

LUIGI AMBROSI - VITO FOÀ

TRATTATO DI MEDICINA DEL LAVORO

UTET

Ristampa

TORINO, 2000

15. Rischi e patologia da metalli

P. APOSTOLI e L. ALESSIO

Introduzione

Gli elementi e in particolare alcuni metalli, rappresentano uno dei più tradizionali ed estesi campi di impegno della Medicina del Lavoro. Molteplici sono le ragioni che sottendono tale interesse e possono per comodità essere raggruppate in ragioni correlate al tipo e modalità di esposizione, all'evidenza di patologia e alla possibilità di studio degli effetti.

L'uomo ha cominciato a estrarre e lavorare metalli 4-5 mila anni fa (Fig. 15.1), ma è con l'avvento nel XVIII-XIX secolo dell'energia fossile che l'industria mineraria e metallurgica si sviluppa in modo esponenziale fino al 1970-1980. Negli ultimi anni si è assistito a un rallentamento o a una contrazione nella produzione e nell'utilizzo di alcuni metalli o leghe come piombo, mercurio e acciaio, mentre fusione e lavorazione di alluminio, cuproleghe, metalli di impiego relativamente raro (molibdeno, tungsteno, vanadio, cobalto, antimonio) sono ancora in crescita. Nei paesi economicamente più sviluppati e nei paesi di produzione di minerali o metalli, numerosi sono i gruppi di lavoratori esposti ai rischi a essi collegati e tradizionalmente questi gruppi si concentrano in alcune precise aree: nel nostro paese in Lombardia e in particolare nella provincia di Brescia, nell'area di Taranto, in Toscana, in Liguria e in Piemonte.

Le attività estrattive, metallurgiche e di lavorazione dei metalli hanno comportato anche una loro disper-

sione nell'ambiente di vita finendo per rappresentare un rischio anche per gruppi di popolazione generale. In alcuni casi tali fenomeni sono stati di intensità elevata causando rilevanti problemi di salute pubblica: basti qui ricordare Minamata per l'inquinamento da mercurio, Manfredonia per quello da arsenico, varie aree del Giappone e del Belgio per quelli da cadmio.

Alcuni elementi, mercurio e arsenico in particolare, hanno avuto in anni passati un largo impiego nella terapia farmacologica e lo studio dei loro effetti collaterali ha certamente permesso un migliore orientamento a chi si occupava degli stessi metalli sul versante della Tossicologia Industriale e della Medicina del Lavoro. Si accenna solo al fatto che alcuni metalli, come il platino, continuano a essere utilizzati come farmaci in medicina e che altri sono oggi in studio per una loro eventuale utilizzazione (il vanadio come ipoglicemizzante, il rubidio per la correzione di squilibri elettrolitici).

Già nell'antichità ellenica e romana alcuni metalli erano stati individuati come possibili cause di malattie per l'uomo. È però il padre della medicina del lavoro, B. Ramazzini, che sistematizza in mirabili capitoli del suo *De Morbis Artificum* come quelli dedicati ai minatori, ai doratori, a coloro che «praticano fregagioni» con il mercurio, ai chimici, agli stovigliai, ai vasaisti di stagno, ai fabbricanti di specchi, ai pittori, alcuni dei principali rischi da metalli.

Un metallo poi, il piombo, occupa un posto di assoluto rilievo nella Medicina del Lavoro di questo secolo, perché dopo essere stato il tossico lavorativo di gran lunga più importante nella clinica delle malattie da lavoro, è divenuto il modello più completo per l'impostazione dei moderni studi di tossicologia industriale. È con questo metallo infatti che sono stati sperimentati e validati gli indicatori di dose e di effetto e più in generale le tematiche del monitoraggio biologico di singoli e di gruppi di esposti.

I progressi compiuti in campo preventivo hanno via via ridotto l'entità delle esposizioni professionali ai metalli: sono state però acquisite nuove conoscenze sul dosaggio dei metalli nei liquidi biologici, su nuovi effetti dei metalli, sugli effetti di metalli poco noti, sugli effetti correlabili con dosi sempre più basse di metalli. Tutto ciò fa ritenere che i metalli rappresentino non solo un tema attuale di impegno preventivo, ma anche un tema di rinnovato impegno di ricerca.

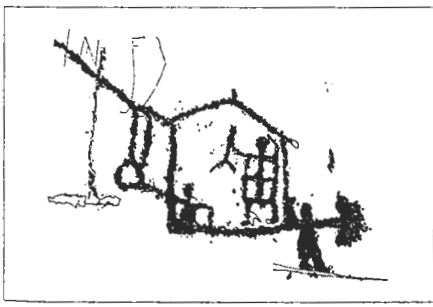


Fig. 15.1. Graffito rupestre dell'età del ferro che rappresenta verosimilmente l'officina di un fabbro (Val Camonica, Brescia).

Caratteristiche generali dei metalli

I metalli (dal greco « metallon », miniera e quindi minerale) sono elementi chimici solidi a temperatura ambiente (ad eccezione del mercurio), spesso lucenti, buoni conduttori di elettricità e calore, malleabili, duttili.

Queste proprietà, e in larga parte anche quelle biologiche, dipendono da un basso numero di elettroni nei loro orbitali esterni e quindi dalla tendenza a perdere per formare ioni positivi.

Sono definiti non metalli gli elementi (come fluoro, cloro, bromo, iodio, zolfo, selenio, fosforo) ai quali invece mancano pochi elettroni per completare lo stato esterno.

I semimetalli (detti una volta metalloidi) sono invece gli elementi (come boro, silicio, germanio, arsenico, antimonio) con caratteristiche intermedie.

Dei 103 elementi che oggi compongono la tavola periodica (Tab. 15.1) 79 possono essere fatti rientrare nel gruppo di metalli, 17 in quello dei non metalli e 7 dei semimetalli. Sulla base del loro peso specifico (inferiore o superiore a 5 g/cm³) i metalli sono anche classificati come leggeri o pesanti.

I metalli leggeri sono a loro volta suddivisibili in metalli alcalini (potassio, sodio, litio, rubidio, cesio: Gruppo Ia della tavola periodica); in metalli alcalino terrosi (berillio, calcio, manganese, bario, stronzio, Gruppo IIa) o in metalli terrosi (alluminio, gallio, indio, Gruppo IIIa).

Anche i metalli pesanti possono essere ripartiti in sottogruppi come quello del rame (con argento e oro, Gruppo Ib), dello zinco (con cadmio e mercurio, Gruppo IIB), dello stagno (con il piombo, Gruppo IVB), del cromo (con molibdeno, tungsteno, Gruppo VB), e del manganese (con tecnecio e renio, Gruppo VIB), del ferro (con cobalto, nichel, rutenio, rodio, palladio, osmio, iridio e platino, Gruppo VIII), del vanadio (con niobio e tantalio, Gruppo Va).

I metalli tendono a formare composti di coordinazione, detti anche complessi o ione complessi, contenenti almeno un atomo di metallo che coordina altri particolari atomi o molecole detti leganti. Il legame coordinativo si forma tra i leganti che dispongono di doppietti liberi e il catione di un metallo che presenta orbitali liberi.

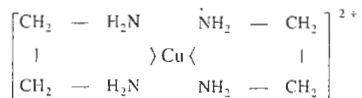
Perché un atomo funga da legame in un composto di coordinazione deve disporre di almeno un doppietto elettronico non condiviso.

Si definiscono leganti monodentati quelli che forniscono un solo doppietto, come quello carbossilico (CO) aminico (NH₃) metilaminico (CH₃NH₂).

Più importanti perché si ritrovano in complessi con particolari attività biologiche, sono i leganti polidentati, che sono molecole o anioni che possono dar luogo a più di un legame di coordinazione.

Tra questi possono essere ricordati quelli glicinati (OOC-CH₂-NH₂) quelli ossalati (OOC-COO) e l'etilendiamina (H₂N-CH₂-CH₂-NH₂).

Quando nel complesso tra legante e metallo si forma un anello ciclico, si dice che il legante chela (aggancia) il metallo e il complesso si definisce chelato. Ad esempio l'etilendiamina forma con lo ione Cu²⁺ un complesso chelato in cui due molecole dell'amina formano due cicli a cinque atomi, perché ciascuna molecola forma due legami di coordinazione con il rame:



I complessi che più interessano per la loro attività biologica sono complessi chelati in cui i leganti sono detti chelanti.

Origine e diffusione

Nella crosta terrestre si ritrovano in struttura cristallina, in genere come silicati e ossidi delle rocce, soprattutto 25 elementi (berillio, magnesio, titanio, vanadio, cromo, manganese, ferro, cobalto, nichel, zinco, zirconio, molibdeno, argento, cadmio, stagno, tallio, piombo, bismuto, rame, arsenico, mercurio, selenio, calcio, silicio, sodio); questi rappresentano anche gli elementi di maggior interesse biologico e tossicologico.

Elementi e metalli in particolare sono quindi naturalmente presenti nell'aria, nell'acqua, nel suolo e di conseguenza anche negli alimenti.

Sono state comunque le diverse attività umane, che hanno richiesto un sempre maggior impiego di metalli, ad aver condizionato nel tempo una loro crescente ecodispersione. Da qui origina un'esposizione per popolazione generale e suoi sottogruppi tale da poter diventare, in situazioni particolari, pericolosa per la salute.

Le attività maggiormente responsabili di tale fenomeno sono quelle di tipo minerario, metallurgico (primario e secondario partendo da rottami), di trattamento chimico, termico o meccanico di metalli e delle loro leghe e le attività di servizio (sistemi di trasporto, produzione di energia, smaltimento di rifiuti).

L'inquinamento che ne consegue può riguardare in specifico gli ambienti di lavoro, ma anche i circostanti ambienti generali di vita.

L'esempio forse più noto è quello collegato all'uso del piombo come antidetonante nelle benzine: prima dell'introduzione di norme che ne hanno limitato notevolmente l'impiego, nei soli USA se ne liberavano nell'aria 200-300 000 tonnellate all'anno condizionando così i livelli di piombo nel sangue

della popolazione generale di circa 15-20 µg/100 ml. Attualmente dopo la sua riduzione nelle benzine la piombemia si è più che dimezzata.

Nella Tab. 15.2 sono riportati i dosaggi di metalli in emissioni di centrali termoelettriche: si può evidenziare come molti siano i metalli che possono essere liberati e come siano diversi i metalli prodotti dai due tipi di combustibile.

I metalli presenti naturalmente, immessi nell'aria, nell'acqua, nei cibi, presenti in fonti voluttuarie come il fumo di tabacco, possono essere quindi assorbiti. L'entità di tale assorbimento può essere previsto come riportato in Tab. 15.3, e si possono così dimostrare i livelli di interesse biotossicologico e le differenze quali-quantitative per metallo e tipo di sorgente.

La sempre maggior ecodispersione dei metalli pone alcuni problemi di carattere metodologico che riguardano la definizione dei livelli di metalli nelle matrici biologiche dei gruppi di popolazione generale (valori di riferimento) che devono servire per evidenziare le situazioni di elevato assorbimento (professionale o ambientale generale) e quella del significato biologico dei metalli assorbiti, compresa, possibilmente, la demarcazione tra funzioni fisiologiche, effetti e « adverse effects ».

In questi anni grazie alle innovazioni tecnologiche e agli interventi di prevenzione sanitaria il rischio di elevati assorbimenti lavorativi di metalli si è drasticamente ridotto. Questa conclusione si basa sulla netta diminuzione dei casi di intossicazioni cliniche acute o croniche e in generale di malattie professionali da metalli, sull'evidenza che le concentrazioni di metalli nelle fabbriche sono generalmente inferiori ai valori limite fissati, e sul graduale avvicinamento dei valori degli indicatori di dose misurati in gruppi di professionalmente esposti a quelli misurati in gruppi di non esposti della popolazione generale.

Tabella 15.2. Emissione di metalli da due centrali termoelettriche (valori orientativi in Kg/ora).

	Olio minerale	Carbone
arsenico	0.2	0.03
berillio	0.2	-
cadmio	6	0.007
cromo	0.4	0.06
piombo	9.3	0.08
manganese	3.5	0.2
mercurio	0.01	0.1
nichel	11	0.08
selenio	2	4
vanadio	4.3	0.1

Tabella 15.1. Tavola periodica degli elementi.

1	gr. IA																2	He					
2	IIA												10	Ne									
3	Na	Mg	IIIA		IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA	IB	IIB	3	B	4	C	5	N	6	O	7	F	8	Ne
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr					
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe					
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn					
7	Fr	Ra	Ac																				
★ serie dei lantanidi																							
▲ serie degli attinidi																							

Tabella 15.3. *Stima orientativa dell'esposizione giornaliera a metalli (i valori sono espressi in µg/kg di « uomo standard »).*

Elemento	Aria	Acqua	Cibo	Fumo
V	0.06-3	0.2-2	10-100	1
Cr	0.2-2	10-20	80-100	0.8-3
Mn	0.002-12	20-200	2500-3700	130
Co	0.02-0.06	8-20	150-600	0.05
Ni	0.07-3	0.04	300-600	0.4-1.5
Cu	2-8	200	2300-3900	5-25
Zn	2-60	500	13 000-15 000	5-15
As	0.2-3	2	10-50	10-32
Se	0.06-0.2	0.04-1	60-150	0.01-2
Ag	0.02-1	0.3	10-40	0.1
Cd	0.01-3.5	2-4	10-110	2-4
Sb	0.03-0.7	0.04-0.6	7-60	0.1-0.8
Hg	0.4-1.5	0.08	5-20	0.1-0.5
Ti	0.001-0.01	0.006	1.5	0.1
Pb	4-40	20	170-470	1-5

Esistono però ancora situazioni a rischio, dovute al permanere di settori lavorativi e soprattutto di realtà lavorative (le piccole -piccolissime aziende) in cui si riscontrano rischi di elevato assorbimento di metalli ben noti come Pb, Cr, Ni, o di metalli fino a oggi poco studiati come Be, Sb, V, Mo. Quest'ultimo aspetto, cioè quello dello studio dell'esposizione a metalli « rari » o presenti in percentuali minori o non prevedibili nelle leghe, è di notevole interesse. In attività come le fonderie di bronzo e ottone è possibile dosare non solo i metalli tradizionalmente ricercati come Pb, Cu, Zn, ma anche altri poco noti o presenti in minore quantità come Mn, Cd, Be e Sb. Ciò pone l'esigenza di prevedere lo studio degli effetti correlabili con l'assorbimento di un sempre maggior numero di singoli elementi e di quelli dovuti alla contemporanea esposizione a più elementi.

Si ricorda infine che possono verificarsi episodi di intossicazione acuta o cronica anche al di fuori del lavoro come quelli accidentali in particolari gruppi di popolazione come i bambini (per ingestione di disinfettanti a base di Hg o di B) o come quelli in consumatori di bevande mantenute in contenitori non correttamente smaltati con vernici al piombo (e quindi in grado di rilasciare grandi quantità di metallo) o in chi ingerisce liquidi o sostanze solide contaminate o contenenti As, Ti, Cr, Mn.

Essenzialità e tossicità dei metalli

In rapporto ai possibili effetti sulla salute degli uomini e degli animali i metalli possono essere suddivisi in essenziali o tossici.

In realtà questa distinzione tende a semplificare i rapporti tra organismo e metalli: infatti alcuni metalli sono sia essenziali che tossici (le « lame a doppio taglio » di alcuni autori) e l'azione biologica (benefica-tossica) dipende dalla dose, dalla via di somministrazione, dalla forma chimica del composto metallico assorbito.

Nella Fig. 15.2 si schematizzano i rapporti tra elementi ed effetti sulla salute partendo dai loro fabbisogno-assorbimento e dal fatto che un elemento sia essenziale (I) e quindi possa produrre effetti anche per carenza, o che invece non lo sia (II). I livelli A e B di assorbimento rappresentano i punti ai quali si producono le modificazioni iniziali dello stato di salute per carenza o per eccesso.

I criteri per definire l'essenzialità di un elemento, possono essere così riassunti:

- la ridotta assunzione deve produrre un danno funzionale;
- la reintroduzione nella dieta in quantità fisiologiche deve prevenire e curare i sintomi da deficienza;
- l'assenza deve impedire la crescita o il compimento del ciclo vitale dell'organismo;
- l'influenza sul metabolismo di un dato organismo deve essere diretta;
- l'effetto non può essere completamente vicariato dalla sostituzione con un altro elemento.

In generale, anche se gli oligoelementi sono coinvolti in funzioni o strutture molteplici e diversificate (enzimi, proteine vettrici, ormoni, siti recettoriali specifici) si può affermare che il loro ruolo principale è quello coenzimatico in circa il 25-30% degli enzimi attualmente conosciuti.

Paradigmatico a questo proposito è lo zinco che fa parte di una grande quantità di enzimi (anidrasi carbonica, alcool-deidrogenasi, glutamico-deidrogenasi, lattato-deidrogenasi, fosfatasi alcalina, aldolasi, fosfolipasi, amilasi) e ne attiva altri (aminopeptidasi, istidino deaminasi, lecitinasi, mannosidasi, ALA-deidratasi, superossido dismutasi).

Rispetto alle loro funzioni biologiche gli elementi possono in generale essere così classificati:

- «elementi essenziali principali» il cui fabbisogno viene valutato nell'ordine dei grammi e che comprendono sei elementi strutturali (idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, zolfo) e cinque macrominerali (sodio, potassio, magnesio, calcio e cloro);
- microminerali essenziali, elementi il cui fabbisogno viene valutato nell'ordine dei milligrammi e la cui essenzialità è ben nota da molti anni, come ferro, zinco e rame;
- elementi essenziali il cui fabbisogno è dell'ordine dei microgrammi come vanadio, cromo, manganese, cobalto, arsenico, selenio, molibdeno, iodio e le cui funzioni sono più o meno conosciute;
- elementi per i quali vi sono sospetti di essenzialità (elementi putativi) come lo stagno;

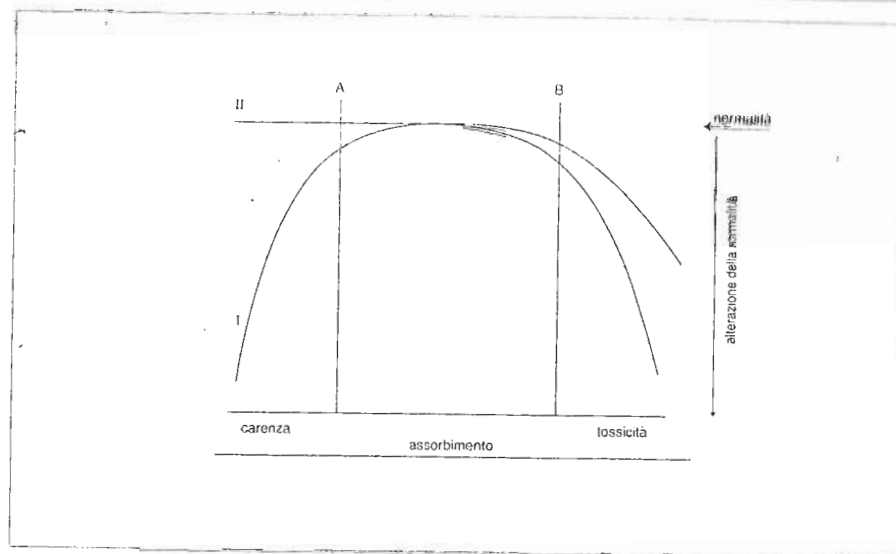


Fig. 15.2. Rappresentazione schematica dei rapporti tra assorbimento di elementi e stato di salute. A e B = intake a cui si manifestano le prime significative alterazioni dello stato di salute per carenza o tossicità. I = elementi essenziali, II = elementi non essenziali.

- elementi dei quali non è nota alcuna funzione essenziale come bromo, mercurio, alluminio, piombo, cadmio, e che pertanto, se assorbiti in determinate quantità, possono essere definiti «tossici».

Per alcuni di questi (come alluminio, bismuto, titanio) si ritiene che non possa essere del tutto esclusa una funzione biologica ed è stata proposta la definizione di «elementi candidati».

Nel caso degli elementi essenziali, sia un aumento che una diminuzione dell'apporto è in grado di determinare la comparsa di effetti sfavorevoli. Per quelli tossici invece solo un eccessivo apporto determina l'insorgenza di effetti sfavorevoli sulla salute in generale tanto più marcati quanto più alta è la loro dose.

I metalli che sono anche essenziali, una volta assorbiti hanno minori probabilità di produrre effetti tossici sia per la presenza di meccanismi omeostatici, come il controllo dell'assorbimento intestinale, sia per la presenza di specifiche proteine di trasporto.

La competizione tra elementi essenziali e tossici verso i leganti proteici è alla base della tossicità di alcuni di loro. Ne consegue che l'effetto tossico è in parte diretto per inibizione del sistema enzimatico e in parte indiretto per alterazione dell'equilibrio dei metallo-ioni essenziali per ostacolo alla loro disponibilità biologica.

Tossicità ed essenzialità hanno quindi in comune un'ampia interdipendenza: può essere citato a questo proposito il cadmio, che ad alti livelli biologici com-

pete con lo zinco inibendone l'assorbimento e l'attività enzimatica.

D'altra parte è stata descritta nell'animale e nell'uomo un'azione preventiva dello zinco e dell'alluminio sull'inibizione dell'ALAD eritrocitaria causata dal piombo.

Le possibili interazioni tra elementi sono ancora in gran parte poco note o sconosciute riguardo sia ai possibili effetti fisiologici che a quelli patologici.

Nella Fig. 15.3 viene proposto uno schema integrato dalle possibili interazioni tra diversi elementi dimostrate sperimentalmente. Pur essendo difficile trarre da essa precise informazioni, se ne possono derivare utili orientamenti circa l'elevato numero di interazioni comunque dimostrate e circa le diverse (come numero e tipo di elementi coinvolti) interazioni che possono riguardare elementi essenziali e no.

Tossicocinetica

Assorbimento

Inalazione

Nell'ambito lavorativo l'esposizione a particelle metalliche (polveri e fumi) è più frequente di quella a vapori propriamente detti, ad eccezione di alcune lavorazioni come quelle che espongono a mercurio in cui è l'inalazione di vapori a causare il maggior assorbimento.

I metalli filtrati dal glomerulo possono essere escreti direttamente o dopo un riassorbimento (passivo o attivo) a livello del tubulo prossimale, come avviene per il piombo. In particolari casi (Cd, Hg) l'eliminazione può avvenire per sfaldamento delle cellule tubulari.

L'escrezione biliare, dimostrata per alcuni metalli quali manganese, alluminio, arsenico, è condizionata da diversi fattori, quali la valenza del metallo (l'arsenico pentavalente è eliminato circa dieci volte meno dell'arsenico trivalente) e la disponibilità di composti come cisteina e glutatone che stimolano l'escrezione biliare di metallo legato.

Il metallo comunque può essere presente nelle feci non solo per escrezione con la bile, ma anche perché non assorbito dalla mucosa intestinale, perché escretto per diffusione passiva dalle pareti intestinali, o perché eliminato per sfaldamento delle cellule intestinali.

Cinetica di eliminazione e modelli multicompartimentali

La cinetica di eliminazione dall'organismo di un metallo è funzione delle modalità di esposizione, della dose assorbita, della forma chimica, della quota diffusibile o legata alle proteine, del carico corporeo e dell'organo-tessuto considerato.

Se si prende in considerazione la modalità di esposizione si può notare come in lavoratori esposti ad alluminio in modo irregolare l'emivita del metallo è di 9 giorni, mentre per esposizioni continuative la sua emivita è di circa 6 mesi.

Variando le caratteristiche chimiche del metallo si

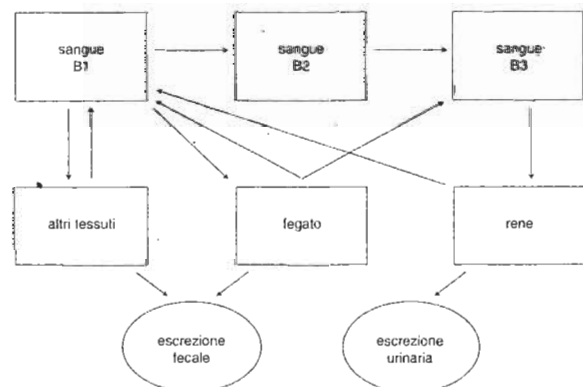


Fig. 15.6. Modello metabolico multicompartimentale proposto per il cadmio.

osservano notevoli differenze come nell'eliminazione del nichel per il quale l'emivita dei composti più solubili è compresa tra le 15 e le 30 ore, mentre per gli altri è superiore alle 50 ore.

Per i composti, molto solubili, del cobalto si ha una prima fase, molto rapida, con emivita di 2-3 ore con eliminazione fino al 90% del metallo, e una seconda fase molto più lenta dell'ordine dei giorni-mesi.

Per le variazioni dipendenti dal tipo di legame biologico può essere citato il piombo, la cui emivita è di 25-28 giorni se legato ai globuli rossi, contro quella molto più breve (1-3 giorni) della sua frazione plasmatica diffusibile.

L'emivita del mercurio inorganico è di 64 giorni per il metallo accumulato nel rene, maggiore di quella dell'intero organismo (51 giorni) e minore di quella del cervello (1 anno).

Per lo studio delle diverse fasi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione dei metalli sono stati proposti modelli metabolici multicompartimentali. Questi consentono, tra l'altro, di ottenere informazioni sui fattori che influenzano le concentrazioni del metallo negli organi critici.

In questa sede ne vengono ripresi due, quello del cadmio e quello del piombo, che appaiono per diversi aspetti paradigmatici.

Esaminando il modello del cadmio (Fig. 15.6) si può osservare come la quota assorbita venga distribuita in tre compartimenti: B1, cadmio diffusibile e legato alle plasmoproteine; B2, cadmio negli eritrociti; B3, cadmio legato alla metallotioneina nel plasma, quest'ultima limitata dalla concentrazione plasmatica della proteina.

La quantità di cadmio in B1 viene trasferita in vari tessuti, mentre solo una piccola quota del metallo

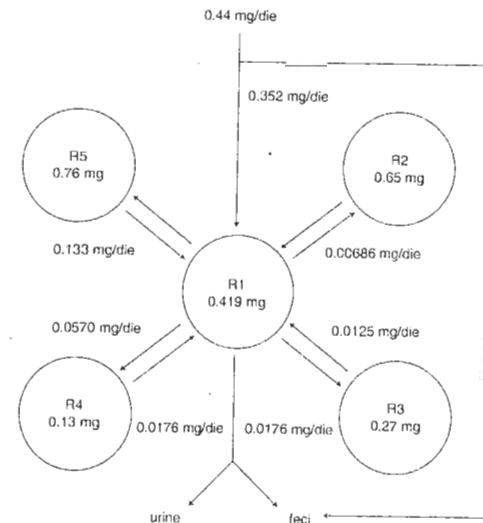


Fig. 15.7. Modello metabolico multicompartimentale proposto per il piombo.

ritornerà da questi tessuti in B1, con una frazione eliminata con le feci.

Il cadmio arriva al rene dal compartimento ematico e solo una piccola parte del metallo (circa il 15%) è escretto con l'urina.

Per il piombo sono stati proposti vari modelli: i principali restano comunque quello a tre compartimenti di Rabinowitz e quello a cinque di Bernard.

Nel primo si ipotizzavano tre pool principali (sangue, tessuti molli, osso) con aree di sovrapposizione tra sangue e parte più labile del Pb del tessuto molle e tra questo e l'area a scambio più rapido dell'osso trabecolare.

Nel modello di Bernard (Fig. 15.7) i 5 compartimenti sono rappresentati da sangue (R1), osso corticale (R2), osso trabecolare (R3), tessuti molli a scambio lento (R4), tessuti molli a scambio rapido (R5).

Il vantaggio di questo modello rispetto a quelli con minor numero di compartimenti è quello di proporre, per l'osso, due pool con velocità di trasferimento del Pb differenziate (2-3 volte più rapide per l'osso trabecolare).

Tossicodinamica

Gli effetti dei metalli sono molteplici: da quelli irritativi a quelli tossici sistemici acuti e cronici, a quelli allergici, a quelli teratogeni, mutageni, cancerogeni. Inoltre riguardano vari organi e apparati anche se in realtà, come si può osservare dalla Tab. 15.4, gli ef-

fetti sono stati descritti soprattutto per alcuni metalli (Pb, Hg, Cd, Cr) e per particolari sistemi-apparati (respiratorio, gastroenterico, nervoso).

Come già accennato, i metalli formano una elevata varietà di composti di coordinazione (catione metallico legante organico), la cui stabilità è determinata da specifiche costanti di equilibrio.

La spiccata tendenza a formare composti fa sì che in vivo i metalli siano invariabilmente complessati con particolari gruppi biologici come quelli sulfidrilici (-SH), amminici (-NH₂), ossidrillici (-OH), disolfurici (-S-S-), carbossilici (-COOH).

Questi gruppi fanno anche parte di importanti molecole con funzioni catalitiche, strutturali o di trasporto.

Ciascun metallo possiede un proprio spettro di costanti di affinità per i leganti organici: valori più elevati si riscontrano per molecole ricche in gruppi -SH, verso i quali mostrano particolare reattività metalli quali piombo, arsenico e mercurio. La reattività per una vasta gamma di leganti biologici è alla base dell'azione lesiva del metallo-ione a livello molecolare e determina le caratteristiche tossiche del metallo assorbito.

Come conseguenza dell'interazione dei metalli a livello molecolare si possono registrare i seguenti fenomeni biologici:

- rottura dei legami di idrogeno, con destabilizzazione delle strutture proteiche;
- spiazzamento dai siti leganti dei metalli essenziali,

- con blocco della loro disponibilità e attività;
- inibizione enzimatica, per reazione con gruppi funzionali essenziali per l'attività enzimatica o per sostituzione competitiva di metalli essenziali in enzimi metallo-dipendenti;
- blocco del trasporto attivo;
- alterazione della permeabilità delle membrane cellulari;
- legami metallo-proteici con formazione di antigeni completi o no;
- inibizione degli enzimi di riparazione degli acidi nucleici, o alterazione dei loro processi di traduzione e trascrizione.

Un certo interesse si sta registrando sulle interazioni tossicocinetiche e tossicodinamiche che possono verificarsi fra diversi metalli.

Si tratta per lo più di dati sperimentali come quelli in ratti con esposizione contemporanea a piombo e ad arsenico (per i quali è stato descritto un effetto additivo nell'escrezione delle coproporfirine), o quelli, sempre su ratti, in cui la contemporanea somministrazione di piombo e cadmio causa un effetto antagonista con ridotta escrezione di ALA urinario.

I dati su popolazioni lavorative sono generalmente negativi, come quelli di lavoratori esposti contemporaneamente a piombo e cadmio sui quali non sono state riscontrate interazioni né per la sintesi dell'eme né per la funzionalità renale, o per gli addetti alla saldatura di acciai speciali nei quali non è stato dimostrato un maggior effetto nefrotossico conseguente all'esposizione contemporanea a cromo e nichel.

Anche se pochi sono i dati positivi come quelli degli esposti a piombo e metilmercurio per i quali è stato documentato un effetto additivo con inibizione enzimatica sull'ALA-D, il tema delle possibili interazioni appare inte-

ressante dal punto di vista teorico e pratico e merita sicuramente ulteriori studi.

Rischi e patologia dei principali metalli

Mercurio

Il mercurio può essere presente negli ambienti di vita e di lavoro sotto forma di mercurio elementare (Hg^0), di composti inorganici (ad esempio cloruro di mercurio: $HgCl_2$) o composti organici (ad esempio metilmercurio cloruro: CH_3HgCl).

In questo capitolo vengono considerate le esposizioni al mercurio elementare e ai suoi composti inorganici che, dal punto di vista tossicologico, hanno un comportamento molto simile.

Non vengono presi in considerazione le esposizioni professionali ai composti organo-mercuriali (impiegati soprattutto in passato come pesticidi e nell'industria farmaceutica) e dotati di una neurotossicità molto superiore all' Hg^0 , in quanto il loro uso, almeno in Italia, è stato praticamente abbandonato.

Fonti ambientali

Il mercurio (Hg) presente nell'ambiente di vita deriva dalla volatilizzazione del metallo dalla crosta terrestre, dalle emissioni vulcaniche e, per circa il 50%, da fonti antropogeniche, ad esempio inceneritori di rifiuti urbani e varie industrie.

Altre fonti di esposizione al metallo per la popolazione generale sono le amalgame dentarie che, durante la masticazione, possono rilasciare mercurio. È stato infatti documentato un aumento dei livelli del metallo nel sangue e nelle urine, in rapporto al numero di amalgame presenti nel cavo orale. Non sono però state descritte situazioni patologiche.

Inoltre il consumo di pesce proveniente da zone inquinate può aumentare notevolmente la quantità assorbita giornalmente; in questo caso il metallo si presenta prevalentemente sotto forma di metilmercurio ed è stato la causa di «epidemie» di intossicazione, ad esempio l'«epidemia» che ha colpito migliaia di soggetti che abitavano in Giappone nella baia di Minamata. Questi episodi di intossicazione collettiva, avvenuti negli anni '50-'60, furono la conseguenza di una contaminazione delle acque da parte degli scarichi di una fabbrica che utilizzava il cloruro o il solfato di mercurio come catalizzatori. I numerosi casi di intossicazione erano conseguenti al fatto che l'alimento prevalentemente consumato era il pesce pescato nella baia, che conteneva elevate concentrazioni di metilmercurio. Eventi analoghi, anche se nettamente meno gravi, si sono verificati nei paesi scandinavi e in Italia. Queste situazioni sono condizionate dal fatto che il mercurio inorganico viene trasformato in metilmercurio da microrganismi aerobi esistenti lungo le rive dei fiumi e nei fondali marini e lacustri. Il metilmercurio viene quindi assorbito dal plancton e successivamente ingerito dai pesci nei quali si concentra entrando quindi nella catena alimentare.

Esposizioni lavorative

Il mercurio metallico o inorganico trova impiego in numerose lavorazioni grazie alle sue caratteristiche fisico-chimiche. Esso costituisce l'unico metallo che a temperatura ambiente si presenta allo stato liquido, possiede un'elevata conducibilità e un'espansione uniforme al calore.

Esso è generalmente estratto dal minerale cinabro (HgS) che viene sottoposto a processi di arrostitimento, distillazione e purificazione; esistono anche miniere in cui il metallo è presente allo stato libero, ad esempio in Spagna.

Le principali attività lavorative in cui viene utilizzato sono: la fabbricazione di termometri, barometri e strumenti di precisione; gli impianti di cloro-soda; le lampade a vapori di mercurio e i tubi fluorescenti; la produzione di batterie. Poiché il metallo, a temperatura ambiente, comincia a produrre vapori che facilmente si disperdono nell'atmosfera, questo fenomeno può costituire un motivo di difficoltà nel controllare l'esposizione professionale.

Tossicocinetica

Il metallo viene efficacemente assorbito attraverso i polmoni, successivamente a livello dei globuli rossi e

dei tessuti viene rapidamente ossidato per cui si deposita stabilmente all'interno delle cellule. Nonostante il meccanismo di ossidazione sia rapido una frazione di mercurio elementare riesce a passare la barriera emato-encefalica ed eventualmente la barriera placentare; nell'encefalo e nei tessuti fetali il metallo viene ossidato per cui si formano dei depositi stabili.

I più elevati livelli di mercurio si riscontrano nel sistema nervoso centrale e nel rene.

Il metallo viene escreto prevalentemente attraverso le urine.

Date le condizioni attuali di contaminazione atmosferica i livelli di mercurio urinario (HgU) si elevano però dopo un periodo piuttosto prolungato di esposizione (6-12 mesi). Infatti durante i primi mesi di attività il metallo si deposita nel tessuto renale e solo dopo che i siti leganti tissutali (ad esempio la metallothioneina) vengono saturati l'escrezione urinaria si eleva significativamente.

Significato degli indicatori biologici

I principali indicatori biologici di esposizione sono il mercurio ematico (HgB) e il mercurio urinario (HgU). Essi non permettono però di valutare l'entità del mercurio presente a livello dell'organo critico, che nell'esposizione acuta è il polmone e nell'esposizione protratta è il sistema nervoso centrale e il rene.

L' HgB riflette soprattutto l'esposizione in corso e si eleva dopo breve tempo dall'inizio dell'esposizione, mentre i livelli di HgU si elevano tardivamente, come sopra specificato, e sono in relazione con l'entità del deposito renale.

In soggetti con esposizione prolungata esistono buone relazioni fra i livelli di mercurio atmosferico (HgA) e i livelli dei due indicatori biologici.

Effetti tossici

Intossicazione clinica

L'intossicazione acuta è molto rara, e si verifica generalmente a seguito di eventi accidentali, in ambienti di modeste dimensioni, scarsamente ventilati in cui esistono temperature elevate. Il quadro clinico principale è costituito dalla polmonite chimica; i primi sintomi si manifestano circa 5 ore dopo l'inizio dell'esposizione. In queste situazioni i livelli di HgU si elevano molto tardivamente mentre l' HgB si eleva precocemente.

L'intossicazione conseguente a protratta esposizione a mercurio è oggi di sempre meno frequente riscontro ed è caratterizzata da tremore, eretismo, stomato-genivite, sintomi che si possono presentare singolarmente o associati tra loro.

Il tremore interessa inizialmente i muscoli delle

Tabella 15.4. Effetti dei principali metalli sui diversi sistemi, apparati, organi.

	Rene	Sist. nervoso	Fegato	App. gastroent.	App. respir.	Sist. emop.	Osso	Sist. endocr.	Cute	App. carliov.	Sist. immun.
alluminio		+			+		+				
arsenico					+						
berillio					+						+
bismuto	+		+								
cadmio	+	+			+		+			+	
cromo	+				+						
cobalto			+		+						+
ferro			+		+						
manganese			+		+						+
mercurio	+	+			+						
nichel					+						+
piombo	+	+			+					+	+
platino					+						+
rame		+			+						
selenio	+				+					+	
stagno		+			+						
tallio	+	+			+						
zinc					+		+				

palpebre, della lingua, delle dita e successivamente si estende agli arti. È un tremore di tipo intenzionale, si accentua a seguito di particolari stati emotivi e quando il paziente tenta di limitarlo. In questi casi la scrittura risulta alterata, diventa imprecisa, con omissione di lettere o diventa completamente illeggibile. La favella può acquistare caratteristiche particolari: la parola è scandita e la parlata è di tipo «straniero». Nelle forme più avanzate notevoli sono le limitazioni funzionali: la deambulazione è ostacolata e il paziente non può attendere alle più elementari attività.

L'eretismo mercuriale si accompagna praticamente sempre al tremore, esso si manifesta con timidezza, eccessiva insicurezza, irritabilità, scoraggiamento, timore della critica, perdita di memoria, insonnia.

L'infiammazione delle gengive, con scialorrea, tumefazione delle ghiandole salivari, alito fetido e perdita dei denti è frequente nelle forme conclamate.

Alterazioni renali, clinicamente evidenziate, sono abbastanza rare, nonostante in corso di esposizione cronica il rene costituisca l'organo di maggior deposito; solo in casi di gravi intossicazioni sono stati descritti casi di sindrome nefrosica con marcata proteinuria ed edemi.

Queste situazioni si verificano per esposizioni largamente superiori ai valori limite correntemente utilizzati.

Per esposizioni più modeste, anche inferiori a $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (considerato valore limite fino a 15 anni fa) è stata descritta una sindrome denominata «micro-mercurialismo», caratterizzata da anoressia, calo ponderale, impercettibile tremore, insonnia, timidezza.

Effetti precoci

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato l'esistenza di effetti precoci a carico del sistema nervoso centrale e del rene.

Per il sistema nervoso centrale sono state descritte, utilizzando test neurocomportamentali, alterazioni a carico delle funzioni motorie, delle funzioni intellettuali e del tono dell'umore.

A carico del rene sono state evidenziate precoci alterazioni di test di funzionalità glomerulare e tubulare (albuminuria, microproteinuria, enzimuria).

Sia le alterazioni precoci neurologiche che quelle renali non si verificano allorché le esposizioni sono contenute entro gli attuali valori limite.

Limiti ambientali e biologici, sorveglianza sanitaria

Le attività di prevenzione devono mirare a mantenere le concentrazioni ambientali di mercurio entro $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, valore limite proposto dall'ACGIH.

Il controllo dell'HgB e dell'HgU ed eventualmente dei test di funzionalità renale dovrà affiancare le visite trimestrali previste dal DPR 303/56.

I valori limite proposti per l'HgU e per l'HgB sono rispettivamente $35 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinina e $15 \mu\text{g}/\text{l}$.

Piombo

Fonti ambientali

Attualmente la popolazione generale assorbe piombo (Pb) attraverso l'aria (Pb naturale, quota ancora prodotta dal traffico autoveicolare a benzina, quota prodotta da industrie o altre attività inquinanti), gli alimenti (assorbito nel corso del ciclo vitale o ceduto dai contenitori), l'acqua potabile (cui arriva dall'aria, dal suolo, o, più raramente, per cessione dalle tubature), le cosiddette «fonti avventizie» (polveri di casa, di strada, frammenti di vernici al piombo, fonti importanti per particolari gruppi della popolazione come i bambini).

Non è un elemento con funzioni biologiche dimostrate.

Negli ultimi anni, grazie alla drastica riduzione del Pb nelle benzine, i livelli di piombo nel sangue (PbB) della popolazione generale si sono quasi dimezzati.

Attualmente la PbB media nei maschi italiani si colloca intorno ai $10 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ e nelle femmine ai $5 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ (nei bevitori si hanno valori maggiori). La PbU si assesta su valori di $10-20 \mu\text{g}/\text{l}$.

Esposizioni lavorative

Svariate restano le attività lavorative che espongono a Pb, e di seguito ne vengono riportate le principali:

- produzione di piombo dal minerale e da materiali di recupero;
- raffinazione del piombo e dello zinco;
- costruzione e demolizione di accumulatori;
- industria ceramica e di vasellame in terracotta con smalti al Pb;
- produzione e lavorazione di oggetti a base di piombo e di leghe contenenti piombo (peltro, bronzo, ottone);
- recupero di altri metalli o leghe (acciaio, cuproleghe) da rottami contenenti piombo;
- riparazione automobili (in particolare radiatori);
- lavori di raschiatura, sverniciatura a fuoco, taglio al cannello ossiacetileno di materiale ricoperto da vernici a base di piombo;
- industrie della plastica che fanno uso di additivi al piombo;
- saldatura al piombo specie se in spazi chiusi.

L'impiego del Pb nel mondo è andato aumentando dagli anni '60 (circa 2.500.000 tonnellate) alla fine degli anni '80 (circa 5.600.000 tonnellate) per poi stabilizzarsi su questi ultimi valori.

Nei paesi più industrializzati, a seguito delle innovazioni tecnologiche e di più attente attività di controllo igienico-sanitario, anche le esposizioni lavorative a Pb negli ultimi decenni si sono sensibilmente ridotte, specie nei settori di più tradizionale impiego del metallo (metallurgia primaria e secondaria, accumulatori, ceramica).

In Italia ad esempio nelle principali aziende del settore ceramico la PbB media oscilla attualmente tra i 25 e $35 \mu\text{g}/100 \text{ml}$, con percentuali di PbB superiori a $40 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ intorno al 10-15%, mentre nel settore degli accumulatori le PbB medie sono inferiori ai $30 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ e quelle superiori a $40 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ sono circa l'8-10%.

Attualmente il rischio di elevato assorbimento di Pb si concentra in alcune lavorazioni quali la fusione del Pb, le fonderie di cuproleghe, il taglio, la saldatura o la fusione di oggetti contenenti Pb o ricoperti con vernici al Pb. In molte di queste attività prevalgono aziende di piccole dimensioni caratterizzate da scarsi controlli ambientali e sanitari.

Tossicocinetica

Assorbimento

L'assorbimento respiratorio dipende dalla granulometria e solubilità dei composti di Pb e dalla frequenza respiratoria.

Le particelle con diametro superiore a $5 \mu\text{m}$ sono trattenute dalle prime vie aeree e bronchiali, depurate con i meccanismi mucociliari, avviate all'apparato gastroenterico o espettorate.

Quelle di diametro inferiore che arrivano ai bronchioli-alveoli sono assorbite fino al 70% entro 24 ore.

L'assorbimento digestivo va considerato per il Pb proveniente da depurazione mucociliare e per quello ingerito con cibi e bevande, dentro o fuori dall'ambiente lavorativo. Esso varia dal 5 al 20% a seconda del tipo di Pb assunto e del tipo di alimentazione.

L'assorbimento di Pb attraverso la cute integra è irrilevante.

Distribuzione

Una volta assorbito il Pb si equilibra tra liquidi extracellulari e plasma. In esso il metallo è in parte legato a proteine (soprattutto all'albumina), in parte diffusibile. In pochi minuti viene trasferito ai globuli rossi al cui interno è legato alla membrana o all'emoglobina.

Il rapporto Pb eritrocitario - Pb plasmatico è molto importante e varia tra 99/1 e 95/5 a seconda della sua concentrazione totale.

Il $t_{1/2}$ del Pb nel plasma è di 1-2 giorni e nel sangue intero è di 28-35 giorni.

Il Pb plasmatico è distribuito a diversi organi e apparati; tra i tessuti molli la maggior concentrazione è

stata misurata nel fegato e nei reni. Viene distribuito al sistema nervoso periferico e nell'adulto in misura molto minore rispetto ai bambini, al sistema nervoso centrale. Il $t_{1/2}$ del Pb nei tessuti molli è di circa 40 giorni.

Il Pb nell'osso è distribuito parte in un compartimento a scambio rapido (osso trabecolare per circa il 20%) e in parte in un compartimento a scambio lento (osso corticale per circa l'80%). Dal tessuto osseo il Pb può venire ridistribuito o per riequilibrio specie dalla frazione labile dell'osso trabecolare, o per metabolismo-catabolismo fisiologico e patologico dell'osso.

Il Pb passa facilmente la barriera placentare e si distribuisce al feto e ai suoi compartimenti (sangue, organi) come nell'adulto.

Ecrezione

In condizioni di esposizione costante circa il 50-60% del Pb viene eliminato con l'urina.

L'ecrezione avviene per filtrazione glomerulare e attraverso un meccanismo di riassorbimento-ecrezione tubulare vi è una relazione esponenziale con la frazione plasmatica diffusibile: con un 5% di frazione filtrabile del Pb è stata calcolata una clearance media del Pb di 2.1 ml/min.

L'eliminazione fecale è stata calcolata metà di quella urinaria e si riduce proporzionalmente all'aumento della PbB.

Significato degli indicatori biologici

La valutazione della entità del Pb assorbito può essere effettuata mediante la determinazione della dose del metallo.

Da quanto noto sul metabolismo del metallo la miglior stima della dose si dovrebbe raggiungere determinando la quantità di Pb diffusibile nel plasma (frazione in equilibrio con i livelli dei tessuti molli). Questo parametro non è però oggi misurabile in modo attendibile per cui in pratica, i test di cui oggi si dispone per valutare la dose sono:

- la concentrazione del Pb nel sangue (piombemia, PbB);
- la concentrazione del Pb nelle urine (piomburia, PbU);
- la concentrazione del Pb nelle urine dopo somministrazione di farmaco chelante (PbU-EDTA).

Piombemia

Essa non permette di predire la concentrazione di Pb plasmatico diffusibile (frazione molto modesta e molto variabile), ma oggi rappresenta il test più idoneo per valutare l'entità di un'esposizione (indicatore di esposizione).

Infatti, esiste una stretta correlazione tra livelli di piombo nel sangue (PbB) e livelli di piombo nell'atmosfera (PbA), e il test permette di differenziare soggetti «normali» da soggetti con assorbimento «abnorme».

Per interpretare correttamente i valori della PbB, occorre tener conto però che essa:

- è indicativa solo del determinato momento in cui l'analisi viene effettuata;
- dopo interruzione dell'esposizione la PbB può raggiungere «valori normali», anche quando persiste un elevato accumulo nell'organismo;
- in soggetti che hanno un'esposizione costante nel tempo la PbB aumenta progressivamente fino a stabilizzarsi;
- i livelli di PbB possono risultare alterati per fattori indipendenti dall'esposizione (per esempio variare in funzione del numero dei globuli rossi).

Piomburia

La determinazione del Pb nelle urine (PbU) può essere utilizzata per valutare la esposizione al metallo: anche fra Pb atmosferico e PbU esiste una correlazione significativa.

Però la determinazione della PbU (come degli altri test urinari), essendo dosata su campioni di urine estemporanei, può fornire valori influenzati dalla densità del campione.

Piombo chelabile

Questo test richiede la somministrazione di un farmaco chelante, capace cioè di legare (chelare) il Pb presente nel plasma, nei liquidi interstiziali e nei tessuti molli, e provocare una copiosa escrezione di metallo con le urine.

Il chelante generalmente impiegato è il Versene (sale monocalcico bisodico dell'acido etilendiaminotetraacetico), usato anche per la terapia dell'intossicazione da piombo.

La PbU-EDTA permette di rilevare un'esposizione progressiva, anche diversi anni dopo la cessazione del lavoro a contatto con il Pb.

Il test non può essere applicato nella routine e deve essere praticato solo sotto osservazione medica, perché il farmaco non è privo di effetti collaterali.

Il PbU-EDTA può essere considerato come un vero indicatore di dose; infatti i suoi livelli sono strettamente dipendenti dalla quantità di Pb presente nel plasma e nei tessuti molli.

Significato degli indicatori di effetto correlati con l'alterazione della sintesi dell'eme

L'organo critico più importante è l'apparato eritropoietico, e da tempo sono note le alterazioni causate dal Pb sulla sintesi dell'eme, nel midollo osseo.

Per la produzione dell'eme è essenziale l'attività di vari enzimi contenenti gruppi SH liberi: il Pb, essendo dotato di spiccata affinità per tali gruppi, si frega a essi, impedendone così l'attività (Fig. 15.8).

È nota un'interferenza specifica a livello di tre attività enzimatiche: l'ALA-deidratasi, la CPG decarbossilasi, l'eme sintetasi.

A causa dell'inibizione dell'ALA-deidratasi, l'acido δ -aminolevulinico non può essere metabolizzato a porfobilinogeno, si accumula e viene escreto in elevate quantità con le urine.

A causa dell'inibizione dell'eme sintetasi, la protoporfirina IX non può essere convertita a eme, con un suo conseguente accumulo nei globuli rossi.

A causa dell'inibizione degli enzimi deputati alla conversione della coproporfirina in protoporfirina si ha un aumento anche di questa sostanza nelle urine.

È importante analizzare le caratteristiche dei singoli indicatori di effetto sulla sintesi dell'eme, in particolare il loro andamento in funzione della dose interna di Pb, valutata con la PbB (Fig. 15.9).

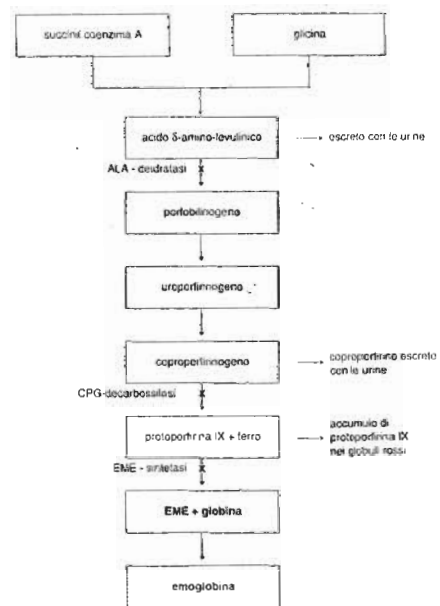


Fig. 15.8. Schema della sintesi dell'eme con precisati i livelli di blocco enzimatico di Pb.

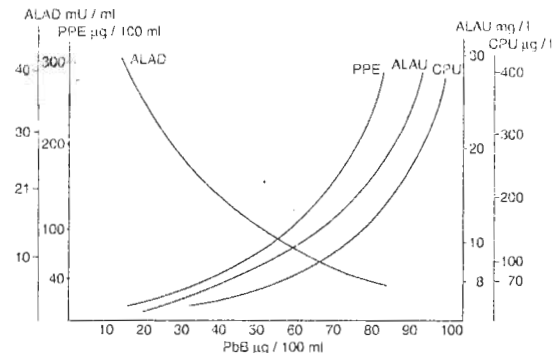


Fig. 15.9. Comportamento degli indicatori di effetto rispetto alla PbB.

ALA deidratasi eritrocitaria. L'inibizione dell'ALAD nelle cellule del midollo osseo rappresenta un effetto assai precoce, evidenziabile con la determinazione dell'enzima nei globuli rossi circolanti. Fra PbB e ALAD esiste una correlazione molto stretta, con una netta inibizione a PbB inferiori a $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Pertanto l'ALAD risulta utile in studi sulla popolazione generale.

Nel periodo immediatamente successivo all'inizio della esposizione, l'attività dell'ALAD eritrocitaria si riduce parallelamente all'innalzarsi dei livelli di PbB, senza un apprezzabile tempo di latenza.

In soggetti allontanati da esposizioni di modica entità, l'ALAD ritorna alla norma in modo progressivo e parallelo alla PbB.

Al contrario, in lavoratori con pregresse gravi esposizioni, l'ALAD resta marcatamente inibita.

In professionalmente esposti, si possono ottenere ALAD falsamente negative nel caso di anemie con aumentata rigenerazione cellulare (anemie postemoragiche, talassemie).

Protoporfirina IX eritrocitaria. Tra protoporfirina eritrocitaria (PPE) e PbB esiste una correlazione molto stretta: la PPE dopo un modesto incremento (ancora però entro valori normali); per PbB fino a $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, subisce un aumento molto netto per PbB comprese tra 40 e $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, risultando particolarmente utile in Medicina del Lavoro per esposizioni medio-elevate (Fig. 15.10).

Per soggetti esposti di recente, fra inizio dell'assorbimento di Pb e incremento dei valori della PPE, esiste una latenza di 2-3 settimane. Inoltre la sua normalizzazione dopo l'interruzione dell'esposizione, è più lenta rispetto agli altri indicatori e nel caso di gravi esposizioni, i livelli di PPE permangono alti per molti anni anche dopo la fine dell'attività lavorativa.

La più frequente causa di elevazione della PPE, oltre al Pb, è la carenza di ferro, condizionante o meno anemia.

Proprio la carenza di ferro nei soggetti di sesso femminile, causa, a parità di livelli di PbB, livelli medi di PPE nettamente più elevati di quelli rilevabili nei maschi.

Acido δ -aminolevulinico urinario. La correlazione esistente fra PbB e ALAU è generalmente meno stretta di quella esistente fra PbB e ALAD e PPE.

Un significativo incremento dell'ALAU si osserva per valori di PbB un po' più elevati di quelli della PPE e viene mantenuta una progressiva elevazione anche per PbB $> 90 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Nei soggetti esposti di recente, l'ALAU si innalza con una latenza di circa 2 settimane e dopo l'interruzione della esposizione, i valori si «normalizzano» piuttosto rapidamente (test non indicativo per l'accertamento di una pregressa esposizione).

Elevati valori di ALAU possono essere riscontrati, anche in soggetti con porfiria acuta intermettente.

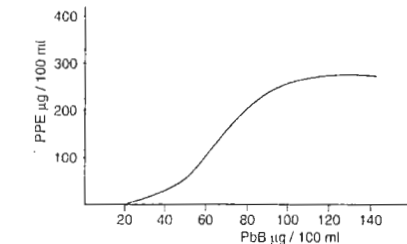


Fig. 15.10. Correlazione tra protoporfirina eritrocitaria (PPE) e piombemia (PbB).

Coproporfirina urinaria. Fra livelli di coproporfirina urinaria (CPU) e PbB, esiste una buona correlazione per livelli di PbB più elevati di quelli per cui è documentabile un incremento dei livelli di ALAU (Fig. 15.9).

All'inizio e fine esposizione ha un comportamento simile a quello dell'ALAU.

La CPU non è un test specifico per l'esposizione a Pb, infatti una sua aumentata escrezione può verificarsi in soggetti affetti da porfiria cutanea tarda, malattie epatiche varie, anemie emolitiche.

Effetti biologici

Effetti ematologici

Oltre a quelle sull'eme, sono documentabili altre alterazioni ematologiche caratterizzate da aumentata distruzione e rigenerazione eritrocitaria, riduzione della vita media eritrocitaria, aumento del numero dei reticolociti, punteggiatura basofila con livelli di emoglobina e numero dei globuli rossi ancora normali.

Effetti sul sistema nervoso

La velocità di conduzione nervosa delle fibre, motoria e sensitiva, in una percentuale significativa di soggetti professionalmente esposti, risulta alterata (anche per PbB intorno ai 40 µg/100 ml): il deficit nella velocità di conduzione rappresenta uno stadio precoce del possibile sviluppo di una neuropatia.

Sono praticamente scomparse le encefalopatie in passato descritte in gravi forme di intossicazioni lavorative (con PbB superiori ai 150 µg/100 ml). Per PbB comprese tra 50-70 µg/100 ml sono invece riportati dati di alterazioni di alcune funzioni psichiche percettivo-sensoriali e psicomotorie, evidenziabili in fase preclinica con appropriati test.

Si ricorda che il Pb è particolarmente pericoloso, anche per assorbimenti molto più contenuti, per il SNC dei bambini con compromissione del loro sviluppo intellettuale: proprio per prevenire tali effetti sono state approvate le norme di restrizione del suo impiego nelle benzine e nelle vernici.

Altri effetti da basse dosi

Negli ultimi anni si è posta maggiore attenzione agli effetti subclinici e a quelli ancora più fini (*early o subtle health effects*), partendo dal presupposto che essi formino un continuum fisiopatogenetico con gli effetti clinici o comunque evidenti: l'unica differenza tra effetti fini-subclinici-clinici di un determinato tipo è quindi di grado e non di natura.

Accanto all'effetto sull'eme nell'eritropoiesi si è posto l'accento su possibili effetti del metallo su altri sistemi en-

zimatici contenenti eme come i citocromi P450 o quelli interessati nel metabolismo della vitamina D.

Uno degli effetti maggiormente studiati nell'ultimo decennio è stato quello sulla pressione arteriosa. Per questo effetto si è sperimentalmente dimostrata un'azione del Pb sulla muscolatura liscia dei vasi attraverso interferenze sul sistema Na-K, sul CAMP, sul Ca, e sul sistema renina-angiotensina.

Nelle varie indagini epidemiologiche si è dimostrata una debole correlazione tra Pb e pressione arteriosa, differente per maschi e femmine, classi di età, e con incrementi dei valori pressori per raddoppio di PbB di 1-2 mm Hg il cui significato appare di difficile interpretazione.

Intossicazione clinica

L'intossicazione clinica da Pb di origine professionale, denominata anche saturnismo, si verifica generalmente dopo molti anni dall'inizio dell'esposizione e si possono distinguere tre principali forme cliniche.

Grazie ai miglioramenti introdotti nelle tecniche sia produttive e alla prevenzione sanitaria, i gravi quadri clinici di intossicazione da Pb che in passato erano di frequente osservazione, oggi sono praticamente scomparsi.

Dai dati INAIL 1989 risulta che le intossicazioni da piombo occupano il 10° posto tra le malattie da lavoro denunciate dopo malattie quali l'ipoacusia, la silicosi, le altre broncopneumopatie, le dermatiti, le malattie da vibrazioni.

L'intossicazione da Pb si manifesta con una grande varietà di sintomi e segni obiettivi contemporanei o in successione a carico di differenti organi e apparati che possono essere distinti in precoci, acuti e subacuti, sequele croniche.

È da rilevare che, quando i livelli di PbB sono inferiori a 60 µg/100 ml, le manifestazioni cliniche sono in genere assenti; sintomi soggettivi e segni obiettivi lievi possono essere già presenti per valori di PbB compresi fra 60 e 70 µg/100 ml e diventano sempre più frequenti e gravi quando i livelli di PbB superano valori di 80 µg/100 ml.

Anemia

È in genere di modesta entità, essendo raramente l'emoglobina inferiore a 10-12 g cd e caratterizzata dalla presenza di un elevato numero di eritrociti con punteggiatura basofila.

L'anemia ha una duplice origine:

- aumentata distruzione dei globuli rossi circolanti (aumentata emolisi), principalmente a seguito della alterazione della pompa Na/K;
- ridotta produzione di emoglobina, conseguente alla inibizione causata dal piombo a livello della sintesi dell'eme.

Orletto gengivale di Burton

È una linea di colore blu-ardesia alta circa 1 mm, situata sul bordo della gengiva, particolarmente visibile a livello degli incisivi e dei canini, conseguenza del deposito di solfuro di Pb per reazione fra il Pb circolante e l'idrogeno solforato proveniente dai dextriti alimentari.

Coliche addominali

Sono il sintomo più significativo e drammatico dell'intossicazione.

Il dolore, che si presenta in genere in modo repentino, è violento, crampiforme, continuo o con crisi di lunga durata intervallate da brevi e incomplete remissioni. È diffuso a tutto l'addome o talora localizzato nella regione periumbelicale.

La palpazione profonda dell'addome non aggrava il dolore, anzi spesso lo allevia transitoriamente.

L'alvo è quasi sempre chiuso a feci e gas. In genere sono presenti: riduzione della diuresi, ipertensione arteriosa e iperazotemia transitoria, pallore intenso e anemia.

La febbre è assente, e il numero dei globuli bianchi è normale.

Questo dato, associato all'anamnesi lavorativa, al rilievo obiettivo di assenza di dolore alla palpazione addominale e di ipertensione, è molto importante per distinguere una colica saturnina da un quadro di «addome acuto» chirurgico.

Neuropatie periferiche

Modeste sono le alterazioni della sensibilità e assente è il dolore. Il nervo radiale è più frequentemente interessato rispetto agli altri nervi, fino a un quadro oggi rarissimo di paralisi vera e propria.

Nefropatia

Nelle fasi più avanzate del saturnismo si può avere la comparsa di una nefropatia arteriolosclerotica (rene grigio saturnino) con ipertensione arteriosa.

Nella patogenesi del danno renale e dell'ipertensione arteriosa è stata invocata un'azione lesiva del Pb sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, un'inibizione della Na/K-ATPasi, un'alterazione tubulare.

Effetti sulla riproduzione

È confermata l'evidenza che il Pb determina effetti sulla riproduzione femminile e probabilmente maschile, anche se tali effetti sono stati dimostrati in ranghi di PbB molto alti (da 10 a 100 µg/100 ml). Sulla base dei dati attuali, non sembra comunque possibile identificare una chiara relazione dose/risposta.

Effetti mutageni-cancerogeni

Per gli effetti mutageni e cancerogeni gli studi disponibili, pur se criticati per vari motivi, sono nel loro complesso negativi. Accanto a un'evidenza epidemiologica inadeguata vi sono dati sperimentali su animali che forniscono una sufficiente evidenza di cancerogenicità. Inoltre alcuni dati citogenetici dimostrano che il Pb può incrementare la frequenza delle aberrazioni cromosomiche. La IARC classifica il Pb e i suoi composti nel gruppo 2B (sostanza probabilmente cancerogena per l'uomo).

Limiti ambientali, biologici, sorveglianza sanitaria

Il DL 277/91, che recepisce nel nostro Paese la direttiva CEE sulla tutela dei lavoratori esposti a Pb, prevede un iniziale controllo ambientale e biologico delle situazioni a rischio.

Se i valori di Pb nell'aria e nel sangue risultano inferiori a 40 µg/m³ o a 35 µg/100 ml non sono necessari interventi fino a quando le condizioni ambientali e lavorative non si modificano.

In caso diverso devono essere adottati diversi provvedimenti (informativi, preventivi, sanitari) a seconda dei livelli degli indicatori ambientali o biologici.

Il limite ambientale è fissato a 150 µg/mc e quello biologico a PbB di 60 µg/100 ml (40 per le lavoratrici in età fertile).

La visita medica è annuale e i controlli biologici annuali, semestrali o trimestrali a seconda del livello espositivo.

Arsenico

Fonti ambientali

L'arsenico (As), pur essendo molto diffuso in natura, si ritrova raramente nella sua forma libera; è per lo più presente come impurità in minerali diversi o in associazione con essi (blenda, pirite nel primo caso, cobaltite nel secondo caso).

Le maggiori concentrazioni di As si ritrovano nelle rocce vulcaniche (fino a più di 10 mg/Kg) mentre nelle acque variano (da qualche µg a diverse centinaia di µg/l). Nei cibi la sua concentrazione è inferiore in genere 500 µg/Kg, ad eccezione dei crostacei dove può raggiungere i 100 mg/Kg. Una fonte, importante in passato, era il fumo di sigaretta (da 10-40 µg/sigaretta).

Le maggiori emissioni di As sono le industrie metallurgiche non ferrose (in particolare di Ni e Cu) e le centrali a carbone.

L'esposizione giornaliera varia tra i 20-200 µg per l'aria, tra 1 e 5 mg per i cibi (escludendo i crostacei). Va sottolineato come l'As introdotto con i cibi non rivesta alcun ruolo tossico, mentre quello introdotto con l'acqua in particolari zone del mondo come l'America del Sud è stato messo in relazione ad alcune patologie degenerative.

Per l'As, anche se non è con esattezza nota una sua funzione biologica, è stata da tempo suggerito un ruolo come attivatore di alcuni sistemi enzimatici in particolare della fosforilazione.

Nella popolazione generale vengono dosati abitualmente livelli di As intorno a 20 µg/l nelle urine e intorno a 5 µg/l nel sangue.

Esposizioni lavorative

Le esposizioni lavorative di maggior interesse riguardano i composti inorganici (anidride arseniosa, acido arsenico) l'arsina, e alcuni composti organici (aromatici o eterociclici).

Le lavorazioni a maggior rischio sono:

- produzione del vetro (sbiancatura);
- produzione di chips per l'industria elettronica;
- metallurgia non ferrosa (cuproleghe, nichel);
- produzione di coloranti;
- produzione di ceramiche.

Attualmente in Italia le esposizioni più significative si realizzano nell'industria del vetro e in quella elettronica, con concentrazioni ambientali in genere inferiori ai limiti proposti dagli igienisti industriali.

Tossicocinetica

Assorbimento

Come per gli altri elementi, l'assorbimento respiratorio dipende dalla granulometria e dalla solubilità dei composti inalati.

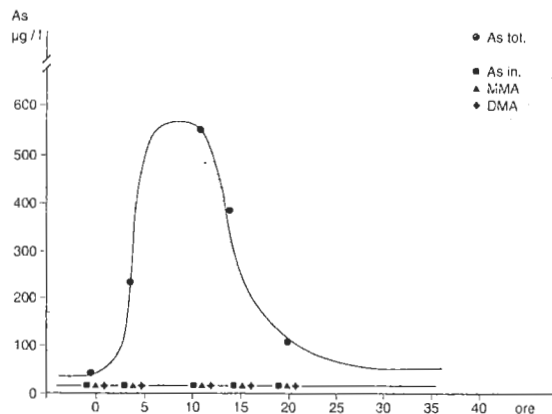


Fig. 15.11. Eliminazione di As totale e delle sue forme (in = inorganico; MMA = monometilarsinico; DMA = dimetilarsinico) dopo un pasto di crostacei.

Per i soggetti professionalmente esposti sono state proposte due fasi di depurazione polmonare: per il 75% di 4 giorni, di 10 giorni per il resto.

Importanti nel condizionare l'assorbimento sembrano le capacità di metilazione e livello tissutale e di legame intracellulare.

L'assorbimento intestinale, importante per tutte le forme di As presenti in acqua e cibo e per quello depurato dal sistema mucociliare, è generalmente rapido ed elevato (90% in poche ore), ad eccezione di alcuni composti, come il triossido, poco solubili.

Distribuzione e biotrasformazione

Dopo l'assorbimento i composti dell'As si distribuiscono rapidamente con il sangue nella pelle e negli annessi cutanei per tropismo verso i gruppi SH della cheratina. Si accumulano nei polmoni, nel fegato, nei reni.

La reazione prevalente è quella di ossidazione da As III ad As V, anche se sono state dimostrate nell'uomo reazioni riduttive da As V ad As III. Ambedue le forme sono metilate, probabilmente in due differenti vie enzimatiche ad acido monometilarsinico (MMA) e dimetilarsinico (DMA) cioè in composti a minore affinità tissutale (meccanismo di detossificazione).

Queste vie metaboliche sono attivate solo per le forme inorganiche di As: lo dimostra il fatto che l'assunzione di crostacei (Fig. 15.11), a fronte di un considerevole aumento di As urinario totale, non causa alcun aumento delle forme metilate.

Escrezione

L'escrezione avviene prevalentemente con le urine e con le feci. Nelle urine si trovano vari composti inorganici e

organici dell'As, i cui rapporti percentuali cambiano a seconda del tipo di esposizione, del tempo intercorso dalla fine dell'esposizione e del composto assorbito.

L'As V è escreto più rapidamente dell'As III a causa di un più facile legame di quest'ultimo con i gruppi tiolici.

I composti inorganici e le forme metilate hanno un'emivita di 10-30 ore, mentre l'As organico, come quello dei crostacei, ha un'emivita inferiore alle 20 ore.

L'escrezione di As naturale è per il 5-10% in forma non metilata, per il 5-30% come MMA e DMA e per il 30-50% come arsenobetaina.

Per l'uomo si è dimostrata un'eliminazione trifasica con emivita di 24 ore, 84 ore, 8 giorni.

Nel caso di esposizione professionale ad anidride arseniosa l'As (sotto forma di composti inorganici e di MMA e di DMA) rappresenta l'80-90% ed è proporzionale all'entità dell'esposizione.

Significato degli indicatori biologici

L'AsU totale è il migliore indicatore di esposizione in acuto o recente (cessata da pochi giorni). L'AsU totale è però molto influenzato dall'As organico introdotto con la dieta (un singolo pasto di crostacei può innalzare l'AsU fino a 1000 µg/l). Nel monitoraggio dell'esposizione professionale è pertanto opportuno dosare, oltre all'As totale, l'As inorganico e i suoi metaboliti metilati (ac. monometilarsinico e ac. dimetilarsinico). Un esempio del rapporto esistente tra le diverse forme di As dosato nelle urine di soggetti professionalmente esposti all'elemento è riportato nella Fig. 15.12.

Importante è il tempo che intercorre tra monitoraggio e inizio dell'esposizione (aumento graduale dell'escrezione nelle prime 24-48 ore). Alcuni autori hanno anche evidenziato un incremento di As-U tra inizio-fine turno e tra inizio-fine settimana di lavoro.

Effetti clinici

Non interessano in questa sede quelli acuti, conseguenti alla capacità dell'As di interferire nei processi di ossidazione cellulare e in genere di origine accidentale.

Verranno invece trattati quelli locali e sistemici da esposizioni protratte a dosi molto inferiori a quelle letali.

Effetti irritativi sulle mucose

A carico delle mucose si possono manifestare congiuntiviti con fotofobia ed edema palpebrale, riniti, fino alla perforazione del setto nasale, irritazione delle vie aeree superiori e dei bronchi, gastro-duodeniti.

Effetti sulla cute

A carico della cute si possono verificare irritazioni

dirette specie nelle pieghe con ulcerazioni dolorose «a occhio di uccello». Vi sono manifestazioni derivanti dalla deposizione nella cute di As, con ipercheratosi palmare e plantare (che possono manifestarsi anche dopo diversi anni dalla cessazione dell'esposizione), formazione di verruche, melanoderma. Questi effetti sono stati descritti anche in gruppi di popolazione generale di Sud America, Giappone, Taiwan che avevano assunto per molto tempo acqua contenente elevate quantità di As.

Effetti sul sistema nervoso

Nei casi più gravi, anche se ormai molto improbabili, si può verificare una polinevrite sensitivo-motoria a carico degli arti inferiori o di tutti e quattro gli arti. Alle attuali esposizioni non sono state comunque dimostrate alterazioni neurologiche o neurocomportamentali.

Altri effetti sistemici

In popolazioni che ingeriscono grandi quantità di As con gli alimenti, tra cui il vino, e quindi con altre probabili alterazioni dietetiche sono stati descritti in passato quadri di epatomegalia e di fibrosi portale con ipersplenismo, di nefropatia tubulare con proteinuria e cilinduria, di acrocianosi, di anemia. Tra i diversi indicatori di danno renale tubulare testati in lavoratori esposti, si è evidenziata solo una modesta microproteinuria.

Effetti cancerogeni

Anche se con diversa evidenza per i diversi composti (maggiore per quelli trivalenti), è stata da tempo riconosciuta per l'As un'azione cancerogena a carico della cute, con comparsa di epitelomi generalmente localizzati nelle sedi dove è stata evidenziata ipercheratosi. È stato supposto un rapporto con un'azione irritativa diretta prolungata e con quella sistemica correlata con l'ingestione di acqua contaminata.

È stata inoltre segnalata per gli addetti a lavorazioni esponenti ad As (specie in associazione con altri composti cancerogeni lavorativi e no) una maggiore incidenza-prevalenza di tumori broncopulmonari.

La IARC classifica l'As e alcuni suoi composti nel Gruppo I (sostanze sicuramente cancerogene per l'uomo).

Effetti dell'arsina

L'arsina (idrogeno arsenicale) è un gas incolore e inodore che si sviluppa accidentalmente quando metalli che contengono As come impurità, vengono in contatto con acidi forti. Essa è dotata di una specifica tossicità.

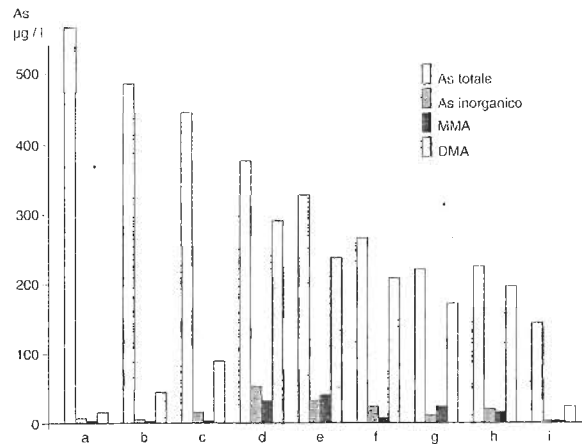


Fig. 15.12. Pattern urinario dell'As e dei suoi metaboliti in soggetti (a-i) professionalmente esposti ad As: a, b e c avevano anche mangiato crostacei.

La sua inalazione determina, dopo latenza di 1-3 ore, emolisi acuta a volte tale da condurre ad anemizzazione, intensa emoglobinuria, insufficienza renale acuta. L'emolisi da idrogeno arsenicale è causata dall'ossidazione del glutatone ridotto presente nelle emazie e quindi dalla minore capacità dello stesso GSH di contrastare l'ossidazione eritrocitaria fisiologicamente indotta dall'ossigeno respirato.

Limiti ambientali, biologici e sorveglianza sanitaria

L'ACGIH propone per l'As un limite (TLV-TWA) di 100 µg/mc (esso è inoltre classificato come cancerogeno A1).

Vengono proposti limiti biologici per l'AsU totale, ritenuto un indicatore di esposizione recente, di 50 µg/l, su urine di fine settimana lavorativa.

Per la sorveglianza sanitaria il DPR 303/56 prevede controlli periodici trimestrali.

Essendo inoltre classificato dalla CEE come As III e V, con la frase R45, si applicano le norme previste dal D. Lgs. 626/94 per gli agenti cancerogeni.

Cadmio

Fonti ambientali

Il cadmio (Cd) è presente nell'ambiente generale di vita derivando da fenomeni di eodispersione causati da attività produttive (miniere di zinco, metallurgia del Cd, altre industrie che usano Cd) o da attività di

servizio (ad esempio discariche di rifiuti solidi urbani, inceneritori, centrali termoelettriche) che possono inquinare l'aria, l'acqua, gli alimenti.

Sono note alcune aree in Giappone e Belgio ove questi fenomeni hanno condizionato in passato, e in parte ancora oggi condizionano nella popolazione generale un'assunzione di Cd di 3-7 volte superiori all'atteso.

Altra importante fonte del metallo è il fumo di sigaretta.

L'esposizione media giornaliera è calcolata intorno a 0.5-150 µg con l'aria, 100-200 µg con il fumo e 500-5000 con gli alimenti.

Recentemente è stato ipotizzato che il Cd possa avere un ruolo anche come elemento essenziale (elemento candidato).

I valori medi di Cd nelle urine e nel sangue della popolazione adulta italiana, non professionalmente esposta sono i seguenti:

- non fumatori CdU 0.7, CdB 0.5 µg/l;
- fumatori CdU 1.8, CdB µg/l.

Esposizione lavorativa

Le attività lavorative a maggior rischio sono:

- saldobrasatura (leghe nobili, leghe speciali);
- produzione accumulatori alcalini (Ni-Cd);
- trattamenti galvanici (cadmiatura);
- produzione - uso di pigmenti (tra cui alcuni gialli);
- metallurgia del Cd e sue leghe;
- fusione di metalli o rottami contenenti Cd.

Attualmente nel nostro paese le lavorazioni esponenti a Cd sono molto ridotte e si concentrano nelle operazioni di saldo-brasatura, in particolare dei metalli preziosi.

In questi specifici settori sono state misurate concentrazioni di Cd atmosferico comprese tra pochi µg e alcune decine di µg/mc, con una netta riduzione negli ultimi 20 anni dei livelli di inquinamento all'interno degli ambienti di lavoro.

Tossicocinetica

Assorbimento

Attraverso la via respiratoria viene assorbita una percentuale di Cd compresa tra il 20 e il 50 %, con differenze sensibili tra i vari composti: ad esempio l'ossido e il cloruro sono molto più facilmente assorbiti.

È noto anche un assorbimento gastrointestinale seppure più contenuto (2-10 %).

Per i composti solubili (come il Cd nitrato) è possibile anche un modesto assorbimento cutaneo.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento il Cd si ritrova nel sangue in parte già legato a una proteina, la metallotioneina, caratterizzata da un peso molecolare di 10-15000 e da elevati residui cisteinici. Il rapporto Cd plasma/Cd eritrociti diminuisce con l'aumentare dell'assorbimento del metallo.

Il Cd libero, raggiunti fegato e rene (dove si ritrova rispettivamente dal 15 al 40 % del Cd assorbito), forma un composto con metallotioneina.

L'assorbimento di Cd induce la sintesi della proteina sia a livello epatico che renale. A questo livello viene filtrato dai glomeruli e riassorbito in uno specifico tratto dei tubuli prossimali (Fig. 15.13).

Nel rene, organo critico del Cd, si accumula nella corticale raggiungendo progressivamente il 30-50 % del totale del carico corporeo. È stata definita critica una concentrazione di 200 µg di cadmio per grammo di corticale.

Il Cd può essere ritrovato anche nel polmone, muscoli, pancreas, osso.

Escrezione

Nei soggetti professionalmente esposti l'eliminazione urinaria di Cd è proporzionale al body burden che a sua volta può essere raggiunto, in rapporto alla dose, in tempi diversi. Essa aumenta sensibilmente dopo alcuni mesi di lavoro, quando la possibilità di legarsi alla metallotioneina libera si esaurisce: in questa fase la CdU è proporzionale all'entità e alla durata dell'esposizione.

Esaurita la riserva di metallotioneina cellulare il Cd esplica la sua azione tossica causando l'inibizione di enzimi deputati al riassorbimento tubulare e al catabolismo di proteine a basso peso molecolare.

Quando il danno renale è attivato l'escrezione del Cd aumenta in modo considerevole.

Il Cd ha un'emivita di alcuni anni con escrezioni giornaliere dell'ordine dello 0.01 % del carico corporeo.

Significato degli indicatori

Cadmio urinario (CdU)

In condizioni di «bassa esposizione» la durata dell'impiego e i livelli di CdU sono significativamente correlati, mentre non vi è correlazione tra CdU e Cd ematico (CdB). Nelle esposizioni «elevate» CdU e la durata dell'impiego non sono correlati, mentre lo sono CdU e CdB.

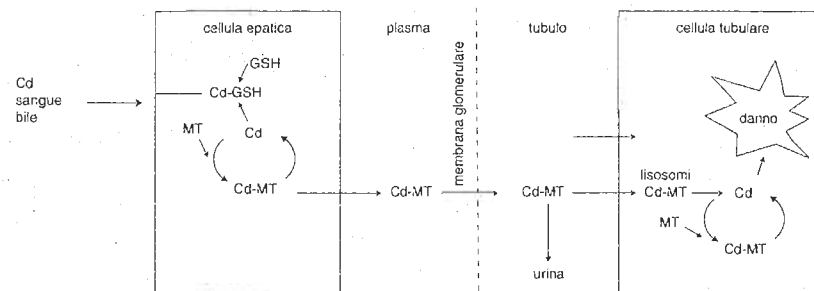


Fig. 15.13. Schema metabolico del cadmio. MT = metallotioneina.

In lavoratori che hanno cessato l'attività è stata osservata la persistenza di valori piuttosto elevati di CdU e una correlazione tra livelli di CdU e la durata della esposizione passata al Cd.

In casistiche di lavoratori senza segni di alterazione renale e con valori di Cd a livello della corteccia renale al di sotto della concentrazione critica, è stata individuata una buona correlazione tra CdU e Cd renale corticale.

Si può affermare che in condizioni di bassa esposizione con Cd renale al di sotto dei livelli critici e senza segni di alterazione renale, il CdU riflette principalmente il carico corporeo di Cd. Invece in condizioni di elevata esposizione il CdU è prevalentemente influenzato dall'esposizione in atto.

Cadmio ematico

Nei lavoratori esposti la concentrazione del Cd ematico è significativamente più elevata che nella popolazione generale. Nessuna correlazione è stata dimostrata tra CdB e durata dell'esposizione, indipendentemente dall'intensità dell'esposizione. Dopo la cessazione dell'esposizione il CdB decresce rapidamente anche se può rimanere elevato per un lungo periodo. Nei lavoratori con esposizioni in alto il valore di CdB non è correlato con i livelli di Cd negli organi critici. Il CdB dovrebbe essere perciò considerato come un indicatore di esposizione recente.

Proteine a basso PM: proteinuria tubulare

Le proteine a basso PM (inferiore a 45 Kd) vengono filtrate dai glomeruli renali e per il 99,9% riassorbite a livello del tubulo prossimale. Per questo anche una modesta alterazione della funzione tubulare comporta un aumento della proteina escreta, facendo così della proteinuria a basso PM l'indicatore più sensibile di una lesione tubulare.

Per i controlli dei lavoratori esposti a Cd, tra le proteine a basso PM è da tempo utilizzata la β_2 microglobulina urinaria.

La sua escrezione aumenta marcatamente in tutti i casi di lesione tubulare e quindi oltre che nell'intossicazione da Cd, in quelle da farmaci e in altre condizioni di danno tubulare (come quelle che si realizzano nella sindrome di Fanconi, nella malattia di Wilson, nella nefropatia dei Balcani).

I valori β_2 microglobulina di soggetti sani sono in genere al di sotto di 100 $\mu\text{g/l}$.

Studi più recenti hanno dimostrato che altre proteine come la Retinol Binding Protein (RBP) o l' α_1 -microglobulina, sono preferibili in quanto più stabili nelle urine.

Enzimi urinari

Anche se con alcuni limiti collegati alle problematiche analitiche e all'ampia variabilità biologica, recen-

temente è stata indicata l'opportunità di effettuare anche il dosaggio di alcuni enzimi urinari.

Particolare attenzione è stata posta allo studio dell'eliminazione di enzimi quali GGT, LDH, lisozima, e dell'N-Acetil-D-glucosaminidasi (NAG), quest'ultimo specificamente localizzato nel rubulo prossimale.

Il NAG in particolare, che origina da fenomeni di necrosi cellulare o di eosinofili, rappresenta un indicatore sensibile in molte condizioni di nefrotossicità, sia sperimentali animali che nella nefrotossicità da farmaci.

Intossicazione clinica

Apparato respiratorio

Il polmone rappresenta uno degli organi bersaglio del Cd: è elettivamente colpito in seguito a esposizioni a elevate concentrazioni di fumi e polveri di metallo, con tosse, senso di costrizione toracica, dispnea senza febbre. Effetti cronici possono manifestarsi anche per esposizioni a più basse concentrazioni, con quadri di tipo irritativo bronchiale e soprattutto enfisema. Sono stati descritti anche casi di fibrosi polmonare progressiva. I soggetti colpiti da patologia polmonare in genere presentano già danni renali da Cd.

Rene

Quando si supera la concentrazione critica del metallo a livello del rene (evenienza che si può manifestare anche in gruppi di popolazione generale di particolari aree come quelle giapponesi), dose a cui corrisponde un'eliminazione di più di 10 $\mu\text{g/l}$ di metallo, si possono manifestare, in circa il 10% dei soggetti, alcuni effetti renali caratterizzati dall'instaurarsi di un danno tubulare con microproteinuria ed ematuria.

Il danno è generalmente irreversibile e con incremento degli indicatori di danno anche dopo allontanamento dal lavoro a rischio. Questi soggetti vanno più facilmente incontro a insufficienza renale rispetto ai gruppi di controllo della popolazione generale.

Come espressione di aumentato danno tubulare si può avere la comparsa di aminoaciduria, calcituria e fosfaturia.

Sono state segnalate anche alterazioni glomerulari, con riduzione della capacità di filtrazione, e alterazioni dalla parte distale del tubulo con aumento dell'escrezione di calcicreina.

Ossa

L'osteoporosi e l'osteomolacia, espressione di danni ossei conseguenti a gravi forme di intossicazione-assorbimento del metallo, sono state descritte in alcune casistiche di popolazione generale (morbo di Itai Itai in Giappone) e più raramente in gruppi di soggetti professiona-

mente esposti. Questi danni conseguono ad alterazioni del bilancio del calcio e del fosforo dovute non solo al danno tubulare e all'interferenza nel metabolismo della vitamina D da parte del Cd, ma anche a contemporanee deficienze alimentari o alterazioni ormonali.

Effetti cancerogeni e mutageni

Mentre sembra esclusa la cancerogenicità del Cd in tempo proposta soprattutto per la prassata, maggiore evidenza, in particolare per il Cd cloruro, è stato dimostrato per il cancro polmonare.

Questi dati vanno considerati assieme alla sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'animale. La IARC lo ha di recente classificato tra i composti cancerogeni (Gruppo I).

Limiti ambientali e biologici, sorveglianza sanitaria

Gli attuali limiti ambientali ACGIH sono di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, e i limiti biologici sono 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina di CdU e 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ di CdB.

È stato inoltre proposto un valore limite per la β_2 microglobulina pari a 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina.

A diversi livelli di CdU sono infine state associate le evidenze graduali di danno tubulare:

- CdU 2 $\mu\text{g}/\text{l}$: alterazione di alcuni test metabolici come l'eliminazione di ac. stailico, e di glicosaminoglicani;
- CdU 4 $\mu\text{g}/\text{l}$: aumento dell'ematuria;
- CdU 10 $\mu\text{g}/\text{l}$: aumento delle proteine urinarie.

Il DPR 303/56 prevede per gli esposti a Cd visite semestrali.

Il cadmio cloruro è classificato dalla CEE con la frase R45: pertanto si applicano le norme previste dal D. Lgs. 626/94 per gli agenti cancerogeni.

Cromo

Fonti ambientali

Il Cromo (Cr) è un elemento essenziale per il quale è stata dimostrata una funzione attiva nel fattore induttore tolleranza al glucosio. Diete carenti di Cr causano alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico e un aggravamento del quadro aterosclerotico. La sua introduzione con la dieta varia molto in funzione dell'alimentazione e dell'area geografica di appartenenza ed è stata valutata tra i 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{die}$.

Nelle acque potabili il Cr si trova in concentrazioni comprese tra alcune decine di nanogrammi e alcune decine di microgrammi/litro: nelle acque di aree con inquinamento delle falde idriche, pregresso o in atto, si misurano regolarmente valori superiori ai 50 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Le concentrazioni di Cr nell'aria ambiente variano notevolmente (da assente ad alcune decine di $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e sono significativamente influenzate dal livello di inquinamento industriale esistente, in particolare industrie galvaniche, metallurgiche (ferroleghe), dalla presenza di centrali a carbone e di inceneritori di rifiuti.

Nella popolazione generale si misurano livelli di Cr urinario intorno a 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{l}$ e nel sangue intorno a 1 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Esposizioni lavorative

Nella valutazione del rischio da Cr vanno considerate valenze (il Cr VI è considerato più pericoloso in quanto penetra più facilmente nelle strutture cellulari) e solubilità dei composti.

Molteplici sono le attività lavorative esponenti a Cr. Sicuramente a maggior rischio sono le lavorazioni e i trattamenti galvanici (in cui la forma prevalente è quella del Cr VI e con concentrazioni che possono arrivare a 10-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), la produzione di ferro-cromo (Cr VI intorno al 10-20%), concentrazioni fino a 100-200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, la concia delle pelli (Cr VI solo in alcune mansioni, concentrazioni fino a qualche decina di $\mu\text{g}/\text{m}^3$), le saldature di acciai speciali al NiCr (Cr VI intorno al 30-50% e concentrazioni fino a 500-600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), la produzione di cromati e cromite (Cr VI dal 10 al 50%, concentrazioni fino a 300-400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Altre lavorazioni che espongono a Cr sono la produzione-uso di pigmenti al Cr, la produzione di metalli con impurità di Cr. l'edilizia per la presenza in traccia di Cr nel cemento.

Tossicocinetica

Absorbimento

La via respiratoria è la più importante via di penetrazione nella esposizione professionale. Per i composti poco solubili sono determinanti le caratteristiche granulometriche delle particelle.

Sulla percentuale di Cr assorbito per via respiratoria influisce l'efficienza dei meccanismi di depurazione mucociliare (rapido) e macrofagico (lento) in grado, quest'ultimo, di trattenere fino al 97% di Cr III presente in particelle di dimensioni inferiori a 0,5 μm . I composti molto solubili possono essere assorbiti anche nei tratti superiori delle prime vie aeree. Studi sperimentali hanno evidenziato una rapida rimozione polmonare (circa il 60%) del Cr VI assorbito, mentre ricerche con Cr III hanno dimostrato un tempo di dimezzamento non inferiore ai 200 giorni.

Il Cr VI è facilmente assorbito attraverso la cute e il trattamento con tensioattivi (ad esempio sodiolaurilsolfato) facilita la penetrazione del metallo, mentre il Cr III è caratterizzato da un assorbimento molto inferiore.

Il Cr assorbito è per lungo tempo trattenuto a livello della giunzione dermo-epidermica e dello strato superiore del mesoderma.

La via gastroenterica è la via fisiologica di assorbimento del Cr come elemento essenziale. L'entità dell'assorbimento dipende da numerose variabili quali la valenza del metallo, la sua idrosolubilità, l'acidità gastrica, il tempo di transito gastrointestinale.

Distribuzione

Il Cr VI è assorbito direttamente dalle cellule, mentre quello III per passare nelle cellule deve essere ossidato (evento improbabile, vista la sua stabilità) o deve passare negli interstizi cellulari. Un meccanismo di passaggio ipotizzato per i composti cromatici è quello dell'endocitosi.

Una volta penetrato nella cellula il Cr VI viene in parte trasformato a Cr III dai sistemi NADPH o GSH e in parte resta allo stato esavalente.

Nel sangue i composti di Cr III si legano a frazioni proteiche quali la siderofillina, mentre all'interno dei globuli rossi sono legati alla emoglobina. L'emivita sierica del Cr è di circa 4 ore. Nei soggetti professionalmente esposti il polmone rappresenta l'organo a maggior contenuto di Cr, seguito da rene, milza e fegato.

Escrezione

Quella renale è la via di escrezione più importante nei soggetti professionalmente esposti. Dopo l'assorbimento, il Cr si ritrova esclusivamente nella forma trivalente e pertanto in tutti i meccanismi escretori è coinvolto il metallo con questa valenza.

La quantità di Cr escreta è proporzionale alla concentrazione del metallo nel siero, con un'emivita di 15-40 ore.

È stato documentato un meccanismo di riassorbimento tubulare in quantità non inferiori al 60% del filtrato.

Esposizioni prolungate a Cr possono causare un progressivo accumulo di metallo e alterare i meccanismi di escrezione con riduzione del riassorbimento tubulare.

Anche se non si possono escludere siti gastroenterici di escrezione, la bile sembra essere il mezzo più importante dell'escrezione intestinale.

L'eliminazione fecale del Cr ingerito è quasi completa e molto rapida.

Significato degli indicatori biologici

Il cromo nel sangue

Studi recenti hanno evidenziato un aumento significativo del contenuto di Cr nelle emazie di soggetti professionalmente esposti a Cr VI, pertanto è probabile

che il dosaggio del metallo in questa matrice biologica possa costituire un indicatore di esposizione recente a composti esavalenti solubili.

Anche per il Cr nel siero-plasma è stato evidenziato un aumento significativo in soggetti professionalmente esposti a composti di Cr III e in misura minore di Cr VI.

Cromo urinario

È un indicatore sia di esposizione recente che di accumulo. È largamente utilizzato nel monitoraggio di soggetti esposti: infatti è stata evidenziata una buona correlazione tra escrezione urinaria ed entità dell'esposizione.

I valori-limite attualmente proposti sono di 15 µg/g creatinina (fine lavoro, fine settimana).

Secondo diversi autori sarebbe anche opportuno calcolare la differenza delle concentrazioni di Cr all'inizio e alla fine dei turni di lavoro, che meglio esprimerebbe la quantità del cromo assorbito nella giornata lavorativa: in questo caso si propone come limite una differenza tra inizio e fine turno di 5 µg/g creatinina.

Effetti clinici

Effetti cutanei

Le lesioni irritative primarie sono in netto calo nei soggetti esposti ad acido cromatico, cromati e bicromati. I quadri irritativi sono localizzati generalmente nelle zone periungueali, al dorso delle mani, cioè in aree più esposte a microtraumi ripetuti. Nella fase più avanzata le lesioni si trasformano in ulcere vere e proprie.

La dermatite allergica da contatto è un tipico eczema da contatto che compare per il 30% dei casi alle mani e per il 70% alle mani più alta sede. Il Cr si comporta da aptene e si lega con legame covalente a un carrier costituito da una proteina cutanea. Mentre è ormai accertata la capacità allergogena del Cr VI, controversa è la responsabilità del Cr III nella dermatite da contatto. I composti di Cr VI e di Cr III presentano diversa capacità allergogena: mentre i primi sono in grado di determinare reazioni positive per concentrazioni dello 0.001-0.05%, i composti trivalenti del metallo hanno una soglia compresa tra lo 0.05%-0.5%.

Lesioni nasali

L'esordio avviene con un quadro irritativo infiammatorio seguito da fenomeni infettivi e formazioni crostose. La lesione tipica della esposizione a cromo (perforazione del setto) compare su lesioni preesistenti nella zona di Little, poco vascularizzata e molto aderente alla cartilagine.

L'olfatto è sempre mantenuto e sono stati descritti numerosi casi in cui la perforazione del setto è stata riscontrata in soggetti assolutamente asintomatici. Il

quadro istologico è quello della flogosi, e in alcuni casi con quadri di metaplasia e metacromasia.

Lesioni broncopulmonari

Oltre ai composti di Cr VI che posseggono un'elevata capacità ossidante/irritante, anche i composti di Cr III (come nelle ferroleghie o nella concia) hanno dimostrato di possedere un'azione irritante, pur se meno rapida ed evidente.

In lavoratori più esposti a Cr VI come quelli della produzione di bicromati e acido cromatico, della galvanica e i saldatori, sono state dimostrate elevate prevalenze di quadri di tipo irritativo bronchiale, con comparsa di alterazioni funzionali respiratorie.

Inoltre negli esposti a composti con più elevate percentuali di Cr VI è stato evidenziato un aumento significativo dell'asma bronchiale.

Lesioni renali

Accanto a segnalazioni di alterazioni renali (microproteinuria ed enzimuria), conseguenti all'assorbimento anche non lavorativo di elevate quantità di cromo, sono state ipotizzate lesioni tubulari anche in lavoratori esposti, con conseguente alterazione dei test di funzionalità tubulare. Le più recenti e accurate indagini tendono però a escludere tale ipotesi.

Effetti cancerogeni

Vari studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di tumori broncopulmonari anche se con diversi tempi di esposizione-latenza. Le lavorazioni a maggior rischio sono, nell'ordine, la produzione di cromati, la produzione di pigmenti al cromo, l'industria galvanica, la saldatura di acciai legati al cromo. Dubbi esistono per gli utilizzatori di vernici contenenti cromo. In uno studio è stato segnalato un eccesso di tumori a carico dell'apparato gastroenterico, ma questo dato non è stato confermato in altri studi controllati.

La IARC classifica il Cr come cancerogeno umano e a sufficiente evidenza anche negli animali (Gruppo I).

I test a breve termine (danni al DNA, mutazioni, anomalie cromosomiche) sono risultati positivi per il Cr VI e inadeguati per il Cr III.

Limiti ambientali e biologici, sorveglianza sanitaria

L'ACGIH propone i seguenti valori-limite (TLV-TWA in mg/mc): Cr metallico 0.5; composti di Cr III (come Cr) 0.5; Cr VI composti solubili e insolubili 0.05, (con l'annotazione che sono sostanze per le quali è stata riconosciuta un'azione cancerogena).

Per il CrU viene invece proposto un valore di fine turno di 30 µg/l con un differenziale inizio-fine turno di 10 µg/l.

L'attuale normativa (DPR 303/56) prevede per gli esposti a cromo controlli medici trimestrali.

Il cromo IV e alcuni sali di Cr sono stati classificati dalla CEE con la frase R45: pertanto per essi si applicano le norme previste dal D. Lgs. 626/94 per i composti cancerogeni.

Manganese

Fonti ambientali

È presente nell'ambiente generale di vita, proveniente dall'erosione eolica, dalla solubilizzazione delle rocce e dalle attività produttive (metallurgia, produzione di energia). Nell'acqua potabile può raggiungere in zone particolarmente inquinate, il mg/l.

L'esposizione media giornaliera al metallo è valutabile in 0.02-100 µg attraverso l'aria, 100-500 µg con il fumo e 25-37 mg con i cibi.

Il manganese (Mn) è stato riconosciuto già negli anni '50 come elemento essenziale, attivatore di enzimi o coenzima vero e proprio (ad esempio per alcune idrolasi e chinasi) e il suo fabbisogno si aggira fra i 2 e i 3 mg al giorno.

Nella popolazione generale italiana si riscontrano livelli di Mn di 0.5-1 µg/l nelle urine e di 5-6 µg/l nel sangue.

Esposizioni lavorative

Raramente usato come tale nell'industria, il Mn è un tipico metallo da lega, cui conferisce durezza. Classifica la sua associazione con il ferro di cui migliora le proprietà plastiche. Per questo come ossido o ferroleghie viene impiegato nell'industria siderurgica.

Le principali lavorazioni esponenti a Mn sono:

- estrazione del minerale;
- produzione di ferroleghie;
- saldatura ad arco con elettrodi al ferro manganese;
- produzione di acciaio e altre leghe;
- produzione e uso di pigmenti;
- produzione di batterie a secco;
- varie (produzione di vetro, pesticidi, fertilizzanti, fiammiferi, fuochi d'artificio, additivi alimentari, chimici).

Le concentrazioni attualmente misurate negli ambienti di lavoro variano da alcuni µg/mc ad alcune centinaia di µg/mc, in particolare nella produzione di ferroleghie e nella saldatura.

Tossicocinetica

Assorbimento

Il Mn come oligoelemento è assorbito a livello dell'intestino tenue in percentuali relativamente basse

(3-4 %). L'assorbimento lavorativo avviene attraverso il polmone in percentuali variabili fra il 40% e il 70%, con una cinetica di tipo trifasico e 1/3 di assorbimento rispettivamente di 0,5, 20, 140 giorni.

Distribuzione

Il suo contenuto nei globuli rossi, nei quali è presente con legame relativamente stabile, di circa cinque volte superiore rispetto al plasma. Qui si lega a una α_2 -macro-globulina che lo trasporta nel fegato, dove viene coniugato con una β_1 -globina (la transmanganina).

È poi distribuito a parenchimi ad attività metabolica come fegato, rene, cervello, polmone e per circa il 43% è fissato nelle ossa.

Escrezione

L'escrezione urinaria del metallo è molto bassa, intorno al $\mu\text{g}/\text{die}$, cioè lo 0,1-1%. Il restante è eliminato per via intestinale, soprattutto con la bile.

La curva di eliminazione del Mn è caratterizzata da due fasi: una più veloce della durata di 4 giorni, durante la quale è eliminato il 30% del metallo e una fase lenta di circa 40 giorni, durante la quale viene eliminato il restante 70%. L'emivita del metallo è compresa in un range molto ampio (40-400 giorni), ma sicuramente minore nei soggetti esposti sani, rispetto a quella di soggetti con patologie del SNC imputate al Mn.

Il Mn passa la barriera placentare ed è escreto con il latte materno.

Significato degli indicatori biologici

Anche se correntemente usati, per MnU e MnB non è stata dimostrata ancora una chiara relazione con l'esposizione professionale.

L'MnU è spesso proposto come indicatore di esposizione a breve, mentre l'MnB sembra riflettere l'esposizione cumulativa (dose \times tempo) al metallo.

In passato era stata indicata l'opportunità di un suo dosaggio nelle feci.

Effetti clinici

Effetti sul SNC

L'organo critico nell'esposizione professionale cronica a Mn è il sistema nervoso centrale. Il tossico verosimilmente causa un'inibizione enzimatica nel metabolismo delle catecolamine, in particolare delle sostanze neurotrasmettitorie centrali come dopamina e

serotonina, con marcata inibizione dei sistemi colinergici striatali e dei gangli sottocorticali. Le lesioni, di carattere degenerativo, con gliosi e rarefazione cellulare perivasale, sono localizzate soprattutto a livello dei nuclei della base, del talamo e delle vie motorie extrapiramidali.

Il quadro clinico più noto che ne deriva è stato definito «manganismo», con caratteristiche simili, anche se non perfettamente sovrapponibili, a quelle della sindrome parkinsoniana.

In genere è necessario almeno un periodo di alcuni mesi o di alcuni anni prima che insorgano le manifestazioni neurologiche, la cui gravità non è correlata con l'entità dell'esposizione e con i livelli di Mn nel sangue o nelle urine.

Negli ultimi anni sono stati molto studiati gli effetti neurocomportamentali che si manifestano in assenza di evidenti quadri clinici per dosi relativamente basse di Mn. Tra essi sono stati riportati disturbi come la difficoltà di concentrazione, l'apatia, l'astenia, l'irritabilità, l'insonnia, e mutamenti improvvisi e immotivati di umore.

Per quantificare tali effetti sono state utilizzate batterie di test psicomotori con i quali sono state evidenziate significative alterazioni dei tempi di reazione semplici visivi, della capacità audioverbale, della memoria a breve termine.

Altri effetti

Gli ossidi di Mn sono ritenuti responsabili della comparsa di «febbre da fumi metallici», per la loro capacità, simili a quelle dello zinco (Zn), di liberare il pirogeno endogeno leucocitario. Possono poi provocare quadri acuti di flogosi di tipo irritativo a carico dell'albero respiratorio, con la comparsa, nei lavoratori esposti, di rinite, laringo-tracheo-bronchite. Facilitano l'insorgenza di fenomeni infettivi deprimendo la capacità fagocitaria dei macrofagi alveolari, sino ad arrivare alla cosiddetta «polmonite manganica».

Indagini epidemiologiche hanno permesso di rilevare una certa prevalenza di asma bronchiale, correlata all'entità del rischio professionale e le indagini immunologiche confermano un simile possibile ruolo del Mn. Un'azione sul sistema immunitario del Mn è stata in parte dimostrata anche sulla popolazione generale.

Limiti ambientali e biologici, sorveglianza sanitaria

L'ACGIH propone limiti ambientali di 5 mg/mc per le polveri e 1 mg/mc per i fumi.

L'attuale normativa (DPR 303/56) prevede per questo metallo controlli medici semestrali.

Bibliografia

- Avritti G, Alessio L, Bianchi GP et al. (1983) *Indicatori biologici nell'esposizione professionale a metalli*. 48^o Cong. Naz. Sc. II. Medicina del lavoro e Igiene Industriale, Pavia, settembre.
- Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M (eds) *Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals*. Commission of the European Communities, ECSC-EAEC, Brussels et Luxembourg.
- Bertazzi PA, Alessio L, Duce P, Marubini E (eds) (1984) *Monitoraggio biologico negli ambienti di lavoro. Principi, applicazioni, metodi*. Franco Angeli, Milano.
- Clarkson T, Friberg L, Nordberg G, Sager P (1988) *Biological monitoring of toxic metals*. Plenum Press.
- Clayton GD, Clayton FE (eds) (1991) *Patty's industrial hygiene*

- and toxicology, 4th ed. A Wiley-Interscience Publication J. Wiley & Sons Inc., New York.
- Commission of the European Communities (Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M (eds)) *Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals*. Brussels et Luxembourg.
- 1^o Vol. (1983): Alessio L, Odono P, Bertelli G, Fusi V, Colonna Alessio L, Fusi V, Leal, Volonni H, Schuele R, *Manganese*.
- 2^o Vol. (1984): Francini L, Matti A, Cavatorta E, Pedroni C, Boglietti A, *Chromium*.
- 3^o Vol. (1986): Fusi V, Bertelli G, *Mercury*.
- 4^o Vol. (1987): Fusi V, Colombi A, Maroni M, Buratti M, Arsenic.
- Merian E (1991) *Metals and their compounds in the Environment*. VCH.
- Seiler HG, Siger H (1988) *Handbook on toxicity of inorganic compounds*. Decker M.

20. Malattie respiratorie da polveri minerali

L. DI LORENZO

Introduzione

L'inalazione prolungata di polveri minerali, di origine industriale, può determinare alterazioni croniche flogistico-degenerative degli alveoli e dell'interstizio polmonare e/o delle vie aeree di conduzione.

La IV Conferenza Internazionale sulle Pneumoconiosi dell'International Labour Office (ILO), riunitasi a Bucarest nel 1971, ha definito come *pneumoconiosi* l'accumulo di polvere nei polmoni e le reazioni dei tessuti alla sua presenza. In tale definizione, attualmente universalmente accettata, per *polvere* si intende un aerosol composto da particelle solide inanimate. Da un punto di vista anatomico-patologico la pneumoconiosi può essere suddivisa in forme non-collagene e forme collagene, dette anche sclerogene o maligne.

Una *pneumoconiosi non-collagena* è causata dall'accumulo intrapolmonare di polvere non fibrogenica, e ha le seguenti caratteristiche:

- l'architettura alveolare rimane intatta;
- la reazione stromale è minima ed è formata principalmente da fibre reticolari;
- la reazione alla polvere è potenzialmente reversibile.

Una *pneumoconiosi collagena o sclerogena* è causata dall'accumulo intrapolmonare di polvere fibrogenica ed è caratterizzata da:

- alterazione permanente o distruzione dell'architettura alveolare;
- lesione stromale collagena di vario grado;
- fibrosi parenchimale permanente.

La gravità della fibrosi parenchimale è dose-dipendente, ma risente anche della suscettibilità individuale alla polvere.

L'esposizione a una singola polvere sta diventando sempre meno comune ed esposizioni a polveri miste, con diverso grado di fibrogenicità, possono determinare pneumoconiosi di difficile inquadramento patogenetico e nosologico.

Altre malattie polmonari croniche di origine professionale dovute all'inalazione di polveri che non si accumulano nel polmone o che sono di origine vegetale o animale sono escluse dalla definizione di pneumoconiosi.

L'inalazione prolungata di polveri minerali può anche determinare flogosi cronica delle vie aeree di con-

duzione, con quadri di bronchite cronica e di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità: *bronchite cronica* = tosse ed espettorazione per almeno tre mesi all'anno, da almeno due anni; *broncopatia cronica ostruttiva* = tosse ed espettorazione per almeno tre mesi all'anno, da almeno due anni, con deficit spirometrico di tipo ostruttivo non reversibile; *broncopatia cronica ostruttiva asmatiforme* = tosse ed espettorazione per almeno tre mesi all'anno, da almeno due anni, con deficit spirometrico di tipo ostruttivo reversibile.

Pneumoconiosi da silice (silicosi)

La silicosi è una pneumoconiosi sclerogena, dovuta all'inalazione cronica di polveri contenenti quantità variabili di silice libera o biossido di silicio (SiO_2) allo stato cristallino, caratterizzata dal punto di vista istopatologico da lesioni fibrotiche nodulari del parenchima polmonare.

Caratteristiche chimico-fisiche della silice

La silice è il costituente principale e ubiquitario della crosta terrestre. L'arenaria è costituita da silice praticamente pura, il granito ne contiene fra il 20 e il 70%, l'ardesia circa il 40%. La silice si presenta come un tetraedro con un atomo centrale di silicio legato a 4 atomi di ossigeno, a loro volta legati ad altri atomi di silicio. Questa particolare disposizione spaziale spiega le differenti forme di silice, da quella amorfa, a quelle cristalline come il quarzo, la tridimite e la cristobalite.

La silice libera si trova in natura in varie forme mineralogiche:

- silice cristallina*: quarzo, tridimite, cristobalite;
- silice amorfa anidra*: pietra pomice, silice fusa o vetro di quarzo;
- silice amorfa idrata*: farina fossile o terra di diatomee, tripoli, gel di silice o silice colloidale.

La silice cristallina è la forma maggiormente dotata di potere sclerogeno per il polmone e in assoluto il quarzo è la forma nettamente più diffusa in natura.

Comunque le forme di silice amorfa possono contenere silice cristallina in proporzioni varie.

La silice va incontro a trasformazioni strutturali quando sottoposta all'azione del calore, a pressione atmosferica:

- l' α -quarzo (trigonale) a 573 °C si trasforma in β -quarzo (esagonale);
- il β -quarzo a 867 °C si trasforma in tridimite (esagonale);
- la tridimite a 1470 °C si trasforma in cristobalite (trigonale), che alla temperatura di 1713 °C passa allo stato liquido;
- lasciando raffreddare rapidamente, la silice liquida si trasforma in silice amorfa, non cristallizzabile, stabile a temperatura ambiente e tipica delle farine fossili e delle diatomee.

Nelle attuali esposizioni lavorative i lavoratori possono inalare, insieme alla silice, miscele di numerosi irritanti: il *tenore in silice libera* dell'aerosol inalato è quindi variabile tra meno dell'1% e il 95-98%.

Gli eventuali altri componenti dell'aerosol possono essere a loro volta dotati di attività biologica o possono in qualche modo interagire con la silice, dando origine a quadri particolari di pneumoconiosi, dette da polveri miste, simili ma non uguali alla silicosi. Le *pneumoconiosi da polveri miste* sono di difficile inquadramento nosologico, presentandosi con quadri molto vari.

D'altra parte gli altri minerali presenti nelle polveri silicee, come gli ossidi di ferro e di alluminio, e alcune sostanze chimiche, come il polivinilpirrolidina N-ossido (PVNO), possono ridurre gli effetti nocivi del quarzo sul polmone. Ciò sembrava correlato alla fissazione superficiale di questi composti al quarzo. È stato documentato che composti di alluminio, adsorbiti sulla superficie del quarzo, ne riducono l'attività biologica su modelli animali.

Lavorazioni a rischio

- Industria mineraria e lavori di perforazione di rocce:

- a) perforazione del fronte di avanzamento in galleria;
- b) estrazione del minerale (coltivazione);
- c) sgombero e trasporto del minerale;
- d) lavori di ripiena con terra sterile.

- Industria siderurgica:

- a) demolizione, ricostruzione e riparazione di opere con materiale refrattario: forni Martin Siemens per l'affinazione della ghisa nelle acciaierie, rivestimenti dei recipienti (siviere) in cui vengono colati la ghisa e l'acciaio;
- b) distaffatura;
- c) sbavatura dei getti nelle fonderie di ghisa e di acciaio;

d) sabbatura (o granigliatura): in passato era effettuata mediante sabbia silicea e, pertanto, direttamente pericolosa; attualmente il rischio è rappresentato dalle polveri silicotigene residue nei getti provenienti dalla distaffatura, che si diffondono nell'ambiente soprattutto nelle operazioni di trasporto e di carico;

e) fondente: rischio legato all'impiego della silice, utilizzata in pezzatura piuttosto grossa.

- Lavorazione e usi industriali della farina fossile

Dalla sedimentazione di innumerevoli resti di protozoi marini si forma il *fango siliceo*, che deve il suo nome al bioessido di silicio di cui sono costituiti gli scheletri dei suddetti protozoi. L'azione del tempo e dell'enorme peso delle masse sovrastanti determina la trasformazione del fango in una roccia incoerente detta *farina fossile*. Con lo stesso meccanismo si forma la diatomite, derivata dal fango di diatomee.

La farina fossile viene utilizzata quale componente di vernici, per la fabbricazione di filtri, come sostanza abrasiva e per altri usi industriali.

L'estrazione della farina fossile, a cielo aperto, comporta un basso rischio silicotigeno per il suo ridotto contenuto in silice libera cristallina.

Dopo l'estrazione la farina fossile è sottoposta a essiccamento e a calcinazione (a 800-1000 °C); si ottiene una polvere finissima a elevato contenuto in cristobalite (10-60%) e perciò altamente silicotigena.

- Industria ceramica:

- a) estrazione materia prima;
- b) rischio di polvere nella fase di miscelazione;
- c) preparazione a secco dei materiali (macinazione);
- d) operazioni di foggatura degli oggetti ceramici (collaggio, pressatura, tornitura) ed estrusione; molto onerosa risulta la pulizia delle presse;
- e) preparazione delle caselle refrattarie in cui vengono posti gli oggetti di terraglia o di porcellana prima dell'introduzione nel forno di cottura;
- f) spazzolatura degli oggetti cotti prima della smaltatura (con smalto o vetrine);
- g) miscelazione e macinazione della frittata nella realizzazione delle vetrine;
- h) fabbricazione di piastrelle;
- i) smaltatura a spruzzo di oggetti metallici (fornelli da cucina, vasche da bagno ecc.) con impiego di smalti contenenti percentuali variabili di quarzo.

- Industria del vetro e cristallo:

- a) macinazione in mulino di materie prime per la preparazione di miscele contenenti sabbie alluvionali o marine o quarzite;
- b) costruzione e demolizione dei forni in materiale refrattario.

- Materiali refrattari:

a) macinazione dei refrattari silicei.

- Industria del cemento:

- a) estrazione, trasporto, macinazione e movimentazione delle materie prime;
- b) produzione di cemento Portland o comune;
- c) produzione di cemento alluminoso;
- d) nel cemento finito può essere presente silice cristallina in basse concentrazioni (1-2%): la silice infatti può essere contenuta nei correttivi (loppa di aloforone, microsilece, pozzolana, cenere volanti ecc.) aggiunti durante la macinazione del clinker per dare al prodotto finito le caratteristiche volute.

Patogenesi

Ritenzione ed eliminazione

Le particelle di silice inalate penetrano nelle vie aeree e vi si distribuiscono a seconda delle dimensioni, della forma, della massa, cioè delle loro caratteristiche aerodinamiche, dell'igroscopicità e della densità. Le particelle di silice di diametro compreso tra 5 e 15 μm impattano sulle vie aeree ciliate e possono essere allontanate mediante la clearance mucociliare. Le particelle di diametro inferiore, compreso tra 0,5 e 5 μm , si depositano caratteristicamente soprattutto nei bronchioli respiratori, nei dotti alveolari e negli alveoli dei lobi superiori e costituiscono la maggior parte della *frazione respirabile della polvere* (vedi p. 164); è stato dimostrato che le particelle con maggior potere fibrogeno hanno un diametro aerodinamico medio di 0,5-0,7 μm . Entro qualche ora dalla deposizione, queste particelle si trovano principalmente alle biforcazioni dei dotti alveolari, dove ben presto si raggruppano anche i macrofagi alveolari. Questi provvedono alla fagocitosi della silice, realizzando la clearance alveolare delle particelle. I macrofagi rappresentano le cellule fondamentali nella patogenesi della silicosi.

Le particelle di diametro inferiore a 0,5 μm rimangono in gran parte sospese nel flusso aereo e sono espirate.

Le caratteristiche aerodinamiche delle particelle di silice favoriscono in qualche modo la loro penetrazione e ritenzione nei lobi superiori del polmone. Tale deposizione è comunque influenzata anche dalle caratteristiche morfologiche dell'apparato respiratorio e dai suoi meccanismi di clearance. Nonostante tutti gli studi effettuati fino ad oggi non si conosce la ragione per la quale le lesioni silicotiche colpiscono di preferenza i lobi superiori e quelle asbestosiche i lobi inferiori del polmone.

Essendo altamente citotossica per i macrofagi, la silice esercita un'influenza negativa sulla clearance

macrofagica alveolare delle particelle. Questo danno è parzialmente compensato dall'intervento dei neutrofili, compenso ancora più importante nelle esposizioni croniche a silice.

Per una più completa trattazione dei meccanismi di clearance mucociliare e macrofagica dell'apparato respiratorio si rimanda al cap. 22, § « Depositione e depurazione dell'asbesto ».

Meccanismi patogenetici

In passato hanno goduto molto favore varie teorie sulla tossicità diretta del quarzo per i macrofagi, teorie che attualmente hanno solo valore storico.

Oggi si ritiene che la tossicità diretta della silice, pur verificata, non sia sufficiente a spiegare la complessa patogenesi della silicosi. Gli studi di biologia molecolare hanno in gran parte chiarito la sequenza di eventi che, partendo dall'inalazione di particelle respirabili di quarzo, portano all'attivazione delle cellule dell'infiammazione e alla reazione fibrotica nodulare dell'interstizio polmonare.

Secondo le conoscenze attuali, questo processo prende avvio dall'attivazione del complemento presente nel fluido alveolare da parte della silice, con produzione del fattore chemiotattico C_{3a} , che recluta i macrofagi nel sito di deposizione. Questa chemioattivazione può essere amplificata dai macrofagi residenti.

Entro 48 ore dalla deposizione, gran parte delle particelle di quarzo sono state fagocitate e si trovano all'interno dei *macrofagi alveolari* (MA). Questi MA, dopo la fagocitosi, possono andare incontro a danni irreversibili, fino alla morte, con conseguente liberazione di ossidanti, di intermedi reattivi dell'ossigeno (ROI), di enzimi lisosomiali e della stessa silice, che ritorna libera negli spazi alveolari dove sarà nuovamente fagocitata da altri macrofagi. Queste sostanze sono capaci di determinare lesioni degli pneumociti di 2° tipo e della matrice parenchimale sottostante, con lesioni di continuo della parete alveolare, attraverso le quali particelle di silice, MA carichi di polvere e ancora vitali, e sostanze presenti in alveolo possono penetrare nell'interstizio. In seguito i MA per via linfatica raggiungono i linfonodi ilari e parailari dove infine muoiono. Si verifica l'ipertrofia e la degenerazione fibrotica dei linfonodi che, col tempo, sono interessati dalla deposizione periferica di sali di calcio (da qui l'aspetto radiologico di alcune silicosi con calcificazioni « a guscio d'uovo »).

Altri MA, dopo aver fagocitato le particelle di silice, possono rimanere vitali: alcuni raggiungono, con movimenti ameboidi, le vie aeree ciliate, per essere allontanati dalla clearance mucociliare con il loro carico di polvere; altri cominciano una forte attività secretoria, liberando varie citochine a loro volta capaci di richiamare i neutrofili, attivare/inibire i fibroblasti, attivare le cellule dell'infiammazione.

Il MA attivato richiama i neutrofili mediante un fattore chemiotattico, probabilmente il leucotriene B_4 . I neutrofili in eccesso, una volta attivati, secernono collagenasi, elastasi, altri enzimi proteolitici, ossidanti e ROI. Questo avviene soprattutto nei casi di intensa esposizione a silice, quando il danno all'epitelio respiratorio e al tessuto polmonare è facilmente rilevabile, poiché gli spazi aerei sono infarciti di neutrofili, cellule desquamate, materiali proteici e lipoproteici. Gli enzimi proteolitici, gli ossidanti e i ROI di provenienza neutrofila si aggiungono a quelli di provenienza macrofagica nel determinare le lesioni di continuo dell'epitelio alveolare.

Gli *ossidanti* in questione sono in genere superossido e perossido d'idrogeno, che possono reagire con altre molecole come il ferro o un alogenuro, in presenza di mieloperossidasi, per formare il radicale idrossilico e l'anione ipalogenoso. Sebbene gli ossidanti giochino un ruolo essenziale nella difesa del polmone contro i microorganismi inalati, essi possono anche inattivare proteine extracellulari come l' α_1 -antitripsina, indurre la perossidazione dei lipidi nelle membrane cellulari, causare danno citogenetico e morte cellulare mediata.

Gli *intermedi dell'ossigeno reattivo* possono indurre degradazione dei componenti del connettivo polmonare, danneggiare la matrice interstiziale e causare marcate alterazioni dell'architettura parenchimale polmonare. Essi possono anche indurre perossidazione nei lipidi della membrana cellulare e quindi morte delle cellule epiteliali alveolari. Si ricorda che il rilascio di radicali liberi è più probabilmente l'effetto del processo infiammatorio o del processo immunologico (secrezione di linfocchine), piuttosto che l'effetto del quarzo stesso. La produzione di ROI in seguito a esposizione a silice è reversibile, poiché l'interruzione dell'esposizione può ripristinare il normale metabolismo dei superossidi delle cellule infiammatorie polmonari, ma può essere riattivata dal fumo di sigaretta o dalle infezioni polmonari.

I MA attivati secernono inoltre il fattore di crescita dei fibroblasti (*Fibroblast Growth Factor: FGF*). I fibroblasti si trovano nell'interstizio polmonare dove è dimostrata la presenza di un'altra popolazione di macrofagi (macrofagi interstiziali: MI), precursori dei MA che, almeno inizialmente, hanno caratteristiche metaboliche differenti. La deposizione di particelle di silice nel polmone, oltre a causare un aumento delle popolazioni di MA, determina proliferazione e attivazione dei MI, e questo soprattutto quando la silice attraversa l'epitelio alveolare e penetra nell'interstizio. La moltiplicazione e l'attivazione dei MI fanno aumentare i processi interattivi tra macrofagi e fibroblasti, innescando così la fibrosi. La fibronectina e il FGF macrofagici determinano chemioattrazione di fibroblasti nell'interstizio polmonare, favoriscono la loro adesione alla matrice

connettivale e servono come segnale di «competenza» per attivarli nella prima parte della fase G1 del ciclo di replicazione. Fattori diversi dalla fibronectina agiscono poi nella fase G1 del ciclo cellulare, segnalando ai fibroblasti di sintetizzare DNA e di replicarsi. Nello spazio alveolare dei soggetti esposti a silice, anche con silicosi avanzata, l'accumulo di FGF può precedere e dirigere l'accumulo dei fibroblasti interstiziali e dei loro prodotti (procollagene III). La fagocitosi della silice da parte dei macrofagi induce la secrezione di altri fattori fibrogenici quali: l'interleuchina-1 (IL-1), il *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (*Platelet Derived Growth Factor*), il *Basic Fibroblastic Growth Factor* e il *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). Dati sperimentali indicano che il TNF- α rilasciato dai macrofagi potrebbe agire direttamente sui fibroblasti, favorendone la proliferazione e/o la velocità di secrezione del collagene. I MA, esposti a particelle fibrogene di origine professionale, secernono anche degli inibitori della crescita dei fibroblasti, che agiscono attraverso la sintesi di prostaglandina E_2 (PgE $_2$): la fibrosi è quindi il risultato di uno squilibrio fra la produzione di fattori di crescita dei fibroblasti, quali il FGF, e la produzione di loro inibitori.

La comunicazione bidirezionale multipla fra macrofagi e linfociti, ben nota in altri sistemi, potrebbe giocare un ruolo importante anche nella patogenesi della silicosi. Il macrofago potrebbe influenzare e attivare i linfociti attraverso il rilascio di IL-1, che stimola i linfociti T-helper a secernere interleuchina-2 (IL-2), e induce la proliferazione di una popolazione attivata di T-helper. L'aumento della popolazione linfocitaria è stato osservato nei lavaggi broncoalveolari di uomini e animali affetti da silicosi. Questi linfociti attivati possono secernere una vasta gamma di mediatori attivi sul macrofago: fattori attivanti il macrofago, γ -interferone, fattore inibitore della migrazione dei macrofagi e fattore aggregante i macrofagi. Si instaura così quel circolo vizioso fra attività macrofagica e attività linfocitaria capace di automantenersi, anche quando l'esposizione a silice è terminata, con conseguente autonoma progressione della silicosi.

Alcuni gruppi di linfociti B possono proliferare: infatti è stato documentato che nei lavoratori esposti a silice, con o senza silicosi, si verifica un incremento dell'accumulo di immunoglobuline. Questo aumento di immunoglobuline nello spazio alveolare avviene in assenza di infiltrazione della membrana alveolocapillare e precede l'aumento sistemico di tali proteine. Quest'aumentata produzione di immunoglobuline dai linfociti B potrebbe essere un effetto diretto di un mediatore macrofagico oppure potrebbe prodursi con la mediazione di un linfocita T attivato. Il ruolo specifico dell'accumulo di immunoglobuline nella patogenesi della silicosi è praticamente sconosciuto.

Silicosi acuta e silico-proteinosi

Nei lavoratori con intensa esposizione a silice si possono verificare le gravi forme di silicosi acuta, nelle quali interviene l'iperplasia degli pneumociti di 2° tipo nel tessuto polmonare, e un eccesso di tali cellule può ritrovarsi anche nel BAL. Queste cellule epiteliali alveolari di 2° tipo sono probabilmente attivate, producendo un eccesso di lipidi e proteine che, in casi estremi, possono accumularsi fino a obliterare completamente lo spazio aereo: ciò dà origine a quella condizione nota come *silico-proteinosi*, malattia oggi molto rara, che può intervenire in lavoratori esposti, anche per pochi mesi, a elevate concentrazioni di silice respirabile. In questa forma, i macrofagi giungono numerosi, ma risultano insufficienti rispetto alla grande quantità di silice presente nel polmone, pur caricandosi di particelle fino a morire in massa. La conseguente cospicua liberazione del contenuto enzimatico, dei mediatori già descritti e della stessa silice determina gravi lesioni delle cellule alveolari ed endoteliali e quindi alveolite diffusa. Gli spazi alveolari si riempiono di un essudato infiammatorio, ricco di lipidi e soprattutto di proteine. Il quadro clinico è quello gravissimo della sindrome da distress respiratoria dell'adulto. Queste forme, rapidamente mortali e che comportano anche attivazione di altri organi (splenomegalia, epatomegalia), si sono osservate nei lavoratori delle miniere di oro del Sud Africa.

Per esposizioni meno intense, l'attivazione delle cellule di 2° tipo avviene ugualmente, producendo un eccesso di fosfolipidi nello spazio alveolare, facilmente rilevabile nel BAL. I fosfolipidi entrano nella composizione del nodulo silicotico, ma è ancora completamente sconosciuto il loro ruolo preciso nel modulare la citotossicità del quarzo, nell'influenzare la clearance delle particelle o nell'inibire/facilitare la formazione del nodulo silicotico stesso. Gli pneumociti di 2° tipo, attivati direttamente o indirettamente dal quarzo, secernono anche un eccesso di proteine associate ai surfactant, che possono contribuire allo sviluppo della malattia.

Anatomia patologica

All'*esame macroscopico* il polmone colpito da silicosi pura si presenta di colore grigiastro, disseminato di piccoli noduli biancastri, lievemente rilevati sulla superficie circostante, di consistenza dura, distribuiti in prevalenza nei campi apicali bilateralmente. Anche la pleura viscerale è interessata dai processi fibrotici, presentandosi ispessita e frequentemente fusa con quella parietale, soprattutto nelle regioni apicali e dovunque siano presenti lesioni confluenti.

I linfonodi ilari spesso sono ipertrofici e interessati da deposizione di sali di calcio.

Istologicamente, la lesione fondamentale della silicosi è il *nodulo silicotico*.

Nel suo stadio precoce il danno polmonare indotto dal quarzo è costituito da macrofagi carichi di particelle birifrangenti e da altre cellule mononucleate che si accumulano in eccesso negli spazi alveolari e interstiziali, si aggregano e preparano l'alveolite iniziale. Nell'interstizio i fibroblasti, richiamati dai macrofagi, cominciano a secernere tessuto collagene intorno a una zona centrale contenente cellule mononucleate, mescolandosi con queste. Questo processo si organizza in forma nodulare, inizialmente ad alta densità cellulare, ed è principalmente localizzato intorno ai vasi, ma anche intorno ai bronchioli respiratori, ai vasi linfatici e sotto la pleura viscerale (fase granulomatosa del nodulo). Col tempo il contenuto dei noduli diviene meno cellulare: fibre reticolari, proteine, fosfolipidi e collagene si depositano con disposizione concentrica e vanno incontro a processi di jalinizzazione. Questa intensa bioattività è circoscritta al nodulo silicotico, mentre l'interstizio circostante non è diffusamente interessato dalle lesioni fibrotiche (fase fibrotica dei noduli).

Negli stadi più avanzati il nodulo si presenta sferoidale, tipicamente costituito da tre zone concentriche:

- una esterna formata da una capsula di fibre collagene disposte in maniera disordinata, contenente scarsi elementi cellulari, quali plasmacellule, macrofagi pieni di particelle di silice e fibroblasti;
- una intermedia, costituita da fibre collagene disposte concentricamente «a velo di cipolla»;
- una centrale, acellulare, ricca di fibre collagene ormai completamente jalinizzate disposte a spirale.

I noduli localizzati intorno ai vasi e alle piccole vie aeree possono obliterarne il lume (*silicosi nodulare semplice*).

I noduli, anche dopo la cessazione dell'esposizione, tendono a ingrandirsi, formare dei grappoli e successivamente confluire l'uno nell'altro, senza peraltro perdere completamente la propria identità. Si costituiscono così delle masse sclerotaline di varia forma, di diametro variabile da pochi millimetri ad alcuni centimetri (*silicosi massiva*). È pertanto opportuno distinguere la lesione nodulare istopatologica, singola lesione elementare con diametro di 0,5-2 mm, denominata da Möisinger *follicolo silicotico*, dall'immagine nodulare radiologicamente evidente, con diametro variabile da meno di 2 mm a 5 cm e oltre, formata dalla confluenza di più noduli silicotici elementari (o follicoli silicotici). Nei casi più gravi tali masse possono occupare un intero lobo, determinando un'ulteriore e grave sconvolgimento del parenchima polmonare e della sua funzione. Nelle zone in cui il tessuto polmonare è intrappolato dalla confluenza dei noduli, si osservano lesioni delle cellule epiteliali e ipertrofia-iperplasia degli pneumociti di 2° tipo. Può inoltre verificarsi una necrosi vascolare centrale.

Anche nelle forme più avanzate di silicosi nodulare pura non vi è quindi una fibrosi interstiziale diffusa.

Inoltre, frequentemente, si evidenziano alterazioni enfisematose (perifocali o periferotiche, centrolobulari). Nella silicosi complicata da bronchite cronica si può avere la comparsa di enfisema panlobulare.

Forme cliniche

Si distinguono varie forme di patologie polmonari legate all'esposizione a silice cristallina:

- silicosi nodulare pura:
 - a decorso cronico semplice;
 - a decorso cronico complicato con fibrosi massiva progressiva;
 - a decorso acuto;
 - proteinosi alveolare silicotica;
- pneumoconiosi da polveri miste;
- fibrosi polmonare diffusa;
- silicotuberculosis;
- sindrome di Caplan;
- sindrome di Erasmus.

Silicosi nodulare pura. L'anatomia patologica e il decorso clinico permettono di distinguere diverse forme di *silicosi nodulare pura*:

1) *La forma a decorso cronico semplice*: compare dopo almeno 20 anni di esposizione moderata a polvere e rappresenta la silicosi nodulare classica. La sintomatologia soggettiva compare in maniera subdola, in genere quando il quadro radiologico è evidente e non sempre con questo correlata. I noduli, del diametro di 1-10 mm, si presentano isolati e disseminati nel parenchima dei campi polmonari medio-apicali, oppure possono confluire fra di loro, costituendo delle masse di varie dimensioni, all'interno delle quali, pur strettamente fusi, non perdono la loro individualità. Dal punto di vista clinico questa forma rimane a lungo asintomatica: può esserci tosse secca o scarsamente produttiva di espettorato mucoso, in assenza di complicanze bronchitiche. La *dispnea da sforzo* compare normalmente nelle fasi avanzate della malattia, o quando siano contemporaneamente presenti asma allergico, bronchite cronica o broncopatia cronica ostruttiva. Queste ultime due sono frequenti complicanze anche di questa forma di silicosi. L'emottisi è in genere correlata all'associazione della silicosi con l'infezione tubercolare, molto frequente in passato. La sopravvivenza media dalla prima esposizione è di circa 40 anni.

2) *La forma a decorso cronico complicato con fibrosi massiva progressiva (PMF)*: in soggetti esposti a dosi cumulative elevate (come i perforatori in galleria delle vecchie miniere di carbone), col tempo, la confluenza fra noduli può portare alla formazione di

masse di sempre maggiori dimensioni, localizzate nei campi medio-superiori, caratteristiche di questa forma di silicosi. Non si verifica fibrosi interstiziale diffusa. Queste masse tendono progressivamente a rattrarsi, spostandosi verso l'ilo, mentre compare un'iperespansione compensatoria del parenchima polmonare delle basi. Per poter ammettere una forma confluyente semplice nelle forme di PMF, secondo il Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists le sezioni istologiche delle masse devono avere un diametro non inferiore ai 2 cm, mentre secondo la classificazione internazionale dell'ILO/UC 1980 rientra nelle PMF qualunque opacità radiografica di diametro superiore a 1 cm. La sintomatologia clinica è più accentuata rispetto a quella della forma cronica semplice: la tosse, dapprima secca, può diventare accessoriale, con emissione di escreato mucopurulento per le sovra-infezioni batteriche intercorrenti; la dispnea da sforzo è più invalidante. La cianosi, il dolore toracico, la compromissione dello stato generale intervengono tardivamente. Complicanze pressoché costanti di questa forma sono la bronchite cronica e quindi la broncopatia cronica ostruttiva, nella cui genesi, oltre alla componente irritativa aspecifica (inalazione di polveri e/o fumo di tabacco), interviene l'ostruzione meccanica delle vie aeree distali, causata dalle trazioni, torsioni e compressioni esercitate dalle masse confluenti. Col tempo, nella silicosi complicata si può instaurare un'ipertensione polmonare, dovuta:

- al progressivo sconvolgimento (confluenza dei noduli) e alla progressiva distruzione (enfisema panlobulare) del parenchima polmonare, che coinvolge anche il letto arterioleopillare;
- ai fenomeni di vasocostrizione ipossica del circolo polmonare. Questi ultimi sono secondari all'ipossia alveolare e rappresentano un tentativo di redistribuzione del sangue in distretti alveolari meglio ventilati, al fine di migliorare l'ematosi. Col perdurare di queste situazioni può instaurarsi un cuore polmonare cronico, che peggiora la prognosi *quo vad vitam et quo vad valctudinem* e che rappresenta la causa di un terzo circa delle morti nei portatori di silicosi. Negli ultimi anni e nei Paesi industrializzati, grazie alle migliorate condizioni di lavoro, l'osservazione di nuovi casi della forma con PMF è sempre più rara.

La silicosi nodulare semplice e quella complicata tendono caratteristicamente a progredire, sia che il lavoratore rimanga esposto, sia che sospenda l'inalazione di polveri.

3) *La forma a decorso acuto o accelerato* è una rara manifestazione dovuta all'inalazione di grandi quantità di silice cristallina respirabile. La durata dell'esposizione è di 4-8 anni. I polmoni si presentano di colore bianco-grigiastro e di consistenza aumentata. Microscopicamente mancano i noduli, tipici della forma classica e

quindi le masse confluenti. Negli spazi alveolari è riscontrabile abbondante fluido acidofilo, fortemente PAS positivo, contenente fini granuli e macrofagi e, caratteristicamente, grandi quantità di lipidi e proteine. Le cellule alveolari vanno incontro a metaplasia cuboide o a morte, ma anche quelle endoteliali sono danneggiate. La tosse, la dispnea e tutti gli altri sintomi respiratori insorgono precocemente e sono rapidamente invalidanti. La sopravvivenza media è di circa 10 anni.

4) *Proteinosi alveolare silicotica*: rara, gravissima forma di alveolite essudativa ipercuta da inalazione massiva di silice cristallina respirabile, generalmente in ambienti confinati e mal ventilati, dove i lavoratori operano senza sistemi di protezione individuale. Interviene pochi mesi dopo l'inizio dell'esposizione e porta rapidamente a morte il paziente per insufficienza cardiorespiratoria, resistente a qualunque terapia. Questa forma si presenta con il quadro clinico e strumentale della sindrome da distress respiratoria dell'adulto. Il paziente comincia ad accusare dispnea, dapprima da sforzo e poi anche a riposo, cianosi, tosse secca e grave astenia a volte già pochi giorni dopo la prima esposizione. All'auscultazione dominano i rantoli crepitanti, quasi «a marea montante», l'emogasanalisi arteriosa evidenzia una ipossicemia sempre più grave, la radiografia del torace mostra ampie zone di addensamento nei campi medio-basali. Il quadro simula un edema polmonare. Il fluido presente negli alveoli è però un essudato di origine infiammatoria, non viene riassorbito, ma tende a organizzarsi (carnificazione), nonostante i tentativi terapeutici. Frequenti sono le sovra-infezioni batteriche e tubercolari. La morte per insufficienza cardio-respiratoria interviene frequentemente entro un anno dalla comparsa della sintomatologia o più tardi, se il lavoratore è stato prontamente allontanato dall'esposizione. La proteinosi alveolare silicotica è conosciuta da almeno mezzo secolo e, sia pur raramente, essa colpisce ancora oggi anche i lavoratori dei Paesi industrializzati. Si pensa comunque che la sua frequenza reale sia lievemente sottostimata, perché i clinici e i rianimatori spesso ignorano l'anamnesi lavorativa dei pazienti e gli anatomopatologi, non riscontrando la presenza di noduli silicotici nel parenchima polmonare, non esaminano i preparati istologici al microscopio a luce polarizzata, che permetterebbe l'identificazione diagnostica delle particelle di silice.

Pneumoconiosi da polveri miste a basso contenuto di silice. Le *pneumoconiosi da polveri miste* sono causate dall'inalazione di miscele di silice libera, in concentrazioni relativamente basse, e di altri minerali anche non fibrogeni. Esse si presentano con lesioni fibrotiche reticolari molto irregolari, poiché il collagene e la reticolina sono disposti a raggiera (a *caput medusae*) e non concentricamente come nella silicosi

nodulare pura. Si verificano fenomeni di confluenza, con formazione di grandi masse che non rispettano i limiti anatomici di segmenti e lobi. Le lesioni possono avere dimensioni variabili, dai 3-4 mm ai molti centimetri delle masse confluenti. I noduli silicotici, se presenti, appaiono immaturi, privi di fenomeni di ialinizzazione e calcificazione.

Nel parenchima sono presenti grandi quantità di particelle di carbone, di ferro e di altri minerali, mentre sono scarse le particelle di silice.

Fibrosi polmonare diffusa. È una forma di silicosi piuttosto rara, prevalentemente osservata in lavoratori esposti all'inalazione di polveri di materiali fossili, costituiti da silice amorfa idrata di origine biologica, quali farina fossile, polvere di diatomee (vedi § «Lavorazioni a rischio») e tripoli. Come già descritto la calcificazione di queste sostanze determina, a partire dai 900 °C, soprattutto in presenza di un fondente come il carbonato di calcio, la trasformazione della silice amorfa in cristobalite, nell'ordine del 40-60%, e in tridimite, nell'ordine di circa l'1%.

La *fibrosi polmonare diffusa* peribronchiale e perivascolare determina anche ispessimento dei setti interalveolari, fino all'obliterazione degli spazi alveolari. Si tratta di una fibrosi lineare diffusa, non nodulare, caratterizzata da un intreccio di grossolani tralci di connettivo ialinizzato, a decorso rettilineo, che interessa l'interstizio dei lobi superiori, ma può estendersi a tutti i campi polmonari. Le zone di fibrosi si alternano con aree di parenchima interessate da fenomeni granulomatosi silicotici, costituiti da numerosi macrofagi e rari fibroblasti e da un lasso feltro fibrillare scleroso.

La tubercolosi, l'artrite reumatoide, la sclerodermia si possono singolarmente associare alla silicosi, determinando delle sindromi ben identificate che, rispetto alla pneumoconiosi semplice o complicata, presentano un quadro nosologico autonomo.

Le tre sindromi sono rispettivamente: la *silicotuberculosis*, la *sindrome di Caplan* e la *sindrome di Erasmus*.

Silicotuberculosis. Molto frequente in passato, essa è caratterizzata da un'azione sinergica della silice e del micobatterio tubercolare.

Il sistema linfatico subisce l'effetto avverso sinergico della polvere e del micobatterio. Il complesso primario interviene con il drenaggio linfatico distrettuale e favorisce l'accumulo di polvere in zona. A sua volta il danno silicotico al sistema linfatico favorisce nell'adulto una TBC polmonare più rapidamente distruttiva.

I macrofagi, che sono le cellule primariamente coinvolte nella difesa contro le malattie da polvere, sono anche protagonisti, insieme alle cellule epitelioidi, della normale risposta all'infezione tubercolare

l'architettura del parenchima polmonare. Quando la confluenza fra noduli silicotici causa una vera fibrosi massiva progressiva, la distribuzione della ventilazione e della perfusione polmonari è talmente alterata e disomogenea da determinare un serio ostacolo ai normali scambi gassosi alveolo-capillari: ne consegue una compromissione sempre più netta dei suddetti test, con una ipossiemia arteriosa progressivamente ingravante e invalidante. Nelle forme più avanzate di silicosi confluyente compare l'ipertensione polmonare e il cuore polmonare cronico, la cui valutazione prevede esami incruenti, quali la radiografia del torace, l'ecodoppler bidimensionale cardiaco, l'elettrocardiogramma, e prima di procedere al cateterismo del cuore destro, esame ancora insuperato per il suo accurato significato diagnostico e prognostico.

Radiografia del torace - Classificazione radiografica delle pneumoconiosi secondo l'International Labour Office

Per le patologie respiratorie da polveri e fibre minerali, la radiografia del torace è ancora oggi un insostituibile strumento diagnostico. Per ridurre l'estrema variabilità delle tecniche di esecuzione e della lettura dei radiogrammi, l'International Labour Office (ILO), in collaborazione con la Commissione delle Comunità europee, il National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) degli Stati Uniti, e l'American College of Radiology, nel 1980 ha rivisto una precedente classificazione radiografica delle pneumoconiosi (Tab. 20.1.a,b). Questa enfatizza il valore della qualità tecnica dei radiogrammi e alcune note-guida forniscono informazioni sulle apparecchiature e sulla tecnologia di esecuzione, elencando inoltre i criteri fisici per eccellenza della qualità tecnica nelle radiografie del torace.

Sono disponibili dei radiogrammi standard con cui devono essere confrontati i radiogrammi in esame. La standardizzazione delle tecniche di esecuzione e dell'interpretazione è quanto mai importante sia per il riconoscimento dei quadri iniziali di pneumoconiosi, sia per le conseguenze di ordine medico-legale e assicurativo che una diagnosi del genere comporta.

Secondo le norme ILO 1980 (Tab. 20.1), i quadri radiologici di silicosi sono caratterizzati dalla presenza di opacità nodulari rotondeggianti nei lobi superiori di entrambi i polmoni, classificate in relazione al numero (profusione) e alla grandezza. La progressione della profusione dei noduli nei due polmoni è graduata da 0/ - (assenza di noduli e quindi di silicosi) a 3/+. Per quanto riguarda la grandezza sono classificate con *p* le opacità nodulari di diametro inferiore a 1.5 mm, con *q* quelle di diametro compreso tra 1.5 e 3 mm e con *r* quelle con diametro superiore a 3 mm.

Le immagini radiologiche si presentano diversamente nelle varie forme di silicosi. In particolare, nella forma nodulare cronica semplice i radiogrammi

standard dimostrano numerose opacità rotondeggianti, omogenee, ben definite, del diametro di 1-10 mm, che determinano l'aspetto a «tempesta di neve» alle regioni polmonari medio-superiori, soprattutto a livello delle zone mantellari dei polmoni. I noduli possono essere calcificati in meno del 20% dei casi.

La forma cronica complicata con fibrosi massiva progressiva (PMF) presenta delle tipiche grandi opacità omogenee a margini irregolari, che possono arrivare a occupare un intero campo polmonare superiore. Nella classificazione ILO, come già detto, sono considerate grandi opacità quelle con diametro superiore a 1 cm e sono distinte in: A con diametro da 1 a 5 cm, B con diametro da 5 cm fino a un'area complessivamente inferiore a 1/3 della superficie di un intero polmone, C con una superficie complessiva superiore a 1/3 di polmone. Col tempo si visualizza la retrazione e lo spostamento di queste masse verso l'ilo. Nei lobi inferiori si possono riscontrare zone di iperdianfania da iperinflazione parenchimale compensatoria.

I linfonodi ilari si presentano ipertrofici e calcificati «a guscio d'uovo» nel 5% dei casi. Le calcificazioni si trovano in corrispondenza del seno marginale dei linfonodi.

Nei casi di fibrosi polmonare diffusa si visualizza un aumento generalizzato della trama lineare e delle opacità reticolari; nelle fasi più avanzate il polmone si presenta «ad alveare».

La drammatica immagine del polmone «a fiocchi di cotone» è tipica della silicoproteinosi acuta ed è dovuta all'accumulo intra-alveolare di sedimentato infiammatorio, ricco di fosfolipidi e proteine.

Scintigrafia polmonare

La scintigrafia polmonare perfusoria con ^{67}Ga : nei processi di fibrosi polmonare, anche circoscritti o nodulari, la captazione polmonare di ^{67}Ga riflette l'attività delle cellule effettrici del polmone. L'accumulo polmonare di ^{67}Ga è principalmente determinato dal numero e dallo stato di attività dei macrofagi polmonari e correla bene con l'intensità del processo infiammatorio dimostrabile con la biopsia. La scansione polmonare con ^{67}Ga può fornire informazioni aggiuntive per stabilire una diagnosi precoce di silicosi semplice *borderline* nelle categorie 0/1 o 1/0. Inoltre, nei casi ben definiti di silicosi, un forte incremento di captazione deve rafforzare il sospetto radiografico di una forma complicata.

Tomografia computerizzata (TC) e TC ad alta risoluzione (HRCT)

Uno studio su lavoratori cronicamente esposti a silice ha dimostrato che in presenza di silicosi semplice, senza confluenza in grosse opacità evidenziabili alla radiografia standard del torace, già la TC ha evidenziato conglomerazione di noduli in 10 casi su 30. La

diagnosi precoce di queste forme è molto utile, poiché la confluenza di più noduli comporta la sostituzione di tessuto polmonare normalmente ventilato con una massa ipofunzionante di tessuto fibroso ed è associata alla comparsa di sintomi respiratori e deficit spirometrici.

La TC è, ancor meglio, la TC ad alta risoluzione permettono inoltre di evidenziare l'enfisema irregolare o cistaziale che si associa alla PMF. Tale riscontro non è fine a se stesso, in quanto la presenza di enfisema è correlata con la presenza di deficit dei parametri spirometrici e della diffusione alveolo-capillare, mentre la profusione della modulazione evidenziabile alla radiografia standard o alla TC non è correlata alla presenza degli stessi deficit. Pertanto, nel polmone silicotico, la gravità dell'alterazione funzionale si correla alla severità dell'enfisema, piuttosto che al numero di noduli. La TC ha inoltre dimostrato che nei casi di PMF l'enfisema è più grave nei soggetti fumatori, mentre nei casi di silicosi semplice non c'è alcuna differenza di gravità dell'enfisema fra fumatori e non fumatori. Tutto questo indica che la silicosi semplice, senza PMF, non causa enfisema, e inoltre che è proprio l'enfisema a determinare il livello del danno funzionale respiratorio nei casi con PMF.

La TC ad alta risoluzione è utile anche per una più corretta identificazione dei noduli, classificati secondo le norme ILO, sulla base della radiografia piana. Le immagini nodulari radiografiche «p» sono alla TC ad alta risoluzione delle opacità peribronchiali, centrolobulari, mal definite, frammentate ad aree di attenuazione anormale bassa, corrispondenti rispettivamente ad aree di fibrosi irregolare attorno e lungo i bronchioli respiratori e ad aree focali di enfisema centrolobulare associato. Le immagini «q» sono rappresentative di noduli rotondi o irregolari, comunque ben definiti.

Lavaggio broncoalveolare

Nel BAL di lavoratori portatori di silicosi si riscontra un modesto aumento della cellularità totale, con un aumento percentuale (15-20%) soprattutto dei neutrofili, dei linfociti, in misura modesta, e degli pneumociti di 2° tipo. Aumentano pure le immunoglobuline, soprattutto le IgM. Solo nel BAL di soggetti già portatori di silicosi confluyente si ritrova un aumento dei marker biochimici dell'attività fibrogenica: infatti, la proliferazione dei fibroblasti polmonari è inibita dal BAL dei lavoratori esposti senza silicosi, mentre è stimolata dal BAL dei lavoratori con silicosi semplice o complicata. Sul BAL sono inoltre possibili indagini mineralogiche, quando la ricostruzione dell'esposizione non fornisce elementi già chiarificatori.

Biopsia polmonare a cielo aperto

È ormai utilizzata solo nei rari casi, specie se gravi, nei quali non sia stato possibile identificare in altro

modo l'agente causale della nodulazione, al fine di escludere altre patologie, per una diagnosi precisa che guidi una terapia mirata.

Diagnosi differenziale

Le caratteristiche alterazioni radiologiche nodulari con zone superiori di confluenza, la scarsa presenza di segni clinici e di tosse, le alterazioni funzionali respiratorie aspecifiche, e soprattutto un'anamnesi positiva di esposizione a silice cristallina, giustificano la diagnosi. Nei singoli casi la diagnosi dipende soprattutto dall'anamnesi lavorativa e poi dall'esclusione di tubercolosi, cancro polmonare, fibrosi interstiziale idiopatica, sarcoidosi, artrite reumatoide, tramite gli usuali esami di laboratorio. La presenza di complicanze infettive, come la tubercolosi, dovrebbe essere confermata dall'esame colturale dell'aspettorato e da appropriati esami sierologici.

Relazione dose-risposta

Pur tenendo conto di differenze interindividuali, l'esposizione a 1-2 mg/m³ di quarzo può causare silicosi radiologicamente evidenziabile in 5-15 anni con una subdola evidenza clinica. A più bassi livelli di esposizione, c'è una più lunga latenza per l'insorgenza della malattia, che può rimanere allo stadio preclinico anche dopo la cessazione dell'esposizione.

La relazione dose-risposta dipende da:

- 1) concentrazione di polvere nell'aria;
- 2) dose cumulativa di esposizione;
- 3) tempo di permanenza della polvere nei polmoni, a sua volta dipendente dall'efficacia dei meccanismi di clearance polmonare e mucociliare (e quindi dal tempo intercorso dalla prima esposizione).

A tal proposito è utile segnalare che il contenuto in silice del tessuto polmonare normale è 0,1-0,2% di tessuto secco; il contenuto in silice del polmone silicotico varia comunemente dal 2-3% fin oltre il 20%.

Prognosi

La velocità di progressione della malattia è usualmente lenta. Tende a rallentare ulteriormente dopo la cessazione dell'esposizione, ma i sintomi aumentano quando inizia la confluenza delle opacità. La prognosi finale è difficile da prevedere anche molto tempo dopo la fine dell'esposizione. Le infezioni respiratorie intercorrenti e il cedimento del cuore destro sono spesso gli eventi terminali. Anche dopo l'allontanamento del lavoratore dal rischio, la silicosi continua a progredire, potendo determinare insufficienza respira-

Tabella 20.1.a Classificazione internazionale delle radiografie delle pneumoconiosi secondo l'ILO. Opacità parenchimali.

Tipo	Codice	Descrizione	
Opacità piccole	profusione	indica la quantità di opacità presenti, rispetto ai radiogrammi standard ²	
		0/- 0/0 0/1	
		1/0 1/1 1/2	
		2/1 2/2 2/3	
		3/2 3/3 3/+	
disseminaz.	RU RM RL	indica la localizzazione delle opacità; ciascun lato (R, L ³) è suddiviso in zone superiori (U), medie (M) e inferiori (L)	
	LU LM LL		
- rotondeg.	tipo	p diametro fino a 1.5 mm	
		q diametro di 1.5-3 mm	
		r diametro di 3-10 mm	
- irregolari	tipo	s diametro fino a 1.5 mm	
		t diametro di 1.5-3 mm	
		u diametro di 3-10 mm	
- combinaz. di opacità piccole rotondeg. e irregolari	profusione	1/0 1/1 1/2	
		2/1 2/2 2/3	
		3/2 3/3 3/+	
Opacità grandi	dimensione	A diametro di 1-5 cm, o più opacità il cui diam. complessivo non supera i 5 cm	
		B diametro superiore a 5 cm, la cui superficie complessiva non supera quella del lobo superiore destro	
		C diametro superiore a 5 cm, la cui superficie complessiva supera quella del lobo superiore destro	
	tipo	wd	descrive i limiti delle opacità
		id	- limiti ben definiti - limiti mal definiti

² Radiogrammi standard sono forniti dall'International Labour Office (ILO, Ginevra 1980). Essi devono essere confrontati con la radiografia del paziente. Le proiezioni standard descrivono le categorie 0, 1, 2 e 3. Se la profusione del paziente è sovrapponibile allo standard, gli viene assegnato il codice 0/0, 1/1, 2/2 o 3/3. Se la profusione è compresa fra le categorie 1 e 2, per esempio, viene catalogata 1/2 se è più vicina alla categoria 1, 2/1 se è più vicina alla categoria 2.

³ R = destro; L = sinistro.

Simboli aggiuntivi: ax = confluenza piccole opacità parenchimali; bu = enfisema bollosa; ca = carcinoma polmonare o pleurico; cn = calcificazioni nelle piccole opacità parenchimali; co = alterazioni dell'ombra cardiaca; cp = cuore polmonare; cv = lesioni cavitari; di = distorsioni nelle strutture intratoraciche; ef = versamento pleurico; em = enfisema; es = calcificazioni linfonodali ilari a guscio d'uovo; fr = fratture costali; hi = ingrandimento ombre ilari; ho = polmone «ad alveare»; idd = diaframma mal definito; idh = margine cardiaco mal definito; kl = strie di Kerley (setti interlobulari ispessiti); me = mesotelioma pleuro maligno; od = altri reperti significativi; pi = ispessimento pleurico nella fessura interlobare o nel mediastino; pl = lesioni pleuriche; px = pneumotorace; rp = pneumoconiosi reumatoide (Sindrome di Caplan); tba = tubercolosi attiva; tbu = tubercolosi inattiva.

toria e cuore polmonare, a prescindere dai quadri iniziali. I risultati del trattamento antitubercolare sono meno favorevoli quando è contemporaneamente presente la silicosi. Certamente, l'allontanamento dal rischio e la prevenzione di flogosi bronchiali croniche consentono un'accettabile sopravvivenza dei soggetti.

Suscettibilità individuale

La suscettibilità di un organismo alla silicosi dipende da:

- 1) *caratteristiche intrinseche dell'ospite* (genotipo, sesso, età);

Tabella 20.1.b Classificazione internazionale delle radiografie delle pneumoconiosi secondo l'ILO. Opacità pleuriche.

Tipo	Sede	Codice	Descrizione			
Ispessimento pleurico	seno costo-frenico	localizzazione	RL ³	l'obliterazione del seno costo-frenico è descritta separatamente dagli altri ispessimenti pleurici		
		localizzazione	RL ³			
	parete toracica e diaframmatica	localizzazione	a	ispessimento massimo di profilo fino a 5 mm		
		ispessimento	b	ispessimento massimo di profilo di 5-10 mm		
		ispessimento	c	ispessimento massimo di profilo oltre i 10 mm		
Calcificazioni pleuriche	diaframma mal definito (idd)	localizzazione	RL ³	il valore soglia inferiore, stabilito sul radiogramma standard è pari a 1/3 dell'emidiaframma interessato		
			grado		0	fino a 1/3
			grado		1	1/3 - 2/3
			grado		2	2/3 - 3/3
			grado		3	oltre la lunghezza del margine cardiaco sinistro

³ R = destro; L = sinistro.

- 2) *fattori ambientali* che possono accompagnare l'esposizione (microclima, e fatica fisica);
- 3) *abitudini di vita* (dieta, abuso di bevande alcoliche, fumo di tabacco);
- 4) *malattie intercorrenti*, che possono contribuire a contrarre e/o ad aggravare la malattia, sommandosi ai fattori prima citati.

I diversi fattori di suscettibilità individuale hanno due importanti caratteristiche in comune: la loro presenza è sempre capace di far variare la probabilità che la silicosi si sviluppi o meno in seguito alla stessa esposizione; la loro influenza coinvolge sempre alcuni dei meccanismi patogenetici.

Per esempio, un'alterazione della sensibilità dei macrofagi verso la citotossicità del quarzo può dipen-

dere dal sesso, dall'alimentazione, dall'allenamento muscolare.

Le *caratteristiche dell'ospite* (genoma, sesso, età) possono determinare, a parità di esposizione e usando gruppi omogenei di animali, variazioni nella quantità di polvere accumulata nei polmoni e delle lesioni patologiche che ne risultano. Alcuni studi hanno dimostrato una differente composizione del sistema HLA in due gruppi omogenei di lavoratori con la medesima esposizione a silice e costituiti l'uno da soggetti portatori di silicosi e l'altro da soggetti sani. Il sesso femminile presenta maggiore suscettibilità a contrarre la silicosi, per cui negli Stati Uniti le donne di tutte le età e i ragazzi sotto i 20 anni non possono lavorare in gallerie sotterranee (miniere). L'inizio dell'esposizione a silice nelle età estreme della vita lavorativa determina un maggior rischio di silicosi: probabilmente negli anziani questo è dovuto a un aumento delle patologie respiratorie ed extrapolmonari, mentre nei giovanissimi esso è connesso all'immaturità funzionale dei meccanismi protettivi.

L'*attività fisica moderata*, di tipo aerobico, può incrementare la resistenza dei macrofagi alveolari alle particelle di silice. A sua volta l'*acclimatazione graduale al freddo* può aumentare la resistenza dell'ospite a vari agenti nocivi e in particolare alle malattie polmonari (bronchite, polmonite, tubercolosi), a loro volta capaci di incrementare la suscettibilità alla silicosi.

Uno stile di vita sano aumenta le resistenze individuali verso ogni sorta di patologia e quindi anche verso le pneumoconiosi. Una *dieta* equilibrata sortisce benefici effetti sulla resistenza individuale alla silicosi, rispetto a una dieta ricca di proteine e grassi, soprattutto se ricca di acidi grassi insaturi. Al crescere dell'insaturazione di questi aumenta la sensibilità delle membrane cellulari all'azione della perossidazione dei lipidi e quindi all'azione delle particelle di silice. L'*abuso di bevande alcoliche*, determinando un decadimento organico generale, favorisce l'insorgere della malattia e l'intricarsi di TBC e silicosi. Il *fumo di tabacco* aumenta la suscettibilità alla silicosi sia perché attiva autonomamente i macrofagi, i quali a loro volta rilasciano più radicali liberi dell'ossigeno e più fattore chemiotattico per i neutrofili, sia perché determina l'instaurarsi di bronchite cronica e di complicanze infettive ricorrenti, a loro volta fattori di ipersuscettibilità alla silicosi.

Sorveglianza dell'esposizione

Prevede un monitoraggio ambientale e una sorveglianza sanitaria dell'esposizione individuale.

Monitoraggio ambientale

Si basa sul controllo nel tempo della polverosità e dei tempi di permanenza negli ambienti di lavoro, al fine di stabilire la dose cumulativa di silice cristallina respirabile a cui sono mediamente esposti i lavoratori. Tali informazioni sono essenziali anche per guidare gli interventi tecnici di prevenzione primaria e per verificarne l'efficacia.

I valori limite di esposizione alla polvere di silice non sono comuni a tutte le nazioni. I valori limite di esposizione a polvere totale sono per lo più compresi tra 0.5 mg/m³ (polvere ad alto contenuto di silice, circa il 70%, e 5 mg/m³ (polvere contenente circa il 10% di silice). Il limite per la frazione respirabile della polvere varia da 0.1 a 0.2 mg/m³. I valori limite di esposizione a tridimite e cristobalite sono generalmente la metà di quelli per il quarzo.

Già il DPR 128 del 1959, all'art. 636, prevedeva che: «Le polveri con percentuale in silice superiore al 10% e in misura superiore a 2 mg per m³ d'aria sono considerate dannose. Il numero delle particelle per cmc di aria, di diametro compreso tra 0.5 e 5 µm deve essere inferiore a 650. Tale concentrazione è determinata come media dalle misure effettuate su otto campioni prelevati, a intervalli di tre minuti, in prossimità del fronte di lavoro, durante le operazioni di perforazione delle mine e di carico di materiale abbattuto, in condizioni normali di lavoro [...]».

Nel 1994-95 l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ha proposto altri TLV per l'esposizione a polveri silicee, che sono riportati in Tab. 20.2.

Tabella 20.2. Threshold Limit Values (TLV) proposti per le esposizioni lavorative a polvere di silice nel 1994-95 dall'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

	TLV (mg/m ³)	
Silice amorfa		
farina fossile (non calcinata)	10	2
silice precipitata	10	2
fumi di silice	2	0.2
silice fusa	0.1	0.02
gel di silice	10	2
Silice cristallina		
cristobalite	0.05	0.02
quarzo	0.1	0.02
tridimite	0.05	0.02
tripoli	0.1	0.02
Silicio		
carburo di silicio	10	2
tetraidruro di silicio	10	2
	6.6	

• = polverosità totale; ** = polverosità respirabile.

Un gruppo di lavoro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1968 ha proposto un valore limite di esposizione per la silice cristallina libera di 40 µg/m³; per le polveri di miniera di carbone contenenti concentrazioni ≤ 7% di silice libera (frazione respirabile), il TLV può andare da 0.5 a 4.0 mg/m³; limiti superiori allo 0.5 mg/m³ dovrebbero essere applicati solo dopo che indagini epidemiologiche abbiano esaurientemente dimostrato che le polveri di una data miniera di carbone non sono pericolose e che il rischio di contrarre una pneumoconiosi semplice è scarso per tutta la vita lavorativa. Il limite di 40 µg/m³ è raccomandato per le miniere in cui la concentrazione di silice libera è superiore al 7% della polverosità totale.

Sorveglianza sanitaria dell'esposizione individuale

La sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a polvere di silice è prevalentemente effettuata mediante la radiografia del torace e le prove di funzionalità respiratoria.

La radiografia del torace può essere utilizzata come strumento di monitoraggio dell'esposizione a silice cristallina. Le opacità radiologicamente evidenziabili sono però causate dalla reazione del tessuto polmonare alla polvere e non dall'accumulo della stessa polvere. Inoltre a causa della lunga latenza tra l'esordio della malattia silicotica e la progressione delle opacità polmonari, le alterazioni radiografiche non possono essere considerate come un indicatore precoce di esposizione.

Anche gli esami di funzionalità respiratoria sono utilizzabili per il monitoraggio dell'esposizione. Le loro alterazioni, però, intervenendo tardivamente e non essendo specifiche per la silicosi, non risultano utili come misura dell'esposizione.

Sorveglianza sanitaria degli effetti sulla salute

I *controlli sanitari preassunzione* dovrebbero includere le anamnesi patologica e lavorativa complete, l'esame obiettivo generale e dell'apparato respiratorio in particolare, la radiografia del torace, necessaria per escludere tubercolosi polmonare e ogni altra patologia respiratoria, l'esame spirometrico.

I *controlli sanitari periodici* sono identici a quelli di preassunzione. Se le misure di controllo ambientale danno risultati soddisfacenti, la periodicità potrebbe essere triennale. L'obiettivo della visita periodica è di prevenire l'insorgenza della malattia durante la vita lavorativa del soggetto. Inoltre le visite periodiche possono non essere sufficienti nella prevenzione dell'insorgere della silicosi dopo il pensionamento, o comunque dopo l'allontanamento del lavoratore dal rischio. Anche se la sorveglianza periodica sui singoli lavoratori può non essere efficace, tutte le radiografie del torace, i risultati delle spirometrie e i dati dell'esposizione cumulativa individuale dovrebbero essere conservati e utilizzati per le

analisi epidemiologiche. La radiografia del torace e la spirometria infatti hanno bassa specificità e sono indicatori tardivi di malattia nei singoli casi, mentre esse sono utili per monitorare l'esposizione e la malattia, quando sono analizzate per larghi gruppi di lavoratori.

Gestione dei casi

Quando compaiono i primi segni di silicosi o di tubercolosi, il paziente dovrebbe essere immediatamente allontanato da ogni ulteriore esposizione. Almeno inizialmente, non è necessario sollevare il lavoratore da qualunque lavoro o attività, anche se esso deve essere sottoposto a sorveglianza medica continua. Non esiste una terapia specifica per la silicosi. Negli stadi più avanzati di silicosi può essere necessario il trattamento dell'insufficienza respiratoria e/o cardiaca.

Nei pazienti con silicosi è importante la prevenzione della tubercolosi. Quando l'incidenza della tubercolosi nella comunità è elevata, bisognerebbe prendere in considerazione la vaccinazione e la chemioprophilassi, sebbene la loro efficacia non sia ancora stata dimostrata con certezza. Il trattamento della sovraesposizione tubercolare deve essere il più precoce possibile; inoltre, la chemioterapia deve essere attentamente controllata e scelta per i ceppi tubercolari prevalenti.

Misure di controllo

L'abbattimento della polverosità mediante le misure tecniche di controllo (pre-umidificazione, perforazione «ad umido» ecc.) deve essere severamente imposto e la polvere residua deve essere eliminata con un'appropriata captazione negli ambienti. I livelli di polverosità respirabile e la percentuale di silice cristallina devono essere regolarmente monitorati, al fine di verificare il rispetto dei valori limite di esposizione descritti precedentemente. Ogni volta che si usano degli esplosivi, specialmente in galleria, i lavoratori non devono entrare nella zona polverosa finché i sistemi di ventilazione, a loro volta opportunamente filtrati, non hanno allontanato la polvere stessa.

I lavoratori devono indossare maschera o scaldino durante i guasti dei sistemi di abbattimento delle polveri e in situazioni di emergenza. Le cabine dei mezzi semoventi operanti in zone polverose devono essere dotate di aria condizionata e filtrata, soprattutto nelle regioni a clima secco dove è impossibile l'abbattimento delle polveri con sistemi di umidificazione a pioggia.

Pneumoconiosi dei lavoratori del carbone

Per molto tempo l'inhalazione di polvere di carbone, in assenza di silice, è stata considerata incapace di determinare reazioni fibrotiche nel parenchima polmonare. Solo negli anni quaranta, nei lavoratori del carbone bri-

tannici, furono descritti quadri di pneumoconiosi, radiograficamente simili alla silicosi, ma da questa nettamente distinti all'esame autoptico del polmone, tanto da rappresentare un'entità nosologica autonoma.

Caratteristiche chimico-fisiche del carbone

Carbone è il nome generico di un combustibile solido formato dai residui di sostanze vegetali fossili che, durante le ere geologiche, dopo essere state coperte da uno strato di roccia sedimentaria, isolate dall'aria e sottoposte all'azione di pressione e calore, sono state convertite in composti ricchi di carbonio (carbonificazione).

Le condizioni ottimali per la formazione naturale del carbone si verificano tra i 40 e i 60 milioni di anni fa, nell'Era Terziaria (formazione dei carboni bruni) e 250 milioni di anni fa, nell'Era Carbonifica (formazione dei carboni bituminosi), quando le foreste pluviali prosperavano in un clima caldo per poi essere ricoperte gradualmente dal verificarsi di movimenti geologici.

A seconda del loro periodo di formazione, i carboni fossili si distinguono in torbe (i più recenti), ligniti, antraciti e litantraciti (i più antichi); gli ultimi due sono i carboni fossili propriamente detti e i litantraciti sono i più importanti dal punto di vista industriale.

In base alle caratteristiche fisico-chimiche si distinguono:

- *carboni bruni*: di più recente formazione; in base all'aspetto è possibile distinguere, il carbone bruno tenero (kylite e lignite) dai più antichi carboni bruni duri, che sono costituiti completamente da legno. La recente Classificazione Internazionale del Carbone Bruno lo divide in 6 classi in base al contenuto totale di acqua (ash-free) e attribuisce a ogni classe 5 gruppi, in base al contenuto di catrame (moisture-free and ash-free);
- *carboni bituminosi*: di più antica formazione; in base al loro grado di carbonificazione si distinguono progressivamente in: litantraciti secchi a lunga fiamma (industrie vetraria e ceramica, per forni da laterizi, per gassogeni), litantraciti grassi a lunga fiamma (per gassogeni e per la produzione di gas di città), litantraciti grassi (fucine e officine da gas di città), litantraciti grassi a corta fiamma (produzione del coke, alimentazione di caldaie di piroscafi e locomotive, produzione di vapore), litantraciti magri (industria chimica, riscaldamento domestico, produzione di vapore) e antracite (riscaldamento domestico, gassogeni, forni metallurgici).

Le caratteristiche costitutive dei vari combustibili solidi determinano il loro potere calorifico (Kcal/Kg). Infatti dal legno, alla torba, al carbone bruno, al carbone bituminoso, fino all'antracite, si verifica un progressivo aumento del potere calorifico, corrispondente a un aumento del contenuto carbonaceo dal 50 al 91.5%, a una diminuzione del contenuto di ossigeno

dal 44 a meno del 2.5% e a una riduzione del contenuto di umidità dal 6 a meno del 3.8%.

I giacimenti di carboni bruni e bituminosi sono ubiquitari sulla crosta terrestre.

In generale i vari tipi di carbone contengono, in misura varia e corrispondente alla propria origine, principalmente carbonio e poi idrogeno, ossigeno, zolfo e fosforo; inoltre sono possibili contaminazioni con varie rocce, costituite anche da silice cristallina, oolite, arenaria, caolinite, ardesia, pietra calcarea, le quali possono essere presenti all'interno, a monte o a valle dei filoni di carbone. La composizione del carbone è quindi molto varia, da miniera a miniera e perfino da filone a filone. Tuttavia è possibile trovare filoni costituiti quasi esclusivamente da carbone puro.

Usi del carbone

Nel 1900 il 94% delle richieste mondiali di energia erano soddisfatte dal carbone e solo il 5% dal petrolio e dal gas naturale. Con il passare del tempo questo rapporto è andato invertendosi anche se il carbone rappresenta sempre una cospicua riserva di combustibile fossile.

Oggi il *carbone bruno* è usato primariamente per la generazione termica dell'elettricità. Grandi quantità sono utilizzate per iniziare la combustione o per produrre coke e gas in Paesi poveri di carbone bituminoso. Alcuni tipi di carbone bruno forniscono anche un prezioso materiale grezzo per la chimica di base.

Ancora nel 1978 il 31% della richiesta energetica primaria mondiale era soddisfatta da *carbone bituminoso*: attraverso diversi processi, esso è attualmente convertito in fonti preziose e commerciabili di energia secondaria. In questa forma è importante per la produzione di elettricità in centrali termo-elettriche. Grandi quantità di carbone bituminoso sono trasformate in coke utilizzato in metallurgia e gli intermedi organici della produzione di quest'ultimo sono utilizzati nella produzione di metano (acetilene, etilene, benzene, ammoniaca) o, per mezzo di ulteriori procedimenti, in un ampio range di prodotti chimici (farmaceutici, plastiche ecc.).

La gasificazione e la liquefazione sono usate per la produzione di metano, di altri carburanti, di idrogeno e di altre sorgenti di energia.

Lavorazioni a rischio

Particolarmente rischiose risultano: estrazione, macinazione, stoccaggio e movimentazione del materiale carbonioso dalle miniere di carbone. In passato l'estrazione del carbone avveniva seguendo in superficie gli affioramenti del filone sul fianco di una collina, senza approfondire lo scavo nella roccia sottostante. I livelli di polverosità respirabile erano bassi e potevano conte-

nere minime concentrazioni di silice cristallina. Per tale motivo si riteneva erroneamente che la polvere di carbone fosse innocua per il polmone, specie in confronto alla polvere di rocce dure. Quando aumentò la richiesta energetica, fu necessario scavare dei pozzi per raggiungere i filoni più profondi, posti anche al di sotto del fondo valle. Fu anche necessario scavare dei sistemi di gallerie per collegare i vari pozzi fra loro e con la superficie, per garantire la ventilazione e per allontanare i gas di profondità e le polveri di scavo. Le lavorazioni sotterranee in genere espongono a maggiori concentrazioni di polveri di carbone e, a seconda della composizione delle rocce attraversate dalle gallerie, anche di silice cristallina e di altri minerali.

La composizione dell'aria delle miniere non è costante: in genere nelle miniere di carbone la concentrazione dell'ossigeno è pari al 19-20%, quella dell'azoto è circa del 78%, quella dell'anidride carbonica è sempre superiore a quella dell'esterno; spesso è presente ossido di carbonio. Dal minerale o dalla roccia incassante può sprigionarsi il grisou, miscela di aria e metano, esplosiva già alle normali condizioni di pressione e temperatura se il contenuto di metano è compreso tra il 5 e il 14%, con massima esplosività tra l'8.5 e il 9.5%.

Lavorazioni che comportano l'uso del carbone si segnalano nell'industria siderurgica, nella produzione di energia termoelettrica, nell'industria chimica, nella produzione di manufatti a base di carbone, quali gli elettrodi, e nella produzione della grafite sintetica.

Deposizione e ritenzione

Le particelle di carbone di diametro compreso tra 0.5 e 5 µm possono raggiungere i bronchioli respiratori e gli alveoli e qui depositarsi. I macrofagi alveolari cominciano a inglobare la polvere e quindi possono migrare verso i bronchioli rivestiti di epitelio ciliato, per essere allontanati con la clearance mucociliare, oppure possono attraversare le pareti dei bronchioli respiratori, penetrare nell'interstizio per poi riversarsi nei linfatici peribronchiali. Quando questi meccanismi di clearance sono saturati, i macrofagi, con il loro carico di polvere, si accumulano nel tessuto linfoido bronchiale, intorno alle vene e alle arterie polmonari e ai bronchioli respiratori di primo e di secondo ordine.

Patogenesi

L'esposizione a polvere di carbone, esente da silice cristallina respirabile, può determinare due forme di pneumoconiosi: una pneumoconiosi semplice e una forma di fibrosi massiva progressiva (PMF).

Il tipo di carbone non influenza la forma delle pneumoconiosi da carbone. Tuttavia i carboni più antichi e di alta qualità, soprattutto antracite, sono asso-

ciati a una grande frequenza di pneumoconiosi: come già detto, più alta è la qualità, più alto è il contenuto in carbone e in generale più basso è il contenuto in silice e in altri minerali. Carboni di alta qualità possono essere frantumati più facilmente e producono una più alta concentrazione di particelle respirabili.

La fibrogenesi della pneumoconiosi semplice da carbone sembra essere determinata principalmente dall'entità del carico polmonare totale di polvere. L'attivazione dei macrofagi e la produzione in eccesso di ossidanti e fibronectina, con modalità simili ma non identiche a silicosi e asbestosi, sono state documentate in lavoratori a lungo termine.

La patogenesi della fibrosi massiva progressiva dei lavoratori del carbone non è ancora conosciuta. Al momento si sa che queste masse non derivano dalla coalescenza di noduli elementari, né dal progressivo aumento di volume di lesioni più piccole.

Gli studi sugli effetti dannosi della polvere nelle miniere di carbone bituminoso hanno dimostrato che il carbone, quello da gas e da fiamma più dell'antracite, mitiga gli effetti della silice sul tessuto polmonare.

Uno studio italiano ha dimostrato che la fabbricazione di elettrodi di carbone, esponendo a polveri di coke, antracite e, in minima parte, di grafite naturale o artificiale, in presenza di bassissime concentrazioni (<1%) di silice cristallina respirabile, può determinare l'insorgere di una pneumoconiosi non silicotica. Questa forma è pertanto da considerare una pneumoconiosi da polveri di carbone a bassissimo tenore di silice respirabile, simile dal punto di vista etiopatogenetico e radiologico alla pneumoconiosi dei minatori del carbone.

In generale la presenza di silice cristallina in basse concentrazioni (<10%) mescolata alla polvere di carbone non determina eccesso di rischio di pneumoconiosi rispetto all'esposizione alla sola polvere di carbone.

Anatomia patologica

Macroscopicamente il polmone colpito da *pneumoconiosi semplice* si presenta disseminato di noduli neri, di forma irregolare, di pochi millimetri di diametro e di consistenza inferiore a quella dei noduli silicotici. Quando la singola lesione supera 1 cm di diametro, secondo l'ILO, si può parlare di *pneumoconiosi massiva progressiva*: le lesioni massive si presentano prevalentemente nei lobi superiori o nei segmenti apicali dei lobi inferiori, sono nere, solide, talvolta cavitate. Si tagliano più facilmente delle conglomerazioni silicotiche e possono obliterare o attraversare le scissure. Le lesioni più grandi possono includere e/o occludere rami vascolari e bronchiolari.

Microscopicamente la pneumoconiosi semplice dei lavoratori del carbone è caratterizzata dalla macula (*coal dust macula*), detta anche nodulo coniotico carbonioso, lesione interstiziale di forma irregolarmente stellata e di diametro di 0.5-3 mm. Questa

Comunque le alterazioni radiografiche non sono un segno precoce di malattia.

Anche gli esami di funzionalità respiratoria non mostrano precocemente alterazioni, soprattutto nella forma semplice.

Sorveglianza sanitaria degli effetti sulla salute

Prevede esami preassuntivi ed esami periodici, per i quali si rimanda all'omologo paragrafo della silicosi.

Gestione dei casi

Non ci sono trattamenti specifici per la pneumoconiosi da carbone.

La diagnosi radiologica di qualunque forma implica l'allontanamento dalla mansione che comporta esposizione a polvere, a prescindere dalle dimensioni e dalla profusione delle opacità. Il lavoratore conserva comunque l'idoneità a lavoro generico, che non preveda esposizione a irritanti respiratori.

La fibrosi progressiva massiva richiede un controllo medico e una terapia di sostegno:

- per il danno respiratorio e cardiaco;
- durante gli episodi di melanotisi, dovuti alla formazione di cavità nelle masse fibrose;
- per le infezioni secondarie delle cavità;
- per gli episodi, piuttosto comuni, di pneumotorace spontaneo.

La chirurgia polmonare non è indicata nella fibrosi progressiva massiva.

Misure di controllo

Sono applicabili quelle descritte nel paragrafo riguardante la silicosi.

Pneumoconiosi da polveri ad alta radiodensità

L'inalazione cronica di polvere di alcuni metalli determina delle pneumoconiosi considerate benigne. Si tratta di pneumoconiosi da accumulo intrapolmonare di particelle fortemente radiopache, ma biologicamente quasi inerti che, inalate in grandi quantità, saturano le capacità di depurazione del polmone. Sono quindi forme legate a esposizioni del passato, quando i controlli ambientali e sanitari sul lavoratore non erano sempre adeguati.

La relativa benignità di queste forme è dovuta ad alcune loro caratteristiche:

- 1) non determinano generalmente reazioni fibrotiche interstiziali; quando queste si verificano, sono modeste e non sovvertono l'architettura alveolo-capillare;
- 2) sono generalmente asintomatiche, sia clinicamente che funzionalmente, mentre presentano quadri radiologici francamente drammatici, con opacità molto profuse e a forte densità;
- 3) le opacità radiologiche possono regredire, almeno in parte, dopo la sospensione della esposizione.

Baritosi

Il bario è un elemento metallico bianco-argento che si trova nella barite e nella witherite, metalli molto comuni sulla crosta terrestre. La barite, (solfato di bario), a sua volta, si trova combinata con altri metalli tipo fluorite, calcite, calcare ecc. in varia proporzione; in alcune aeree è commista a quantità significative di silice libera.

Usi e lavorazioni a rischio

I composti di bario trovano impieghi molto frequenti e vari in molti settori industriali, fra i quali le industrie chimica (produzione di vernici, gomma, pesticidi ecc.), alimentare, farmaceutica, tessile, del vetro, della carta, dei laterizi, dei mezzi di contrasto radiologici ecc.

Sono esposti soprattutto i minatori e gli addetti agli impianti di macinazione, essiccamento e imballaggio del minerale estratto e, in minor misura, i lavoratori delle industrie che utilizzano il bario e i suoi derivati.

Patogenesi

L'accumulo di polvere di solfato di bario nell'interstizio polmonare può causare una pneumoconiosi benigna, detta baritosi. Può verificarsi anche una pneumoconiosi da polveri miste a vario contenuto di silice, con caratteristiche anatomo-funzionali simili a quelle della silicosi semplice.

Anatomia patologica

Macroscopicamente nella baritosi pura si trovano numerose macule grigio-nerastre, di 1-3 mm di diametro, localizzate nei pressi della superficie pleurica. Microscopicamente si apprezzano i macrofagi carichi di polvere intorno alle pareti alveolari, bronchiolari e vasali, soprattutto a livello subpleurico e, a volte, nei linfonodi ilari. Non c'è deposizione di fibrille reticolari o collagene nell'interstizio.

Clinica

La baritosi pura è in genere asintomatica. Sono possibili le sovraïnfezioni batteriche a livello broncopolmonare.

Diagnosi

Non sono state descritte compromissioni della funzionalità respiratoria. La radiografia del torace evidenzia immagini micronodulari uniformemente profuse su tutti i campi polmonari, talvolta così numerose da simulare, per sovrapposizione, le opacità confluenti; le dimensioni delle micronodulari sono prevalentemente di 1-3 mm, raramente hanno dimensioni maggiori di 5 mm. Caratteristicamente le opacità presentano un'intensa densità, che può orientare la diagnosi. A volte è possibile evidenziare le strie di Kerley. Da rilevare che, come in altre pneumoconiosi da accumulo, anche nella baritosi si verifica una graduale regressione delle opacità radiologiche dopo la sospensione della esposizione.

Più che il quadro radiologico, l'anamnesi lavorativa è essenziale per la diagnosi.

Nei lavoratori che hanno inalato miscele di polveri di bario contaminate da silice cristallina i quadri di pneumoconiosi possono essere simili alla silicosi e non regrediscono dopo la sospensione dell'esposizione.

Misure di controllo ambientale

L'ACGIH nel 1994-95 ha fissato un TLV-TWA di 10 mg/m³ per il solfato di bario e di 0.5 mg/m³ per i composti solubili del bario (particelle fastidiose).

Stannosi

Lo stagno è un metallo morbido e malleabile, resistente alla azione degli agenti atmosferici, che si ottiene prevalentemente dalla cassiterite (SnO₂).

Usi e lavorazioni a rischio

È impiegato nella produzione di ottone, bronzo, metalli antiatrito, saldature morbide, rivestimenti protettivi per altri metalli, contenitori per cibi e bevande. Lo stagno metallico è usato nell'industria automobilistica, come riempitivo delle carrozzerie, per gli stampi dei freni e per i motori, nelle fabbriche e nella produzione di tubi collassabili. I suoi composti organici sono usati come catalizzatori o come stabilizzatori di calore o di luce nei polimeri di vinile. Il cloruro di stagno è un agente riducente per la stagnatura dei metalli e per la sensibilizzazione del vetro o della plastica prima della metallizzazione. L'ossido di stagno è impiegato per opacizzare o per colorare le ceramiche e come abrasivo nell'industria del vetro.

La cassiterite non contiene quantità di stagno sufficienti a provocare una stannosi durante l'estrazione e il trasporto del minerale grezzo. Queste operazioni tuttavia espongono a rischio silicotigeno. Fumi e polveri di stagno si liberano durante la macinazione e la fusione del minerale grezzo e nelle successive

lavorazioni metallurgiche; le operazioni a caldo determinano la formazione di ossido di stagno.

Patogenesi

La stannosi si manifesta in seguito all'inalazione di particelle respirabili di ossido di stagno, per un periodo quanto mai vario, da 11 a 50 anni.

Anatomia patologica

Il quadro macro/microscopico è del tutto simile a quello della baritosi. La fibrosi parenchimale non si ottiene nemmeno per inalazione sperimentale sull'animale.

Clinica

Generalmente la stannosi è asintomatica e non si associa con particolare frequenza alla tubercolosi, né a broncopatia cronica ostruttiva.

Diagnosi

Non c'è compromissione funzionale respiratoria. La radiografia del torace rivela opacità nodulari, di 2-4 mm di diametro, diffuse su tutti i campi polmonari; inizialmente indistinguibili da quelle della silicosi; successivamente i noduli diventano fortemente radiopachi e tanto più irregolari, quanto più intensa è stata l'esposizione. Può essere visibile una spiccata accentuazione del circolo linfatico sottopleurico, più evidente nelle zone dove le pleure si riflettono (mediastino, diaframma, scissure, basi); manca la compromissione ilare. Non c'è accordo unanime sulla regressione del quadro radiologico dopo sospensione dell'esposizione.

Diagnosi differenziale

L'anamnesi lavorativa è come sempre molto utile. La densità e la profusione delle opacità può distinguere la stannosi dalla siderosi e dalla silicosi. I cristalli di ossido di stagno sono altamente rifrangenti ai raggi X, al contrario di quelli di silice.

Misure di controllo ambientale

L'ACGIH ha fissato per il 1994-95 un TLV di 2 mg/m³ per lo stagno metallico, per l'ossido e i composti inorganici (eccetto SnH₄), e di 0.1 mg/m³ per i suoi composti organici.

Siderosi

Il ferro si estrae da vari minerali, i principali sono l'ematite, la magnetite, la limonite e la siderite; nella

sua forma nativa si trova solo nelle meteoriti.

Il carbone è aggiunto al ferro per ridurre il punto di fusione, pertanto quasi tutto il ferro contiene carbone. Il ferro che contiene più dello 0,15% di carbone è denominato acciaio. Lo smeriglio è una roccia naturale consistente in fini cristalli di alluminio e ossido di alluminio, rivestiti da ossido di ferro: si tratta di una varietà impura di corundum (Si_2O_3) che, dopo il diamante, è il metallo naturale più duro che si conosca. Il «rouge» o «eroco» è un ossido di ferro idrato, finemente polverizzato, usato per la lucidatura/pulizia di vetro, metalli e pietre preziose, ovvero come pigmento.

Lavorazioni a rischio

Il ferro è ancora oggi il metallo commerciale più utilizzato nell'industria. I soggetti esposti al rischio di ammalarsi di siderosi «pura» sono gli addetti a varie lavorazioni di manufatti ferrosi, quali la saldatura ad arco, il taglio con cannello a ossido di acetilene, la laminatura, nonché gli addetti alla pulitura e lucidatura di metalli con il «rouge» e con la polvere di smeriglio e alla produzione elettrolitica dell'ossido di ferro. I minatori e gli addetti agli impianti di macinazione, essiccamento e imballaggio del minerale estratto e i lavoratori addetti alla fonderia di ghisa sono esposti soprattutto a polveri miste a vario contenuto di silice cristallina.

Patogenesi

L'inalazione e l'accumulo intrapolmonare del ferro metallico o dei suoi composti possono determinare una pneumoconiosi benigna, detta siderosi. Studiosi italiani hanno documentato la siderosi polmonare degli addetti alla pulitura di metalli con sostanze abrasive, quali in particolare la polvere di smeriglio, causata dagli ossidi di ferro (di dimensioni respirabili) liberatisi dalla stessa polvere di smeriglio e, per attrito, dalle superfici metalliche in pulitura.

Quando si verifica l'inalazione contemporanea di silice cristallina si può produrre una fibrosi nodulare, la siderosilicosi.

Anatomia patologica

All'esame macroscopico la pleura viscerale è di color ruggine; al taglio si presentano numerose masserelle rotondeggianti e brunastre, di 0,5-3 mm di diametro. Al microscopio si apprezzano particelle di ferro, libere o inglobate nei numerosissimi macrofagi, ammassate intorno ai piccoli vasi, ai bronchioli o negli spazi alveolari. In genere non c'è una vera reazione fibrotica dell'interstizio.

Da segnalare, comunque, la fibrosi nodulare dei lavoratori che usano l'ossido di ferro per lucidare l'argento. I saldatori ad arco elettrico di manufatti di ferro possono a loro volta sviluppare una fibrosi polmo-

nare: i polmoni si presentano macroscopicamente scuri; al microscopio gli alveoli subpleurici appaiono ripieni di macrofagi, che contengono pochi granuli neri di ossido di ferro.

Clinica

La siderosi pura è in genere asintomatica, sia clinicamente che funzionalmente: è rara l'insorgenza di tubercolosi e di degenerazione neoplastica.

Diagnosi

La radiografia del torace rivela, spesso accidentalmente, molte ombre micronodulari, di 0,5-3 mm di diametro, diffuse in tutti i campi polmonari, ma soprattutto nei campi medio-apicali. Non si osservano fenomeni di confluenza. Queste opacità sono dovute alla radio-densità delle particelle di ossido di ferro depositate nel polmone, anche se spesso esse risultano indistinguibili da quelle silicotiche. Le manifestazioni radiologiche vanno incontro a parziale regressione quando l'esposizione è interrotta. Si può verificare un aumento della densità della trama broncovascolare e delle ombre ilari. La spirometria è, di regola, normale.

Diagnosi differenziale

Va posta con le altre pneumoconiosi da accumulo, soprattutto in base all'anamnesi lavorativa. La siderosi pura si distingue dalla silicosi per il quadro clinico silente, per la mancanza di confluenza e la più netta densità delle opacità radiografiche, per la mancanza alterazione dei parametri spirometrici: l'anamnesi lavorativa è spesso dirimente e, in genere, non è necessario ricorrere al BAL e alla biopsia che, comunque, sono utili nei casi di difficile interpretazione.

Inoltre va distinta dall'emosiderosi polmonare primitiva (malattia rara con decorso acuto o a *poussées*, emofteo, anemia ipocromica e, negli stadi terminali, fibrosi polmonare) e soprattutto dall'emosiderosi polmonare secondaria, in genere dovuta alla stasi ematica polmonare da stenosi mitralica.

Indicatori di dose

La quantità di ferro nel polmone può essere misurata con la magnetopneumografia: la polvere è magnetizzata in un forte campo magnetico, successivamente rimosso; il magnetismo residuo è quindi misurato con un magnetometro esterno.

Indicatori di esposizione

Una certa importanza diagnostica ha il reperto nell'escreato o nel BAL di un notevole numero di siderociti (macrofagi carichi di ferro).

Misure di controllo ambientale

L'ACGIH ha proposto per il 1994-95 un TLV di 5 mg/m³ per la polvere e i fumi di ossido di ferro, e di 1 mg/m³ per i sali solubili di ferro.

Alluminosi

L'alluminio si estrae sotto forma di ossido dalla bauxite, minerale composto per il 40-50% da alluminio e quindi da ferro e altri ossidi. Le sue proprietà fisiche possono essere modificate dall'aggiunta di minime quantità di altri metalli (l'alluminio commerciale puro al 99,2% è più robusto del 25% rispetto all'alluminio puro al 99,9%). Il suo punto di fusione è prossimo ai 2000 °C.

Usi e lavorazioni a rischio

L'alluminio è un metallo largamente usato in moltissimi settori, soprattutto per la sua leggerezza.

Nelle realtà industriali moderne, solo la produzione primaria di alluminio può eventualmente esporre a rischio di pneumoconiosi. Essa comprende varie fasi che vanno dall'estrazione e calcinazione della bauxite, al processo elettrolitico di formazione del metallo, alla produzione dell'ossido di alluminio in lingotti; la tappa finale è la riduzione allo stato metallico dell'ossido, per decomposizione elettrolitica dopo riscaldamento del minerale a circa 1000 °C in appositi forni elettrolitici (potrooms): durante questa fase si liberano vapori e polveri di varia composizione. Il rischio pneumoconionogeno è al momento escluso per le industrie connesse alle lavorazioni dell'alluminio, quali il taglio, la trafilatura e la pressofusione.

Patogenesi

È ancor oggi controverso se le polveri o i fumi di alluminio siano in grado di determinare una pneumoconiosi nosologicamente autonoma. Vi sono comunque dei casi di lavoratori, esposti alle polveri o ai fumi di alluminio, che hanno sviluppato una fibrosi polmonare senza altra causa dimostrabile. Dobbiamo inoltre ricordare che secondo molti autori l'alluminio, sotto forma di idrossido, non solo non sarebbe dotato di azione lesiva sui polmoni, ma potrebbe esercitare un'azione profilattica verso la silicosi nei soggetti esposti a polveri silicotiche.

Fatte queste premesse, il capitolo delle pneumoconiosi da alluminio comprende due forme: la fibrosi polmonare da polveri di alluminio e la malattia di Shaver.

La pneumoconiosi da polveri di alluminio è una modesta fibrosi lineare a lenta e benigna evoluzione, descritta in passato in lavoratori esposti ad alta concentrazione di polveri in ambienti di lavoro scarsamente ventilati (cosa che avveniva ad esempio durante la se-

conda guerra mondiale per la preparazione delle munizioni). Più recentemente in Italia sono stati segnalati casi di pneumoconiosi in lavoratori addetti alla produzione primaria di alluminio (in particolare al processo elettrolitico di produzione del metallo), non esposti ad altre polveri conogene. Gli effetti fibrogenici dell'alluminio sul polmone potrebbero dipendere dal fatto che, in presenza di cloro ioni, una particella proteica verrebbe tannata e precipiterebbe poi come complesso con l'ossido di alluminio, che copre le particelle di alluminio parzialmente disciolte. Poiché questi complessi sono relativamente insolubili, è possibile che vengano fagocitati dai macrofagi, innescando quindi la fibrosi.

La *malattia di Shaver* è dovuta all'inalazione, durante la fusione della bauxite, di alluminio e di biossido di silicio in alte percentuali, silice che alle alte temperature subirebbe la trasformazione in cristobalite, altamente fibrogena. Si tratta quindi di una silico-alluminosi acuta.

Anatomia patologica

La fibrosi da polveri di alluminio si localizza soprattutto nei campi polmonari medio-superiori, anche per la quasi costante presenza di grave enfisema basale. Frequente l'associazione con la bronchite cronica.

La *malattia di Shaver* è caratterizzata da flogosi bronchiale acuta, esteso enfisema bollosa, e fibrosi polmonare interstiziale progressiva non nodulare.

Clinica

La tosse e la dispnea ingravescenti accompagnano la alluminosi pura e, soprattutto, la silico-alluminosi acuta, rapidamente progressiva e spesso fatale. Possibile la complicità bronchitica cronica nella prima forma e il pneumotorace spontaneo, secondario alla rottura di una bolla di enfisema, nella seconda.

Diagnosi

Poiché non vi sono alterazioni patognomiche dei dati clinico-strumentali, in presenza di alterazioni radiologiche, solo l'anamnesi lavorativa può essere dirimente.

È stato evidenziato un significativo aumento di mortalità per tumori del polmone e della vescica negli addetti alla produzione dell'alluminio. Lo IARC definisce, infatti, la produzione dell'alluminio come processo industriale cancerogeno per l'uomo. Tuttavia, l'aumentata frequenza di carcinomi vescicali o polmonari deve essere attribuita non tanto all'azione dell'alluminio, quanto all'esposizione a idrocarburi policiclici aromatici, in particolare 3-4-benzopirene, che si liberano durante la riduzione elettrolitica dell'alluminio con il metodo Soderberg.

L'ACGIH ha proposto nel 1994-95 per l'alluminio i seguenti TLV:

– alluminio metallo e ossido	10 mg/m ³
– fumi di saldatura	5 mg/m ³
– sali solubili	2 mg/m ³

Antimoniosi

L'antimonio è un metallo estremamente friabile, di colore bianco-bluastro, con una struttura cristallina lineare. È classificato come metalloide. Il principale minerale di antimonio è la stibinite. È facilmente macinato in polvere, ma non è né malleabile, né duttile.

Usi e lavorazioni a rischio

L'antimonio è usato solo nelle leghe o nei composti chimici, soprattutto per rendere più dure le leghe a base di piombo e quelle di stagno-alluminio (peltro). Quando è fuso in lega con piombo, stagno e rame, esso forma metalli antifrizione di vario uso. I composti di antimonio entrano come pigmenti nella composizione di vernici usate per dipingere gomme rosse e fiammiferi di sicurezza. È impiegato nei semiconduttori elettronici e nei dispositivi termoelettrici per il suo eccellente calore specifico e la buona resistenza elettrica. Entra nella produzione di prodotti chimici plastici resistenti al fuoco. In tutte queste lavorazioni si ha formazione di polveri di triossido di antimonio.

Patogenesi

Le lesioni pneumoconiotiche dell'antimoniosi compaiono dopo almeno 10 anni di esposizione.

Anatomia patologica

Non sono evidenti degenerazioni collagene del parenchima polmonare, come confermato da esperimenti eseguiti su animali.

Clinica

L'antimoniosi è una rara pneumoconiosi non sclerogena, in genere asintomatica, il cui riconoscimento è legato a un'accurata anamnesi occupazionale. L'ossido di antimonio può determinare una «dermatosi da antimonio». Il triossido di antimonio è considerato come probabile cancerogeno per l'uomo (classe 2A dello IARC). La stibina (idruo di antimonio) è un gas altamente tossico, che causa severi danni al sistema nervoso centrale e come l'arsina è capace di determinare emolisi. Avvelenamenti acuti o cronici da stibina non sono stati descritti di recente, probabilmente a causa della frequente esposizione mista ad arsina. Un possibile indicatore di esposizione è l'emoglobinuria.

Diagnosi

La funzionalità polmonare dei lavoratori ammalati non mostra evidenti alterazioni. I quadri radiologici sono caratterizzati da numerose piccole opacità dense, distribuite nei campi polmonari medi e inferiori; le opacità sono prevalentemente di tipo «p», sporadicamente «p-q» e mai di tipo «r». Non sono mai stati trovati casi di fibrosi massiva. Contrariamente alla siderosi e alla inalazione di bario, non vi sono chiari segni di regressione del quadro radiologico dopo la cessazione della esposizione.

Misure di controllo ambientale

L'ACGIH ha proposto per il 1994-95 un TLV di 0,5 mg/m³ per l'antimonio e i suoi composti.

Pneumoconiosi da cerio (terre rare)

Le terre rare fanno parte del gruppo 3 dei metalli di transizione, denominati lantanidi. Si ritrovano in varie combinazioni con altri metalli, i più importanti dei quali sono la monazite e la bastnesite. Le terre rare sono molto simili nella loro struttura elettronica e la loro separazione è abbastanza difficile. Quando il torio è separato dal minerale di monazite, la materia rimanente può essere ridotta per elettrolisi a una lega, contenente circa il 50% di cerio insieme ad altri metalli rari, chiamata *misch metal* (metallo misto).

Usi e lavorazioni a rischio

Il *misch metal* è usato per produrre le leghe di alluminio e alcune di acciaio e ferro. L'ossido di cerio, una polvere pesante giallo pallido, è usata come colorante per le ceramiche, nella produzione di vetri privi di distorsione ottica, e per decolorare i cristalli di vetro. Il neodimio è usato nelle leghe con il magnesio e per ridurre la luminosità dei vetri. L'ossido di lantano, una polvere bianca, è usata come assorbente di gas nei tubi vuoti. Il *disporio* è molto resistente alla corrosione e ha una elevata capacità di assorbire i neutroni. È usato nei laboratori di controllo dei reattori nucleari, nelle leghe magnetiche, nei sistemi a microonde e nelle lampade a mercurio. Il *samario*, il *gadolinio* e il *torio metallico* sono usati nei reattori nucleari.

Patogenicità

Le evidenze sperimentali sugli animali parlano di polmoniti e reazioni granulomatosi polmonari, conseguenti a instillazioni intratracheali di polvere di terre rare (ossido di ittrio, neodimio e cerio), ma non vi sono dati evidenti per quanto riguarda la fibrosi polmonare o altre reazioni polmonari croniche.

Non sono stati fatti studi epidemiologici significativi su lavoratori esposti a terre rare.

È stata descritta una rara *pneumoconiosi da cerio* in operai addetti alla preparazione di ossido di cerio e in fotoincisorii esposti all'inalazione del fumo di lampade ad arco, con elettrodi di carbone contenenti l'ossido.

Anatomia patologica

Gli studi istopatologici sono insufficienti per definire l'esatta natura del quadro polmonare; sembrerebbe appurata l'assenza di fibrosi, ma non è tuttora chiarito se siano dei pari assenti fenomeni granulomatosi.

Clinica e diagnostica

Si tratta di una pneumoconiosi da accumulo, clinicamente benigna, nella quale vi è un notevole contrasto fra l'assenza di sintomatologia respiratoria e di alterazioni spirometriche e l'evidenza radiografica di numerosi micronoduli di elevata radiopacità. Una diagnosi specifica di pneumoconiosi da cerio o da altre terre rare può essere difficile. Un'accurata anamnesi occupazionale è indispensabile.

I cloruri delle terre rare possono causare irritazione agli occhi e una congiuntivite transitoria. Sono stati descritti danni corneali da terbio e opacità corneali da lantano.

Zirconio

Lo zirconio è un metallo bianco simile all'argento, molto più diffuso del nichel, ma difficile da ridurre allo stato metallico in quanto tende a combinarsi molto rapidamente con l'ossigeno, il carbonio, l'azoto e il silicene.

Caratteristiche fisico-chimiche

Lo zirconio puro ha un'elevata resistenza alla corrosione da parte degli alcali e della maggioranza degli acidi. È molto reattivo specialmente nelle miscele di polveri e può causare delle esplosioni.

Usi

L'ossido di zirconio, una polvere cristallina, è usato per la fusione delle ceramiche, per i crogioli e per i mattoni da fornace. I mattoni di zirconio sono stati usati per la costruzione di fornaci elettriche, mentre la «schiuma» di zirconio è commercializzata in mattoni e in altre forme ed è utilizzata per gli isolamenti termici.

Le fibre di zirconio sono usate nei tessuti ad alta temperatura e sono prodotte dallo zirconio, con l'aggiunta del 5% di calce per la stabilizzazione. I tessuti di zirconio sono intrecciati o filati con fibre di lunghezza breve e sono flessibili.

Misure di controllo ambientale

L'ACGIH ha proposto per il 1994-95 un TLV di 5 mg/m³ per lo zirconio e i suoi composti.

Patogenicità

Non c'è ancora accordo unanime sugli effetti polmonari dell'esposizione occupazionale a zirconio.

Recentemente comunque sono stati descritti: un caso di granulomatosi polmonare sarcoide in un lavoratore di un'industria dotata di un reattore nucleare con lunga esposizione a zirconio; un caso di polmonite interstiziale, tipo alveolite allergica, mortale, in un giovane lavoratore di un'industria di piastrelle in ceramica, vittima di una breve ma intensa esposizione a silicati di zirconio; infine un caso di granulomatosi polmonare interstiziale su base allergica in un giovane lavoratore di fonderia esposto per otto anni a miscele di polveri contenenti zirconio (ZrSiO₄).

Pneumopatie da silicati

Talco

Il talco puro, minerale malleabile e flessibile, è un silicato idrato di magnesio con struttura lastriforme e disposizione a strati. Questa definizione compete al solo minerale e non può essere applicata al materiale estratto, né al prodotto commerciale denominato «talco».

Caratteristiche fisico-chimiche

I depositi geologici di talco possono avere composizione molto variabile, poiché il talco è il prodotto della metamorfosi di dolomiti e rocce quarzifere o dell'alterazione idrotermica di rocce ultramafiche e mafiche. A causa dell'incompletezza e della disomogeneità di tali processi il talco è quasi sempre frammentato ad altri minerali, in particolare al quarzo (SiO₂) e agli asbesti, sia di anfibolo (tremolite e antofillite) che di serpentino (crisotilo, antigorite e lizardite). Il talco può trovarsi anche allo stato puro, in forma fibrosa, non associato a minerali asbestiformi. Esso può essere distinto da altre fibre minerali di morfologia simile, mediante la microscopia elettronica, per peculiari bande di diffrazione elettronica.

I giacimenti di talco sono presenti in tutto il mondo; in Italia se ne trovano soprattutto in Sardegna, in Val Chisone e in Valtellina, dove in genere è associato a clorite, calcite e quarzo.

Lavorazioni e utilizzazioni del talco

Il talco è presente nelle produzioni industriali di ceramiche, tessuti, saponi, carta, plastica, gomma, vernici, stucco, mastici, asfalto, materiale da costruzio-

ne per tetti, materiale isolante in elettronica e insetticidi. Esso è inoltre presente in generi di largo uso quali le stoviglie, il gesso, i pastelli. Il talco allo stato quasi puro è molto adoperato nella produzione di cosmetici e deodoranti. Nell'industria farmaceutica e parafarmaceutica è impiegato come eccipiente di pillole e pastiglie.

Patogenesi

L'estrazione e gli usi industriali del talco possono determinare esposizioni a miscele di polveri, contenenti concentrazioni varie di silice cristallina o di asbesto e, più raramente, a polvere di talco puro.

La possibile reazione fibrotica polmonare dei lavoratori del talco varia quindi a seconda della composizione della polvere respirabile: sono descritti quadri di pneumoconiosi derivati prevalentemente dalla silice cristallina, altri dall'asbesto e altri ancora dovuti verosimilmente all'azione del talco puro.

Sulla base di studi epidemiologici e sperimentali si tende ad ammettere che il talco minerale puro abbia potere fibrogeno e che quindi non si comporti solo come una polvere inerte, capace di causare solo una pneumoconiosi da accumulo per saturazione dei meccanismi di clearance.

Anche restando soltanto nell'ambito del talco puro, la pneumoconiosi da talco è oggi un'entità non definibile in modo univoco, in quanto presenta aspetti polimorfi la cui componente fibrotica sembra comunque essere la conseguenza delle elevate concentrazioni ambientali del passato.

Anatomia patologica

Le broncopneumopatie da inalazione di talco sono state a lungo riunite sotto la voce generica talcosi o pneumoconiosi da talco, che in realtà comprende quadri patologici distinti, a volte coesistenti, in relazione alla composizione della miscela di polveri inalate. I quadri patologici corrispondenti sono classificati da Parkes in tre categorie:

- 1) Lesioni nodulari mal definite, caratterizzate da depositi di collagene e scarsa componente cellulare, simili nella disposizione a noduli silicotici immaturi. Queste alterazioni sono fondamentalmente causate dalla quota di silice libera cristallina presente in alcuni talchi specie in passato, quando la cernita delle contaminazioni da quarzo era meno selettiva.
- 2) Fibrosi interstiziale diffusa attorno ai bronchioli respiratori, non dissimile da quella asbestosica. All'interno degli alveoli e nell'interstizio possono essere dimostrati istiociti multinucleati e cristalli di talco. Questi possono essere ricoperti da ferro e apparire come tozzi corpi ferruginosi. Nell'interstizio possono reperirsi anche granulomi linfocitari e istiocitari. Nei casi avanzati può verificarsi una consistente iperplasia delle arterie polmonari con ipertensione polmonare. Sono sta-

ti descritti ispessimenti pleurici. Queste alterazioni sono fondamentalmente attribuibili alla componente fibrosa, specie anfibolica, di alcuni giacimenti di talco.

- 3) Lesioni polimorfe di tipo granulomatoso, caratterizzate da accumulo di macrofagi, contenenti particelle fortemente bifrangenti, minima reazione fibrotica circostante, enfisema focale e assenza di noduli fibroglialini. Secondo alcuni autori sarebbero queste le alterazioni caratteristiche dell'esposizione a talco puro.

Clinica

Come già riferito, la contaminazione con silice e/o asbesto delle cave di talco può determinare due forme di pneumoconiosi da talco: la talco-asbestosica e la talco-silicosi; a queste si aggiunge la forma da talco puro.

La talco-asbestosica è stata descritta largamente nei lavoratori esposti al talco per uso industriale, contaminato con minerali asbestiformi. I lavoratori esposti accusano dispnea da sforzo e tosse, con segni obiettivi di riduzione del murmure vescicolare, presenza di rantoli crepitanti alle basi, clubbing e cianosi. La malattia compare dopo un'esposizione media di circa 20 anni. Cuore polmonare cronico, tubercolosi e broncopneumite batterica sono le complicanze più frequenti.

Il talco contaminato con asbesto, oltre ad avere capacità fibrogenica, esplica azione cancerogena nell'uomo. È frequente la riduzione di capacità vitale. Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo di espirazione forzata dopo inspirazione massima (VEMS), capacità polmonare totale e diffusione al monossido di carbonio.

All'esame radiografico del torace si osserva fibrosi parenchimale reticolo-nodulare e pleurica con placche, ispessimenti e calcificazioni.

La silicosi da talco non è stata così ampiamente studiata come la asbestosica da talco. Studi sulla mortalità dei minatori o degli addetti alle lavorazioni del talco italiano, che non contiene asbesto, hanno messo in evidenza nei minatori un incremento di tre volte della mortalità per affezioni respiratorie professionali non maligne: silicosi e silicotubercolosi. Durante le operazioni in miniera il contenuto in silicati liberi dell'aria era del 18%; la mortalità fu correlata alla dose cumulativa di polvere. Non ci fu incremento di mortalità in genere invece negli addetti alla lavorazione, e non ci fu incremento di mortalità per forme maligne in entrambi i gruppi di lavoratori (minatori e addetti a lavorazioni diverse sul talco).

Sono pochi i dati disponibili sulla frequenza della pneumoconiosi pura da talco, senza cioè contaminazioni da silice o da asbesto. Vi sono segnalazioni per un aumento della morbilità e della mortalità per malattie respiratorie non maligne nei lavoratori esposti. Il quadro radiografico è in genere costituito da piccole opacità circolari, proprie delle pneumoconiosi da accumulo e non sclerogene. La mortalità per cancro polmonare è superiore nei minatori rispetto agli ad-

detti ad altre lavorazioni e questo può indicare la presenza di un fattore eziologico aggiuntivo, che agisce da solo o insieme alla polvere di talco.

Patogenicità per usi voluttuari, terapeutici o impropri del talco

L'uso abituale di eccessive quantità di talco in preparazioni cosmetiche può produrre negli adulti significative affezioni polmonari. Il caso più recente è quello di una donna di 41 anni che si cospargeva almeno una volta al giorno il corpo con talco. Ella si lamentava di dispnea e la sua radiografia del torace mostrava diffuse nodulazioni mal definite. Istologicamente era dimostrabile una fibrosi estesa con la formazione di granulomi e, con la microscopia elettronica, furono dimostrate particelle con talco.

Sono stati segnalati numerosi casi di aspirazione di eccessive quantità di talco da parte di bambini, alcuni dei quali sono deceduti con quadri di flogosi estesa dei grossi bronchi, di bronchiolite, fino alla distruzione delle piccole vie aeree.

Il talco, da solo o in associazione con l'amido, è frequentemente usato come eccipiente nella industria farmaceutica. Quando è disciolto e iniettato endovena, a scopo stupefacente o suicida, può provocare granulomi da corpo estraneo nei polmoni. Questi granulomi non incapsulati contengono particelle di talco, ben identificabili al microscopio elettronico. Il quadro clinico può variare da una forma asintomatica all'insufficienza respiratoria acuta con morte precoce. Il granuloma si può sviluppare vicino alle pareti arteriose, dando origine a cuore polmonare, o essere confinato nell'interstizio, restando quasi asintomatico. Granulomi analoghi sono stati trovati anche nel fegato di un tossicomane. Un trattamento steroideo tempestivo determina una favorevole risposta clinica, radiografica e funzionale.

Il talco è usato per provocare adesioni pleuriche nel trattamento del pneumotorace spontaneo recidivante e delle pleuriti esudative ricorrenti.

A causa della capacità fibrogenica del talco, se posto a contatto delle superfici pleuriche e peritoneali, il suo uso nella preparazione dei guanti chirurgici è stato abbandonato.

Misure di controllo ambientale

L'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) e il Mining Enforcement and Safety Administration (MESA) indicano che il TLV-TWA per il talco con meno dell'1% di silice libera e senza fibre di asbesto è di 20 mppcf (6 mg/m³ di polvere totale e 3 mg/m³ di polvere respirabile). Il TLV si abbassa per i talchi che contengono maggior percentuale di silice.

Per il talco contaminato con l'asbesto si deve usare il TLV valido per il tipo di asbesto presente.

L'ACGIH per il 1994-95 ha proposto per il talco non contaminato da asbesto un TLV di 2 mg/m³.

Mica

La mica è uno dei minerali più comuni della crosta terrestre e risulta formata da silicati complessi di alluminio con metalli alcalini o ferro e magnesio.

Il minerale grezzo si presenta in forma lamellare o flocculare e in tre tipi fondamentali di diversa origine geologica: muscovite, biotite e flogopite.

Industrialmente la mica è utilizzata come isolante elettrico, riempitivo di vernici, cementi e asfalti e ancora in rivestimenti protettivi.

Non è ancora unanimemente accettato che la mica pura possa indurre alterazioni fibrotiche a livello polmonare. La pneumoconiosi sperimentalmente indotta sull'animale, per instillazione tracheale o per inalazione, presenta lesioni granulomatose. Raramente si è osservata proliferazione di fibroblasti e fibre di reticolina.

Nell'uomo sono state descritte pneumoconiosi con deficit funzionale ventilatorio di tipo restrittivo e alterazione degli scambi alveolo-arteriosi e ipossiemia.

Attualmente pertanto non si esclude la possibilità di pneumoconiosi da mica pura, nella cui induzione non è quantificabile l'intensità dell'esposizione necessaria.

L'iniezione di mica nel cavo peritoneale di animali da laboratorio non ha determinato l'insorgere di tumori.

L'ACGIH per il 1994-95 ha proposto per la mica un TLV di 3 mg/m³.

Caolino

La definizione di caolino comprende un gruppo di minerali argillosi, il più industrialmente utile dei quali è la caolinite, un silicato idrato di alluminio. In natura non si trova in forma fibrosa. In genere si trova commisto nei depositi geologici con altri minerali, principalmente quarzo, mica, feldspati, in percentuale variabile, dai quali deve essere separato con procedimenti fisici. Si trova soprattutto nei depositi argillosi della Cornovaglia e della Georgia.

Lavorazioni a rischio e usi

L'estrazione avviene con getti di acqua ad alta pressione, filtrazione, essiccamento e macinazione. Le operazioni più rischiose sono l'essiccamento, la triturazione, l'insaccamento e lo stivaggio. È usato principalmente come riempitivo e assorbente nell'industria della carta, della ceramica, della gomma, della plastica e dei materiali refrattari.

Patogenesi

Gli operai esposti possono andare incontro a una fibrosi polmonare micronodulare o nodulare che, in alcuni casi può evolvere verso una fibrosi massiva. Talvolta la pneumopatia si presenta come una fibrosi in-

terstiziale diffusa. È probabile che nella patogenesi della pneumoconiosi da caolino intervenga anche la silice cristallina, presente come contaminante specie nell'estrazione del minerale: si tratterebbe quindi di una pneumoconiosi da polveri miste a vario contenuto di silice. Recentemente, biopsie polmonari, integrate da esame del residuo minerale con microscopia elettronica, hanno documentato la capacità della caolinite pura di indurre una reazione fibrotica interstiziale, almeno istologicamente evidente.

Anatomia patologica

Macroscopicamente i polmoni appaiono aumentati di consistenza; al taglio si apprezzano noduli grigiastri meno duri di quelli silicotici.

Istopatologicamente nelle aree peribronchiolari e perivascolari si apprezzano depositi di grandi quantità di particelle, sia extracellulari che all'interno dei macrofagi. La scarsa reazione connettivale è costituita da fibre di reticolina a disposizione irregolare intorno ai macrofagi. Accanto a queste lesioni a carattere granulomatoso sono presenti noduli fibrotici a componente collagena più intensa, senza tuttavia la ialinizzazione e la disposizione a spirale del collagene, tipiche dei noduli silicotici. Nelle lesioni nodulari compaiono alterazioni vascolari obliteranti e in quelle più estese la parte centrale può andare incontro a necrosi coagulativa. Lo studio cristallografico non ha mostrato in questi casi presenza di silice libera cristallina nel residuo secco polmonare, permettendo quindi di identificare la reazione polmonare tipica della caolinite stessa.

Clinica

Dispnea da sforzo e tosse secca intervengono solo negli stadi più avanzati e nella forma massiva. Dai pochi casi in cui sono disponibili i risultati dell'autopsia sembra che quest'ultima determini insufficienza respiratoria e cuore polmonare cronico.

La storia naturale della pneumoconiosi da caolino non è ben conosciuta ma, basandosi sulla somiglianza del quadro anatomico-patologico con quello della silicosi classica, ci si può aspettare una progressione della malattia con il continuare dell'esposizione.

Diagnosi

La radiografia del torace dimostra opacità parenchimali sia rotondeggianti che irregolari. I casi avanzati hanno tendenza alla confluenza specie nei lobi superiori, con presenza di grandi opacità ed enfisema bollosa nelle aree circostanti. Il quadro in questi casi non si discosta molto da quello della PMF osservabile nei minatori del carbone.

Solo la PMF determina sempre una sensibile riduzione dei volumi polmonari.

In sintesi l'esposizione a caolinite determina fibro-

si parenchimale ben documentata sul piano istopatologico e radiologico. I deficit ventilatori documentati con certezza solo nelle forme avanzate.

Trattamento

Non c'è trattamento specifico per la pneumoconiosi da caolino. L'abbattimento delle polveri, l'uso di tecniche umide, una ventilazione adeguata sono misure preventive necessarie. Talvolta è comunque indicato l'uso di mezzi individuali di protezione respiratoria.

Argilla smeltica

L'argilla smeltica è un'argilla assorbente formata soprattutto di silicati di alluminio e di piccole quantità di quarzo.

Il suo primo uso fu quello di togliere l'unto dalla lana; ora è utilizzata soprattutto come agente filtrante o decolorante per oli minerali, cementante per sabbia da fonderia, come intonaco o per la preparazione di cosmetici.

Giacimenti sono presenti negli Stati Uniti e in Gran Bretagna dove essa è estratta, seccata e depositata.

Alcuni autori hanno esaminato le radiografie del torace di 49 soggetti addetti alla produzione e allo stoccaggio di argilla smeltica; essi hanno trovato due casi con fibrosi massiva e aumento della trama bronco-vascolare nella maggioranza degli altri. Diversi studi suggeriscono che questa pneumoconiosi abbia un decorso molto più benigno di quanto originariamente supposto e che quindi, da questo punto di vista, assomigli più alla pneumoconiosi dei lavoratori del carbone che alla silicosi.

Anatomia patologica

All'esame macroscopico si evidenziano parti cicatrizzate morbide e nerastre, soprattutto nelle regioni superiori, con rare zone di fibrosi massiva confluyente. Non sono stati trovati segni di tubercolosi.

Microscopicamente gli spazi aerei contengono numerose particelle bifrangenti, translucide e giallastre, circondate da reticolina con scarsa reazione cellulare o fibrosi collagena.

Le minime reazioni dell'interstizio polmonare suggeriscono che le alterazioni siano imputabili soprattutto alla quantità di polvere con cui il soggetto viene a contatto, con minimo intervento dei meccanismi di difesa dell'organismo, al contrario di quello che avviene per la silicosi.

Clinica

Questa pneumoconiosi è relativamente benigna e resta asintomatica per molti anni. Si presenta come una fibrosi reticolo-nodulare semplice, che ricorda la pneumoconiosi dei lavoratori del carbone. Sono de-

scritti rari casi di fibrosi massiva progressiva, che si presentano con il corteo sintomatologico tipico di queste forme. Il rischio dell'insorgenza di una PMF sembra essere decisamente inferiore a quello che circonda i lavoratori esposti alla silice o al carbone.

Diagnosi

La diagnosi di pneumoconiosi da terra smeltica si basa sull'anamnesi lavorativa e sulla presenza di piccole o grandi opacità nodulari nella radiografia del torace. Non sono disponibili studi sistematici sulla funzionalità polmonare, ma verosimilmente questa pneumoconiosi è funzionalmente simile a quella dei lavoratori del carbone.

Trattamento

Non esiste terapia specifica contro la pneumoconiosi da terra smeltica. La prevenzione con tecniche umide, soppressione delle polveri, ventilazione adeguata, e protezione respiratoria dovrebbero bastare ad allontanare il rischio della malattia dai lavoratori esposti.

Altre argille

Anche le terre da follone, la bentonite e l'attapulgit, silicati del gruppo delle argille, hanno effetti tossici sull'interstizio polmonare.

Le prime due, nella cui composizione entrano silicati complessi di alluminio, ferro e magnesio, sono costituite rispettivamente da calcio-montmorillonite e sodio-montmorillonite. L'attapulgit è frequentemente raggruppata con questi minerali in quanto possiede simili caratteristiche industriali, sebbene non abbia con essi similarità mineralogiche.

Terre da follone

Sono presenti in natura in forma di piccoli cristalli granulari; la contaminazione con quarzo è molto frequente, ma in genere modesta nei diversi giacimenti.

Sono usate come sgrassanti della lana, per la loro capacità di follare, come decoloranti di olii e solventi, impermeabilizzanti di manufatti di cemento e come cariche inerti.

La pneumoconiosi da terre di follone rientra nelle fibrosi da polveri a vario contenuto di silice, con quadri simili a quelli da caolino: fibrosi polmonare micronodulare o nodulare che, in alcuni casi può evolvere verso una fibrosi massiva.

L'analisi mineralogica dei tessuti, mediante diffrazione elettronica e raggi X, ha dimostrato la presenza di montmorillonite ma non di quarzo.

Istologicamente le lesioni consistono in aggregati macrofagici peribronchiolo-vascolari contenenti parti-

celle di colore bruno con proliferazione di reticolina ma scarsa componente collagena.

Le scarse casistiche radiologiche disponibili dimostrano presenza di opacità rotondeggianti e in alcuni casi confluenti, ma riguardano sempre soggetti esposti a minerali con significativa contaminazione da quarzo.

La montmorillonite di per sé ha quindi basso potere fibrogeno, per cui occorrono intense e protratte esposizioni perché si verifichi questa pneumoconiosi di per sé scarsamente invalidante.

Bentonite

Come le terre da follone, si presenta in forma finemente granulata. La silice cristallina contamina sempre i giacimenti e in misura quantitativamente rilevante.

La bentonite, oltre che per gli stessi impieghi delle terre di follone, è usata come stabilizzante di emulsioni e sospensioni, eccipiente nell'industria farmaceutica, agente filtrante e additivo di mangimi animali.

Sperimentalmente la bentonite pura non induce fibrosi, ma solo accumulo di grandi cellule con scarsa proliferazione di reticolina. I lavoratori esposti possono invece sviluppare una pneumoconiosi da polveri miste a vario contenuto di silice. In effetti i quadri radiologici e istopatologici sono quelli caratteristici della silicosi. L'infezione tuberculare è piuttosto frequente; il decorso è progressivamente e abbastanza rapidamente ingravescente. La prognosi è pertanto severa.

Attapulgit

È anch'essa un silicato complesso di alluminio, ferro, magnesio e calcio, ma la cristallizzazione avviene in natura in forma di fibre rettilinee molto sottili.

L'attapulgit è molto impiegata nella produzione di fertilizzanti, pesticidi, adesivi, cosmetici e sanitari, cementanti per l'industria petrolifera, e nelle lavorazioni che sfruttano le proprietà colloidali e assorbenti delle argille in genere.

Gli effetti biologici sono noti solo parzialmente.

Secondo alcuni autori questo minerale può indurre una fibrosi polmonare identica all'asbestosi, secondo altri il minerale induce soltanto una alveolite macrofagica e neutrofila con possibile coinvolgimento dell'interstizio peribronchiolare, senza dimostrazione di conseguente fibrosi polmonare.

Sperimentalmente sono stati indotti 24 mesoteliomi mediante iniezione intraperitoneale di fibre lunghe di attapulgit in 34 ratti. Gli effetti cancerogeni nell'uomo sono dubbi. Questi dati, per quanto limitati, escludono l'attapulgit come possibile sostituto dell'amianto.

Vermiculite

Vermiculite è il nome geologico di un gruppo di sili-

cati idrati di magnesio, ferro e alluminio di derivazione dalla biotite per alterazioni idrotermica.

La vermiculite è definita come minerale micaceo, benché sia spesso classificata come appartenente al gruppo delle argille.

La sua struttura è laminare e possiede la caratteristica di espandersi per azione del calore fino a 10-20 volte il volume iniziale.

Gli usi industriali della vermiculite utilizzano le sue caratteristiche di resistenza al calore e le sue proprietà isolanti: pertanto essa è impiegata per preparare aggregati di cemento, stucchi, assi rigidi, listelli di plastica, materiale di caucciù e come vettore per erbicidi, insetticidi, fungicidi, fertilizzanti. La vermiculite è anche usata come additivo nell'alimentazione animale.

La vermiculite allo stato puro non determina fibrosi polmonare, né tumori maligni sui lavoratori esposti o sugli animali da laboratorio.

Tuttavia, a seconda della provenienza del minerale, la vermiculite può essere in vario grado contaminata da asbesto. Questo può spiegare le anomalie pleuriche, i carcinomi broncogeni e i mesoteliomi descritti su minatori statunitensi.

Zeoliti naturali e artificiali

Zeoliti sono alluminio-silicati idrati in uno scheletro di alluminio tetrossido e silice tetrossido. La struttura contiene pori e canali pieni di acqua e di cationi scambiabili. Le zeoliti « bollono » a 200 °C, liberando acqua che viene riassorbita a temperatura ambiente, senza modificare la struttura di base.

Sono state identificate circa 40 specie diverse di zeolite, in genere a struttura cristallina. Le zeoliti naturali sono frequentemente specie non fibrose; esistono anche specie fibrose, fra le quali l'erionite è la più importante dal punto di vista medico. Le zeoliti sintetiche sono alluminio-silicati cristallini e sono estesamente impiegate come adsorbenti, catalizzatori, vettori e resine a scambio ionico.

Le zeoliti artificiali sono attualmente usate nell'industria petrolchimica, nel trattamento delle acque di scarico e nell'industria che impiega acqua di filtrazione. Le zeoliti sono anche usate nei cementi di pozzolana, nelle lettiere degli animali e come supplemento dietetico per gli animali. Applicazioni potenziali si intravedono nel trattamento dei rifiuti radioattivi, nella gasificazione del carbone e nel campo dell'energia solare.

La zeolite fibrosa, erionite, è stata riconosciuta quale possibile causa della aumentata incidenza di mesoteliomi pleurici maligni, riscontrata in alcuni villaggi della Turchia centrale. Qui le abitazioni erano costruite con tufo vulcanico, contenente alte percentuali di erionite. Negli abitanti di questi villaggi sono state inoltre riscontrate calcificazioni pleuriche, ispessimenti pleurici, fibrosi polmonari e obliterazione del

seno costo-frenico con frequenza significativamente maggiore rispetto a una popolazione di controllo. La zeolite fibrosa della Turchia appare fisicamente simile alle fibre di asbesto.

Wollastonite

La wollastonite è un silicato fibroso mono-calcico. I depositi del minerale sono localizzati in Australia, Finlandia e a nord di New York. L'analisi della polvere, eseguita in queste ultime miniere, ha rivelato un contenuto in silice libera inferiore al 2%.

La wollastonite trova largo impiego nell'industria della ceramica come stucco e fondente. Le sue proprietà di isolante e di resistenza al fuoco la rendono idonea come sostituto dell'asbesto nelle pareti protettive esterne, negli isolanti e nei materiali per rivestimento interno.

Poco si sa circa gli effetti dannosi della esposizione alla wollastonite.

Uno studio di morbilità non ha evidenziato alcuna correlazione tra esposizione alla wollastonite e presenza di bronchite e/o di anomalie dei parametri spirometrici, della diffusione alveolo-capillare o della radiografia del torace. La concentrazione media di fibre nell'aria risultò essere di 1 fibra/cc per i minatori e di 20 fibre/cc per i fresatori. Il 36% dei lavoratori aveva una esposizione superiore ai 15 anni.

Prima di poter esprimere un giudizio definitivo sulla tossicità biologica della wollastonite, sono necessarie ulteriori indagini cliniche e sperimentali.

Broncopatie da polveri a bassa radiodensità

Queste polveri devono al numero atomico degli elementi che le compongono la loro bassa radiodensità, ovvero il non essere evidenziazibili all'esame radiologico del torace. Si tratta di particelle non fibrogene, a meno che non si trovino, naturalmente o artificialmente, mescolate a minerali fibrogeni, con conseguente esposizione dei lavoratori a polveri miste, a vario tenore di silice cristallina e/o asbesto. Allo stato puro, col tempo, possono determinare una flogosi cronica della mucosa delle vie aeree, verosimilmente per le loro proprietà ossidative.

Rocce calcaree

Oltre al calcare, comprendono il travertino, gli alabastri, le marne.

Queste rocce sono composte principalmente da calcite (carbonato di calcio trigonale), ma possono contenere anche carbonato di magnesio e piccole

quantità di quarzo. Il calcare puro è solubile nei fluidi corporei.

Usi e lavorazioni a rischio

Le rocce calcaree sono usate in edilizia, nella produzione del cemento e della calce e come polvere anti-esplosione in miniera.

Patogenicità

Nel ciclo di lavorazione può liberarsi CaO, dotato di elevato potere irritante per cute e mucose dove, a contatto con acqua, si trasforma in idrossido. L'irritazione delle grandi e medie vie aeree innesca riflessi difensivi, quali la tosse, che impediscono in genere alle polveri di penetrare più profondamente e provocare danni a livello bronchioloalveolare.

Il calcare puro non causa pneumoconiosi, ma può determinare una broncopatia cronica in genere ostruttiva.

Marmo

Il marmo puro è un calcare ricristallizzato e duro, cioè una roccia metamorfica composta da calcite (CaCO₃) e/o dolomite (MgCO₃). Può contenere impurità di talco, clorite, tremolite non fibrosa, wollastonite, ematite (tra l'1 e il 50% totali).

Usi e lavorazioni a rischio

Il marmo è largamente usato in edilizia e nell'artigianato artistico. La sua estrazione e movimentazione in cava comporta esposizioni a elevate concentrazioni di polveri, spesso miste. La lavorazione del marmo puro non comporta rischio di silicosi. Molti dei materiali commercialmente denominati marmi sono in realtà altre rocce a vario contenuto di quarzo (pseudomarmi), la cui lavorazione può determinare quadri di pneumoconiosi da polveri miste.

Cemento

Il cemento è un legante idraulico in polvere dalle straordinarie caratteristiche meccaniche, che ne hanno imposto l'uso in tutti i settori dell'edilizia. Il cemento è dotato di tenacità, ovvero di resistenza a sollecitazioni statiche e dinamiche (carico e urto), di durezza, ovvero di resistenza alla penetrazione, alla scalfittura, all'abrasione e al taglio.

Si producono cemento naturale e cementi artificiali, oggi più comunemente utilizzati.

Il cemento naturale deriva da marne naturali che, dopo essere state addizionate con altri minerali, sono sottoposte a calcinazione, macinazione e cottura per ottenere il prodotto finito.

I cementi artificiali si distinguono in:

- **cemento Portland o comune:** deriva da una miscela di calcare con scorie di altoforno (loppe) o con particolari rocce silicee. Infatti esso ha generalmente la seguente composizione: calce (57-67%), anidride silicica (19-26%), allumina (4-10%), ossido di ferro (2-4%), ossido di magnesio (3%), anidride solforosa (0,2-3%), alcali, (0,2-3%), silice libera (<1-1,5%). Alcuni di questi componenti sono suscettibili di idratarsi, da cui l'appellativo di **legante idraulico** del cemento. La polvere di cemento Portland ha la seguente granulometria: la maggior parte delle particelle ha un diametro aerodinamico compreso tra 5 e 10 µm e oltre, fino ai 200 µm (15%), ma c'è una piccola frazione respirabile, con diametro anche inferiore a 1 µm;
- **cemento alluminoso** a presa rapida: per la sua produzione, simile a quella del Portland, si utilizza calcare e bauxite; esso è a basso tenore di silice libera (<1%).

Alcuni cementi contengono una quantità variabile di cenere vulcanica e terra di diatomee, ricca di silice amorfa. Durante la cottura del cemento si raggiungono alte temperature (1400-1450 °C), che trasformano questa silice amorfa in cristobalite, a elevato potere silicotigeno.

Il cemento Portland (85-90%) addizionato all'asbesto crisotilo (10-15%), consente la realizzazione di manufatti di cemento-amianto. Questi hanno avuto larghissima diffusione per l'assoluta incombustibilità, la bassa conducibilità termica, l'incongelabilità, l'elevato potere dielettrico, il buon potere fonoassorbente e fonoisolante, la buona resistenza alla pressione e agli alcali. I manufatti di cemento-amianto, per le loro caratteristiche, sono stati spesso collocati anche a contatto con l'ambiente esterno (tettoie ondulate, tubazioni, vasche ecc.); l'erosione atmosferica e l'azione chimica delle piogge acide ne determinano lo sfaldamento progressivo con liberazione di fibre in atmosfera e conseguente esposizione non professionale a basse dosi di asbesto.

Patogenicità

Il quarzo contenuto nelle miscele di materie prime, durante la « cottura » del cemento, è quasi totalmente convertito in silicato di calcio, cosicché il prodotto finale, peraltro movimentato e insaccato automaticamente, contiene silice cristallina in misura inferiore all'1-1,5%. Pertanto il comune cemento commerciale, non è ritenuto fibrogene per il polmone. La polvere di cemento, alcalina e igroscopica, è comunque irritante per le vie aeree, potendo determinare quadri di broncopneumopatia cronica, complicati o meno da enfisema polmonare.

Un'esposizione reale a silice cristallina è comunque possibile in alcune operazioni del ciclo produttivo.

vo del cemento quali la estrazione in cava, la macinazione, la movimentazione e lo stoccaggio delle materie prime e le operazioni di costruzione e manutenzione dei forni, rivestiti di mattoni refrattari, necessari per la cottura del materiale che diventerà cemento.

La produzione e la lavorazione del cemento-amianto espongono a tutti i rischi legati all'asbesto.

Il principale rischio occupazionale nella produzione e nell'uso del cemento è una dermatite allergica da cromo esavalente. Il cromo è presente nelle materie prime perché componente della crosta terrestre; inoltre esso contamina il cemento durante la macinazione del clinker, che avviene in appositi mulini in cui sono presenti grandi sfere di acciaio legato al cromo, che si consumano per progressiva abrasione meccanica. È probabile che alcuni dei sintomi respiratori siano dovuti ad allergia respiratoria a cromo.

Clinica

Le *bronicopneumopatie da marmo, calcare e cemento* si presentano inizialmente con tosse secca e, talvolta, lieve dispnea da sforzo. Col tempo, specialmente nei soggetti fumatori, la tosse diventa produttiva e la dispnea più evidente. Frequenti sono le sovrainfezioni batteriche che, insieme al fumo di tabacco, determinano una vera broncopatia cronica ostruttiva. L'ipertensione polmonare precapillare e il cuore polmonare cronico sono la possibile, grave evoluzione di queste forme.

Diagnosi

La *spirometria* può essere normale ma, col tempo, può evidenziare deficit ventilatori di tipo ostruttivo. Il *quadro radiologico* può rivelare un ispessimento della trama broncovasale, una riconversione del circolo verso gli apici e, talvolta, un ingrandimento del cuore destro. Nei casi più gravi l'*emogasanalisi arteriosa* può rilevare un'ipossiemia a riposo. L'impegno del cuore destro può essere indagato con metodiche incrute, ecografia bidimensionale ed elettrocardiografia, e con il bilancio emodinamico mediante caterismo destro.

Misure di controllo

Per il 1994-95 l'ACGIH ha proposto per le polveri di marmo, calcare e cemento un TLV di 10 mg/m³.

Bibliografia

Adamsom IYR, Letourneau HL, Bowden DH (1991) *Comparison of alveolar and interstitial macrophages in fibroblast stimulation after silica and long or short asbestos*. Laboratory Investigation, 64: 339-344.

- Ambrosi L (1967) *La malattia silicotica nei suoi aspetti patogenetici ed anatomico-patologici*. Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Bégin R, Cantin A, Massé S (1989) *Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of the mineral dust pneumoconioses: asbestosis, silicosis and coal pneumoconiosis*. Eur. Respir. J., 2: 988-1001.
- Candau F (1991) *Elementi di Tecnologia industriale ad uso dei Culturali di Medicina del Lavoro*, 3° ed. Comet, Pavia.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer Ph.H, Roca J, Yernault JC (1993) *Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity)*. Eur. Respir. J., 6, Suppl. 16: 41-52.
- Foà V (1967) *La pneumoconiosi dei pulitori di oggetti metallici*. Med. Lav., 58: 588-602.
- Foà V, Grieco A, Zedda S (1966) *Indagini clinico-radiologiche sull'incidenza della pneumoconiosi fra gli operai addetti alla fabbricazione di elettrodi di carbone*. Med. Lavoro, 57: 684-695.
- Gardner DE, Crapo JD, Massaro EJ (1988) *Toxicology of the lung*. Raven Press, New York.
- Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses*. Revised edition 1980. International Labour Office, Geneva (Occupational safety and health series. No. 22 revised).
- Katsnelson BA, Polzik EV, Morosova KI, Privalova LI, Kochneva MY, Kisilitsina NS, Kasantsev VS (1989) *Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis*. Environmental Health Perspectives, 82: 311-321.
- Katsnelson BA, Polzik EV, Privalova LI (1986) *Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis*. Environmental Health Perspectives, 68: 175-185.
- Lorusso A, Samà B, Giacomazzi G, Magarotto G (1992) *Valutazione retrospettiva su 19 soggetti indennizzati per inalazione di polveri di alluminio* (voce 48, DPR 482/75). Med. Lav., 83: 451-455.
- Mc Donald JC (1989) *Silica, silicosis and lung cancer*. Br. J. Ind. Med., 46: 289-291.
- Patron JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J (1991) *Silica and lung cancer: a controversial issue*. Eur. Respir. J., 4: 730-744.
- Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P (1990) *Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis*. Nature, 344: 245-247.
- Piolatto PG, Pira E, Romano C, Giachino GM (1991) *Malattie polmonari da polveri (pneumoconiosi)*. In: Giuliano G, Mannaioni PF (a cura di) *Malattie professionali. Intossicazioni*, 2° ed. UTET, Torino, pp. 211-288. (Trattato italiano di Medicina Interna, a cura di Introzzi P, parte XI).
- Potkonjak V, Pavlovich M (1983) *Antimantosis: a particular form of pneumoconiosis. I. Etiology, clinical and X-ray findings*. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 51: 199-207.
- Quanjer Ph.H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Pestin R, Yernault JC (1993) *Lung volumes and forced ventilatory flows*. Eur. Respir. J., 6, Suppl. 16: 5-40.
- Romeo L, Cazzadori A, Bontempini I, Martini S (1994) *Interstitial lung granulomas as a possible consequence of exposure to zirconium*. Med. Lav., 85:219-222.
- Rubino GF, Pettinati L (1992) *Medicina del lavoro*, 4° ed. Edizioni Minerva Medica, Torino.
- Sartorelli E (1981) *Trattato di Medicina del Lavoro*. Piccin, Padova.
- Snipes MB (1989) *Long-term retention and clearance of particles inhaled by mammalian species*. Critical Reviews in Toxicology, 20: 175-211.
- Warheit DB (1989) *Interspecies Comparisons of lung responses to inhaled particles and gases*. Critical Reviews in Toxicology, 20: 1-29.
- Webb WR, Müller NL, Naidich DP (1992) *Diseases characterized primarily by reticulonodular or nodular opacities*. In: Webb WR, Müller N L, Naidich DP, *High-Resolution CT of the lung*. Raven Press, New York, pp. 71-87.
- World Health Organization (ed) (1986) *Early detection of occupational diseases*. World Health Organization, Geneva.