



GIORNALE VENETO  
DI  
SCIENZE MEDICHE

---

VOLUME 37 - N. 1

LUGLIO 1985

SUPPL. AI NN. 1-2-3

---

ANDREA TREVISAN

MONITORAGGIO BIOLOGICO DEI TOSSICI INDUSTRIALI

Estratto da *Giornale Veneto di Scienze Mediche*



## MONITORAGGIO BIOLOGICO DEI TOSSICI INDUSTRIALI

## BIOLOGICAL MONITORING OF THE INDUSTRIAL POISONS

ANDREA TREVISAN

**RIASSUNTO.** Vengono brevemente presentate alcune indicazioni sul monitoraggio biologico dei tossici industriali, con particolare riguardo ai solventi e ai metalli. (*Giorn. Ven. Sci. Med.*, 1985, 37, pp. 23-26).

**SUMMARY.** The Author makes a brief introduction on the biological monitoring of the industrial poisons, with a particular interest for the solvents and the metals. (*Giorn. Ven. Sci. Med.*, 1985, 37, pp. 23-26).

L'uomo, nel suo lavoro, può essere esposto ad una notevole varietà di sostanze; per molte di esse sono noti gli effetti tossici, per altre non lo sono ancora. Per la quasi totalità delle sostanze comunemente usate sono stati proposti dei valori limite di esposizione (TLV = threshold limit value), che dovrebbero garantire, se osservati, la salute del lavoratore nel luogo di lavoro. I TLVs sono validi fino a quando non vengano scoperti effetti tossici fino a quel momento sconosciuti.

Esemplari ed esplicativi al riguardo mi sembrano i casi dei cancerogeni e del diclorometano (cloruro di metilene). Per le sostanze cancerogene via via individuate il motivo appare ovvio. Differente appare invece il caso del diclorometano, solvente di largo impiego industriale. Tale solvente, fino al 1972, era considerato possedere una scarsa tossicità, considerazione favorita dallo scarso interessamento sistemico. Dati sperimentali (1) misero in evidenza che il metabolismo del solvente portava, per una certa parte, alla formazione di monossido di carbonio con conseguente formazione di COHb, avente inoltre una emivita più lunga (circa 2 volte e mezzo) di quella che si forma dopo inalazione di CO. Tale scoperta portò ad una progressiva riduzione del TLV dagli iniziali 1750 mg/mc agli attuali 350 mg/mc, con una riduzione quindi di circa 5 volte.

Il monitoraggio biologico dell'esposizione professionale è necessario per valutare da una parte la reale concentrazione del tossico assorbito dall'organismo, dall'altra gli effetti sui bersagli noti. Per tale motivo sono stati approntati dei tests di esposizione (dosaggio del tossico o dei suoi metaboliti nel sangue e/o nelle urine) e dei tests di risposta biologica

o di effetto (markers biologici degli organi o dei sistemi bersaglio), il più possibile sensibili e specifici (2). I tests di effetto, in particolare, dovrebbero essere in grado di evidenziare l'azione tossica quando questa si manifesta ancora ad un livello subclinico. Questo punto appare il nocciolo della questione: purtroppo pochi sono attualmente i tests biologici di effetto in grado di svelare precocemente una alterazione iniziale; rarissimi quelli in grado di svelare un effetto subclinico, anche perché raramente l'effetto biologico è talmente specifico da non essere confuso con altri effetti patologici.

Nella presente nota si danno alcune indicazioni su due gruppi di sostanze di comune riscontro nell'industria, quali i solventi e i metalli. A queste ci limiteremo nella breve trattazione seguente.

### Solventi

L'ubiquitario impiego dei solventi in campo industriale ha sollecitato la necessità di un attento monitoraggio biologico, oltre che ambientale, per una corretta valutazione dell'esposizione e dei possibili danni attribuibili alla stessa.

Dopo che il benzene è stato rigidamente disciplinato dalla legge 245 del 1963 per la ormai comprovata cancerogenicità, rimane ancora di uso comune una vasta gamma di solventi dalla tossicità anche rilevante.

Dal solfuro di carbonio, solvente della viscosa, al tricloroetilene (trielina), di largo impiego quale sgrassante e smacchiante, al diclo-

#### *Elenco abbreviazioni*

TCA: Acido Tricloroacetico  
TCE: Tricloroetano  
MMA: Acido monometilarsonico  
DMA: Acido dimetilarsonico

\* Responsabile Servizio di Prevenzione, Igiene e Sicurezza negli Ambienti di lavoro, U.L.S.S. 20 Camposampiero (PD); professore a contratto, Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Padova.

rometano (di cui si è detto), agli omologhi superiori del benzene, toluene e xileni, di comune impiego quali solventi delle vernici, all'nesano, noto per il largo impiego come solvente dei collanti e come uno dei responsabili della neuropatia riscontrabile in tali popolazioni operaie.

Il monitoraggio biologico dell'esposizione si basa prevalentemente sulla determinazione del solvente stesso o, più frequentemente, di uno o più metaboliti nelle urine. Un certo interesse riveste anche il dosaggio del solvente nell'aria espirata e nel sangue, ma tali metodi appaiono meno adatti per uno screening di massa.

Il monitoraggio biologico di solventi deve tenere conto della emivita biologica del solvente stesso o dei suoi metaboliti.

Ciò appare di notevole importanza poiché non tutti i solventi vengono metabolizzati allo stesso modo, né i metaboliti vengono escreti con la stessa velocità (vedi Tabella I). In generale appare comunque corretto raccogliere il campione di urine alla fine del turno di lavoro del venerdì. Per una valutazione migliore, tale dato può essere integrato da una raccolta fatta all'inizio del turno di lavoro del lunedì, dopo 48 ore di non esposizione; tale tempo è generalmente sufficiente all'eliminazione completa del solvente.

I bersagli biologici dei solventi possono essere diversi (sistema emopoietico, fegato, rene, sistema nervoso) e generalmente i tests di effetto non sono sufficientemente specifici per individuare una risposta precoce dell'organismo. Alcuni solventi (in particolare toluene e xileni) sono inoltre in grado di indurre gli enzimi della frazione microsomiale epatica. Per rilevare questa particolare alterazione funzionale epatica, sono stati individuati alcuni tests di semplice attuazione: dosaggio del 6 beta idrossicortisolo e dell'acido D-glucarico urinari e le GGT plasmatiche. Si ritiene generalmente che l'induzione enzimatica non sia ancora indice di patologia, anche se non è escluso che tale alterazione possa evolvere in una patologia epatica irreversibile (3, 4, 5).

## Metalli

Il monitoraggio biologico dell'esposizione a metalli pone problemi differenti da quello dell'esposizione a solventi, poiché i metalli non subiscono generalmente una biotrasformazione e molto diverso potendo apparire il loro significato se presenti in elevate concentrazioni nel sangue o nelle urine.

Un punto sul monitoraggio biologico della esposizione a metalli è stato fatto al 41° Congresso Nazionale di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale (6), individuando 4 livelli di rischio valutati mediante il dosaggio del metallo nei liquidi biologici e indicando quindi il comportamento da seguire a seconda dei risultati trovati. Per i metalli di maggior impiego industriale diamo di seguito alcune indicazioni. Per gli altri si veda la riassuntiva tabella II.

*Cadmio*: metallo di largo impiego industriale (metallurgia, accumulatori al Ni-Cd, metalloglie, saldatura) riconosce una notevole tossicità a livello renale, in particolare a carico del tubulo contorto prossimale (organo bersaglio). I tests di esposizione sono la cadmiemia (CdS) e la cadmiuria (CdU). CdS e CdU rivestono un significato diverso, sia per quanto riguarda la valutazione della esposizione, sia per quanto riguarda l'aspetto clinico. La CdS riflette l'esposizione corrente ed il grado della stessa. La CdU il body burden. Una CdU superiore a 10 mcg/g Creatinina può indicare che il metallo ha superato la soglia la soglia dei 200 mcg/g di tessuto renale, considerato livello critico di saturazione (7, 8). I tests di risposta biologica più precoce sono a mio avviso gli enzimi tubulari provenienti dall'orletto a spazzola (9, 10, 11), in particolare l'attività gamma glutamiltranspeptidasi (GGT) e angiotensin converting enzyme (ACE). Notevole valore riveste inoltre il dosaggio delle proteine a basso P.M., come la B<sub>2</sub> microglobulina, il lisozima ed il retinol binding protein. La proteinuria totale ha validità minore, è presente solo per elevate esposizioni (e non sempre) ed appare già essere indicazione di una iniziale nefropatia (12).

*Cromo*: metallo impiegato generalmente nei processi galvanici, è inoltre presente negli acciai speciali. Il bersaglio biologico è il rene. Il cromo nelle urine (CrU) è l'indice biologico di esposizione di comune impiego. La discretamente rapida eliminazione urinaria necessita di alcuni accorgimenti per una corretta valutazione dell'esposizione, come indicato dalla letteratura (13). In particolare appare necessario il dosaggio all'inizio e alla fine del turno di lavoro. I tests biologici di effetto tengono conto, come per il cadmio, del tropismo del metallo per il tubulo renale.

*Piombo*: classico esempio di avvelenamento da metalli, noto fin dall'antichità (Ippocrate), riconosce un vasto impiego industriale (vernici, accumulatori, stabilizzante delle plastiche, saldatura, ceramica). Elevato è il suo tropismo per il sistema emopoietico, per il tessuto muscolare liscio, per il sistema nervoso centrale

TABELLA I - Solventi

TIPO	TLV ACGIH 1983/84		METABOLITI PRINCIPALI	% BIOTRASF.	EMIVITA BIOLOGICA METABOLITI, h	BTLV
	TLV-TWA	TLV-STEL mg/mc				
<u>Alifatici</u>	350					
Diclorometano	350	1740	CO	25-30	(COHb) 12	COHb 5%
1.1.1. Tricloroetano	45	90	TCA+TCE TRICLOROETANO			50 mg/g Cr. 30 mg/g Cr.
Tricloroetilene	270	805	TCA TCE	19 50	50-70 24-40	75 mg/g Cr. 125 mg/g Cr.
Percloroetilene	335		TCA+TCE	6	144	
n-Esano	180		2-ESANOLO 2-5 ESANEDIONE			0.2 mg/g Cr. 5.3 mg/g Cr.
<u>Aromatici</u>						
Benzene	30	75	FENOLO	24	12	45 mg/g Cr.
Toluene	375	560	ACIDO IPPURICO O-CRESOLO	70-75 0.1	2-3 3-4	2.5 g/g Cr. 1 mg/g Cr.
Xilene	435	655	AC. METILIPPURICO	90	1.5	1.5 g/g Cr.
Stirene	215	425	AC. MANDELICO AC. FENILGLIOSS.	30	7	1 g/g Cr. 350 mg/g Cr.

TABELLA II - Metalli

TIPO	SIMBOLO	TLV ACGIH 1983/84 mg/mc	TEST ESPOSIZIONE	LIQUIDO BIOLOGICO	BTLV	V.N.
Arsenico	As	0.2	Arsenico totale Arsenico inorganico MMA DMA	urine urine urine urine	220 mcg/g Cr.	inf. 10
Cadmio	Cd	0.05	Cadmio Cadmio	sangue totale urine	10 mcg/l 10 mcg/g Cr.	inf. 2 inf. 5
Cromo	Cr	0.5 Cr <sup>3+</sup> 0.05 Cr <sup>6+</sup>	Cromo	urine	30 mcg/g Cr.	inf. 5
Fluoro	F	2.5	Fluoro	urine	preturno 4 mg/g Cr. postturno 7 mg/g Cr.	inf. 0.4
Manganese	Mn	5	Manganese Manganese	urine plasma	mcg/g Cr. mcg/dl	inf. 3 inf. 2
Mercurio	Hg	0.05	Mercurio Mercurio	urine sangue totale	inf. 50 mcg/g Cr. inf. 3 mcg/dl	inf. 5 inf. 2
Piombo	Pb	0.15	Piombo	sangue totale	60 mcg/dl	inf. 35
Nickel	Ni	1	Nickel Nickel	urine plasma	70 mcg/g Cr. 1 mcg/dl	inf. 5 inf. 1
Selenio	Se	0.2	Selenio	urine	mcg/g Cr.	inf. 25
Vanadio	V	0.05	Vanagio	urine	mcg/g Cr.	inf. 1

e periferico, per il rene. L'indice di esposizione classico è il dosaggio del piombo nel sangue (PbS), che è in grado di fornire la reale entità dell'esposizione in corso. Il piombo è una delle rarissime sostanze chimiche di uso industriale che riconosce tests di risposta biologica allo stesso tempo sensibili e specifici. Gli steps metabolici dell'eme sono in grado di fornire importanti indicazioni sullo stato dell'intossicazione, ma a livello spesso ancora subclinici. In particolare sono da segnalare l'attività delta

aminolevulinivio deidratasi (ALA D), l'unico tests di effetto subclinico esistente (14) e la Protoporfirina IX eritrocitaria libera (PPE), test in grado di svelare intossicazioni anche pregresse, rimanendo alterato per un lungo periodo di tempo dopo cessata l'esposizione. Altri indici quali l'acido delta aminolevulinico urinario (ALA U) e le coproporfirine urinarie (CPU) completano il quadro, ma sono essenzialmente espressione di un più marcato assorbimento del metallo.

## Conclusioni

Questa nota ha cercato di dare un contributo per l'introduzione del profano della materia alla valutazione dei possibili rischi presenti nei luoghi di lavoro e delle indicazioni per un corretto modo di operare.

Ciò appare particolarmente importante con l'introduzione della legge Regionale Veneta (30 novembre 1982, n. 54) che disciplina i Servizi di Medicina di Lavoro nelle U.S.L. e coinvolge i medici di base nella funzione di collaboratori per l'espellamento degli accertamenti periodici dei lavoratori.

Il saper riconoscere precocemente uno stato di esposizione, conoscere quali indagini eseguire per valutare correttamente tale esposizione e per definirne gli effetti biologici, ritengo sia un punto fondamentale per impegnarsi ad evitare che uno stadio preclinico evolva nella clinica. Tale mi sembra essere il fine della prevenzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stewart R.D., Fisher T.N., Hosko M.J., Peterson J.E., Baretta E.D.: Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science* 1972; 176: 295-296.
2. Zielhuis R.L., Verbek M.M.: Validity of biological tests in epidemiological toxicology. *Int. Arch. Arbetismed.* 1974; 32: 167-190.
3. Golberg L., Grasso P., Fever G., Gilbert D.: Activities of microsomal enzymes in relation to liver enlargement. *Biochem. J.* 1967; 103: 12 P.
4. Di Vincenzo G.D., Krasavage W.J.: Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1974; 35: 21-29.
5. Trevisan A., Chiesura P., Rugge M., Buzzo A., Bressan M.: Comparative liver microsomal enzymes induction by toluene and xylene in rats. XXI International Congress on Occupational Health, Dublin 9th-14th Sept. 1984.
6. Foà V., Alessio L., Chiesura P., Franchini I., Cavatorta A., Mutti A., Loi F., Abritti G.: Controllo sanitario e monitoraggio biologico per soggetti professionalmente esposti a metalli. Atti del 41° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e di Igiene Industriale. S. Margherita Ligure, 1978.
7. WHO: WHO environmental health criteria for cadmium. *Ambio* 1977; 6: 287-290.
8. Roels H., Lauwerys R., Buchet J.P., Bernard A., Chettle D.R., Harvey T.C., Al-Haddad I.K.: In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ. Res.* 1981; 26: 217-240.
9. Trevisan A., Buzzo A., Moretto A., Lonardi U., Chiesura P.: Urinary enzymes (GGT and ACE) in chronic cadmium exposure. III International Congress of Clinical Enzymology. Salzburg 6th-9th Sept. 1981.
10. Chiesura P., Trevisan A., Buzzo A., Moretto A.: Monitoraggio biologico dell'esposizione in addetti alla metallurgia del cadmio. *Med. Lavoro* 1983; 74: 404-413.
11. Chiesura P., Trevisan A., Gori G.P., Buzzo A., Calzavara V.: Sul rischio di intossicazione da cadmio nella saldobrasatura. *Med. Lavoro* 1984; 75: 300-305.
12. Trevisan A., Bonadonna A.: Su di un caso di nefropatia conclamata da cadmio. *Med. Lavoro* 1984; 75: 322-327.
13. Franchini I., Mutti A., Cavatorta A.: Monitoraggio biologico dei lavoratori professionalmente esposti a cromo. *Med. Lavoro* 1979; 70: 257-265.
14. Nordberg G.F.: Effects and dose-response relationship of toxic metals. A report from an international meeting. *Scand. J. Work Environ. Health* 1976; 2: 37-43.