Airways Dysfunction Syndrome***

Una valutazione delle malattie delle basse vie aeree e dei polmoni di natura professionale e da incidenti con inalazione che sono state notificate alla Suva ha permesso di osservare che in oltre l'85% delle diagnosi di bronchite acuta era presente una bronchiolite nel 2% circa, una *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* nel 3% circa e una polmonite tossica nell'8% circa.

Nell'ambito del programma ONAP (*Observatoire National des Asthmes Professionnels*) in Francia, il 6% dei casi di asma professionale poteva essere ricondotto a una singola esposizione a dosi elevate a sostanze irritanti per le vie aeree, cioè esse potevano essere interpretate come RADS. In Gran Bretagna, nell'ambito del programma SWORD (*Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease*), nell'8.5% degli incidenti con inalazione veniva sospettata una RADS. In una ricerca effettuata in Gran Bretagna, dopo un incidente con inalazione i medici di fabbrica hanno osservato nel 10% dei casi sintomi respiratori persistenti per oltre un mese e nel 3% un'asma bronchiale persistente.

## Quali esposizioni causano una RADS?

Dopo la prima descrizione di Brooks del 1985 sono state pubblicate diverse casistiche. La tabella fornisce una visione d'insieme sulle più frequenti sostanze professionali che possono causare una RADS. In generale, quindi, bisogna concludere che verosimilmente tutti i gas, vapori, aerosol, fumi e polveri con effetto irritante sulle vie aeree possono portare a una RADS. Singole esposizioni a inquinamento di particolato possono allo stesso modo condurre a una RADS come hanno mostrato ricerche sulle squadre di soccorso che nel 2001 sono state coinvolte negli attentati al *World Trade Center* (WTC). In base a una ricerca effettuata sei mesi dopo l'evento, è stata diagnosticata una RADS nel 20% dei membri delle squadre di soccorso intervenute entro due ore dopo l'attentato al WTC e nell'8% di quelli intervenuti più tardi durante la stessa giornata o il giorno successivo. Inoltre, nei pompieri che sono stati impiegati durante la catastrofe del WTC è stato osservato un aumento di casi di sarcoidosi o di SLGPD («*Sarcoid-Like*» *Granulomatous Pulmonary Disease*).

## Alcune sostanze di uso professionale che hanno causato una RADS

|                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------------|
| • Aldeide                    | • Organofosfati                    |
| • Ammoniaca                  | • Fosgene                          |
| • Candeggiante               | • Acido fosforico                  |
| • Sigillante per pavimenti   | • Anidride ftalica                 |
| • Fumi/gas di incendio       | • Acido nitrico                    |
| • Ossido di calcio           | • Acido cloridrico                 |
| • Gas cloridrico             | • Anidride solforosa               |
| • Emissioni di motori diesel | • Acido solforoso                  |
| • Acido acetico              | • Acido solfidrico                 |
| • Fluoro                     | • Fumi/gas di saldatura            |
| • Idrazina                   | • Gas di silos                     |
| • Isocianato                 | • Gas lacrimogeni                  |
| • Idrossido di sodio         | • Pentossido di vanadio            |
| • Azoturo di sodio           | • Emissioni del World Trade Center |
| • Gas nitrosi                | • Cloruro di zinco                 |

Le cause dei casi di *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* in Svizzera sono state per esempio cloro, idrossido di sodio, gas nitrosi, anidride solforosa, acetone, acetato di etile, ossido di etilene, cloruro di acido cianidrico, fumi e gas di saldatura e prodotti di termodegradazione di resine epossidiche.

## Prognosi della RADS

L'evoluzione dell'asma professionale allergica è stata presa in considerazione in diversi studi, in alcuni con un tempo di osservazione superiore a 10 anni. Al contrario, l'evoluzione a lungo termine dei pazienti con RADS è stata studiata solo raramente. In una ricerca canadese del 1994 i pazienti sono stati seguiti in media fino a 2,5 anni dopo un incidente con inalazione; il 75% dei pazienti mostrava in quel momento un'accentuata iperreattività bronchiale. Uno studio osservazionale di oltre 10 anni è stato pubblicato nel 2009 da un

gruppo di lavoro canadese. Sono stati seguiti 35 pazienti in media per 13,5 anni dopo un incidente con inalazione; allora i 35 pazienti hanno presentato una RADS. Tutti i pazienti, anche dopo 10 anni, mostravano un'iperreattività bronchiale, lamentavano sintomi respiratori e non presentavano un miglioramento significativo dei parametri di funzionalità respiratoria (volumi nel primo secondo e indice di Tiffenau). Per quanto riguarda i controlli a lungo termine, il test alla metacolina solo in 6 pazienti su 23 non hanno evidenziato un'iperreattività bronchiale; nei 12 pazienti con alterazioni ventilatorie ostruttive solo la metà mostrava una riduzione significativa dell'ostruzione dopo inalazione di un broncodilatatore. I pazienti con RADS ai controlli a lungo termine presentavano anche un aumento dei livelli dei mediatori di infiammazione e di rimodellamento. Gli studi con osservazioni evolutive più brevi hanno mostrato che una riduzione della reattività bronchiale aspecifica può manifestarsi fino a 3 anni dopo un incidente con inalazione con RADS.

### **Interessamento delle alte vie aeree**

Nella descrizione dei casi clinici dei pazienti affetti da RADS i pazienti stessi si lamentano a volte non solo di sintomi a livello delle basse vie aeree, ma anche di sensazioni di bruciore delle mucose nasali e faringee. Per questi sintomi viene utilizzato il termine di *Reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome* (RUDS). Le ricerche su lavoratori esposti a sostanze professionali irritanti per le vie aeree hanno mostrato che il quadro clinico di una rinite cronica tossica si associa significativamente alle esposizioni acute, per esempio al cloro, e che i pazienti con problemi delle alte vie aeree mostrano spesso sintomi a livello delle basse vie aeree e iperreattività bronchiale.

### **Aspetti di medicina e igiene del lavoro**

Quando si sospetta una RADS in base a una singola esposizione intensa a sostanze irritanti per le vie aeree o a ripetute esposizioni di questo tipo, è indicata una valutazione del luogo di lavoro da parte di un medico specialista in medicina del lavoro e di un igienista del lavoro. In questo caso sono da valutare i seguenti aspetti:

- Condizioni del luogo di lavoro: grandezza e altezza degli ambienti, ventilazione naturale, ventilazione tecnica, processi produttivi.
- Materiali di lavoro, prodotti intermedi e finali del processo di lavoro durante la normale attività. Va prestata particolare attenzione alle sostanze di lavoro con effetto irritante sulle vie aeree relativamente all'entità e alla durata dell'esposizione e ai picchi di esposizione per tempi brevi.
- Possibili esposizioni a sostanze irritanti per le vie aeree in esercizio particolare, cioè nell'ambito di lavori di manutenzione e mantenimento, lavori di pulizia e in caso di eventuali guasti e incidenti. In particolare va anche verificato se in caso di riscaldamento di sostanze possono svilupparsi prodotti della termodegradazione con effetto irritante sulle vie aeree.
- Nel singolo caso deve essere chiarito come si sia giunti all'esposizione a sostanze irritanti per le vie aeree. Possibili cause di effetti intensi di breve durata sono guasti alla ventilazione tecnica, riduzioni dell'effetto di aspiratori o cappe da laboratorio, perdite

con fuoriuscita di prodotti iniziali, intermedi o finali, riscaldamento inusuale delle sostanze con formazione di prodotti della termodegradazione, reazioni chimiche inattese, per esempio durante lavori di pulizia o manutenzione o incendi con fuoriuscita di prodotti della termodegradazione.

- Vanno verificate le misure tecniche, organizzative e le misure di protezione personali. Fra l'altro è importante il fatto che vengano messe a disposizione maschere di protezione delle vie aeree corrette, che siano presenti istruzioni su come indossare queste maschere di protezione e che queste istruzioni vengano seguite dai lavoratori.

Se si sospetta una *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* da causa professionale questa deve essere notificata al competente assicuratore LAINF, in modo che possa essere stabilita l'esistenza di un infortunio o (in caso di esposizione non improvvisa o di breve durata) una malattia professionale a norma della Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF). In caso di alterazione ventilatoria ostruttiva persistente o iperreattività bronchiale va inoltre chiarita la questione sulla idoneità o meno a norma dell'Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali (OPI).

## **Letteratura di approfondimento**

- Alberts W.M., Do Pico G.A.: Reactive Airways Dysfunction Syndrome. *Chest* 1996; 109: 1618-1626
- Ameille J., Pauli G., Calastreng-Crinquand A. et al.: Reported incidence of Occupational Asthma in France, 1996-99: the ONAP Programme. *Occup Environ Med* 2003; 60: 136-141
- Banauch G.I., Alleyne D., Sanchez R. et al.: Persistent Hyperreactivity and Reactive Airway Dysfunction in Firefighters at the World Trade Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 54-62
- Blanc P.D., Galbo M., Hiatt P., Olson K.R.: Morbidity following acute irritant inhalation in a population-based study. *JAMA* 1991; 266: 664-669
- Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L.: Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS); Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384
- Chan-Yeung M., Brooks S.M., Alberts W.M. et al.: Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-1117
- Cullinan P.: Irritant-induced Asthma from Work. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 857-859
- Izbicki G. et al: World Trade Center «Sarcoid-Like» Granulomatous Pulmonary Disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* 2007; 131: 1414-1423
- Lemièrè C., Malo J.L., Gautrin D.: Nonsensitizing Causes of Occupational Asthma. *Med Clin North Am* 1996; 80: 749-774
- Leroyer C., Malo J.L., Girard D., Dufour J.G., Gautrin D.: Chronic rhinitis in workers at risk of Reactive Airways Dysfunction Syndrome due to exposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999; 56: 334-338

- Malo J.L. et al: Long-Term Outcomes of Acute Irritant-induced Asthma.  
Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 923-928
- Malo J.L. et al: Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms.  
Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1142-1145
- Martin J.G., Campbell H.R., Iijima H. et al.: Chlorine-induced Injury to the Airways in Mice.  
Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 568-574
- Meggs W.: RADS and RUDS – the toxic induction of asthma and rhinitis.  
J Clin Toxicol 1994; 32: 487-501
- Piirilä P., Espo T., Pfäffli P. et al.: Prolonged respiratory symptoms caused by thermal degradation products of freons.  
Scand J Work Environ Health 2003; 29:71-77
- Rosenberg N.: Syndrome de Brooks – Asthma induits par les irritants.  
INRS-Documents pour le médecin de travail 2000; 82: 153-158
- Sallie B., Mc Donald C.: Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990 – 1993.  
Ann Occup Hyg 1996; 40: 211-221
- Vandenplas O., Malo J.L.: Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach.  
Eur Respir J 2003; 21: 706-712
- Vandenplas O., Toren K., Blanc P.D.: Health and socioeconomic impact of work-related asthma.  
Eur Respir J 2003; 22: 689-697
- Youakim S.: Work – related asthma.  
Am Fam Phys 2001; 64: 1839-1848