



# Rapporti

## ISTISAN

11/3



Sorveglianza e prevenzione  
delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia



ISSN 1123-3117

A cura di P. Stefanelli  
e L. Settmi

[www.iss.it](http://www.iss.it)

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Sorveglianza e prevenzione  
delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia**

A cura di  
Patrizia Stefanelli (a) e Laura Settimi (b)

*(a) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria  
(b) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**11/3**

Istituto Superiore di Sanità

**Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia.**

A cura di Patrizia Stefanelli e Laura Settimi

2011, 30 p. Rapporti ISTISAN 11/3

Con questo contributo si rende disponibile una presentazione delle attività svolte in Italia a seguito della Decisione della Commissione europea 2009/251/CE che impone agli Stati Membri di garantire che non siano presenti sul mercato prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato. Il rapporto si articola nelle seguenti componenti: una presentazione del quadro giuridico di riferimento per le azioni intraprese a livello nazionale e una revisione delle evidenze disponibili in letteratura su casi di dermatite associati a contatto con merce contaminata; la descrizione delle metodiche analitiche messe a punto presso l'Istituto Superiore di Sanità per la determinazione del dimetilfumarato in varie matrici; i risultati dell'indagine condotta su circa 150 campioni di essiccanti rilevati nell'ambito dell'attività di controllo coordinata dal Ministero della Salute; una revisione di circa 5000 consulenze richieste al Centro Antiveleni di Milano in riferimento a esposizioni a essiccanti nel periodo 2005-2009 e la descrizione di 15 casi di sospetta esposizione a dimetilfumarato individuati tramite questa disamina; una descrizione sintetica delle segnalazioni riguardanti merce contaminata con dimetilfumarato trasmesse dai diversi Stati Membri al sistema comunitario di informazione rapida (RAPid EXchange about safety of products, RAPEX) nel periodo 2008-2010.

*Parole chiave:* Dimetilfumarato, Sorveglianza, Vigilanza

Istituto Superiore di Sanità

**Surveillance and prevention of exposure to dimethylfumarate in Italy.**

Edited by Patrizia Stefanelli and Laura Settimi

2011, 30 p. Rapporti ISTISAN 11/3 (in Italian)

The present contribution is aimed at describing the activities carried out in Italy in order to comply with Commission Decision 2009/251/EC requiring Member States to ensure that products containing the biocide dimethylfumarate are not placed or made available on the market. This report includes the following contributions: a presentation of the European legislation concerning consumers protection and a review of the papers describing cases of contact associated with contaminated products; a description of the analytical methods set by the National Institute of Health in order to analyse the content of dimethylfumarate in different matrix; the results of the analyses performed on about 150 samples of desiccants collected during vigilance activities promoted and coordinated by the Italian Ministry of Health; a revision of about 5,000 cases exposed to desiccants handled by the Poison Control Centre of Milan in 2005-2009 and description of 15 cases of suspected exposure to dimethylfumarate identified through that revision; a descriptive analysis of the information about products contaminated with dimethylfumarate detected by Member States and notified to the rapid alert system for non-food consumer products (RAPid EXchange about safety of products, RAPEX).

*Key words:* Dimethylfumarate, Surveillance, Vigilance

Per informazioni su questo documento scrivere a: [patrizia.stefanelli@iss.it](mailto:patrizia.stefanelli@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Per informazioni editoriali scrivere a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it)

Citare questo documento come segue:

Stefanelli P, Settimi L (Ed.). *Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/3).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Dimetilfumarato e sicurezza dei prodotti destinati al consumatore finale: quadro giuridico</b> <i>Maria Simonetta Diamante</i> .....	2
<b>Metodologie analitiche per la determinazione del dimetilfumarato</b> <i>Patrizia Stefanelli, Silvana Girolimetti, Roberto Dommarco</i> .....	6
<b>Dimetilfumarato in prodotti essiccanti: risultati dell'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2009</b> <i>Patrizia Stefanelli, Silvana Girolimetti, Angela Santilio, Roberto Dommarco</i> .....	11
<b>Revisione della casistica esposta a essiccanti e antimuffa presa in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2005-2009</b> <i>Franca Davanzo, Laura Settimi, Pietro Maiozzi</i> .....	18
<b>Prodotti contaminati con dimetilfumarato notificati al sistema comunitario di informazione rapida (RAPEX) nel 2008-2010</b> <i>Laura Settimi, Elisabetta Urbani, Luciana Cossa, Pietro Maiozzi</i> .....	24



## INTRODUZIONE

Il dimetilfumarato (DMF) è un estere dell'acido fumarico caratterizzato da elevata igroscopicità e potere fungicida.

È una sostanza deumidificante che ha trovato applicazione in passato come biocida antimuffa, in alternativa del classico silica gel, per evitare il deterioramento dei prodotti in pelle durante il loro trasporto e immagazzinamento in condizioni climatiche di elevata umidità.

L'impiego del DMF in Europa non è autorizzato. A partire dall'anno 2008, il DMF è stato ritenuto la causa di numerosi gravi casi di dermatite allergica associati a contatto con la tappezzeria di divani e poltrone e con scarpe di importazione da Paesi monsonici.

A seguito di queste osservazioni, la Commissione dell'Unione Europea ha emanato nel marzo del 2009 una decisione, la 251 con la quale si impone a tutti gli stati membri di garantire che non vengano immessi e messi a disposizione prodotti contenenti DMF.

La Decisione 251 ha fissato un limite massimo di presenza del DMF pari a 0,1 mg/kg di prodotto parte di esso ed ha stabilito che il metodo di analisi dovrebbe essere in grado di quantificare in modo affidabile questo valore di conseguenza il limite di quantificazione dovrebbe essere pari o inferiore a 0,1 mg/kg.

Il Decreto Ministeriale di recepimento della suddetta decisione, emanato dal Ministero dello Sviluppo Economico d'intesa con il Ministero della Salute, rispetto al metodo di analisi ha assunto una posizione di cautela se si considera quanto segue: "Il limite di quantificazione deve essere adeguatamente inferiore a 0,1 mg/kg a garanzia dell'affidabilità del risultato".

In Italia, a seguito di questa richiesta, l'autorità competente ha avviato una capillare attività di vigilanza e controllo sulle merci all'importazione e su tutto il territorio nazionale.

In ambito nazionale, l'autorità competente ha disposto la verifica, ai sensi del DL.vo 65/2003 relativo alla classificazione, imballaggio ed etichettatura dei preparati pericolosi, presso i singoli importatori e distributori, la presenza dei dati di composizione relativi alle bustine di materiale essiccante ed ha disposto che in assenza di questi dati tutti gli articoli, con annesse bustine, fossero sottoposti a ritiro dal mercato e a sequestro cautelativo, con conseguente valutazione analitica per la determinazione del DMF nelle bustine di gel di silice presso il Reparto Antiparassitari dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il sistema comunitario di scambio rapido di informazione su prodotti che pongono un serio rischio per la salute e la sicurezza dei consumatori denominato RAPEX (*RAPid EXchange about safety of products*) ha ricevuto 172 notifiche riguardanti prodotti contaminati con DMF nel periodo 1 gennaio 2008 – 31 giugno 2010.

Nel 2009, il Centro Antiveneni (CAV) di Milano è stato consultato per un caso di dermatite da contatto causato da calzature contaminate con DMF. Questa osservazione ha posto l'attenzione sulla casistica esaminata dai CAV come possibile fonte informativa per l'identificazione di eventuali esposizioni accidentali a DMF. Inoltre, è stata considerata l'opportunità di procedere alla sistematica caratterizzazione delle esposizioni ad agenti essiccanti per l'identificazione di eventuali esposizioni a DMF. In considerazione di questi aspetti, il CAV di Milano ha avviato un piano di lavoro per la revisione ed analisi della casistica rilevata nel periodo 2005-2009.

## **DIMETILFUMARATO E SICUREZZA DEI PRODOTTI DESTINATI AL CONSUMATORE FINALE: QUADRO GIURIDICO**

Maria Simonetta Diamante

*Dipartimento per l'Impresa e l'Internazionalizzazione, Direzione generale per il mercato, la concorrenza, il consumatore, la vigilanza e la normativa tecnica, Ministero dello Sviluppo Economico, Roma*

La Direttiva comunitaria 2001/95/EC del Parlamento europeo e del Consiglio del 3 dicembre 2001 relativa alla sicurezza dei prodotti (1) impone l'obbligo di immettere sul mercato soltanto prodotti sicuri. Un prodotto si considera sicuro se, in condizioni di uso normali o ragionevolmente prevedibili, non comporta alcun rischio, oppure presenta un rischio minimo compatibile con l'impiego dello stesso e comunque accettabile in tutte quelle condizioni per le quali è assicurata l'osservanza di un elevato livello di tutela della salute e della sicurezza delle persone.

La medesima direttiva prevede, all'articolo 13, la possibilità che la Commissione europea possa intervenire sul mercato comunitario mediante un specifico atto giuridico detto "Decisione Comunitaria" diretto agli Stati membri, che sono tenuti a recepirlo nel proprio ordinamento nazionale. Lo scopo della decisione è far sì che vengano adottate a livello nazionale misure volte a limitare o subordinare a condizioni specifiche l'immissione o la messa a disposizione sul mercato di prodotti pericolosi.

In realtà la possibilità che venga adottata una "Decisione comunitaria" è subordinata non solo alla presenza sul mercato di un prodotto che rappresenta un rischio grave per il consumatore, ma anche alla coesistenza di alcune condizioni particolari che ne assicurano la legittimità giuridica.

Indagini condotte già dal 2007 su alcune tipologie di mobilio e su calzature presenti nei mercati di Francia, Polonia, Finlandia, Svezia e Regno Unito hanno dimostrato che tali prodotti erano la causa di gravi danni alla salute dei consumatori. L'esecuzione di specifici test clinici aveva evidenziato come la causa di tali danni era riconducibile al dimetilfumarato, sostanza usata per il suo potere biocida per evitare il deterioramento dei prodotti durante l'immagazzinamento o il trasporto in condizioni climatiche di elevata umidità.

Solitamente il dimetilfumarato è contenuto in sacchetti posti all'interno del mobilio o nelle scatole delle calzature. Il processo di evaporazione oltre ad impregnare il prodotto proteggendolo dalla comparsa di muffe, causa però effetti negativi per i consumatori che entrano in qualche modo in contatto con il prodotto stesso. La sostanza, infatti, è in grado di penetrare nella cute provocando una dermatite cutanea da contatto accompagnata da prurito, irritazione, rossore e bruciore e, in alcuni casi più gravi, anche da disturbi respiratori acuti. Si è quindi concluso che la presenza di tale sostanza nei suddetti prodotti di consumo costituiva un rischio grave per i consumatori.

Una serie di studi clinici (*patch test*) eseguiti in Finlandia e pubblicati nel 2008 hanno portato alla conclusione che la presenza del dimetilfumarato nei prodotti vada determinata fissando come limite massimo quello di 0,1 mg/kg per kg di prodotto o parte del medesimo. Infatti test eseguiti con cerotti imbevuti di dimetilfumarato puro hanno dimostrato reazioni forti anche con l'esposizione a solo 1 mg/kg. Il valore di 0,1 mg/kg è stato quindi ritenuto sufficientemente inferiore rispetto alla concentrazione di 1 mg/kg che ha indotto le reazioni nel

patch test suddetto. Dal punto di vista operativo il metodo analitico da utilizzare dovrà quantificare in modo affidabile 0,1 mg di dimetilfumarato per kg di prodotto o parte del medesimo e il limite di quantificazione del metodo dovrà essere uguale od inferiore a 0,1 mg/kg.

Preso atto della presenza sul mercato di prodotti pericolosi e dei risultati dei test di laboratorio, sono iniziate delle consultazioni tra Commissione europea e Stati membri per approfondire l'argomento e per individuare quale approccio seguire per assicurare che sul mercato non circolassero prodotti possibile fonte di rischio grave. In particolare ci si è chiesti se fosse stato possibile applicare l'articolo 13 della direttiva 2001/95/CE e procedere con l'adozione di una "Decisione comunitaria".

Una prima riflessione ha riguardato l'esistenza di una divergenza tra gli approcci adottati dagli Stati membri nell'affrontare il rischio, fatto questo che rientra già in una delle condizioni che impongono un intervento ad un più alto livello per evitare che vi siano disparità nei mercati dei vari Paesi dell'Unione europea. Nel caso del dimetilfumarato tre Stati membri, la Francia, il Belgio e la Spagna già dal 2008 avevano adottato autonomamente delle disposizioni regolamentari finalizzate alla limitazione del rischio che questa sostanza rappresentava per i consumatori, avendo evidentemente ravvisato la necessità di sottoporre i prodotti che contenevano il dimetilfumarato a precise limitazioni commerciali. La Francia aveva varato un decreto (2) che vietava l'importazione e l'immissione sul mercato di poltrone, divani e calzature contenenti dimetilfumarato, imponendo inoltre il richiamo dal consumatore di tutte le poltrone, divani e di tutte le calzature in cui, compreso l'imballaggio, fosse stata riscontrata la presenza della sostanza. Analogamente il Belgio aveva emanato un proprio decreto (3) che vietava l'immissione sul mercato di tutti gli articoli e prodotti contenenti il dimetilfumarato. La Spagna aveva a sua volta varato misure (4) che vietavano il dimetilfumarato in tutti i prodotti di consumo che potessero venire a contatto con la cute.

A questo andava ad aggiungersi il fatto che, visto il particolare problema di sicurezza posto dal prodotto e l'urgenza di intervenire, il rischio non poteva essere trattato in un contesto procedurale già previsto dalla normativa comunitaria specifica applicabile.

Il quadro giuridico vigente non risultava adeguato a far fronte alla necessità di un intervento mirato ed urgente. Infatti la Direttiva 98/8/CE (5) del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato di biocidi prevede che dette sostanze per essere immesse sul mercato ed utilizzate legittimamente debbano essere preventivamente autorizzate ai sensi della suddetta direttiva. L'autorizzazione può essere concessa soltanto se i biocidi non hanno effetti inaccettabili di per sé o a livello di residui sulla salute dell'uomo. I biocidi contenenti il dimetilfumarato, non sono però soggetti a tale autorizzazione in ambito comunitario e quindi non possono essere utilizzati come trattamento contro le muffe né possono essere presenti ad alcun titolo nei prodotti di consumo fabbricati nel territorio della Comunità europea. Non esistono inoltre condizioni restrittive per il dimetilfumarato presente in prodotti che sono importati da Paesi terzi. L'altra normativa di settore – il Regolamento (CE) n. 1907/2006 (6) del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la registrazione delle sostanze chimiche, non avrebbe permesso di gestire con l'urgenza del caso il rischio legato al dimetilfumarato, in quanto le procedure amministrative di autorizzazione sono piuttosto lunghe e i limiti di restrizione sarebbero diventati operativi dopo un lasso di tempo eccessivamente lungo rispetto alla necessità di un intervento immediato.

In tale contesto è apparso evidente che bisognava realizzare in modo rapido un'azione correttiva che doveva garantire un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza dei consumatori e il buon funzionamento del mercato interno. D'altra parte il rischio poteva essere



eliminato in modo efficace solo mediante l'adozione a livello comunitario di un provvedimento adeguato quale, appunto, una decisione ai sensi dell'articolo 13 della Direttiva 2001/95/CE.

L'unica soluzione giuridica percorribile è risultata quella di porre in capo agli Stati membri l'obbligo di garantire che non venissero immessi sul mercato o messi a disposizione prodotti di consumo contenenti dimetilfumarato fino a quando la Comunità stessa non fosse venuta in possesso di risposte tecniche condivise e permanenti.

Il legislatore comunitario, consapevole del fatto che le conoscenze scientifiche possono subire dei progressi anche in tempi abbastanza brevi comportando conseguenti modifiche dei principi alla base delle limitazioni tecniche alla commercializzazione dei prodotti, ha previsto che la "Decisione comunitaria" possa avere un validità temporale massima di massimo un anno. Ha inoltre stabilito che, qualora le condizioni iniziali che ne hanno reso necessaria l'adozione non fossero mutate nell'arco dell'anno di validità, possa essere confermata per ulteriori periodi mai superiori ad un anno.

Premesso quanto sopra la Commissione europea, accertata la coesistenza di tutte le condizioni necessarie per un approccio giuridico ai sensi dell'art. 13 della Direttiva 2001/95/CE, ha adottato in data 17 marzo 2009 la Decisione 2009/251/CE (7). Tale decisione impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi o messi a disposizione sul mercato comunitario prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato e che quelli già presenti vengano ritirati dal commercio e ne venga effettuato il richiamo presso i consumatori. L'obbligo in capo agli Stati membri comprende anche di assicurare che i consumatori siano adeguatamente informati del rischio derivante dai prodotti in questione.

Nell'articolo 2 della Decisione 2009/251/CE è previsto che gli Stati membri assicurino il rispetto degli obblighi imposti agli operatori del mercato a far data dal 1° maggio 2009. Il periodo di validità dell'atto sarebbe scaduto il 15 marzo 2010, ma non essendo intervenuti cambiamenti rispetto alla condizioni esistenti al momento della adozione dell'atto, la Commissione ha emanato in data 11 marzo 2010 una seconda decisione, la 2010/153/EU, che prolunga la validità della prima fino al 15 marzo 2011 (8).

L'articolo 3 della Decisione 2009/251/CE ha introdotto l'obbligo per gli Stati membri di prendere misure necessarie per conformarsi a quanto disposto dalla decisione stessa, di pubblicare le misure intraprese e di informarne la Commissione.

In Italia il recepimento delle suddette disposizioni è avvenuto mediante un Decreto interministeriale adottato dal Ministro dello sviluppo economico di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e con il Ministro della salute in data 13 aprile 2010 (9).

Nel decreto italiano, oltre ad essere sancito il divieto di immissione e la messa a disposizione sul mercato di prodotti contenenti dimetilfumarato, si introduce per i produttori e per gli importatori l'obbligo di ritirare dalla rete commerciale e di richiamare dal consumatore a proprie spese, tutti i prodotti contenenti tale sostanza, prevedendo la possibilità che costoro possano avvalersi dell'eventuale collaborazione degli altri operatori della catena di distribuzione. A carico dei medesimi soggetti vi è anche, qualora tecnicamente possibile, l'effettuazione dell'operazione di bonifica sotto la vigilanza e in ottemperanza alle disposizioni date dalle autorità competenti. L'operazione di bonifica è finalizzata a garantire che la quantità di dimetilfumarato presente sia inferiore a 0,1 mg/kg del peso del prodotto o di parte dello stesso. È inoltre previsto che, qualora non si proceda all'operazione di bonifica, i prodotti e le bustine contenenti dimetilfumarato andranno smaltiti come rifiuto secondo la vigente normativa con oneri a carico degli stessi operatori economici.

Per quanto riguarda l'attività di controllo dei prodotti contenenti dimetilfumarato prevista nell'articolo 3 del decreto italiano, vengono individuati nel Ministero dello sviluppo economico, nel Ministero della salute e nell'Agenzia delle Dogane, che opera in esecuzione di controlli relativi alla conformità delle merci dichiarate per l'importazione, le autorità nazionali

competenti per la sorveglianza del mercato. Il Ministero della Salute, inoltre, si può avvalere dei propri Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera.

Per ciò che concerne invece l'attività sanzionatoria prevista nei confronti dei soggetti che non ottemperano agli obblighi del vigente decreto nazionale, si applicano le sanzioni previste nella parte IV, Titolo I, articolo 112 del Decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206 e successive modifiche – Codice del consumo (10).

## Bibliografia

1. Direttiva comunitaria 2001/95/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 3 dicembre 2001 relativa alla sicurezza generale dei prodotti. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L 11/4, 15 gennaio 2002.
2. Francia. Ministero dell' Economia, dell' Industria, e dell' occupazione, decreto del 4 dicembre 2008 che sospende l' immissione sul mercato di poltrone, divani, e calzature contenenti DMF, *Gazzetta ufficiale della Repubblica francese (JORF)* n. 287, atto 17 su 108, 10 dicembre 2008.
3. Belgio. Ministero della Salute pubblica e ministro per la tutela dei consumatori, decreto ministeriale che vieta l' immissione sul mercato di articoli e prodotti contenenti dimetilfumarato. *Gazzetta ufficiale del Regno del Belgio* n. 18, 12 gennaio 2009.
4. Spagna. Risoluzione del 22 dicembre 2008 dell' Istituto Nacional del Consumo. *Gazzetta ufficiale del Regno di Spagna* n. 21, sec. V-B, 21 gennaio 2009.
5. Direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all' immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L123/1, 24 aprile 1998.
6. Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l' autorizzazione e la registrazione delle sostanze chimiche (REACH) che istituisce un' Agenzia europea per le sostanze chimiche. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L396, 20 dicembre 2006.
7. Decisione della Commissione 2009/251/CE del 17 marzo 2009 che impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi o messi a disposizione sul mercato prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L74/32, 20 marzo 2009.
8. Decisione della Commissione 2010/153/CE dell' 11 marzo 2010 che proroga la validità della decisione 2009/251/CE che impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi o messi a disposizione sul mercato prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L63/21, 12 marzo 2010.
9. Italia. Decreto ministeriale del Ministero dello Sviluppo Economico del 13 aprile 2010. Attuazione della Decisione della Commissione europea del 17 marzo 2009, n. 251, inerente disposizioni relative all' immissione e alla messa a disposizione sul mercato di prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato. *Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana* n. 102, 4 maggio 2010.
10. Italia. Decreto legislativo n. 206 e successive modifiche del 6 settembre 2005 – Codice del Consumo. *Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana* n. 235, 8 ottobre 2005.

# METODOLOGIE ANALITICHE PER LA DETERMINAZIONE DEL DIMETILFUMARATO

Patrizia Stefanelli, Silvana Girolimetti, Roberto Dommarco  
*Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## Note introduttive

La metodologia analitica riportata ha lo scopo di determinare il dimetilfumarato in prodotti di materiale essiccante. Il campo di applicazione è valido per concentrazioni  $\geq 0,05$  mg/kg.

Il metodo prevede l'estrazione con solvente mediante l'impiego di un bagno riscaldante ad ultrasuoni, la determinazione gascromatografica (*Gas Chromatography*, GC) con rivelatore a spettrometria di massa mediante un analizzatore a trappola ionica, operante a scansione totale (*full SCAN*) ed in tandem (*MS/MS*, *Mass Spectrometry*), e la determinazione mediante cromatografia liquida (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) con rivelatore a serie di diodi (*Diode Array Detector*, DAD).

Le definizioni sono:

- *Campione di laboratorio*  
Campione destinato al laboratorio, costituito da un'aliquota rappresentativa del campione finale.
- *Campione di analisi*  
Parte del campione di laboratorio destinata all'analisi.
- *Aliquota da saggio*  
Porzione rappresentativa del campione di analisi.

## Estrazione con acetonitrile mediante bagno riscaldante ad ultrasuoni

### Reagenti e materiali

I reagenti e i materiali impiegati in fase di estrazione dei campioni di analisi sono elencati di seguito:

- Solventi di grado analitico: acetonitrile, ridistillati da apparecchiatura tutta in vetro.
- Materiale di riferimento di dimetilfumarato, Dr. Ehrenstorfer (Ausberg, Germania), con purezza del 99%.
- Filtri Millex a membrana in Durapore (PVDF, 0,45  $\mu$ m), forniti dalla Millipore (Bedford MA, USA).

### Apparecchiatura e vetreria

Le specifiche tecniche delle apparecchiature e la vetreria utilizzate nella fase estrattiva sono le seguenti:

- Beute con collo smerigliato da 50 mL.
- Bilancia tecnica,  $\pm 0,01$  g.
- Bagno ad ultrasuoni riscaldante (Elma GmbH, Germania).

### Procedura

Pesare un'aliquota da saggio vicina a 10 g ( $a \pm 0,01$  g) in una beuta da 50 mL.

Aggiungere 10 mL di acetonitrile. Estrarre per 20 min a 60 °C in un bagno ad ultrasuoni.

Filtrare la soluzione mediante filtri a membrana prima dell'analisi strumentale (diametro dei pori da 0,45  $\mu\text{m}$ ).

## Determinazione mediante gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa

I residui di dimetilfumarato sono determinabili usando uno strumento di GC equipaggiato con un sistema di iniezione *splitless* e un rivelatore a spettrometria di massa a trappola ionica (MS - *Ion Trap*).

Il gascromatografo usato è un Varian System Saturn 2000, dotato di una colonna capillare VF-35 ms, 30 m x 0,25 mm d.i. x 0,25  $\mu\text{m}$  spessore di fase.

Le condizioni operative selezionate per l'analisi strumentale mediante la tecnica della gascromatografia interfacciata alla spettrometria di massa sono di seguito riportate:

- *Condizioni di lavoro del gascromatografo:*
  - Gas di trasporto: elio (He) con flusso di 1,0 mL/min fornito con opzione Constant Flow ON.
  - Iniezione tramite autocampionatore CP-8400.
  - Programma di temperatura del forno della colonna:
    - Isoterma iniziale a 60 °C per 2 min.
    - Prima rampa di 10 °C/min fino a 130 °C.
    - Isoterma intermedia a 130 °C per 2 min.
    - Seconda rampa di 20 °C/min fino a 260 °C.
    - Isoterma finale di 20 min.
- *Condizioni di lavoro dello spettrometro di massa:*
  - Tempo di scansione: 0,5 s/scansioni
  - Corrente di emissione: 10 micro amp
  - Temperatura della trappola: 150 °C
  - Temperatura della transfer line: 260 °C
  - Temperatura del manifold: 120 °C
  - Acquisizione in *full SCAN*:
    - Ioni diagnostici: 113 m/z, 114 m/z, 85 m/z
  - Acquisizione in tandem (MS/MS):
    - *Ion parent*: 113 m/z
    - *Ion daughter*: 85 m/z

## Determinazione mediante cromatografia liquida HPLC

I residui di dimetilfumarato sono determinabili usando un HPLC equipaggiato con un DAD. HPLC è un Varian System 9012 Q interfacciato con un rivelatore DAD Varian 9065 Polycrom.

Le condizioni operative selezionate per l'analisi strumentale mediante la tecnica della cromatografia liquida HPLC sono:

- *Condizioni di lavoro del cromatografo liquido:*
  - Colonna impaccata Nucleosil C18, 250 mm x 4 mm d.i. x 5 µm
  - Iniezione tramite autocampionatore Varian 9300
  - Loop da 100 µL
  - Fasi mobili: acetonitrile e acqua per HPLC acidificata (0,5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)
  - In gradiente
  - Flusso 1,0 mL/min

## Caratteristiche del metodo

Le caratteristiche prestazionali del metodo sono state determinate in sede di validazione del metodo. Il protocollo di validazione è stato definito secondo i criteri di accettabilità stabiliti dal documento SANCO/10684/2009 (1).

Sono stati valutati i seguenti parametri di qualità:

- Accuratezza
- Precisione
- Specificità
- Range dinamico di linearità
- Limite di determinazione (*Limit Of Detection*, LOD)
- Limite di quantificazione (*Limit Of Quantification*, LOQ)

L'accuratezza e la precisione sono state valutate attraverso l'esecuzione di prove di recupero ripetute e condotte a due livelli di concentrazione (0,05 mg/kg e 1 mg/kg).

La linearità strumentale è stata verificata nel seguente intervallo di concentrazione: 0,05-5 µg/mL. Il metodo è risultato essere accurato con un valore medio di 97% e ripetibile con valori di deviazione standard relativa (*Relative Standard Deviation*, RSD) inferiori al 15%.

Si è riscontrata una buona linearità ( $R^2 > 0,9998$ ). La procedura assicura un elevato grado di specificità con il LOQ identificato nel valore di concentrazione di 0,05 mg/kg ed il limite di determinazione di 0,02 mg/kg.

## Stato dell'arte sulle metodologie analitiche

### Risultati dell'analisi della letteratura scientifica

Vengono dati in forma tabellare i risultati dello stato dell'arte sulle metodologie analitiche per la determinazione del dimetilfumarato, ottenuti attraverso l'analisi della letteratura scientifica. I dati analitici acquisiti attraverso l'indagine bibliografica sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1. Stato dell'arte sulle metodologie analitiche del dimetilfumarato con tecnica strumentale GC per diversi campioni**

Campione/Estrazione	Colonna cromatografica	Rivelatore	LOQ (mg/kg)	Rif. bib.
<b>Prodotti essiccanti</b>				
con solvente (etilacetato)	HP-MSI (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN	nd	(2)
con bagno ultrasuoni (acetone)	HP-5MS (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN/SIM*	0,04	(3)
con bagno ultrasuoni (etilacetato)	HP-5 (30 m x 0,32 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	µECD**	0,046	(4)
con bagno ultrasuoni (etilacetato)	HP-5 (30 m x 0,32 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN	0,017	(5)
<b>Prodotti tessili</b>				
con bagno ultrasuoni (acetone)	HP-MSI (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN	nd	(2)
SPME*** - Spazio di testa	SPB-5 (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN	nd	(6)
<b>Prodotti in pelle</b>				
SPME*** - Spazio di testa	HP-5MS (30m x 0,25mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN/SIM*	0,05	(3)
con bagno ultrasuoni (etilacetato)	HP-MSI (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	MS – full SCAN	nd	(7)
nd	DB-35 (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm s.f.)	Tandem MS/MS	nd	(8)

nd: non disponibile \* Single Ion Monitoring; \*\* Electron Capture Detector; \*\*\* Solid-phase microextraction

## Bibliografia

1. European Commission. *Method validation and quality control procedures for pesticide residues analysis in food and feed*. 2009. (Doc. SANCO/10684/2009).
2. Lammintausta K, Zimerson E, Hasan T, Susitaival P, Winhoven S, Gruvberger B, Beck M, Williams JD, Bruze M. An epidemic of furniture – related dermatitis: searching for a cause. *Contact dermatitis and allergy* 2010;162:108-16.
3. Narizzano R, Risso F, Venturelli G, Devia C, Carlini E, Maggiolo S. Gas-chromatography-mass spectrometry analysis of dimethyl fumarate in consumer products. *J Chromatogr A* 2009;1216:6762-6.
4. Lamas JP, Sanchez-Prado L, Garcia-Jares C, Llompart M. Determination of dimethyl fumarate in desiccant and mouldproof agents using electron-capture detection. *J Chromatogr A* 2009;1216:5755-8.
5. Gimenez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, De la Cuadra J, Ballester I, Gallardo F, PujolR M, Zimerson E, Bruze M. Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch test results, chimica analysis, and source of exposure. *Contact dermatitis* 2009;61:249-60.

6. Lamas JP, Sanchez-Prado L, Regueiro J, Llompert M, Garcia Jares C. Determination of dimethyl fumarate and other potential allergens in desiccant and antimould sachets. *Anal Bioanal Chem* 2009;394:2231-9.
7. Foti C, Zambonin CG, Cassano, N, Aresta A, Damascelli A, Ferrara F, Vena GA. Occupational allergic contact dermatitis associated with dimethyl fumarate in clothing. *Contact dermatitis* 2009;61:122-4.
8. Fraga A, Silva R, Filipe P, Scharrer K, Borges da Costa J, Bubbaum P, Marques Gomes M. Allergic contact dermatitis to dimethyl fumarate in footwear. *Contact dermatitis* 2010;62:121-3.

# **DIMETILFUMARATO IN PRODOTTI ESSICCANTI: RISULTATI DELL'INDAGINE CONDOTTA DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ NEL 2009**

Patrizia Stefanelli, Silvana Girolimetti, Angela Santilio, Roberto Dommarco  
*Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## **Note introduttive**

Nel corso dell'anno 2009, il Ministero della Salute ha trasmesso all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Reparto Antiparassitari del Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, un totale di 153 campioni prelevati da sacchetti contenenti prodotti essiccanti, apparentemente silica gel, allegati a merci di vario tipo sottoposte a verifiche e controlli nell'ambito dell'attività di vigilanza promossa e coordinata dallo stesso Ministero, in adempimento della Decisione della Commissione 2009/251/CE per garantire la non immissione in commercio di prodotti contenenti il biocida dimetilfumarato (DMF). Nel presente contributo sono descritte le procedure analitiche messe a punto presso l'ISS per il dosaggio del DMF su questi campioni e i risultati ottenuti.

## **Materiali e metodi**

I campioni di essiccanti trasmessi dal Ministero della Salute sono stati identificati attraverso l'attribuzione di un codice strutturato come segue: C-N, dove C è l'abbreviazione di campione e N è un numero progressivo. Nella maggior parte dei casi, il campione di laboratorio è risultato costituito da un numero minimo di tre aliquote, ognuna contenente bustine di materiale essiccante. Ogni aliquota era racchiusa in una busta di plastica, etichettata e sigillata con spago e piombo. La loro conservazione è avvenuta a temperatura ambiente sino al momento della preparazione per l'analisi chimica finalizzata al dosaggio di DMF.

Prima di analizzare il campione, ogni bustina di essiccante presente in ogni aliquota è stata aperta e il contenuto collezionato insieme ed omogeneizzato.

Due sub-aliquote, ciascuna di 10 g di materiale essiccante, sono state pesate ed estratte con 10 mL di acetonitrile mediante un bagno riscaldante ad ultrasuoni ( $T = 60^{\circ}\text{C}$ ;  $t = 20 \text{ min}$ ).

La determinazione strumentale di DMF è stata condotta mediante l'utilizzo sinergico di diverse tecniche analitiche, considerando la complessità degli estratti e l'ampio range di concentrazione riscontrato nel corso dell'indagine:

- cromatografia liquida (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) con rivelatore a serie di diodi (*Diode Array Detector*, DAD).
- gascromatografia capillare accoppiata a spettrometria di massa (*Gas Chromatography – Mass Spectrometry*, GC-MS).

Il metodo utilizzato per l'analisi è stato valutato in termini di recupero, precisione, linearità, specificità e limite di quantificazione. Il metodo è risultato essere accurato con un valore medio di 97% per i recuperi condotti a due livelli di concentrazione (0,05 mg/kg e 1 mg/kg), ripetibile con valori di deviazione standard relativa (*Relative Standard Deviation*, RSD) inferiori al 15%.

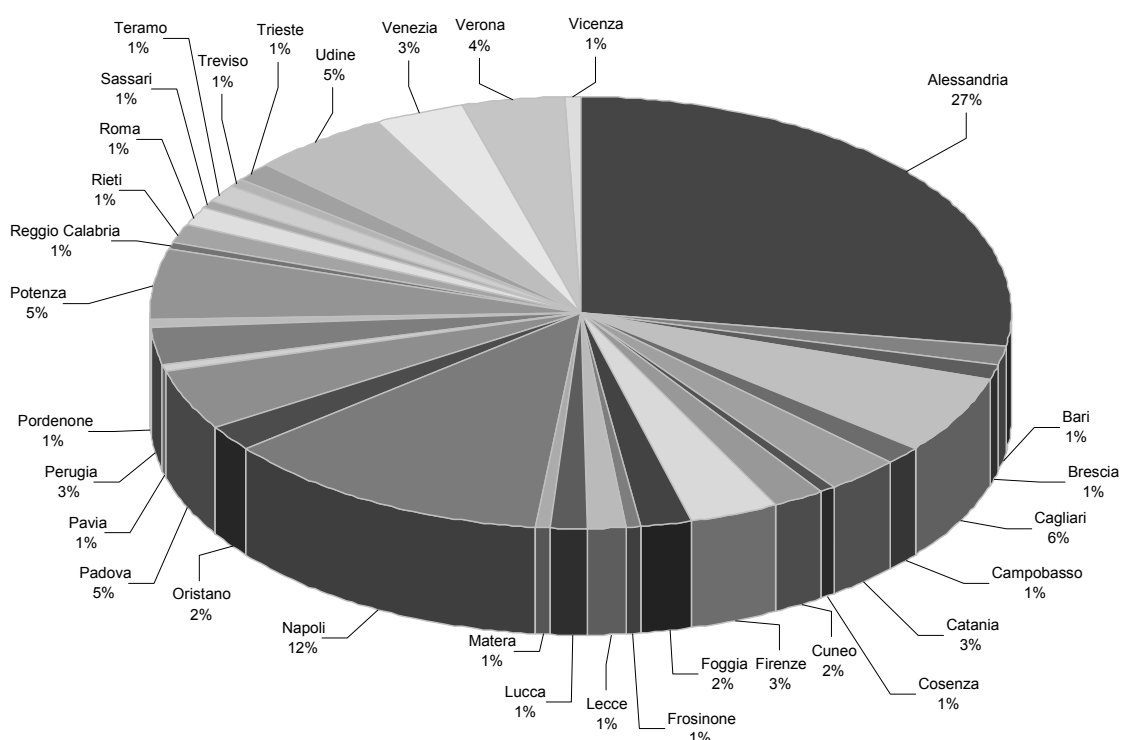


Si è riscontrata una buona linearità ( $R^2 > 0,9998$ ) nell'intervallo di concentrazione tra 0,05 µg/ml e 5 µg/ml. La procedura assicura un elevato grado di specificità con un limite di quantificazione (*Limit of Quantification*, LOQ) identificabile con il valore di 0,05 mg/kg (1).

## Risultati e discussione

L'attività di controllo ha interessato 32 province di prelievo distribuite su tutto il territorio nazionale. La Figura 1 illustra le province e le rispettive percentuali di prelievo.

La percentuale massima ha interessato la provincia di Alessandria con un valore del 27%; seguita da Napoli con il 12%; Cagliari il 6%; Udine, Potenza e Padova con un valore del 5%; Venezia il 4%; Catania, Firenze e Perugia con il 3% mentre le restanti province oggetto di prelievo mostrano percentuali dell'ordine di 1% e 2% sul totale.

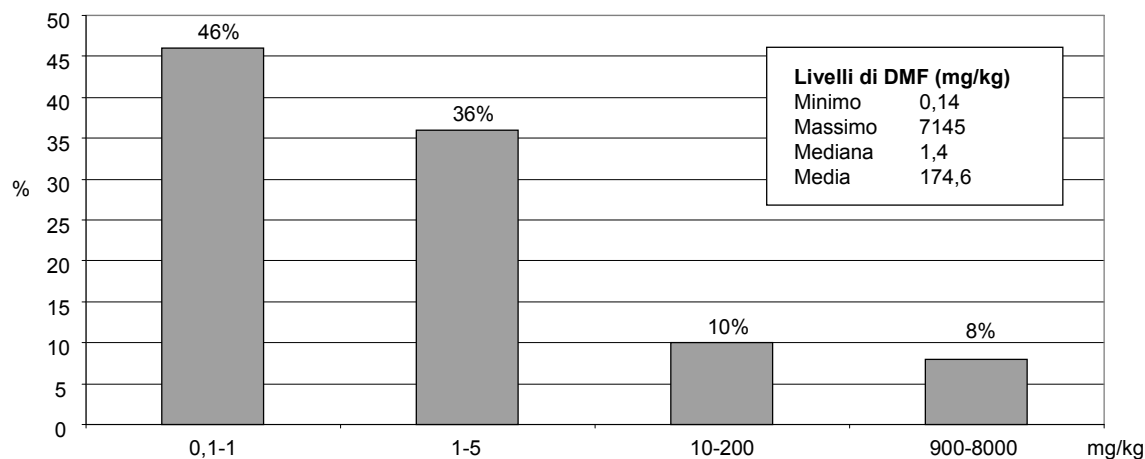


**Figura 1. Province italiane oggetto di prelievo di campioni contaminati da DMF (2009)**

La presenza di DMF maggiore di 0,1 mg/kg è stata rilevata su un numero di 76 campioni, con una concentrazione minima pari a 0,14 mg/kg ed una massima di 7145 mg/kg, caratterizzando l'indagine da un ampio range di concentrazione suddivisibile in quattro categorie, individuabili tra i seguenti macro intervalli di concentrazione:

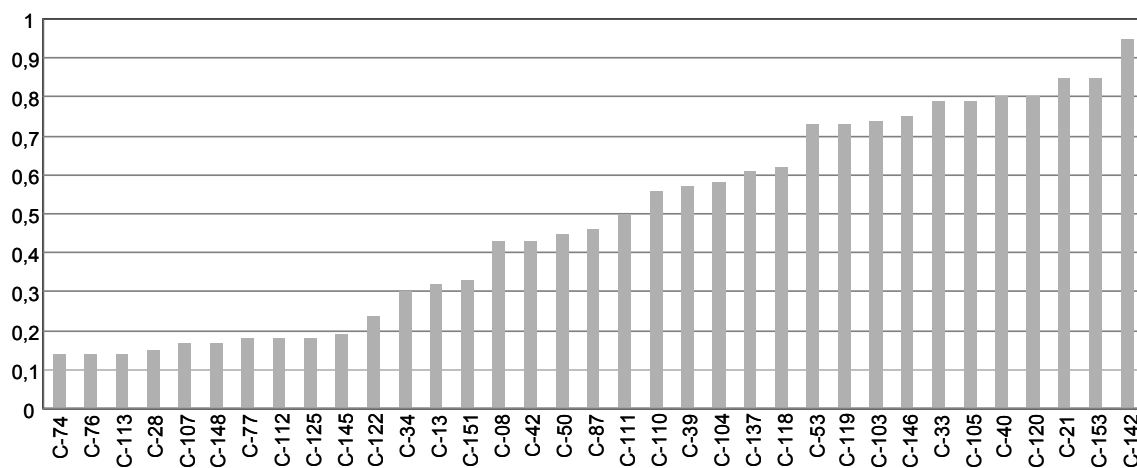
1. 0,1-1 mg/kg
2. 1-5 mg/kg
3. 10-200 mg/kg
4. 900-8000 mg/kg.

La preponderanza dei campioni risultati positivi si colloca nelle prime due categorie d'intervalli, rispettivamente con percentuali del 46% e 36%, mentre percentuali più basse pari a 10% e 8% sono state riscontrate nella terza e quarta categoria. Il dettaglio dei risultati è illustrato in Figura 2.



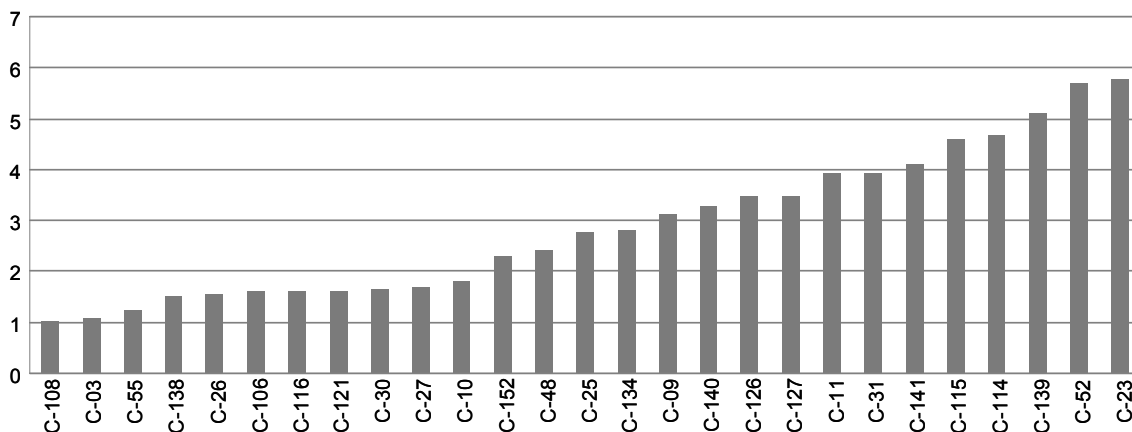
**Figura 2. DMF in sacchetti di gel di silice: macro intervalli di concentrazione (mg/kg) e connesse percentuali (%) dei campioni risultati positivi (2009)**

La Categoria 1 di concentrazioni (Figura 3) è contraddistinta da un valore minimo di 0,14 mg/kg ed un massimo di 0,95 mg/kg; un valore di mediana e media, rispettivamente di 0,46 mg/kg e 0,48 mg/kg. Un'attenta osservazione mostra valori molto prossimi tra media e mediana.



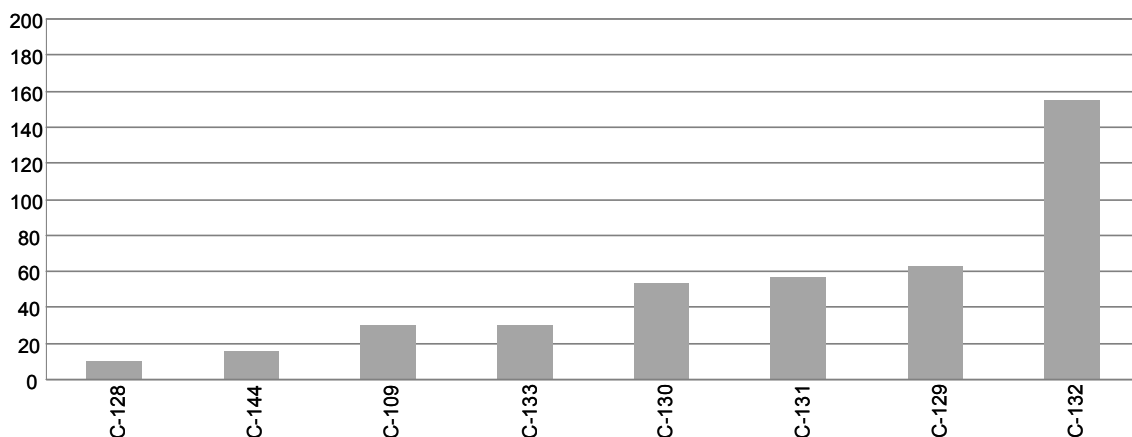
**Figura 3. DMF in sacchetti di gel di silice: risultati compresi nell'intervallo di concentrazione 0,1-1 mg/kg (Categoria 1)**

La medesima analogia è riscontrabile anche nell'analisi dei risultati dei campioni della Categoria 2 (Figura 4). Infatti il suo valore medio è pari a 2,89 mg/kg mentre la mediana è 2,78 mg/kg; come valore minimo questa categoria presenta 1,01 mg/kg e massimo 5,79 mg/kg.

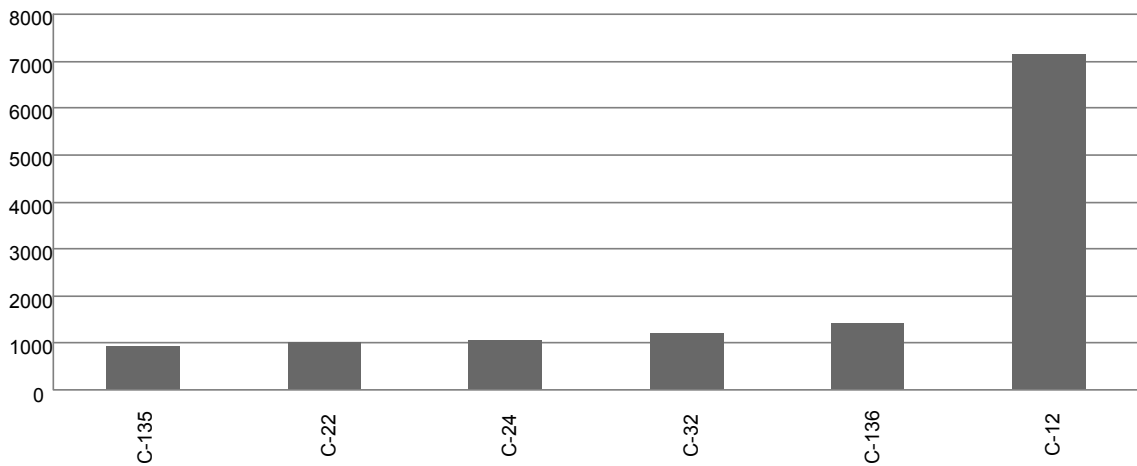


**Figura 4. DMF in sacchetti di gel di silice: risultati compresi nell'intervallo di concentrazione 1-5 mg/kg (Categoria 2)**

La Categoria 3 è caratterizzata da un minimo livello di concentrazione di 10,4 mg/kg e un massimo di 155 mg/kg, mentre nella Categoria 4 il minimo corrisponde a 943 mg/kg e il massimo a 7145 mg/kg. In entrambe queste due categorie i livelli di concentrazione sono sufficientemente omogenei, ciascuna con un solo campione (C-132 e C-12, rispettivamente) con un valore anomalo rispetto alla distribuzione; corrispondente al valore massimo, come mostrano le Figure 5 e 6. Conseguentemente anche lo scostamento tra media e mediana è risultato maggiorato, infatti la Categoria 3 mostra valori di 52 mg/kg e 42 mg/kg, rispettivamente; e la Categoria 4 presenta un valore di 2126 mg/kg come media e 1123 mg/kg come mediana.

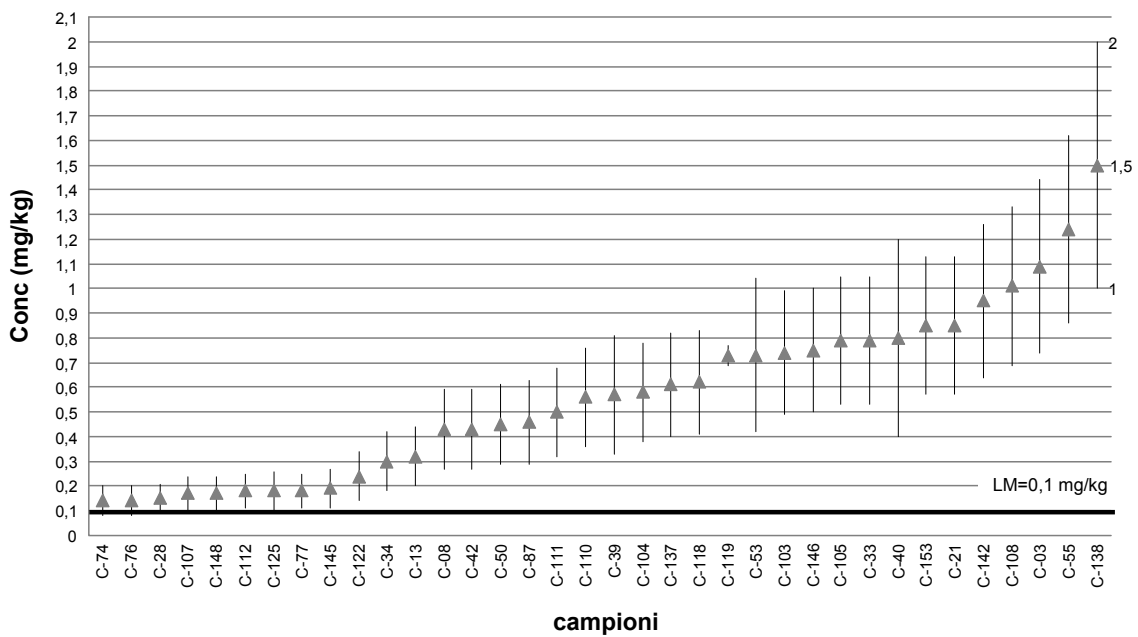


**Figura 5. DMF in sacchetti di gel di silice: risultati compresi nell'intervallo di concentrazione 10-200 mg/kg (Categoria 3)**

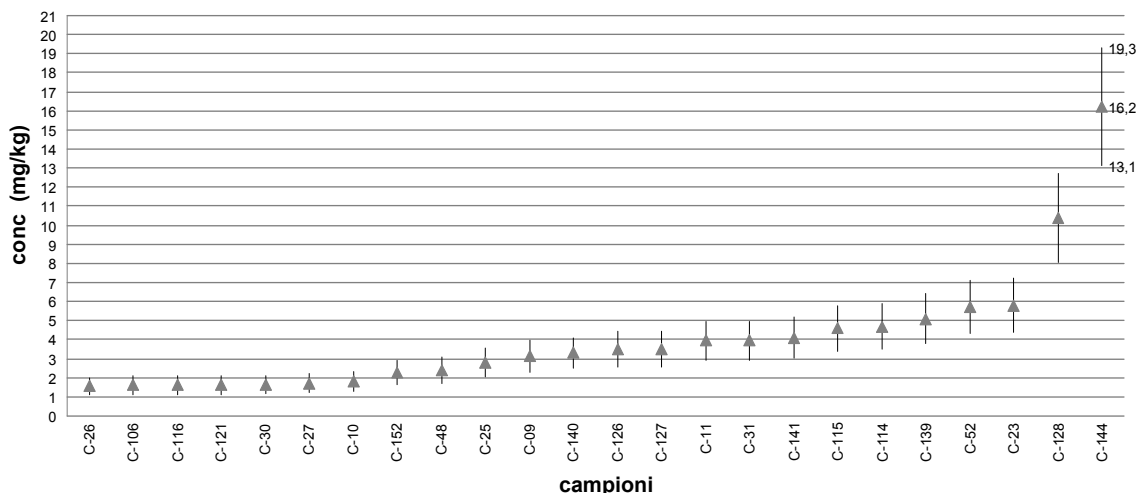


**Figura 6. DMF in sacchetti di gel di silice: risultati compresi nell'intervallo di concentrazione 900-8000 mg/kg (Categoria 4)**

Per ogni campione positivo, dove è stato plausibile, si è proceduto al calcolo dell'incertezza di misura, mediante l'utilizzo dell'equazione empirica di Horwitz/Thompson (2, 3). Le Figure 7 e 8 illustrano i risultati ottenuti.

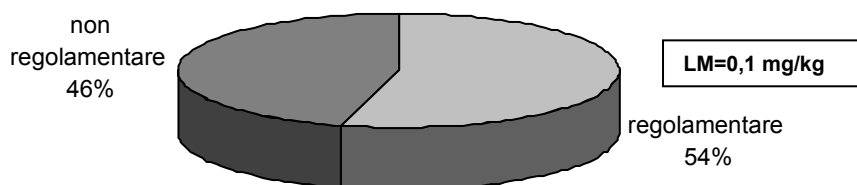


**Figura 7. DMF in sacchetti di gel di silice: livelli di concentrazione espressi con l'incertezza della misura associata (intervallo concentrazione 0,1-1 mg/kg)**



**Figura 8. DMF in sacchetti di gel di silice: livelli di concentrazione espressi con l'incertezza della misura associata (intervallo concentrazione 1-20 mg/kg)**

Il giudizio di regolarità/non regolarità dei campioni rispetto al limite di legge è stato espresso sulla base anche dell'incertezza di misura. Come si può osservare dalla Figura 9, il 46% dei campioni analizzati è risultato non regolamentare rispetto al limite massimo di 0,1 mg/kg, cioè l'intero intervallo di concentrazione superiore al limite di legge, mentre il 54% dei campioni investigati ha presentato valori inferiori a 0,1 mg/kg.



**Figura 9. Percentuali dei campioni di gel di silice regolamentari/non regolamentari rispetto al limite di legge (0,1 mg/kg) fissato per il DMF in prodotti destinati ai consumatori (2009)**

## Bibliografia

1. Stefanelli P, Attard Barbini D, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Determination of dimethyl fumarate (DMF) in silica gel pouches using gas chromatography coupled ion trap mass spectrometry. *J Env Sci Health, Part B*; 2011 (in corso di stampa).

2. Thompson M, Lowthian PJ. A Horwitz – like function describes precision in proficiency test. *Analyst* 1995;120:271-2.
3. Thompson M, Lowthian PJ. The Horwitz function revisited *Journal of AOAC International* 1997;80(3):676-9.

## **REVISIONE DELLA CASISTICA ESPOSTA A ESSICCANTI E ANTIMUFFA PRESA IN ESAME DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO NEL 2005-2009**

Franca Davanzo (a), Laura Settimi (b), Pietro Maiozzi (b)

(a) *Centro Antiveleleni di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

### **Note introduttive**

Il dimetilfumarato (DMF) (n. CAS 624-49-7) è un estere dell'acido fumarico che ha trovato applicazione come farmaco, per il trattamento per via orale della psoriasi, e come biocida antimuffa (1-3). L'assunzione di DMF come terapeutico è stata associata alla manifestazione di effetti avversi quali rash, diarrea, nausea, stanchezza, dolori addominali (1). Inoltre, sono stati segnalati casi di linfopenia e di alterazioni renali (1). L'applicazione, in via sperimentale, di DMF sulla cute di pazienti affetti da psoriasi e di volontari sani ha evidenziato che questo composto è in grado di produrre effetti di tipo irritante e di sensibilizzazione, riproducibili anche su modelli animali (2). Evidenze sulle proprietà urticanti e sensibilizzanti del DMF sono derivate da osservazioni effettuate su operatori dell'industria farmaceutica addetti alla formulazione in capsule di questo composto (2,4). In Italia non sono attualmente registrati farmaci a base di DMF, mentre l'acquisto di "integratori alimentari" per la cura della psoriasi a base di DMF risulta disponibile via internet. L'uso del DMF come biocida non è autorizzato in Europa, tuttavia, a partire dal 2008 questo composto è stato identificato come agente causale per l'insorgenza di numerosi casi di dermatite allergica di grave entità associati a contatto con tappezzeria di poltrone e divani e con calzature importate dalla Cina (3, 5-7). In particolare, la contaminazione di queste merci è risultata derivare dall'inserimento nelle relative confezioni di bustine contenenti DMF, del tutto simili a quelle utilizzate per l'essiccante silica gel (2, 4). A seguito di queste osservazioni, la Commissione dell'Unione Europea ha emanato la Decisione 2009/251/CE con la quale s'impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi sul mercato prodotti contenenti DMF (8). In Italia, il Ministero della Salute ha reso operativa questa decisione attraverso una capillare attività di vigilanza e controllo sulle merci importate dalla Cina e da altri Paesi del Sud Est Asiatico (9). Inoltre, lo stesso Ministero ha richiesto alle autorità sanitarie regionali di segnalare eventuali casi di dermatite o eczemi associati all'esposizione a DMF.

Nel 2009, il Centro Antiveleleni (CAV) di Milano, principale centro di riferimento nazionale (10), è stato consultato per un caso di dermatite da contatto causato da calzature contaminate con DMF. Questa osservazione, oggetto di immediata segnalazione al Ministero della Salute, ha posto l'attenzione sulla casistica esaminata dai CAV come possibile fonte informativa per l'identificazione di eventuali esposizioni accidentali a DMF. In particolare, è risultato di interesse procedere alla sistematica revisione dei casi con effetti di tipo dermatologico, in combinazione o meno con effetti respiratori e/o orofaringei, messi in relazione a contatto con corpi estranei quali calzature, parti di mobili e giocattoli. Inoltre, è stata considerata l'opportunità di procedere alla sistematica caratterizzazione delle esposizioni ad agenti essiccanti per l'identificazione di eventuali esposizioni a DMF. In considerazione di questi

aspetti, il CAV di Milano ha avviato un piano di lavoro per la revisione ed analisi della casistica rilevata nel periodo 2005-2009.

## Materiali e metodi

I medici del CAV di Milano utilizzano una scheda standard in formato elettronico per la rilevazione nel corso di ciascuna consulenza delle seguenti categorie di informazione: tipologia della prestazione richiesta (informazione, gestione di un caso di esposizione); provenienza del richiedente (ospedaliera, extraospedaliera); caratteristiche del paziente (genere, età, peso); caratteristiche dell'esposizione (data, motivo, via di esposizione, modalità, durata e frequenza); agente (prodotto commerciale, principio attivo, tipologia di agente); effetti clinici (segni/sintomi); interventi terapeutici; esito. I dati rilevati sono trasmessi con cadenza annuale all'ISS, dove sono sottoposti a procedure di revisione e classificazione. La base di dati generata da questo flusso informativo, cui possono partecipare tutti i CAV attivi sul territorio nazionale e che operano secondo modalità concordate (disponibile all'indirizzo: <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc>), viene sistematicamente utilizzata per analisi a carattere generale, approfondimenti su tematiche specifiche e verifiche su eventi anomali segnalati da vari referenti nazionali e internazionali (11-13). L'insieme delle procedure disponibili per la rilevazione, trasmissione, revisione, classificazione, integrazione e analisi della casistica dei CAV viene denominato Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni (SIEPI).

Per l'identificazione e caratterizzazione dei casi con possibile esposizione a DMF sono state adottate due strategie di ricerca, applicate sia sul data base del Sistema SIEPI, per l'estrazione dei casi verificatisi nel periodo 2005-2007, sia sul database del CAV di Milano, per l'estrazione e successiva revisione dei casi rilevati nel 2008 e 2009, annualità, queste, ancora in fase di acquisizione da parte del Sistema Informativo. La prima modalità di ricerca è stata finalizzata all'identificare dei soggetti con almeno un effetto di tipo dermatologico e/o respiratorio e/o orofaringeo esposti alle seguenti categorie di corpi estranei: calzature, oggetti in pelle, mobili, tappezzeria, giocattoli, corpi estranei non noti. Le informazioni disponibili per ogni caso identificato tramite questa procedura sono state sottoposte a revisione al fine di valutare la possibilità di associazione tra manifestazioni cliniche ed esposizione a DMF. La seconda strategia di ricerca ha preso in esame tutti i soggetti con esposizione ad agenti classificati nella categoria "essiccanti". Anche per questa categoria di esposizione, i dati disponibili per i soggetti con segni e sintomi sono stati esaminati per valutare l'eventuale associazione tra quadro clinico e agente riportato (es. silice gel, agenti essiccanti non gel di silice, essiccanti/antimuffa non noti). I criteri adottati hanno tenuto conto dell'insieme delle informazioni disponibili, con particolare riferimento al tipo di effetti rilevati e alle caratteristiche tossicologiche degli agenti considerati, modalità di confezionamento e formulazione dell'essiccante (es. in bustina, in granuli, in polvere, in pastiglie, l'essere allegato a confezioni di merci), tempi di latenza tra esposizione e insorgenza di manifestazioni cliniche, modalità di esposizione. Sono stati considerati associabili a esposizione a silice gel le seguenti manifestazioni cliniche: uno o due episodi di vomito in presenza o meno di dolori addominali, e irritazione soggettiva orofaringea. I seguenti segni e sintomi considerati associabili a esposizione a DMF hanno compreso: rash, ponfi, reazioni di tipo orticarioide, disepitelizzazione del cavo orale, iperemia del cavo orale, irritazione delle prime vie aeree in combinazione o meno con episodi ripetuti di vomito e diarrea. Nell'attribuzione dell'associazione tra effetti clinici ed esposizione a DMF sono state considerate spiegazioni alternative quali: eventuali patologie in atto, reazioni avverse a farmaci, esposizioni ad altri agenti utilizzati come essiccanti/deumidificatori in grado di provocare effetti



di tipo irritativo, quali il cloruro di calcio, utilizzato come deumidificatore per ambienti, e il carbonato di calcio, utilizzato come essiccante per alimenti.

## Risultati

La consultazione del database generato dal Sistema SIEPI (Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e sulle Intossicazioni) (anni 2005-2007) e dell'archivio informatico del CAV di Milano (anni 2008-2009) per l'identificazione di soggetti con almeno un effetto di tipo dermatologico e/o respiratorio e/o orofaringeo messo in relazione a contatto con corpi estranei (calzature, oggetti in pelle, mobili, tappezzeria, giocattoli) ha portato all'identificazione di quattro casi. Di questi, tre sono stati considerati casi di sospetta esposizione a DMF, mentre per un caso l'esposizione a questo agente è risultata confermata da analisi di laboratorio effettuate sul materiale implicato, un paio di scarpe indossate dal paziente per un periodo di otto ore.

Le informazioni disponibili per questi casi sono le seguenti:

- *marzo 2007*  
provincia di Milano, Lombardia, un bambino di 9 anni di età percepisce che il giocattolo a forma di Spider-man presenta un cattivo odore e poco dopo lamenta bruciore alla gola ed effetti cutanei (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino);
- *marzo 2009*  
provincia di Firenze, Toscana, una donna di 35 anni di età presenta una dermatite da contatto di gravità elevata e lenta remissione causata da calzature importate dalla Cina. Le analisi effettuate sul contenuto della bustina di essiccante presente nella scatola di confezionamento e su campioni di calzatura evidenziano concentrazioni di DMF superiori a 300 mg/kg (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino, analisi del materiale effettuate presso l'Istituto Superiore di Sanità);
- *aprile 2009*  
Molise, un bambino di 6 mesi di età dopo contatto con peluche di fabbricazione cinese presenta rash di tipo orticarioide (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *giugno 2009*  
provincia di Milano, Lombardia, una donna di 31 anni di età, presenta edema ai piedi nell'area di contatto con sandali infradito. Non risulta possibile acquisire informazioni sull'eventuale presenza di DMF nelle calzature (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino).

La consultazione del database generato dal Sistema SIEPI (anni 2005-2007) e dell'archivio informatico del CAV di Milano (anni 2008-2009) per l'identificazione dei soggetti esposti ad agenti essiccanti ha portato all'identificazione di 4712 casi. Di questi, 4511 (96%) sono risultati esposti a gel di silice, 82 (2%) ad altri essiccanti non gel di silice, comprendenti cloruro di calcio (80 casi) e carbonato di calcio (2 casi). Per 119 casi (3%) l'essiccante è risultato non noto. La maggior parte delle esposizioni ha coinvolto bambini con età inferiore ai 6 anni (93%). Le richieste di assistenza sono provenute per il 37% dei casi da servizi ospedalieri, principalmente reparti di pediatria (20%) e Pronto soccorso (16%), e per il 62% da utenti extraospedalieri, principalmente privati cittadini. La via di esposizione è stata orale per il 95% dei casi. I casi con segni e sintomi associabili all'esposizione sono stati 111, pari al 2% della casistica totale.

La revisione delle informazioni disponibili per i casi con segni e sintomi ha portato all'identificazione di 10 soggetti con sospetta esposizione a DMF. Due di questi sono risultati inizialmente classificati come esposti a gel di silice e 8 a essiccanti non noti. Gli effetti considerati associabili a DMF in considerazione delle modalità di esposizione e di insorgenza e delle caratteristiche dell'essiccante hanno compreso: rash cutaneo, rilevato in tre casi, reazione urticarioide e ponfo, rilevati in 2 casi, rispettivamente, edema delle labbra, iperemia cutanea, vomito, diarrea, disidratazione della mucosa orale, rilevati in un caso, rispettivamente (n. 1, rispettivamente). Tra i 10 casi cui è stata attribuita l'esposizione a DMF, otto sono risultati esposti a essiccanti allegati a scatole di scarpe, quattro dei quali confezionati in bustine e due in compressa. La scritta "mould proof" è stata rilevata sull'involucro di cinque di queste confezioni.

Di seguito vengono riportate le principali informazioni disponibili per i casi con effetti clinici che sono stati associati a una possibile esposizione a DMF:

- *dicembre 2005*  
provincia di Piacenza, Emilia Romagna, un bambino di 4 anni di età, esposto attraverso la mucosa orale al contenuto di una bustina che si assume contenga gel di silice manifesta disepitelizzazione del cavo orale (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino);
- *giugno 2005*  
provincia di Torino, Piemonte, una bambina di due anni di età dopo ingestione del contenuto di bustina allegata a un capo di abbigliamento, che si assume sia silica gel, manifesta iperemia del cavo orale (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *agosto 2006*  
provincia di Varese, Lombardia, una bambina di un anno di età, dopo esposizione per via orale al contenuto di una bustina presente in scatola per le scarpe manifesta edema delle labbra (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *marzo 2007*  
provincia di Varese, Veneto, un bambino di due anni di età, dopo avere ingerito presunto essiccante in pastiglia presente in scatola di scarpe manifesta iperemia cutanea e rash cutaneo (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino)
- *novembre 2007*  
provincia di Napoli, Campania, un bambino di tre anni di età dopo ingestione del contenuto di una bustina presente in scatola per le scarpe con indicazione "mould proof" manifesta ponfi e reazione urticarioide (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *maggio 2008*  
provincia di Torino, Piemonte, una bambina di un anno di età di nazionalità straniera, dopo esposizione cutanea al contenuto in polvere di una bustina con sopra riportata la scritta "mould proof" presente in scatola per scarpe manifesta un ponfo nell'area di contatto e successivamente una reazione urticarioide su tutto il corpo (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *agosto 2008*  
provincia di Cremona, Lombardia, un bambino di un anno di età, ingerisce il contenuto di una bustina allegata alla confezione di mobile componibile. Il presunto essiccante è

caratterizzato da odore sgradevole e provoca vomito nel soggetto esposto (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino);

- *marzo 2009*  
provincia di Milano, Lombardia, una bambina di circa due anni di età di nazionalità straniera, dopo avere ingerisce il contenuto di una bustina con sopra riportata la scritta “mould proof”, presente in scatola di scarpe, manifesta rash cutaneo (caso extraospedaliero, consulenza richiesta da privato cittadino);
- *aprile 2009*  
provincia di Gela, Sicilia, una bambina di un anno di età di nazionalità straniera, dopo avere ingerito di un presunto essiccante in compressa sul cui involucro è riporta la scritta “mould proof”, presente in scatola di scarpe, manifesta ripetuti episodi di diarrea (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *maggio 2009*  
provincia di Prato, Toscana, un bambino di tre anni di età dopo avere ingerito il contenuto di essiccante non noto presenta rash cutaneo (caso ospedaliero, consulenza richiesta da reparto di pediatria);
- *ottobre 2009*  
provincia di Milano, Lombardia, una bambina di circa un anno di nazionalità straniera, dopo contatto cutaneo con il contenuto di una bustina con sopra riportata la scritta “mould proof”, presente in scatola di scarpe, manifesta disidratazione delle mucose e tosse.

## Commenti

Le osservazioni effettuate evidenziano che i CAV possono contribuire alla identificazione di casi con manifestazioni cliniche riferibili al contatto con merci contaminate con agenti sensibilizzanti quali il DMF. Tuttavia, considerando che questo specifico agente è stato associato all’insorgenza di casi di dermatite da contatto di gravità elevata e di lenta remissione, può risultare maggiormente informativo un sistema di sorveglianza basato su servizi ospedalieri con competenze dermatologiche. Il contributo dei CAV può essere considerato di particolare interesse, invece, per il monitoraggio di esposizioni acute accidentali a DMF confezionato in bustine il cui contenuto può essere scambiato per silice gel o pastiglie di composizione non nota. Il CAV di Milano nel periodo in esame ha rilevato tra i 700 e i 1100 casi annui esposti ad essiccanti gel di silice e a essiccanti non noti, per la maggior parte bambini nei primi anni di vita esposti per via orale e asintomatici. La revisione di questi casi ha portato a identificare 10 casi con sospetta esposizione a DMF. Di questi, due con esposizione inizialmente classificata come gel di silice, rilevati nel 2005, e nove con esposizione a essiccante non noto, rilevati negli anni successivi (uno nel 2006, due nel 2007 e 2008, rispettivamente, quattro nel 2009). La caratterizzazione di questa casistica rende ora disponibile una base informativa di riferimento per il monitoraggio di eventuali esposizioni accidentali a DMF presente nelle merci in commercio, con particolare riferimento alle confezioni per calzature.

## Bibliografia

1. Ormerod AD, Mrowietz U. Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:630-2.

2. de Haan, *et al.* The risk of sensibilization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. *Dematol* 1994;188:126-30.
3. Rantanen T. The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumarate, a novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol* 2008;159:218-31.
4. van de Geugten J, van Engeldorp Gastelaars J. Dimethylfumaraat. *Pharm Weekbl* 1986;121:1156.
5. Susitaival P, Winnoven SW, Williams J, Lammintausta K, Hasari T, MH Beck, Gruvberger B, Zimerson E, Bruze M. An outbreak of furniture related dermatitis ('sofa dermatitis') in Finland and in the UK: history and clinical cases. *JEADV* 2009:1-4.
6. Vigan M, Biver C, Bourrain L, Pelletier F, Girardin P, Aubin F, Humbert P. Acute dimethylfumarate-induced eczema on the foot. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:281-3.
7. Giménez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, De la Cuadra J, Ballester I, Gallardo F, Pujol RM, Zimerson E, Bruze M. Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch test results, chemical analysis, and sources of exposure. *Contact Dermatitis* 2009;61:249-60.
8. Unione Europea. Decisione della Commissione del 17 marzo 2009 che impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi o messi a disposizione sul mercato prodotti contenenti il Biocida dimetilfumarato. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 74/32 del 20 marzo 2009.
9. Fonda A, Stefanelli P, Girolmetti S, Santilio A, Dommarco R, La Sala L. Prevenzione ddi dermatidi acute da DMF: vigilanza sui prodotti di importazione. In: *44° Congresso Nazionale della Società Italiana di Igiene. Venezia 3-6 ottobre 2010. Atti del Congresso.* L207.
10. Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri Antiveleli. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42(3):268-76.
11. Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Roazzi P, Binetti R. Implementazione di una nuova sorveglianza delle esposizioni pericolose. *Not Ist Super Sanità* 2008; 21(4):3-9.
12. Davanzo F, Settimi L, Urbani E, Giordano F. *Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveleli di Milano nel 2005.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/9).
13. Davanzo F, Settimi L, Urbani E, Giordano F. *Esposizioni ad agenti chimici di tipo non farmaceutico prese in esame dal Centro Antiveleli di Milano nel 2005.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/26).

# PRODOTTI CONTAMINATI CON DIMETILFUMARATO NOTIFICATI AL SISTEMA COMUNITARIO DI INFORMAZIONE RAPIDA (RAPEX) NEL 2008-2010

Laura Settimi (a), Elisabetta Urbani (a), Luciana Cossa (b), Pietro Maiozzi (a)

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Note introduttive

La Direttiva 2001/95/CE, relativa alla sicurezza generale dei prodotti (di seguito riportata come DSGP), all'articolo 12 istituisce il sistema comunitario di scambio rapido di informazione su prodotti che pongono un serio rischio per la salute e la sicurezza dei consumatori denominato RAPEX (*RAPid EXchange about safety of products*) con la finalità di potenziare, come riportato al punto 25:

una maggiore collaborazione a livello operativo in materia di sorveglianza del mercato e altre attività di controllo, in particolare la valutazione dei rischi, il collaudo dei prodotti, lo scambio di esperienze e di conoscenze scientifiche, l'esecuzione di progetti di sorveglianza congiunta e la ricerca, il ritiro e il richiamo di prodotti pericolosi (1).

Le linee guida per la gestione del RAPEX sono state inizialmente definite dalla Decisione 2004/418/CE e successiva modifica (2, 3). Queste prime indicazioni sono state recentemente abrogate con la Decisione 2010/15/CE che ha delineare in modo più chiaro l'ambito di applicazione e le procedure del sistema di notifica (4).

La partecipazione degli Stati membri al sistema RAPEX è un obbligo previsto dalla DSGP. Le condizioni che vincolano alla notifica di un prodotto sono le seguenti: il prodotto in questione è un prodotto di consumo; è oggetto di misure preventive e restrittive che impediscono, limitano o subordinano a condizioni particolari la sua commercializzazione; presenta un rischio grave per la salute e la sicurezza dei consumatori; il rischio grave ha una dimensione transfrontaliera (4).

La procedura RAPEX prevede quanto segue: l'autorità nazionale competente che accerta la pericolosità di un prodotto adottata gli opportuni provvedimenti per l'eliminazione del rischio (ritiro dal mercato, richiamo se già arrivato ai consumatori, divulgazione di avvertimenti) e lo notifica al RAPEX che, previa disamina dei dati acquisiti, diffonde le informazioni ai punti di contatto nazionali degli Stati membri e pubblica su internet i riepiloghi settimanali delle segnalazioni ricevute e dei provvedimenti adottati dai Paesi notificanti.

I principali elementi a supporto del funzionamento del sistema RAPEX comprendono: il quadro normativo di riferimento (DSGP e linee guida); una piattaforma web per l'applicazione online delle notifiche; la rete dei punti di contatto RAPEX, responsabili del funzionamento del sistema in ciascuno degli Stati membri; le reti nazionali, comprendenti il punto di contatto RAPEX e tutte le autorità che hanno il compito di garantire la sicurezza dei prodotti di consumo; l'unità RAPEX della Commissione che ha il compito di esaminare e convalidare le informazioni riportate sulle notifiche, gestire il Sistema e assicurarne il funzionamento; il sito web RAPEX che pubblica in forma sintetica le notifiche; la pubblicazione di statistiche, relazioni annuali e il materiale promozionale.

In Italia, la rete nazionale RAPEX è stata istituita tramite il DL.vo 172/2004 che recepisce la DGSP (5), poi inserito nel Codice del Consumo (DL.vo 206/2005). Con questo atto normativo, il punto di contatto nazionale è stato attivato presso il Ministero dello Sviluppo Economico, Direzione Tutela dei Consumatori, e si prevede che operi in stretto contatto con il Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione. I Comandi dei Carabinieri per la Tutela della Salute (precedentemente denominati Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma, NAS) sono identificati come il principale strumento operativo per la ricerca attiva dei prodotti pericolosi segnalati dal RAPEX.

Le notifiche inviate al RAPEX dagli Stati membri sono costantemente aumentate nel corso del tempo, passando da circa 468 nel 2004, anno di avvio del sistema, a 847 nel 2005, 1051 nel 2006, 1605 nel 2007, 1866 nel 2008 e 1993 del 2009. Nel 2009, circa il 50% delle notifiche è stato effettuato da Spagna (13%), Germania (11%), Grecia (9%), Bulgaria (7%) e Ungheria (7%). Per quanto riguarda l'Italia, si è passati da due notifiche, effettuate nel 2004 e 2005, rispettivamente, e sei trasmesse nel 2006, a 43, 38 e 33 effettuate, rispettivamente, nel 2007, 2008 e 2009, con un contributo annuale pari al 2% dell'insieme delle notifiche trasmesse al RAPEX dagli Stati membri.

## Materiali e metodi

L'archivio del sistema RAPEX accessibile online (disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex\\_archives\\_en.cfm](http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_en.cfm)) è stato consultato per l'estrazione delle notifiche riguardanti i prodotti contaminati con dimetilfumarato (DMF) effettuate nel periodo 1° gennaio 2008 – 30 giugno 2010. Le informazioni riportate sulle notifiche identificate interrogando il sistema di ricerca con il termine "dimethylfumarate" sono state trasferite su un file excel e analizzate utilizzando il software statistico STATA.

## Osservazioni effettuate

Nel periodo in esame, il RAPEX ha ricevuto 172 notifiche riguardanti prodotti contaminati con DMF. Di queste, 6 (3%) sono state trasmesse al Sistema nel 2008, a partire dal mese di ottobre, 114 (66%) nel 2009 e 52 (30%) nei primi sei mesi del 2010. Come mostrato in Tabella 1, i Paesi che hanno trasmesso il numero più elevato di notifiche sono stati: Spagna (n. 73, 42%), Ungheria (n. 34, 20%), Francia (n. 21, 12%) e Germania (n. 15, 9%). L'Italia ha effettuato complessivamente 6 notifiche, pari al 3% del totale.

La maggior parte delle segnalazioni (92%, n. 159) ha riguardato calzature (Tabella 2). Le notifiche riferite a mobili contaminati con DMF sono state 7 (4%). Di queste, tre sono state effettuate nel 2008 da Francia, Polonia e Svezia, rispettivamente, e quattro nel 2009 dalla Finlandia. Le notifiche riferite ad altri prodotti hanno compreso: tre segnalazioni riguardanti modelli di jeans, trasmesse dalla Svezia nel 2010; due segnalazioni riferite a copricapo, riguardanti, rispettivamente, un elmetto per equitazione, notificato dalla Svezia nel 2008, e un prodotto destinato all'infanzia, notificato dalla Bulgaria nel 2010; una segnalazione riferita a giocattolo effettuata dalla Francia nel 2009.

La maggior parte della merce notificata (77%, n. 132) è risultata provenire dalla Cina. Gli altri Paesi più frequentemente indicati come origine dei prodotti contaminati sono stati l'Italia con quattro segnalazioni (tre delle quali riferite a calzature e una a marca di jeans), e l'India con tre segnalazioni (una delle quali riferita a jeans e due a calzature). Inoltre, ciascuno in una

notifica, sono stati indicati come Paesi di origine della merce Belgio, Germania, Malesia, Marocco, Portogallo, Taiwan, Turchia, Vietnam.

**Tabella 1. Distribuzione per anno e per Paese notificante delle segnalazioni trasmesse al RAPEX nel 2008-2010 in riferimento ad articoli contaminati con DMF**

Paese notificante	2008		2009		2010 <sup>*</sup>		2008-2010	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Spagna	0	0,0	69	61,0	4	7,7	73	42,4
Ungheria	0	0,0	15	13,3	19	36,5	34	19,8
Francia	4	66,6	10	8,9	7	13,4	21	12,2
Germania	0	0,0	7	6,1	8	15,4	15	8,7
Bulgaria	0	0,0	1	0,9	5	9,6	6	3,5
Finlandia	0	0,0	4	3,5	2	3,9	6	3,5
Italia	0	0,0	4	3,5	2	3,9	6	3,5
Svezia	1	16,7	1	0,9	3	5,8	5	3,0
Estonia	0	0,0	3	2,7	0	0,0	3	1,7
Slovackia	0	0,0	0	0,0	2	3,9	2	1,2
Polonia	1	16,7	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Totale (% riga)	6 (3,5)	100,0	114 (66,2)	100,0	52 (30,2)	100,0	172 (100,0)	100,0

<sup>\*</sup>Aggiornato al 30.6.2010

**Tabella 2. Prodotti contaminati con DMF notificati al RAPEX nel 2008-2010**

Tipo di prodotto	2008		2009		2010 <sup>*</sup>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Calzature	3	50,0	108	94,7	48	92,3	155	90,1
Mobili	3	50,0	4	3,5	0	0,0	7	4,1
Altro	0	0,0	2 <sup>**</sup>	1,8	4 <sup>***</sup>	7,7	6	3,5
Totale (% riga)	6 (3,5)	100,0	114 (66,2)	100,0	52 (30,2)	100,0	172 (100,0)	100,0

<sup>\*</sup> Aggiornato al 30.6.2010;

<sup>\*\*</sup> Comprende una notifica riferita e copricapo per uso sportivo e una a giocattolo;

<sup>\*\*\*</sup> Comprende tre notifiche riferite a marche di jeans e una notifica riferita a copricapo per l'infanzia

In 26 notifiche è stato riportato almeno un incidente causato dal contatto con la merce contaminata, per un totale di 41 casi segnalati (Tabella 3). La maggior parte degli incidenti è stata segnalata dalla Francia (n. 24, 54%) e dalla Spagna (n. 10, 24%). Tra gli incidenti rilevati nel 2008, 14 sono stati causati dal contatto con mobili contaminati. Questi hanno compreso 10 casi segnalati in una notifica proveniente dalla Francia, tre in una notifica proveniente dalla Svezia e "alcuni casi" in una notifica dalla Polonia. I restanti 6 incidenti rilevati nel 2008 sono stati riferiti a contatto con calzature e sono stati segnalati dalla Francia in due distinte notifiche, in una delle quali ne sono stati riportati 5. Nel 2009 gli incidenti rilevati sono stati 21, tutti causati da contatto con calzature, con l'eccezione di uno riferito a esposizione a giocattolo. Dieci di questi incidenti sono stati riportati dalla Spagna, otto dalla Francia, comprendenti l'esposizione a giocattolo, e due dall'Italia, riferiti a esposizione a calzature.

**Tabella 3. Incidenti causati da esposizioni ad articoli contaminati con DMF riportati nelle notifiche trasmesse al RAPEX**

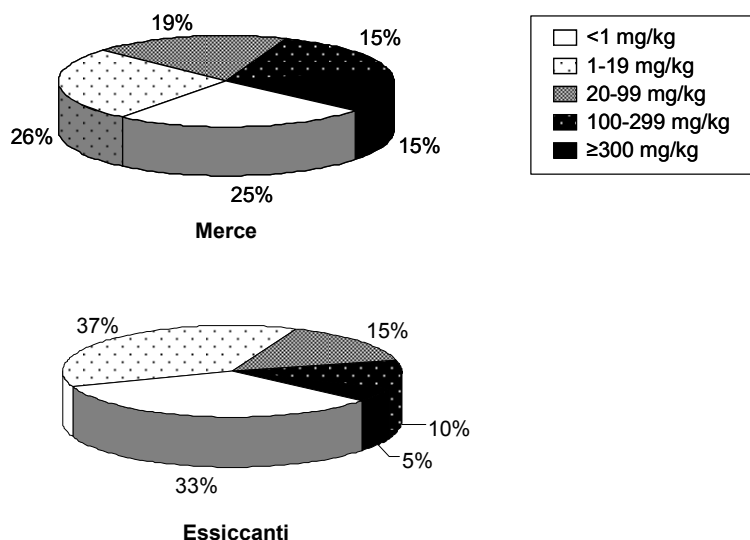
Paese notificante	2008		2009		2010*		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Spagna	0	0,0	10	47,6	0	0,0	10	24,3
Francia	16	80,0	8	38,0	0	0,0	24	58,5
Svezia	3	15,0	0	0,0	0	0,0	3	7,3
Italia	0	0,0	2	9,5	0	0,0	2	4,9
Germania	0	0,0	1	4,8	0	0,0	1	2,4
Polonia	1	5,0	0	0,0	0	0,0	1	2,4
<b>Totale</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>41</b>	<b>100,00</b>
(% riga)	(48,7)		(51,2)		(0,0)		(100,0)	

\*Aggiornato al 30.6.2010;

\*\*Nella notifica proveniente dalla Polonia è stata data indicazione di "alcuni incidenti"

Il dosaggio dei livelli di DMF è stato riportato in 54 notifiche (31%), per un totale di 113 valori disponibili. Di questi, 53 (47%) sono stati riferiti al materiale degli articoli oggetto di segnalazione e 60 (53%) a prodotti essiccanti presenti nelle confezioni. Come mostrato in Figura 1, per circa il 24% (n. 13) delle merci analizzate sono stati rilevati livelli di DMF inferiori a 1 mg/kg, per il 26% (n. 14) compresi tra 1 e 19 mg/kg, per il 19% (n. 10) tra 29 e 99 mg/kg, per il 15% (n. 8) tra 100 e 299 mg/kg e uguali o superiori a 300 mg/kg, rispettivamente.

Per quanto riguarda il dosaggio di DMF rilevato negli essiccanti, circa il 33% delle analisi (n. 20) ha evidenziato valori inferiori a 1 mg/kg, il 37% (n. 22) compresi tra 1 e 19 mg/kg, il 15% (n. 9) tra 29 e 99 mg/kg, il 10% (n. 6) tra 100 e 299 e il 5% (n. 3) uguali o superiori a 300 mg/kg.



**Figura 1. Distribuzione percentuale dei livelli di DMF rilevati negli articoli notificati al RAPEX e negli essiccanti allegati alle loro confezioni**



## Commenti

A partire dal 2006 sono stati documentati nel Regno Unito e in Finlandia numerosi casi di dermatite di gravità elevata associati a contatto con poltrone e divani importati dalla Cina. Nella prima metà del 2008, tre diversi gruppi di lavoro hanno scoperto che tali reazioni erano causate dalla contaminazione del materiale di rivestimento dei mobili con DMF, usato come agente antimuffa e allegato alla merce in sacchetti simili a quelli comunemente usati per il silice gel (6-8).

Nel corso dello stesso anno, in Francia è stato identificato un primo caso di dermatite da contatto causato da calzature contaminate con DMF (9), mentre in Spagna è stato successivamente descritto un cluster di 17 casi (10). A seguito di queste osservazioni, Belgio, Francia e Spagna hanno adottato delle prime misure restrittive per le merci contaminate con DMF (11-13), cui è seguita la decisione delle Comunità Europee del 17 marzo 2009 che ha imposto a tutti gli Stati membri di garantire la non immissione e disponibilità sul mercato di prodotti contaminati con questo agente (14).

Alla fine del 2008, il RAPEX ha iniziato a ricevere le prime segnalazioni riferite a DMF che nel corso di questa annualità sono state pari a sei. Tre di queste hanno riguardato, effettuate rispettivamente da Francia, Svezia e Polonia, hanno riguardato 34 articoli appartenenti a una stessa marca di mobili (Linkwise). Le altre tre notifiche hanno riguardato calzature e sono state effettuate dalla Francia.

Le notifiche trasmesse al RAPEX nel 2009 per prodotti contaminati con DMF sono state 114 e hanno costituito circa il 6% delle notifiche totali (n. 1993) e il 23% delle segnalazioni riferite a rischio di tipo chimico (n. 493) (disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/docs/2009\\_rapex\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/docs/2009_rapex_report_en.pdf)). In questa annualità, le segnalazioni di mobili contaminati con DMF sono state quattro e tutte provenienti dalla Finlandia, mentre le segnalazioni riferite a calzature sono state 108. Il Paese che ha effettuato il maggior numero di segnalazioni è stata la Spagna (n. 69, 61%), seguita da Ungheria (n. 15, 13%), Francia (n. 10, 9%) e Germania (n. 7, 6%). L'elevato numero di segnalazioni trasmesse dalla Spagna potrebbe essere considerato indicativo sia di una presenza particolarmente consistente sul mercato spagnolo di scarpe contaminate con DMF sia di una più elevata frequenza di controlli mirati a questa tipologia di merce, in considerazione del cluster di casi di dermatite da contatto precedentemente osservato (11). A tale proposito va anche rilevato che nel 2009 la Spagna è stato il Paese europeo che ha trasmesso al RAPEX il maggior numero di notifiche, pari al 13% del totale (220/1993), e che di queste, il 30% è stato riferito a DMF (69/220), mentre a livello della casistica generale, la merce contaminata con questo agente è stata riportata nel 6% delle notifiche ricevute dal Sistema. Per quanto riguarda Ungheria e Francia, le segnalazioni riferite a DMF hanno costituito, rispettivamente, il 13% del totale delle notifiche effettuate (Ungheria: n. 119; Francia: n. 76), mentre per la Germania le notifiche riferite a questo agente sono risultate pari al 4% (7/187) delle segnalazioni totali. Le notifiche trasmesse dall'Italia nel 2009 sono state 33 e di queste quattro (12%) sono state riferite a DMF.

Nei primi sei mesi del 2010, analogamente a quanto osservato nella precedente annualità, le notifiche ricevute dal RAPEX per prodotti contaminati con DMF hanno rappresentato il 6% delle notifiche totali (n. 921) e il 24% di quelle riferite a rischio chimico (n. 219). Si è verificata, tuttavia, una drastica riduzione delle segnalazioni effettuate dalla Spagna in riferimento a questo contaminante, risultate pari a 4 su un totale di 95 (4%). Tale decremento potrebbe derivare dall'intensa attività di controllo svolta nel 2009 con conseguente ritiro dal mercato spagnolo di un volume consistente di merci contaminate. Al contrario, è stato rilevato un consistente aumento delle notifiche effettuate dall'Ungheria in riferimento a DMF, risultate pari a 19 su un totale di 67 segnalazioni inviate (28%). È stata evidenziata anche una tendenza all'aumento

delle notifiche effettuate dalla Germania, pari a 8 su un totale di 111 (7%). Inoltre, sono state rilevate cinque segnalazioni effettuate dalla Bulgaria che nel corso del 2009 ne aveva effettuata solamente una. Da parte dell'Italia, sono state segnalate due marche di scarpe contaminate con DMF su un totale di 34 notifiche effettuate (6%). Anche nel corso del primo semestre del 2010 la maggior parte delle segnalazioni trasmesse al RAPEX per merci contaminate con DMF ha riguardato calzature, mentre non sono stati segnalati mobili. Di particolare interesse sono risultate le quattro segnalazioni inviate dalla Svezia per jeans fabbricati con tessuti contaminati con DMF. A tale proposito risulta opportuno rilevare che per uno degli articoli segnalati il paese di origine è risultato l'Italia. Questa osservazione assume una particolare rilevanza anche in considerazione di un caso di dermatite allergica associato all'uso di un abito da lavoro fabbricato con tessuto contaminato con DMF recentemente documentato in Puglia (15).

## Bibliografia

1. Comunità Europea. Direttiva 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L.11/4 del 15 gennaio 2002.
2. Comunità Europea. Decisione della Commissione del 29 aprile 2004 che stabilisce linee di orientamento per la gestione del sistema comunitario d'informazione rapida (RAPEX) e per le notifiche presentate conformemente all'articolo 11 della direttiva 2001/95/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 151/85 del 30 aprile 2004.
3. Comunità Europea. Rettifica della decisione 2004/418/CE della Commissione del 29 aprile 2004 che stabilisce linee di orientamento per la gestione del sistema comunitario d'informazione rapida (RAPEX) e per le notifiche presentate conformemente all'articolo 11 della direttiva 2001/95/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 208/73 del 10 giugno 2004.
4. Comunità Europea. Decisione della Commissione 2010/15/UE recante linee guida per la gestione del sistema comunitario di informazione rapida (RAPEX) e della procedura di notifica di cui, rispettivamente all'articolo 12 e all'articolo 11 della direttiva 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 22/1 del 26 gennaio 2010.
5. Italia. Decreto legislativo del 21 maggio 2004, n. 172 "Attuazione della direttiva n. 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti". *Gazzetta Ufficiale* n. 165 del 16 luglio 2004.
6. Rantanen T. The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumarate, a novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol* 2008;159:218-231.
7. Susitaival P, Winnoven SW, Williams J, Lammintausta K, Hasari T, MH Beck, Gruvberger B, Zimerson E, Bruze M. An outbreak of furniture related dermatitis ('sofa dermatitis') in Finland and in the UK: history and clinical cases. *JEADV* 2009:1-4.
8. Lammintausta K, Zimerson E, Hasan T, Susitaival P, Winnoven SW, Gruvberger B, Williams J, Beck M, Bruze M. An epidemic of furniture-related dermatitis: searching for a cause. *Br J Dermatol* (2009);162:108-16.
9. Vigan M, Biver C, Bourrain L, Pelletier F, Girardin P, Aubin F, Humbert P. Acute dimethylfumarate-induced eczema on the foot. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:281-3.
10. Giménez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, De la Cuadra J, Ballester I, Gallardo F, Pujol RM, Zimerson E, Bruze M. Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch test results, chemical analysis, and sources of exposure. *Contact Dermatitis* 2009;61:249-60.
11. Belgio. Ministro della Salute Pubblica e ministro per la tutela dei consumatori. Decreto ministeriale che vieta l'immissione sul mercato di articoli e prodotti contenenti DMF. *Belgisch Staatsblad/Moniteur belge (Gazzetta Ufficiale del Regno del Belgio)* del 12 gennaio 2009.

12. Francia. Ministero dell'Economia, dell'Industria e dell'Occupazione. Decreto del 4 dicembre 2008 che sospende l'immissione sul mercato di poltrone, divani e calzature contenenti DMF. *JORF (Gazzetta Ufficiale della Repubblica francese)* del 10 dicembre 2008, atto 17 su 108.
13. Spagna. Risoluzione del 22 dicembre 2008 dell'Istituto Nacional del Consumo. *BOE (Gazzetta Ufficiale del Regno di Spagna)* n. 21 del 21 gennaio 2009. Sec. V-B.
14. Unione Europea. Decisione della Commissione del 17 marzo 2009 che impone agli Stati membri di garantire che non vengano immessi o messi a disposizione sul mercato prodotti contenenti il Biocida dimetilfumarato. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 74/32 del 20 marzo 2009.
15. Foti C, Zambonin CG, Cassano N, Aresta A, Damascelli A, Ferrara F, Vena GA. Occupational allergic contact dermatitis associated with dimethyl fumarate in clothing. *Contact Dermatitis* 2009;61:122-124.

*Stampato in proprio*  
*Settore Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, gennaio-marzo 2011 (n. 1) 2° Suppl.*