

EFFETTI SULLA SALUTE DEI SENSIBILIZZANTI CUTANEI UTILIZZATI NEL SETTORE TESSILE

Tiziana Catone, Ludovica Malaguti Aliberti, Maria Teresa Russo
*Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Prodotti Cosmetici e Protezione del Consumatore,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

A partire dalla fine del secolo scorso le conoscenze degli effetti sulla salute di sostanze per lo più sensibilizzanti, usate nel settore del tessile e delle calzature che a contatto con la pelle possono causare dermatiti da contatto e dermatiti da contatto su base allergica, sono notevolmente migliorate. Tali sostanze esercitano la propria azione attivando meccanismi che possono essere ricondotti alle proprietà intrinseche delle sostanze utilizzate nella filiera tessile.

L'allegato I del Regolamento (CE) 1272/2008 relativo a classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele (Regolamento CLP, *Classification, Labelling and Packaging*,) (1) che stabilisce i criteri di classificazione, etichettatura e imballaggio di sostanze e miscele pericolose, al punto 3.4.1.2 definisce: "Per sostanza sensibilizzante per la pelle s'intende una sostanza che a contatto con la pelle, provoca una reazione allergica".

Per produrre la reazione allergica di sensibilizzazione della pelle è necessario un primo contatto, "l'induzione", durante il quale il sistema immunitario riconosce la sostanza come estranea all'organismo e potenzialmente pericolosa attivando una risposta immunitaria specifica. I sintomi clinici possono poi apparire se l'esposizione successiva è sufficiente a scatenare una reazione cutanea visibile (fase di "elicitazione" o scatenamento).

Come conseguenza di questo meccanismo, i test predittivi seguono solitamente uno schema in cui vi è una fase di induzione della reazione seguita da una fase di elicitazione standardizzata, cui si ricorre in generale a un test epicutaneo, il *patch test*, che consiste nell'applicare la sostanza potenzialmente sensibilizzante su una piccola parte di cute al fine di produrre un eczema in una zona limitata del corpo. Tuttavia, la diagnosi di dermatite da contatto causata da prodotti tessili è probabilmente sottostimata a causa del numero limitato di *patch test* standard disponibili per le sostanze note presenti nei tessuti e per l'impossibilità di individuare tutte le sostanze chimiche utilizzate per tingere o rifinire i capi in quanto non sempre vengono dichiarati sull'etichetta (2).

Il Ministero dello Sviluppo Economico con la pubblicazione, il 4 gennaio 2018, del decreto legislativo n. 190 del 15 novembre 2017 (3), ha introdotto sanzioni per le violazioni alle disposizioni della Direttiva 94/11/CE (4), concernente l'etichettatura dei materiali usati nei principali componenti delle calzature destinate alla vendita al consumatore e al Regolamento (UE) n. 1007/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 settembre 2011 (5), relativo alle denominazioni delle fibre tessili e all'etichettatura e al contrassegno della composizione fibrosa dei prodotti tessili per garantire al consumatore un'informazione corretta e consapevole sulla composizione del prodotto.

Criteri di classificazione per sostanze e miscele per la sensibilizzazione cutanea in ottemperanza al Regolamento (CE) 1272/2008

Criteri di classificazione delle sostanze

Le sostanze sensibilizzanti della pelle sono generalmente classificate nella categoria 1 se i dati non sono sufficienti per classificarle in una sottocategoria. Quando invece si dispone di informazioni adeguate, è possibile classificare la sostanza nella sottocategoria 1A - sensibilizzanti forti - o nella sottocategoria 1B relativa ad altri sensibilizzanti (Tabella 1).

Tabella 1. Categorie e sottocategorie di pericolo per i sensibilizzanti della pelle

Categoria	Criteri
Categoria 1	Le sostanze sono classificate come sensibilizzanti della pelle (categoria 1) se i dati non sono sufficienti per classificarle in una sottocategoria in base ai seguenti criteri: a) esiste evidenza nell'uomo che la sostanza può indurre una sensibilizzazione per contatto con la pelle in un numero elevato di persone; b) esperimenti appropriati condotti su animali hanno dato risultati positivi.
Sottocategoria 1A	Per sostanze che evidenziano un'elevata frequenza di casi di sensibilizzazione nell'uomo e/o una potenza elevata negli animali si può presumere che abbiano il potenziale di causare una sensibilizzazione significativa nell'uomo. Può essere presa in considerazione anche la gravità della reazione.
Sottocategoria 1B	Per sostanze che evidenziano una frequenza da bassa a moderata di casi di sensibilizzazione nell'uomo e/o una potenza da bassa a moderata negli animali si può presumere che abbiano il potenziale di causare sensibilizzazione nell'uomo. Può essere presa in considerazione anche la gravità della reazione.

Criteri di classificazione delle miscele

Per la classificazione delle miscele è necessario distinguere due casi a seconda che siano disponibili dati sulla miscela tal quale o che si disponga invece di informazioni sui componenti della miscela. Quando esistono dati attendibili e di buona qualità sulla miscela, provenienti da esperienze sull'uomo o da studi appropriati su animali, secondo gli stessi criteri applicabili alle sostanze, la miscela può essere classificata in base alla forza probante di tali dati e viene classificata come sensibilizzante della pelle se contiene almeno un componente classificato come sensibilizzante cutaneo in concentrazione pari o superiori al limite di concentrazione generico appropriato indicato nella tabella 3.4.5 del Regolamento CLP (1) e riportato nella Tabella 2.

Anche quando siano presenti in una miscela in quantità inferiori alle concentrazioni indicate nella Tabella 2, alcune sostanze, classificate come sensibilizzanti, possono provocare una reazione in persone già sensibilizzate alla sostanza o alla miscela. In questo caso vengono utilizzati i limiti di concentrazione necessari per l'elicitazione con l'obiettivo di applicare disposizioni particolari per l'etichettatura per proteggere persone già sensibilizzate (punto 3.4.3.3.2. del Regolamento CLP (1) (Tabella 3).

Tabella 2. Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come sensibilizzanti della pelle che determinano la classificazione di una miscela secondo il Regolamento CLP

Componente della miscela classificato come	Limiti di concentrazione generici
Sensibilizzante della pelle - Categoria 1	≥ 1,0%
Sensibilizzante della pelle - Sottocategoria 1A	≥ 0,1%
Sensibilizzante della pelle - Sottocategoria 1B	≥ 1,0%

Tabella 3. Limiti di concentrazione dei componenti di una miscela per l'elicitazione che determinano l'applicazione di disposizioni particolari per l'etichettatura secondo il Regolamento CLP

Componente della miscela classificato come	Limiti di concentrazione per l'elicitazione
Sensibilizzante della pelle - Categoria 1	≥ 0,1%
Sensibilizzante della pelle - Sottocategoria 1A	≥ 0,01%
Sensibilizzante della pelle - Sottocategoria 1B	≥ 0,1%

Quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale si applicano i cosiddetti principi ponte secondo i quali, quando la miscela stessa non è stata sottoposta a saggi per determinarne le proprietà pericolose ma esistono dati sufficienti su miscele analoghe e, le singole sostanze che la compongono siano già state sottoposte a saggi che ne consentano di caratterizzare adeguatamente i pericoli, tali dati sono utilizzati per la classificazione (allegato I, punto 1.1.3 del Regolamento CLP) (1).

Sostanze sensibilizzanti utilizzate nel settore tessile

Su richiesta della Commissione Europea DG Enterprise (*Directorate-General for Enterprise*) (in base all'articolo 25 del Regolamento EU 1007/2011) (5), l'Associazione Tessile e Salute ha condotto, nel 2012, un'indagine su tutto il territorio nazionale finalizzata ad analizzare prodotti tessili prelevati dal mercato, con lo scopo di fornire un contributo al rapporto finale della Commissione europea *FINAL REPORT Study on the link between allergic reactions and chemicals in textile products* del 2013 (6).

Lo studio, pur non avendo rilevanza legale nel contesto del quadro normativo italiano, contiene una raccolta di dati sulle sostanze utilizzate nell'intero processo manifatturiero tessile e sulle sostanze nei tessuti che causano dermatite da contatto. I dati epidemiologici sulla prevalenza delle dermatiti da contatto prodotte dai tessuti in Italia sono stati ottenuti da uno studio condotto per il quinquennio 1994-1998 dal Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali. L'abbigliamento rappresentava la quarta causa più importante di dermatite da contatto non professionale (8,5%) dopo cosmetici, accessori metallici e prodotti farmaceutici. Gli allergeni che causano più frequentemente la dermatite da tessuti sono i coloranti, in particolare i coloranti dispersi. Altre sostanze individuate sono le resine utilizzate nella finitura e le resine adesive, in particolare quando sono in grado di rilasciare formaldeide. La prevalenza e la sensibilizzazione alla formaldeide, tuttavia, sembrano diminuire progressivamente (6).

Un punto da non trascurare è l'impatto di allergeni "emergenti", utilizzati principalmente da produttori non europei, in particolare asiatici, recentemente ritenuti responsabili di numerosi casi

di dermatite da contatto. Tra questi vi è il dimetilfumarato, un biocida vietato in Europa dal 1998 ma ancora utilizzato nei paesi asiatici e inserito nel 2012 nell'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*) (7) proprio a causa della sua presenza negli articoli (mobili, abbigliamento e scarpe) importati dal mercato extraeuropeo.

Nel documento dell'Associazione Tessile e Salute sono stati inclusi anche i risultati di un altro studio epidemiologico condotto in collaborazione con la Società Italiana Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA). Lo studio ha rilevato che i tessuti erano causa di dermatiti nel 69,1% dei pazienti, gli accessori di abbigliamento metallico nel 16,5% e le scarpe nel 14,4%. In particolare, per quanto riguarda i tessuti, il contatto era di tipo non professionale nell'88,8% dei casi (6).

Estrapolando i dati delle dermatiti causate solo dai tessuti, è stato riscontrato che queste erano più frequenti nelle pazienti di sesso femminile (67,5%) e dalla 3^a alla 7^a decade di vita (età media: 43,5 anni). Lo studio epidemiologico ha confermato che, per quanto riguarda i casi di dermatite da contatto non professionale causata da tessuti, i coloranti rappresentavano la causa più comune (44,3%). In accordo con i dati della letteratura, le reazioni positive erano state causate nella maggior parte dei casi da coloranti (78,9% del numero totale di casi di dermatite allergica da contatto), in particolare dal *Disperse blue* 124 nel 54,3% e dal *Disperse blue* 106 nel 28,5% dei casi (6).

Nel settore del tessile non si può parlare di esposizione a miscele poiché le sostanze utilizzate nella filiera tessile sono presenti in modo strettamente connesso al tessuto e non sono libere al contatto con la pelle. Inoltre, sostanze chimiche pure sono utilizzate in modo limitato (ad esempio: prodotti chimici di base come acido acetico e soda caustica) in quanto, nelle diverse operazioni di trattamento dei tessuti, vengono utilizzate per lo più miscele di sostanze diverse a seconda della loro funzione (es. coloranti, ugualizzanti).

Le reazioni allergiche provocate dal contatto con gli articoli tessili possono comparire come reazioni immediate ma più spesso compaiono come reazioni tardive e persistenti. Inoltre, reazioni allergiche anche immediate, possono essere causate dagli accessori dei materiali tessili quali bottoni o fibbie contenenti nichel e possono dipendere anche dallo stato fisico e chimico della sostanza quando presente nel prodotto tessile o sulla sua superficie.

La permanenza delle sostanze impiegate durante le diverse fasi di produzione dei tessuti dipende dalla modalità di applicazione, dalle loro proprietà chimico-fisiche e anche dal grado di eliminazione delle sostanze durante le operazioni di lavaggio.

Le sostanze volatili vengono eliminate durante i trattamenti ad alte temperature (finissaggio a caldo), alcuni ausiliari o reagenti di processo vengono rimossi durante il processo di lavorazione stesso e le sostanze altamente solubili in acqua vengono rimosse durante il lavaggio sia industriale che casalingo.

Sostanze non eliminabili sono, invece, quelle che devono rimanere come parte integrante del finissaggio di uso o concorrono all'aspetto del materiale tessile: tra queste vi sono coloranti, candeggianti ottici, agenti di finissaggio *easy-care* (in genere prodotti a base di urea e formaldeide o melammina e formaldeide), gli idrorepellenti, gli antisporco e i ritardanti di fiamma.

È importante precisare che la quantità assoluta o relativa di una sostanza chimica contenuta in un manufatto tessile da sola non è sufficiente a caratterizzare il rischio di tossicità o allergia poiché entrano in gioco altri fattori quali, ad esempio, la facilità di cessione e la predisposizione della singola persona (susceptibilità individuale).

Meccanismo patogenetico della sensibilizzazione

L'allergia si manifesta in soggetti cosiddetti atopici, cioè geneticamente predisposti alla produzione di Immunoglobuline della classe E (IgE), in risposta a stimoli esterni quali ad esempio gli allergeni. Nella maggioranza degli individui gli allergeni non inducono alcuna risposta da parte del sistema immunitario. Gli anticorpi IgE che i soggetti atopici producono in eccesso come conseguenza al contatto con un allergene, svolgono un ruolo primario nella attivazione delle cellule (mastociti nei tessuti e basofili nel sangue) responsabili delle manifestazioni allergiche.

La prima fase è caratterizzata dall'incontro con l'allergene e dalla sintesi, a livello linfonodale, delle IgE specifiche per quel determinato allergene. I soggetti atopici possiedono una particolare conformazione, determinata geneticamente, degli antigeni del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) di classe II presenti sulla superficie delle APC (Cellule Presentanti l'Antigene); queste molecole, a differenza di quelle presenti sulle APC della popolazione normale, nei soggetti allergici possiedono una elevata affinità per i più comuni peptidi allergenici; la presentazione di questi peptidi ai recettori dei linfociti T favorisce una iperproduzione di IgE attraverso la stimolazione dei linfociti T *helper* (Th) per produrre un profilo citochinico (IL-4, IL-5, IL-13) che induce nei linfociti B uno *switching* (spostamento) verso la sintesi di IgE. Le immunoglobuline sono prodotte unicamente dai linfociti B. Il primo effetto immediato può portare a una manifestazione allergica poiché il legame dell'allergene alle IgE fissate al recettore Fc γ RI dei mastociti (cellule presenti nel tessuto dermico) provoca la loro degranulazione con conseguente rilascio di mediatori prevalentemente vasoattivi, responsabili dell'aumento della permeabilità vasale, dell'edema, della contrazione della muscolatura liscia, e dei mediatori flogistici e chemiotattici delle altre cellule infiammatorie, che vengono richiamate nella sede di flogosi e conseguentemente attivate. La manifestazione clinica può andare dal *rush* cutaneo fino a un interessamento sistemico che può arrivare fino allo *shock* anafilattico nei casi particolarmente gravi. Questo quadro clinico anche se molto raro, è dovuto all'aumento della permeabilità capillare e all'attrazione e modulazione di altre cellule infiammatorie (monociti, neutrofilo, linfociti, piastrine, eosinofili, ecc.). Si tratta quindi di meccanismi patogenetici dovuti sia alle reazioni IgE-mediate sia a quelle cellulo-mediate.

Durante la fase tardiva, le cellule attivate nella prima fase vengono coinvolte nel mantenimento e cronicizzazione della flogosi allergica avviando così la *late-phase reaction* della reazione allergica, mediante i propri mediatori infiammatori. Segue poi l'intervento attivo delle cellule flogistiche chemo-attratte che assumono la gestione di successive *poussées* flogistiche. Nelle reazioni cellulo-mediate, dette anche reazioni di ipersensibilità ritardata, la cellula effettrice finale è un fagocita mononucleato (macrofago). Durante la fase di riconoscimento, l'allergene è presentato dalle cellule presentanti l'antigene ai linfociti Th1, che nella fase di attivazione producono citochine IL-2 e IFN- γ , che avviano la fase effettrice stimolando la risposta infiammatoria e la risoluzione da parte dei macrofagi che operano l'eliminazione dell'antigene stesso. Questo processo può essere accompagnato da danno tissutale. La fase di persistenza della flogosi si verifica come conseguenza di successive e ripetute stimolazioni dell'allergene.

È molto frequente, inoltre, che un soggetto allergico a una o poche sostanze diventi sensibile, nel giro di qualche anno, a un numero crescente di allergeni. Sebbene non necessariamente tutte le sensibilizzazioni si associno a una sintomatologia clinicamente evidenziabile, si stima che tra il 50% e l'80% dei pazienti europei e americani siano poli-sensibilizzati (8). Per queste ragioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2001 ha avviato il Progetto ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) con l'obiettivo di stabilire, a livello mondiale, linee guida finalizzate a un approccio diagnostico e terapeutico alle malattie su base allergica (linee-guida ARIA 2019) (9).

Dermatite Allergica da Contatto (DAC)

La DAC è una delle affezioni dermatologiche più comuni riscontrate sia in ambito professionale che extraprofessionale. Questa patologia può essere di natura irritante (Dermatite da Contatto irritante, DC) o natura allergica, la DAC. La prima può essere causata da agenti irritanti (per lo più saponi e detersivi) e interessa tipicamente le mani; la seconda è caratterizzata da un processo infiammatorio dovuto a un fenomeno di sensibilizzazione di tipo ritardato scatenato da contatti ripetuti con sostanze allergizzanti.

La dermatite allergica da contatto si manifesta con una fase acuta durante la quale compaiono, sul soggetto, prurito, edema (gonfiore cutaneo localizzato), eritema (arrossamento) con conseguente comparsa di piccole vescicole pruriginose la cui rottura, spontanea o provocata, produce lesioni crostose. Inizialmente le manifestazioni descritte sono limitate alla sede di contatto con le sostanze allergizzanti (apteni); nel caso in cui non vi sia un allontanamento dell'agente allergizzante, si può osservare la diffusione delle lesioni sia in zone vicine a quella di primo contatto ma anche in aree distanti e, nei casi più gravi, le manifestazioni cutanee possono estendersi a gran parte della superficie corporea. L'infiammazione, se sostenuta dal protrarsi del contatto con l'aptene, comporta la cronicizzazione della dermatite con comparsa di una tipica desquamazione cutanea e di fissurazioni dolorose. La dermatite da contatto causata dall'abbigliamento è più frequente nelle donne rispetto agli uomini (67,8% contro 32,2%) in particolare nella quarta decade della vita negli uomini e nella quinta decade nelle donne, e in pazienti con una storia positiva passata o presente di dermatite atopica (2). Le donne potrebbero essere maggiormente soggette a sviluppare dermatite da contatto poiché, più degli uomini, utilizzano abbigliamento sintetico, aderente e di colore scuro (10).

Conclusioni

L'industria tessile utilizza un grande numero di sostanze, per la maggior parte presenti in miscele, durante le diverse fasi della lavorazione dei tessuti a partire dalla filatura per finire con le operazioni di finissaggio (insieme di trattamenti cui è sottoposto il tessuto per migliorarne la tingibilità, la stampabilità, l'idrofilia e l'aspetto finale). Alcune di queste sostanze e miscele si classificano come sensibilizzanti cutanei o come irritanti per la pelle sulla base dei criteri del Regolamento CLP (1) e possono produrre dermatiti allergiche da contatto (DAC) o dermatiti da contatto irritanti (DC). Le sostanze sensibilizzanti per la pelle, nei prodotti tessili, sono per lo più presenti nelle miscele utilizzate durante le diverse fasi di lavorazione dei tessuti: il Regolamento CLP, per proteggere la popolazione più sensibile prevede, quando la sostanza sensibilizzante sia presente in una miscela, limiti di concentrazione più stringenti (limiti necessari all'elicitazione) con l'obiettivo di applicare disposizioni particolari per l'etichettatura della miscela per proteggere le persone già sensibilizzate. Nel 2011, il Parlamento Europeo ha emanato il Regolamento (UE) n. 1007/2011 (5) relativo alle denominazioni delle fibre tessili e all'etichettatura dei prodotti tessili, proprio per garantire al consumatore un'informazione corretta e consapevole sulla composizione del prodotto anche in virtù del fatto che il settore tessile europeo è colpito dal fenomeno della contraffazione, che pone dei problemi in termini di protezione e informazione dei consumatori.

Bibliografia

1. Europa. Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento (CE) N. 1272/2008 del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al Regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 83 del 31 dicembre 2008.
2. Lisi P, Stingeni L, Cristaudo A, Foti C, Pigatto M, Gola M, Schena D, Corazza M, Bianchi L. Clinical and epidemiological features of textile contact dermatitis: an Italian multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014;70:344-50.
3. Italia. Decreto legislativo 15 novembre 2017, n. 190. Disciplina sanzionatoria per la violazione delle disposizioni di cui alla Direttiva 94/11/CE, concernente l'etichettatura dei materiali usati nei principali componenti delle calzature destinate alla vendita al consumatore e al Regolamento (UE) n. 1007/2011 del Parlamento europeo e del consiglio, del 27 settembre 2011, relativo alle denominazioni delle fibre tessili e all'etichettatura e al contrassegno della composizione fibrosa dei prodotti tessili. *Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale* n. 296 del 20 dicembre 2017.
4. Europa. Direttiva 94/11/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 marzo 1994, sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri concernenti l'etichettatura dei materiali usati nelle principali componenti delle calzature destinate alla vendita al consumatore. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L 100/37 del 19 aprile 1994.
5. Europa. Regolamento (UE) n. 1007/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 settembre 2011, relativo alle denominazioni delle fibre tessili e all'etichettatura e al contrassegno della composizione fibrosa dei prodotti tessili e che abroga la Direttiva 73/44/CEE del Consiglio e le direttive del Parlamento europeo e del Consiglio 96/73/CE e 2008/121/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 272/1, 18 ottobre 2011.
6. European Commission, DG Enterprise and Industry. *GROW/H3. Final report. Study on the link between allergic reactions and chemicals in textile products. January 2013*. Disponibile all'indirizzo: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10481?locale=it>
7. Europa. Regolamento (CE) n.1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la Direttiva 1999/45/CE e che abroga il Regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il Regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la Direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L 396 del 30 dicembre 2006.
8. Progetto mondiale ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). *Linee-guida italiane; 2018*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.progetto-aria.it/materiale/2018/slide-kit-aria-2018.pdf>; ultima consultazione 22/06/2020.
9. Progetto mondiale ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). *Linee-guida italiane; 2019*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.progetto-aria.it/materiale/2019/slide-kit-aria-2019.ppt>; ultima consultazione 22/06/2020.
10. Lazarov A. Textile dermatitis in patients with contact sensitization in Israel: a 4-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:531-37.