

MEDICINA DEL LAVORO

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o spedisce una lettera a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California, 94105, USA.

CAP I FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE DELLE MALATTIE PROFESSIONALI

1.1 OBIETTIVI E GENERALITÀ

Gli obiettivi della medicina del lavoro secondo l'International Labour Office sono:

- **Identificare ed eliminare i rischi di infortunio e malattia professionale**
- **Eliminare i fattori che nell'ambiente di lavoro aggravano o favoriscono malattie non professionali** (ad esempio l'asma non occupazionale, ma favorita comunque da un ambiente di lavoro polveroso)
- **Promuovere l'adattamento del lavoro alle caratteristiche psicofisiche dell'uomo**
- **Prendere misure per proteggere la salute dei gruppi vulnerabili come anziani, handicappati lavoratori.**
- **Migliorare le caratteristiche del lavoro per far sì che l'incidenza delle malattie dei lavoratori sia paragonabile a quella della popolazione sana**
- **Assicurarsi l'informazione degli addetti all'igiene e alla sicurezza nel lavoro**
- **Assicurare la formazione e l'informazione dei lavoratori e svolgere programmi di promozione della salute all'interno delle fabbriche.**

I corsi in fabbrica permettono di raggiungere più persone. La medicina del lavoro si configura come una disciplina preventivo-clinica, che si occupa anche di inserimento lavorativo.

Branche della medicina del lavoro:

- Igiene industriale: tecniche per identificare ed eliminare gli inquinanti dell'ambiente di lavoro, dopo averli misurati e confrontati con valori standard.
- Fisiologia del lavoro ed ergonomia
- Clinica del lavoro (sorveglianza, diagnosi, terapia, riabilitazione)
- Tossicologia industriale: studio delle sostanze chimiche dell'ambiente di lavoro (assorbimento, metabolismo ed escrezione), dei loro effetti precoci e degli effetti a lungo termine.
- Psicologia del lavoro
- Informazione, formazione e promozione della salute

Infortunati sul lavoro e MP

(INAIL, 2001)

	Gen-Ago 1999	Gen-Ago 2000
PG	12341	12951
TR	2505	2508

Nel nostro paese ogni anno vengono denunciati oltre 1 milione di infortuni sul lavoro. Dal 1995 al 1999 ci sono stati più di 6000 incidenti mortali all'anno, e oltre 60.000 persone che hanno subito un danno permanente.

Dati che però non possono tener conto della situazione, anche peggiore, del:

- **Lavoro minorile e in nero**
- **Patologie non tabellate e non indennizzate**
- **Difficoltà delle diagnosi di MP**
- **Tumori professionali non riconosciute**
- **Patologie emergenti sottostimate**

Questi aspetti complicano il problema e rendono impossibile l'inserimento nelle statistiche di molti casi che invece ci dovrebbero rientrare.

Le malattie non inserite nella tabella non sono considerate malattie professionali *a meno che non sia il*

Un uomo, un mito....

Bernardino Pancazi (1633-1714): considerato il padre della medicina del lavoro moderna, scrive per primo nella storia un trattato sui rischi e i problemi sanitari degli artigiani dell'epoca. Nella sua opera sancisce i principi della **tutela dei lavoratori** come interesse dello Stato, del vantaggio della **prevenzione** sulle cure riabilitative. Stabilisce inoltre l'importanza della **visita dei luoghi di lavoro** onde poter comprendere meglio i rischi e le malattie ad essi correlate, definire criteri per la diagnosi e la terapia, individuare le misure di prevenzione da prendere. Ha inventato il detto **prevenire è meglio che curare**

malato a dimostrare il nesso causa effetto con il lavoro. Anche i tumori professionali non sono facili da riconoscere, perché spesso non hanno caratteristiche diverse dagli altri, nemmeno epidemiologiche, e l'insorgenza può essere anche molto tardiva.

Malattie professionali in Italia:

- Ipoacusia 54.2 %
- Patologia osteoarticolare 12.6%
- Malattie respiratorie 13.5 %
- Malattie cutanee 7.8 %
- Tumori 3.1 %
- Altre 8.8 %

→ La frequenza dell'ipoacusia dipende dalla diffusione delle fonti di rumore, dalla esposizione dell'orecchio, e dalla diagnosi che è facile dato che l'ipoacusia da rumore ha un tracciato audiometrico caratteristico.

→ Le malattie respiratorie risentono invece della **esposizione diretta dei polmoni all'ambiente esterno** tramite le vie aeree. Possono essere acute e croniche, e a volte il polmone è solo la porta d'ingresso per sostanze come ad esempio il Pb, che si diffonde e agisce in molti organi. Altre volte può essere sia ingresso che bersaglio, come avviene per il Mn.

→ La cute è anch'essa molto esposta, e le dermatiti allergiche dirette sono molto comuni.

Le massime

Abbritti: "è la dose che fa il tossico"

Spiegazione: i lavoratori sono esposti a dosi normali di certi tossici nella vita di tutti i giorni, e in più hanno una esposizione lavorativa che vi si somma, quindi la loro dose complessiva è maggiore di quella della popolazione generale.

La situazione attuale in Italia: le cause di una strage

E' difficile fare una panoramica sui problemi che sono responsabili di una situazione del genere.

I problemi possono essere divisi in "vecchi" e "nuovi", intendendo con questo evidenziare i fattori emergenti nelle problematiche della medicina del lavoro.

Questi vecchi problemi riguardano:

- Edilizia
- Agricoltura (difficile da raggiungere perché gli operai sono pochi e sparsi)
- Autotrasporto
- Sanità
- Cancerogeni (che fino ad ora sono individuati solo dopo decenni dalla loro utilizzazione)
- Patologia della colonna vertebrale (che è difficile da valutare e può interessare tutti, e non è riconosciuta dall'ente assicurativo perché troppo comune e quindi impossibile da indennizzare).

Questi problemi sono dovuti anche all'**organizzazione del lavoro**, che spesso è rivolta esclusivamente a raggiungere l'obiettivo della massima produttività con il minor costo.

Salvo poche eccezioni, in questo viene tenuto in scarsa considerazione l'uomo, e il risultato è una serie di fattori di rischio del tipo:

- Ambienti di lavoro inadatti e carenti dal punto di vista igienico
- Sovraffollamento degli ambienti
- Scarso ricorso agli strumenti che possono ridurre l'inquinamento e la frequenza degli infortuni
- Poca cura nella manutenzione degli impianti
- Ritmi di lavoro elevati e mansioni ripetitive

Un altro aspetto fra quelli ormai "vecchi" è la crescente **chimicizzazione** del lavoro, ossia l'uso sempre più diffuso di sostanze chimiche dannose per la salute del lavoratore nei processi industriali e agricoli. Ogni anno vengono immesse in circolazione 500 nuove sostanze, e circa 5000 sono di uso comune nelle industrie. La sperimentazione tossicologica che viene fatta su questi composti è minima, con la conseguenza che gli effetti e la cinetica di assorbimento di molte sostanze resta sconosciuta. Inoltre spesso né il lavoratore né il medico

sono a conoscenza della composizione delle sostanze usate nel lavoro.

Questo rende per il medico enormemente difficile poter stabilire precocemente gli effetti delle sostanze utilizzate, cosa che potrebbe permettere una prevenzione efficace e una terapia tempestiva delle patologie legate a questo gruppo di fattori di rischio.

Problemi emergenti

① il **lavoro d'ufficio**, con l'incremento del settore terziario e dei servizi, è oggi il lavoro più frequente (Italia, oltre 13 milioni di lavoratori, contro 6,8 milioni dell'industria e 1,2 milioni dell'agricoltura). In questo quadro si hanno in genere malattie professionali (difficilmente infortuni) in genere non particolarmente gravi, ma che hanno una grande importanza per il numero di lavoratori coinvolti.

Un'idea dei possibili problemi:

- Rischio elettrico
- Incendio
- Rischio legato alla postura
- Uso del computer
- Fumo di sigaretta
- Condizionamento dell'aria (Sick Building Syndrome)
- Infezioni
- Asma e alveoliti allergiche
- Stress e insoddisfazione, sindrome di burnout, mobbing, e altri problemi dovuti all'**organizzazione del lavoro**.

① Fra i problemi emergenti sono da segnalare quelli legati alla **globalizzazione**, un processo che con le sue molteplici sfaccettature incide non poco nel mondo del lavoro.

Questa liberalizzazione mondiale del lavoro aumenta la circolazione di risorse, mezzi, capitali, servizi e lavoratori, con sfruttamento di nuove tecnologie di comunicazione; provoca la nascita di grandi aziende sovranazionali (**multinazionali**), introducendo criteri diversi di organizzazione del lavoro e una maggiore (spesso forzata) flessibilità, con l'introduzione di nuove forme lavorative come il part-time, telelavoro, lavoro temporaneo.

Il lavoro nelle multinazionali, ad esempio, porta con sé inevitabilmente alcuni problemi spesso drammatici:

- Difficoltà di applicare, nelle molteplici realtà lavorative connesse con la multinazionale, le **norme sulla sicurezza e sulla prevenzione**
- La **formazione e l'informazione** del lavoratore sulla salute e sui rischi risulta quasi impossibile
- La sorveglianza sanitaria è difficile, soprattutto è difficile avere un unico modo di agire perché l'azienda si trova a operare in più paesi, ognuno con le sue norme, e i suoi fattori di rischio, le sue caratteristiche di popolazione e di cultura.
- Ruolo molto più complesso dei sindacati dei lavoratori
- Introduzione di nuove patologie (mobbing, stress, sick building syndrome...)
- Anche il **decentramento produttivo**, con le ditte in subappalto che spesso agiscono in vera e propria aperta violazione dei diritti dei lavoratori e degli elementari diritti umani, è un fenomeno antico che provoca notevoli danni ai lavoratori. Questo riguarda in prima linea le **multinazionali** e la globalizzazione del lavoro, ed è un fenomeno ancora emergente.

① Un ulteriore gruppo di problemi deriva dall'utilizzo, sempre crescente, dei videoterminali e delle nuove tecnologie di comunicazione:

- Indispensabilità di queste tecnologie nel mercato globalizzato
- Patologie:
 - Vista
 - Stress e problematiche psicologiche
 - Radiazioni
 - Ergonomia
 - Patologia spinale
 - Sindrome del tunnel carpale

- Difficoltà di adattamento (specie dei lavoratori più anziani)
- Aumento dell'opportunità di inserimento lavorativo dei soggetti più giovani, ma diminuzione per quelli anziani.
- Influenza negativa sull'organizzazione del lavoro

La politica sanitaria e la formazione del medico

Una parte delle cause che provocano una così elevata patologia da lavoro in Italia (fra le più elevate in Europa) vanno analizzate anche le motivazioni di ordine sanitario. Stringendo al massimo, si può dire che ci troviamo di fronte ad una **inadeguatezza strutturale e culturale** del mondo medico davanti ad un quadro nosologiche che sempre di più sta cambiando.

La malattia oggi è un fenomeno complesso a carattere multifattoriale, incentrato prevalentemente su fenomeni cronico-degenerativi che derivano dalle abitudini alimentari, voluttuarie, lavorative e individuali del paziente, con varie modalità di associazione complesse e difficilmente valutabili.

Le principali carenze del mondo sanitario sono indubbiamente:

- La mancata decentralizzazione delle prestazioni sanitarie, ancora in massima parte legate agli ospedali e al massimo al distretto sanitario, dove risulta difficile cogliere gli aspetti associativi fra la vita di tutti i giorni del paziente e le sue malattie
- Privilegio di diagnosi e terapia su eziologia ed epidemiologia
- Scarsa attenzione alla prevenzione primaria
- Scarsa conoscenza dei problemi lavorativi e ambientali da parte dei medici
- Formazione degli studenti frammentaria, con scarse nozioni epidemiologiche, e soprattutto formazione culturale del medico incentrata sulla patologia e sulla clinica, senza alcuna attenzione alla persona nella sua interezza.
- Mancanza di preparazione pratica del medico negli ambienti di lavoro non ospedalieri.

1.2 I FATTORI DI RISCHIO NELL'AMBIENTE DI LAVORO

Per avere uno schema di analisi da seguire durante il sopralluogo o la valutazione dell'ambiente lavorativo sono divisi in 4 gruppi

→ **Primo gruppo**

Sono i fattori di rischio comuni a tutti gli ambienti, lavorativi ed extralavorativi, e che fanno parte di qualsiasi ambiente di vita. Sono anche detti **fattori del microclima**. Per ognuno di essi c'è un range ottimale al di sopra e al di sotto del quale l'organismo non ha più la sensazione di benessere e possono insorgere patologie permanenti o transitorie.

- Umidità
- Temperatura
- Pressione
- Illuminazione
- Ventilazione
- Rumore

→ **Secondo gruppo**

Sono fattori specifici per i vari ambienti di lavoro. E' molto difficile individuare con esattezza la presenza di specifiche sostanze e le loro concentrazioni. Per conoscerne la reale pericolosità è indispensabile effettuare delle misurazione e analizzare qualitativamente di cosa si tratta.

La tutela della salute degli operai: una evoluzione culturale.

Fino agli anni '60 gli operai avevano delegato ad altri (in genere il datore di lavoro) i compiti dell'organizzazione del lavoro e della salute. Accetavano il rischio lavorativo come qualcosa di strettamente collegato al lavoro, considerando normale la pratica di risarcire gli infortuni e i danni personali con una modica somma (**monetizzazione del rischio**), senza che fossero messi in atto gli interventi preventivi.

Alla fine degli anni '60 ci sono stati però significativi cambiamenti, che partono dal **rifiuto della monetizzazione** secondo il principio che la salute va tutelata e che i rischi vanno eliminati, non indennizzati.

Nasce dunque la "non delega" dei problemi di salute e gli operai si avvicinano ad un concetto di partecipazione attiva all'organizzazione del lavoro, con il **gruppo operaio omogeneo**. Questo è il gruppo dei lavoratori che hanno la stessa mansione, e che permette la validazione consensuale da parte del gruppo di qualsiasi intervento preventivo.

- Polveri
- Gas
- Radiazioni ionizzanti
- Fumi
- Vapori
- Vibrazioni
- Elettricità

→ **Terzo gruppo**

Fatica e sforzo fisico. Il lavoro muscolare può essere misurato in termini di dispendio di calorie. La fatica può essere fisiologica o patologica, ed è difficile quantificare il limite fra esse. In genere quella fisiologica scompare con il riposo notturno, mentre quella patologica non scompare completamente e quindi si accumula (fatica residua) ed è detta anche **fatica cronica**. Oggi questi problemi sono in diminuzione, ma la conseguenza è sempre la patologia osteoarticolare.

→ **Quarto gruppo**

Fatica psicologica e difficoltà di adattamento all'ambiente lavorativo. Comprendono una moltitudine di fattori di rischio emergente e di grande interesse. Ritmi eccessivi, monotoni, lavoro parcellizzato con mansioni invariate.

Questi problemi possono in genere essere superati con una maggior attenzione all'organizzazione del lavoro, ma vi sono implicati anche fattori più profondi della psiche umana e quindi difficili da valutare.

In genere il lavoratore non è esposto ad un solo fattore di rischio. Molti fattori inoltre (come lo stress e la fatica, ma anche il rumore e l'illuminazione) possono già di per sé favorire il verificarsi di un infortunio oltre che la comparsa di malattie professionali.

Distinzione:

- **Malattie da lavoro:** tutte le patologie correlate in qualsiasi modo (causa o concausa) al lavoro
- **Malattie professionali:** le malattie da lavoro indennizzate come tali dall'INAIL nella tabella delle malattie professionali o perché addotte di prova certa di causa lavorativa dal lavoratore.

Esistono degli strumenti che permettono la registrazione dei rischi corsi da ogni individuo. Questi devono avere un carattere di continuità per essere significativi:

- **Registro dei dati ambientali:** uno strumento che memorizza tutti i valori connessi con un particolare fattore di rischio (ad esempio un igrometro, un termometro che lascia traccia sulla carta eccetera). Ce ne devono essere per tutti i fattori di rischio connessi con la particolare lavorazione.
- **Registro dei dati biostatici:** riporta tutti i dati connessi con il gruppo omogeneo dei lavoratori. Vi devono confluire:
 - Le assenze dal lavoro
 - Gli infortuni
 - Le malattie sia professionali che non
 - Le visite preventive periodiche con i loro risultati
- **Libretto personale di rischio:** di ogni lavoratore, e vi vengono annotati tutti i dati riguardanti i rischi ai quali il lavoratore è esposto:
 - Mansioni svolte
 - Caratteristiche dell'ambiente di lavoro, con dati sui FR e sulle misurazioni disponibili
 - Risultati delle visite preventive svolte
- **Libretto sanitario personale:** riporta l'anamnesi familiare e lavorativa del soggetto.

CAP 2 LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE DA LAVORO

Si tratta di tutta una serie di azioni di informazione, modifica dell'ambiente di lavoro e attività sanitarie volte alla riduzione del rischio e alla prevenzione primaria e secondaria delle malattie professionali.

2.1 ATTIVITÀ DI PREVENZIONE

Provvedimenti volti a limitare la formazione e diffusione nell'ambiente di fattori nocivi

→ Ambiente di lavoro idoneo, scelta delle tecnologie più sicure, disposizione delle macchine, attivazione di idonee strutture igieniche, scelta dei materiali da trattare

→ Organizzazione del lavoro che tenga conto delle esigenze umane psicologiche e fisiche

→ Non applicare l'esportazione del lavoro fuori dalla fabbrica (lavoro a domicilio) a sostanze tossiche, che provocherebbero la contaminazione anche dei familiari del lavoratore (aumento della esposizione al piombo e asbesto di figli di lavoratori esposti)

→ Sostituzione (se possibile) delle sostanze con altre meno tossiche. Ad esempio il benzolo sostituito con xilolo e toluolo, ha permesso la diminuzione di casi di leucemia in alcuni settori lavorativi. Ma ad esempio l'esano, il più moderno e sicuro sostituto del benzolo nelle colle, può essere neurotossico e provocare paralisi flaccida. Inoltre ogni sostanza a dosi adeguate è tossica.

→ Isolamento delle fonti di rischio: se non è possibile la sostituzione di una sostanza si frappona una barriera fra essa e il lavoratore, costruendo anche ambienti climatizzati e isolati, introducendo ad esempio il controllo a distanza della produzione.

→ Ventilazione generale e aspirazione localizzata: la generale serve a dare all'ambiente la giusta temperatura e umidità, ma non consente l'eliminazione di polveri e altri tossici. Questi vengono rimossi da un sistema di aspirazione che li capta nel punto di produzione, aspirandoli in una direzione che li allontana dal lavoratore, che non deve essere con il viso fra la sorgente di inquinante e la cappa di aspirazione (quindi gli aspiratori devono essere messi in basso, ad esempio sul banco di lavoro).

Provvedimenti volti a limitare l'esposizione diretta a fattori nocivi

→ Mezzi di protezione personale: maschere, respiratori, guanti, occhiali, cuffie e tappi fonoassorbenti che si usano quando i mezzi precedenti non possono ridurre il rischio al di sotto della soglia limite di esposizione.

I filtri per le vie respiratorie devono essere adattati all'inquinante, e non tutti i tipi di filtro vanno sempre bene: qualcuno ferma le polveri, qualcuno i fumi, eccetera.

Le maschere devono essere adattate individualmente al volto dei portatori, onde garantire una perfetta tenuta. Il problema è che **questi mezzi spesso sono mal tollerati dai lavoratori**, che vi rinunciano.

Sorveglianza sanitaria

Deve essere fatta da un medico interno all'ambiente di lavoro, che conosca le procedure lavorative almeno in generale e conosca i rischi che ne possono derivare. Secondo la nuova legge del gen 2002 è uno specialista di medicina del lavoro, o un igienista o un medico legale.

Ci sono due momenti distinti nella sorveglianza sanitaria, la visita di avviamento al lavoro e la visita di sorveglianza periodica.

Visite di avviamento al lavoro

Sono finalizzate ad accertare lo stato di salute del lavoratore, le condizioni di salute congenite e acquisite che potrebbero influire sulla sua idoneità a svolgere una specifica mansione (ad esempio cardiopatico e lavoro di fatica, nefropatico e lavoro in cui c'è una esposizione a tossici).

Consta di:

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Indagini strumentali e di laboratorio per
 - Documentare sospette patologie
 - Valutare la funzione degli organi emuntori e implicati in escrezione/metabolismo dei tossici
 - Misurare gli **indicatori di dose** (ad esempio la piombemia) o gli **indicatori di effetto** (ad esempio la colinesterasi) usati per il monitoraggio biologico (vedi).

Dopo la visita viene dato un giudizio di idoneità ad una mansione specifica. E' importante anche registrare i valori "di partenza" della concentrazione di tossici nel sangue, per poi controllarli durante il lavoro, anno per anno, evidenziando così più facilmente eventuali fenomeni di accumulo.

Visite di sorveglianza periodica

Hanno il fine di svelare in fase molto precoce le eventuali alterazioni prodotte dal lavoro: vanno fatte ad intervalli regolari e prima del cambio di mansione.

- Anamnesi ed esame obiettivo generale
- Indagini strumentali e di laboratorio per:
 - Documentare patologie sospettate
 - Valutare gli organi emuntori
- Informazione dei lavoratori e instaurazione di un rapporto di fiducia medico/paziente
- Rivelare precocemente eventuali effetti nocivi delle lavorazioni effettuate
- Giudizio di idoneità alle singole mansioni, con l'intento di trovare il lavoro adatto ad ogni singolo lavoratore.

La diagnosi in medicina del lavoro

La diagnosi delle malattie professionali si avvale di strumenti particolari rispetto all'anamnesi ed esame obiettivo.

All'anamnesi si valuteranno anche:

- **Fenomeni di arresto-ripresa:** osservazione della sintomatologia o indici di danno, se si migliorano con la sospensione del lavoro (nel week-end o durante le ferie)
- **Anamnesi lavorativa:** precedenti esposizioni a fattori di rischio che possono influire con la patologia sospettata

Ci si avvale anche di particolari visite specialistiche e di **esami specifici** (ad esempio i test di reattività bronchiale vengono fatti non solo con la metacolina, ma anche con polveri specifiche prelevate dall'ambiente di lavoro e fatte maneggiare in ospedale al paziente). Il ruolo **epidemiologico** è importante, e si basa sull'osservazione della sintomatologia dei colleghi esposti allo stesso ambiente.

Si giunge dunque ad una diagnosi di malattia e poi eventualmente ad una diagnosi di **malattia professionale** sulla base di esami specifici che mettono in relazione una causa lavorativa con la malattia riscontrata

Difficoltà della diagnosi in medicina del lavoro

- Incostanza del fenomeno arresto ripresa, che quando c'è è molto indicativo
- Assenza o difficoltà di acquisizione di dati ambientali, tossicologici o epidemiologici
- Conoscenza limitata della tossicologia dei singoli inquinanti e delle loro interazioni
- Conoscenza limitata degli effetti tossici a lungo termine e della cancerogenesi (oltre 500 sostanze nuove ogni anno).
- Spesso le patologie da lavoro sono croniche, e possono mancare i dati epidemiologici
- Le acquisizioni in materia vengono da osservazioni cliniche, manca una **epidemiologia del lavoro**

Importanza della diagnosi in medicina del lavoro

- Evitare che la malattia si aggravi, spesso promuove la guarigione
- Evidenziare l'esposizione a FR nell'attività lavorativa
- Consente interventi precoci sugli altri lavoratori esposti
- Consente l'individuazione e l'eliminazione del FR dall'organismo
 - Saturnismo → chelanti
 - Polineurite da esano → interventi precoci prima di arrivare alle parestesie
 - Asma → bonifica dell'ambiente
- Consente l'indennizzo del lavoratore
- Contribuisce a svelare la tossicità di una sostanza
- Garantisce il lavoratore e il datore di lavoro

Ruolo del MMG

Il medico di medicina generale espone in genere il **sospetto** di patologia da lavoro, ed è favorito dal rapporto stretto e continuativo con la sua utenza. In Italia c'è una collaborazione stretta con il medico competente delle ASL per la medicina del lavoro.

In una patologia, ad esempio, come quella della bronchite cronica, le numerose concause di essa devono

essere valutate dopo aver fatto la diagnosi.

Nel gioco delle concause, il lavoro può essere:

- Causa
- Concausa
- Fattore aggravante (ad esempio saldatore con asma bronchiale intrinseca, provoca crisi più frequenti e più gravi, terapia meno efficace, aumento della rapidità di progressione del danno polmonare).

Non sempre una malattia che ha fra le sue cause una lavorativa è realmente una malattia professionale.

2.2 IL MONITORAGGIO IN MEDICINA DEL LAVORO

- **Rischio**: misura della probabilità o frequenza di un evento nocivo o almeno indesiderato.
- **Monitoraggio**: ogni forma di indagine **ricorrente** e sistematica, di natura biologica, epidemiologica o altro, compiuta su popolazioni umane, animali, vegetali o su ambienti minacciati da un qualsiasi tipo di inquinamento (acustico, radioattivo, biologico...) che ha come fine la programmazione di interventi di gestione, conservazione o risanamento. Questo viene fatto in rapporto ad appropriati standard di riferimento.

Monitoraggio ambientale

Misura e valutazione della presenza di agenti lesivi per la salute dei lavoratori nell'ambiente di lavoro, in relazione a standard prefissati. Ha le seguenti finalità:

- **Verifica** delle condizioni di inquinamento dell'ambiente in rapporto ai limiti di riferimento
- **Studio di correlazione** fra la concentrazione di inquinanti nell'ambiente e nei fluidi biologici dei pazienti esposti
- **Verifica dell'efficacia** di interventi di bonifica o di contenimento della presenza di inquinanti
- **Controllo dell'efficacia** dei sistemi di contenimento ("abbattimento")
- **Archiviazione** dei dati ambientali, ai fini epidemiologici e statistici. E' importante perché la maggior parte degli effetti sui lavoratori sono in tempi lunghi, e per risalire alla causa di una malattia professionale è necessaria la ricerca dell'esposizione cumulativa nei precedenti 10-15 anni.
- **Libretto di rischio** personale per ciascun lavoratore con i valori di ogni singola esposizione nel tempo
- **Controllo delle sorgenti di emissione presenti in fabbrica**
- **Sperimentazione sul campo** delle tecniche di campionamento e di analisi

Limiti di riferimento di concentrazione

Alcune sostanze danno un danno **sempre**, indipendentemente dalla concentrazione (ad es. i cancerogeni). Anche il **fosgene** è un gas che provoca sempre edema polmonare, indipendentemente dal tempo (t) di esposizione e dalla concentrazione (C). Per queste sostanze non c'è una **dose soglia**.

La maggior parte dei prodotti invece ha una sua dose soglia di danno, calcolata come rapporto $E = t \times C$ (dove E significa esposizione) al di sotto del quale non si ha danno (**Dose soglia di effetto**).

I **limiti di esposizione** sono di due tipi:

- **Limiti basati sulla capacità di proteggere la salute (Health Based Limits)**: sono limiti accettabili (meglio "non inaccettabili") per proteggere la salute umana. Sono cioè calcolati solo in base alla salute fisica dell'individuo, e non prendono in considerazione altri fattori. Sono detti anche **massimi accettabili**.
- **Limiti di esposizione "accettati"**: limiti adottati dopo aver valutato l'evidenza di effetto sulla salute e anche ogni altro fattore di tipo socioeconomico o politico, e sono detti anche **massimi accettati**. Questi sono più alti che quelli accettabili, in quanto spesso è impossibile, dal punto di vista sociale, raggiungere i limiti ideali sia perché è costoso, sia perché si possono avere delle riserve di vario tipo (ad esempio non si può chiudere completamente il traffico in città, o bloccare la produzione del petrolio). La popolazione accetta di avere un piccolo rischio pur di ottenere dei benefici tecnologici. E' un compromesso fra salute e possibilità reale di mantenere un certo stile di vita.

Spesso questo è un problema perché la popolazione non è omogenea, e quella lavorativa è più sana rispetto a quella generale: i limiti che si adottano per la popolazione lavorativa in genere sono più alti, e questo spesso è difficile da accettare dal punto di vista morale, ma necessario dal punto di vista politico.

Un esempio che fa capire questo sono i cellulari; gli ultimi studi (4/01/2001) del National Cancer Institute indicano che l'uso dei cellulari ripetuto per molti anni ha un rischio provato, anche se basso, di effetti biologici cellulari rilevanti, che *non sono associati, per ora, alla cancerogenesi*, ma comunque ad un rischio generico. *Probabilmente* questo rischio si manifesterà in futuro in un aumento delle neoplasie cerebrali. Questo sarebbe sufficiente, in un concetto di limite di esposizione Health Based, a bloccare l'uso dei telefonini finché non si sa se sono dannosi. La popolazione ha un grande vantaggio da questo uso, e quindi non ne rinuncia per un rischio piccolo, remoto e non certo.

① La **metodologia per stabilire i limiti** si basa su varie proprietà della **sostanza**:

- **Dati tecnici:** proprietà chimico fisico, uso e produzione
- **Dati tossicocinetici:** assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione, organi bersaglio e organi d'accumulo
- **Dati tossicologici:** effetti e meccanismi d'azione, tipi di studio eseguiti (in vitro o in vivo, su uomini o animali, casi clinici di effetti dannosi, studi epidemiologici sulle popolazioni lavorative per tempo prolungato), e sapere l'importanza di questi studi, tipi di effetto, rapporto dose/risposta, e soprattutto *conoscere i livelli di no-adverse effects*.
- **Individuazione di lacune nelle conoscenze scientifiche**

A questo punto si adotta un **fattore di sicurezza**, ossia un limite provvisorio che si basa su una concentrazione che negli studi è stata provata come innocua, ad esempio 100. Su questo adottato un fattore di sicurezza, ad esempio 2, e allora metto come limite la metà della concentrazione innocua, per essere sicuro che anche la popolazione più sensibile sia protetta.

Dopo si mette, sulla scorta di altre informazioni, un limite Health Based.

La **storia dei limiti di sicurezza** parte nel **1893**, con monossido di carbonio nelle miniere. Nelle miniere d'oro del sudafrica per la silicosi nel **1916** con la concentrazione di silice nell'aria. Già nel **1941** compare una serie di standard proposti dall'**ACGH (America Conference of Governmental Hygienist)**, che ancora oggi gestisce la maggior parte delle concentrazioni standard, prodotti ogni anno in dei libretti di riferimento con la concentrazione accettabile di ogni sostanza.

Valore limite di esposizione

L'obiettivo primario è mantenere la concentrazione ambientale a valori più bassi del limite di esposizione.

L'ACGH da il **TLV (Threshold Limit Values) o VLE (Valore Limite di Esposizione** in italiano) per ogni **singola sostanza**, e avverte che valgono per **quasi tutti i lavoratori**, perché in ogni ambiente ci sono persone per molte cause ipersensibili.

I valori sono derivati da studi epidemiologici, sull'uomo, sull'animale e sui sistemi cellulari.

Le unità di misura sono riferite a:

- Peso: mcg/m³
- Volume: parti per milione (ppm)
- Indice numerico: particelle per cm³

In USA gli esperimenti sull'uomo sono spesso fatti su persone che per ottenere sconti di pena si sottopongono a studi non sicuri. Faro di civiltà come sempre.

Ci sono tre tipi di limite fissati dall'ACGH:

- **Valore limite ponderato:** concentrazione media ponderata nel tempo alla quale si ritiene che **quasi tutti** i lavoratori possano essere esposti per 8 ore al giorno, per 40 ore settimanali per tutta la loro vita, senza avere con elevata probabilità effetti dannosi. Nessuna garanzia se questi limiti di concentrazione e di tempo non sono rispettati. La CAM si calcola con $\frac{(C1 \times t1) + (C2 \times t2)}{T}$, dove C(n) sono le concentrazioni istantanee a cui si è esposti per il tempo t(n), mentre T è il tempo totale. Si tratta cioè della media delle esposizioni, che **permette quindi escursioni in alto purchè compensati da valori in basso, e alla fine la media sia inferiore al limite**. L'escursione consentita è fino a 3 volte il valore limite ponderato per non oltre 30' complessivi al giorno, e in nessun caso le C possono però superare il valore limite assoluto.
- **Valore limite per brevi esposizioni:** solo per alcune sostanze, massima concentrazione ambientale alla

quale i lavoratori possono essere esposti per 15 minuti continui senza accusare:

- **Fattori irritativi inalterabili**
- **Alterazioni croniche e irreversibili dei tessuti**
- **Stato di ottundimento del sensorio in grado di favorire infortunio**

Non sono ammesse più di 4 esposizioni al giorno separate da 60 minuti, e che mai superino nel complesso la concentrazione massima giornaliera

- **Valore limite massimo:** concentrazione che mai deve essere superato, in nessun caso, in una singola esposizione. (E' poco usato).

→ L'ACGH stabilisce anche un valore limite per le **miscele**, per le quali si usa una formula per valutare il valore limite tenendo conto della concentrazione di ogni componente della miscela. E' tutto molto complesso perché i singoli componenti delle miscele possono avere fra di loro:

- Azione additiva (risultato pari alla somma delle singole azioni) o sinergica (risultato maggiore della somma delle singole azioni, frequente)
- Azione opposta (raro)
- Azione indipendente

Si approssima in genere alla situazione in cui si ha una azione additiva (a meno che si sappia che le sostanze hanno azione indipendente), e quindi si usa la formula:

$$\frac{c_1}{VL_1} + \frac{c_2}{VL_2} + \frac{c_{(n)}}{VL_{(n)}} \leq 1$$

Per i **cancerogeni** si stabiliscono dei criteri che li dividono in 5 classi di rischio:

- **A1:** cancerogeni certi per l'uomo
- **A2:** sospetti (formaldeide)
- **A3:** cancerogeni animali
- **A4:** non classificabili come cancerogeni
- **A5:** nessun sospetto di cancerogenesi

Per molte sostanze non rientrano nella classificazione.

- Per tutte le sostanze l'esposizione deve essere minima possibile.
- Per le sostanze A1 per le quali non esiste un limite di sicurezza, il contatto deve essere zero.
- Tutti gli esposti ad A1 con VLE (valore limite di esposizione), A2 e A3, devono essere controllati in modo da avere un valore di esposizione più basso possibile.

Il **Regno Unito** ha come al solito una sua agenzia diversa dall'AGCH, la **Francia** accetta quasi tutto, l'**Olanda** invece aggiunge alla tutela del lavoratore anche quella della progenie, e fissa il VLE a quella concentrazione alla quale il lavoratore, esposto per tutta la vita in turni di 8 ore per 40 ore settimanale non riceva danno per se stesso o per la sua progenie.

I VLE non hanno valore assoluto; infatti:

- Esistono per poche sostanze
- Variano nel tempo in relazione alle conoscenze
- Vi sono diversità fra i vari Paesi
- Non sono valutate le interazioni fra diversi inquinanti ed altri fattori lavorativi o non lavorativi
- La concentrazione non è il solo fattore che definisce la pericolosità di una sostanza, come ad esempio lo sforzo fisico, aumentando la ventilazione, può aumentare l'assorbimento di una sostanza.
- Non sono considerate le condizioni individuali di tossicocinetica, le malattie e l'ipersensibilità accertate.

Per tutti questi motivi, oltre al controllo ambientale esiste il **Monitoraggio Biologico**

Monitoraggio Biologico

Le sostanze tossiche sono in genere misurate nell'aria nell'ambiente di lavoro: ma l'assorbimento dei tossici

avviene anche attraverso molte altre vie, soprattutto la via orale (soprattutto quando si mangia nell'ambiente di lavoro), e la **pelle**, che è la via di ingresso di moltissime sostanze anche molto tossiche, come gli **organofosforici**.

In alcuni casi misurare la concentrazione nell'aria può essere del tutto inutile. Inoltre a volte sostanze innocue nell'aria possono trasformarsi in veleni nel fegato; anche la concentrazione esterna può essere fittizia, perché all'interno del corpo le sostanze si possono depositare raggiungendo una concentrazione elevata e pericolosa.

Il monitoraggio biologico è una misurazione periodica della concentrazione di una sostanza tossica e **dei suoi metaboliti** nei mezzi biologici (sangue, urina, aria espirata sono i più facili da rilevare), che si dicono **indicatori di dose**, in quanto danno una misura della dose di tossico assorbito dal lavoratore.

Oppure si misurano gli **effetti precoci** indotti da una sostanza dell'organismo, che sono detti **indicatori di effetto**, e che servono per anticipare gli effetti più gravi.

I compiti del monitoraggio biologico sono:

- Accertare il grado di esposizione globale, attraverso tutte le vie, e identificare la dose assorbita, e anche in ambienti diversi da quelli monitorati con il monitoraggio ambientale (se uno è esposto ad una sostanza anche a casa oltre che al lavoro il suo rischio non può essere uguale a quello dei colleghi).
- Valutare la risposta del singolo ad un determinato tossico
- Svelare esposizioni non documentabili non il monitoraggio ambientale
- Valutare a quale concentrazione una sostanza o i suoi metaboliti possono compiere le più precoci alterazioni sui tessuti e definire quindi la **massima concentrazione biologica accettabile**. Questa (detta anche MAC biologico) è orientativa. Non va confuso con il valore fisiologico della popolazione normale, ma è riferito soltanto all'esposizione lavorativa (piombemia normale 40 ug/dl, mentre MAC biologico della piombemia è 60-70 ug/dl).

I **mezzi** utilizzabili per eseguire il monitoraggio biologico devono essere agevole e privo di rischi, eseguibili su ampie popolazioni. In genere si usano:

- Sangue (invasivo)
- **Urine** (miglior compromesso fra attendibilità e non invasività)
- Aria espirata media e alveolare
- Capelli, unghie, saliva (per niente invasivi ma poco utili)

Indicatori di dose

- **Indicatori di esposizione (o di dose esterna):** caratterizzano e quantificano l'esposizione ad una sostanza e si correlano molto bene con la concentrazione ambientale, ad esempio la piombemia, o la concentrazione di gas anestetici nelle urine. Non misurano però la **dose**, ossia la concentrazione della sostanza nell'organo bersaglio, ma ne forniscono una stima.
- **Indicatori di dose interna:** misurano la **dose** all'organo bersaglio. Sono poco disponibili e difficilmente individuabili. Spesso gli indicatori ematici sono una stima fedele della dose, ad es. la piombemia.
- **Indicatori di accumulo:** misurano la quota di sostanza accumulata nei tessuti da dove viene rilasciata lentamente. Attivazione neutronica, fluorescenza a raggi X, che permettono di vedere l'emissione dell'energia da organi di deposito come indice della concentrazione delle sostanze da identificare.

Indicatori di effetto

Evidenziano alterazioni biologiche precoci a livello dell'**organo critico** che viene interessato per primo dalla **concentrazione** critica, cioè tale da indurre alterazioni reversibili o meno, alla ricerca dell'**effetto subcritico**.

Queste alterazioni si riflettono in alterazioni misurabili. Ad esempio, ↑ALA urinaria può essere una misurazione del danno midollare del piombo, la carbosiemoglobina come indice del danno del CO nella funzione respiratoria.

Alcuni sono abbastanza specifici, altri molto meno, come l'esposizione del midollo osseo alle radiazioni valutata sulla misura della ↓piastrine.

Il piombo agisce al livello dell'ALA-deidrasa, la protoporfirino ossidasi e l'eme sintetasi, bloccandole. I metaboliti alla base (ALA, protoporfirina IX, coproporfirino III) si accumulano e possono essere misurati.

Fattori che influenzano gli indicatori biologici

Fisiologi

- Et  (es. cadmio, piombo)
- Sesso (piombo)
- Dieta (arsenico, mercurio, acido ippurico)
- Fumo di tabacco (cadmio, CO, IPA, benzene)
- Alcool (ALA, Xilene, toluene, stirene)

Patologici

- Carenza di ferro
- Anemia (cadmio, piombo, Hg)
- Nefropatie (qualsiasi sostanza urinaria)
- Pneumopatie (solventi e misure nell'aria espirata)
- Farmaci
- Preparati omeopatici o naturali (che non sono inoffensivi!)

Tempo di campionamento

① Le sostanze tossiche assorbite hanno metabolismo del tutto diverse e alcune di loro hanno **breve emivita**, spesso minore di 5 ore, come l'esano o il bromo, stirene, CO. In questo caso bisogna misurare le sostanze:

- Prima del turno (almeno 16 ore dalla esposizione precedente)
- Durante il turno
- Immediatamente alla fine del turno

① Alcune sostanze hanno emivita intermedia (maggiore di 5 ore) e che si accumulano durante la settimana lavorativa. Allora vanno fatte:

- All'inizio della settimana (dopo 2 giorni dall'ultima esposizione)
- A fine settimana (dopo 4-5 giorni di esposizione continua)

① Sostanze a lenta eliminazione, che si depositano e persistono per anni, possono essere misurate in qualunque momento.

Monitoraggio biologico dei cancerogeni

Esiste la possibilit  di misurare gli addotti delle sostanze cancerogene al DNA, che si formano per la presenza di gruppi reattivi elettrofili presenti nella sostanza nativa o dopo attivazione. Questi addotti hanno una correlazione con l'esposizione. Possono essere misurati in tessuti surrogati come i linfociti periferici, che hanno una memoria storica dell'esposizione al cancerogeno. Attualmente questo non   specifico.

Alcuni indicatori di danno al DNA sono:

- Aberrazione cromosomiche
- Scambi fra cromatidi fratelli (SCE)
- Micronuclei: si formano per la rottura di parti di cromosomi nel corso della mitosi

Il **test di Comet**   un test fatto su una cellula ovarica di criceto, non trattata, che viene confrontata con una cellula identica ma trattata con la sostanza cancerogena mediante elettroforesi che dimostra la frammentazione del nucleo. Pu  essere fatto in numerose cellule di numerosi tessuti, anche sull'uomo, prendendo cellule normali e cellule del soggetto esposto.

Ha il vantaggio della semplicit  e di poter essere applicato a molte situazioni.

2.3 CENNI PRATICI SUL MONITORAGGIO

Fonometro

Il fonometro viene inserito in un ambiente di lavoro e lasciato in sede otto ore. Rileva sia la media ponderata che i picchi di esposizione delle persone presenti in quel luogo.

Si pu  anche utilizzare un'apparecchio portatile che valuta l'esposizione del singolo soggetto.

Al di sopra di 85 dB il suono   considerato dannoso, sopra a 120 dB provoca dolore.

Centralina microclimatica

Misura contemporaneamente:

- Temperatura
- Umidità
- Luce
- Ventilazione (importante per le patologie da calore)

Dosimetri per radiazioni ionizzanti

Secondo la legge non si deve superare un quantitativo di radiazioni in un certo periodo di tempo. Questa dose complessiva viene misurata valutando una pellicola radiosensibile che il paziente porta addosso (targhette o placchette) o nelle zone del corpo esposte (mani, sotto forma di anelli).

Luxmetro

Importante per la misurazione dell'illuminazione dove si svolge un lavoro che richiede la visione da vicino (orafi, orologiai, montaggi di precisione)

Campionamento delle sostanze chimiche

Il problema principale è la rilevazione delle sostanze che sono presenti nell'aria, per le quali spesso non è possibile una misurazione istantanea.

Si usa in genere una pompa che aspira una quantità prestabilita d'aria al minuto, alla quale si applica un filtro (per le polveri) o una fiala contenente una sostanza che adsorbe selettivamente fumo e polveri.

Successivamente si fa la misurazione esprimendo il rapporto fra l'aria aspirata e la quantità di materiale raccolto.

CAP 3 LA LEGISLAZIONE IN MATERIA DI PREVENZIONE SUL LAVORO

3.1 RICHIAMI DI MEDICINA ASSICURATIVA

Infortunio

L'infortunio è l'evento anormale che, estraneo al normale andamento del lavoro, porta un evento o fattore lesivo improvviso e violento promosso dal lavoro a contatto con l'organismo del lavoratore, e ne provoca alterazione dell'integrità psico-fisica con conseguente inabilità temporanea o permanente al lavoro o la morte.

L'inabilità permanente deve essere tale per più di tre giorni.

Dunque l'infortunio comprende tre elementi:

- **La causa violenta:** il concetto di violenza è un concetto cronologico. Una causa violenta è una causa che agisce in poco tempo, bruscamente, come un investimento, una fuga di gas, una caduta di oggetto pesante. Il concetto di rapidità d'azione riguarda però solo il contatto con l'organismo, non le conseguenze sulla sua salute che possono rendersi visibili anche molto dopo. Il limite temporale che solitamente si dà per indicare il tempo in cui una causa agisce in modo violento è un turno di lavoro. Questo limite può essere variato se le parti in causa sono d'accordo, non essendo esso fissato dalla legge. La causa può anche non essere esteriore all'organismo, potendo anche esso essere danneggiato per uno "sforzo violento" connesso al lavoro. La forma materiale della causa può essere qualunque: fisica, chimica, termica, biologica. Il rapporto diretto fra la causa e il danno è un po' particolare rispetto al concetto penalistico di equivalenza delle cause. Qui una causa sopravvenuta o persistente **non viene considerata come interruttrice del rapporto di causa**, a meno che non sia essa stessa da sola capace a provocare il danno.

Occasione di lavoro: l'altro elemento essenziale nel concetto di infortunio è che il contatto fra la causa lesiva violenta e l'organismo del lavoratore avvenga durante una occasione di lavoro. L'occasione può essere propriamente l'attività lavorativa (e si parla di rischio di lavoro diretto o specifico), oppure indiretta o **rischio generico aggravato**.

Malattia professionale

È una condizione molto più ristretta che implica una malattia contratta nell'ambiente o nell'esercizio del lavoro e a causa del lavoro stesso. Questa si definisce non per la sua occasionalità (in quanto la legge deve anche attuare la **prevenzione**, e parlare di eventi occasionali è un controsenso) ma per il suo **rapporto causale tra danno di origine lavorativa e malattia contratta dal lavoratore**.

La differenza fondamentale della malattia professionale è la **causalità** legata all'attività lavorativa, e la **lentezza di azione** di questa causa.

Naturalmente non viene considerata professionale ogni malattia contratta al lavoro: non è professionale l'influenza presa dal collega d'ufficio.

Inizialmente (1927) le malattie professionali erano raccolte in una ristretta lista. Già nel 1962 le direttive dell'allora CEE introdussero un sistema definito **misto**, in cui esisteva una lista di malattie assicurate, ma anche una lista di alcune malattie (26 per l'agricoltura e 58 per l'industria) in cui c'è la possibilità di provare il rapporto di causalità fra una malattia professionale e il proprio lavoro da parte del lavoratore. Questa riforma in Italia è stata introdotta nel 1988

La patologia professionale deve essere una malattia nosologica tipica, ben definibile, e capace di dar luogo a conseguenze generalmente inquadrabili in uno o più decorsi paradigmatici che permettono di definire le complicanze come appartenenti a quella malattia. **A differenza dell'infortunio, eventuali concause precedenti o sopravvenute interrompono il rapporto di causalità fra danno e malattia.**

Molte patologie devono essere insorte, per essere indennizzate, entro un periodo massimo dalla cessazione dell'esposizione professionale. Questo per evitare che neoplasie o altro che possono anche essere collegate all'esposizione ad una sostanza lavorativa siano indennizzate ingiustamente per un lontano e non probabile rapporto di lavoro. Il rapporto fra malattia e lavoro è molto più stretto di quello fra lavoro e infortunio, essendo presente appunto la lista che collega già preventivamente la specifica attività professionale con la malattia, ed essendo necessario provare il rapporto di causa.

Il tipo di danno provocato dalla malattia e tutelato con il risarcimento, è uguale a quello dell'infortunio, e si distingue in inabilità temporanea, permanente o morte. Inoltre, anche se dopo la guarigione clinica, o dopo che

si è stabilita una inabilità totale, si verificano delle ricadue, allora ai fini assicurativi il periodo di ricaduta viene valutato come periodo di inabilità temporanea.

→ Per silicosi ed asbestosi non è prevista una inabilità temporanea, ma è sempre considerata permanente. Inoltre solo per queste malattie esiste la possibilità di indennizzare una qualsiasi cardiopatia o patologia respiratoria, basta che si manifesti in concomitanza alla patologia di base.

Il medico è obbligato a fare denuncia e referto soltanto nel sospetto di infortunio o malattia professionale.

Danno biologico

Lesiona l'intergrità psicofisica, in maniera suscettibile di valutazione medico-legale, di una persona. Le prestazioni erogate non sono solo in base alle capacità produttive o di guadagno, ma alla **efficienza psicofisica** di una persona. Il danno non viene valutato in funzione del reddito

Alcune leggi

- **Legge 23/12/78 n°833:** istituzione del SSN in cui già si parla della sicurezza sul lavoro
- **Legge 15/8/91 n°277:** che definisce diverse cose:
 - **Agente:** chimico, fisico, biologico presente durante il lavoro e potenzialmente dannoso per la salute
 - **Valore limite:** limite di esposizione ambientale, indicatori biologici
 - **Medico competente:** specializzato in medicina del lavoro, medicina preventiva dei lavoratori, tossicologia industriale o equivalente, docente di medicina del lavoro, specializzato in igiene industriale, specializzato in medicina legale
 - **Organi di vigilanza:** organo del SSN, salvo le disposizioni diverse previste per casi speciali.

3.2 LEGISLAZIONE 626/94 SULLA TUTELA DEI LAVORATORI

Ci si riferisce al DL 626/94 dove si stabilisce la prevenzione dei luoghi di lavoro, comprese università e ospedali, e riguardano anche gli studenti di medicina.

Fra il 1989 e 1990 con otto direttive CEE si sono stabilite le linee guida che hanno portato al decreto del '94. Questo è preceduto dal DL 277/91 che si riferiva a piombo, asbesto e rumore.

Il 626 contiene 98 articoli e 13 allegati, riguardanti:

- Disposizioni generali e organizzazione dei servizi
- Luoghi di lavoro
- Uso delle attrezzature
- Uso dei dispositivi protettivi individuali
- Movimento manuale dei carichi
- Uso di attrezzature con videoterminali, protezione della vista
- Protezione da cancerogeni
- Protezione da agenti biologici
- Sanzioni

Il movimento manuale dei carichi può essere riferito anche allo spostamento dei pazienti non deambulanti, anche per farli salire e scendere dalle barelle, con tutte le patologie del rachide lombare che ne possono conseguire: in ambito sanitario la patologia della colonna fra gli infermieri è piuttosto diffusa.

Il DL si applica a tutti i lavoratori pubblici e privati, con particolari adattamenti per le **Forze Armate**, e dei settori dell'**educazione e istruzione** (dalle materne all'università), per le esigenze connesse al servizio espletato.

Lavoratore: persona che presta il proprio lavoro alle dipendenza di un datore di lavoro; sono equiparati ai lavoratori tutti gli allievi degli istituti di istruzione e universitari, i partecipanti ai corsi di formazione professionale (ma solo se si usano laboratori, attrezzature o apparecchi in genere, o se si sia esposti ad agenti chimici, fisici o biologici).

Datore di lavoro: il titolare o comunque chi ha la **responsabilità dell'impresa e/o poteri decisionali o di spesa**.

Questo significa che se il capo dell'azienda può fare tutto, ma non spendere i soldi dell'azienda, per la legge non può essere considerato datore di lavoro, perché deve chiedere al padrone effettivo dell'impresa il permesso di spendere, anche per la sicurezza. Il motivo per cui questo è che altrimenti il padrone mette a capo dell'azienda uno e gli dà la responsabilità civile e penale dell'azienda, anche se mancano le strutture di sicurezza.

Misure generali per proteggere la sicurezza dei lavoratori

- Valutazione dei rischi
- Eliminazione o riduzione dei rischi alla fonte in base al progresso tecnico
- Sostituzione di quello che è pericoloso
- Rispetto dei principi ergonomici, compresa la diminuzione del lavoro monotono e ripetitivo
- Controllo sanitario
- Misure di protezione collettive e individuali
- Informazione, formazione e partecipazione dei lavoratori alla prevenzione

Il datore di lavoro non può dire che non vuole mettere l'aspiratore perché non ha i soldi: quello che indica se fare o meno un intervento sugli impianti è la possibilità tecnica di farlo, non le disponibilità economiche dell'impresa.

Chi fa la prevenzione sono:

- **Datore di lavoro:** è il responsabile di quello che avviene nell'azienda, compreso la sicurezza e ha il potere di spesa. Esso però non è un esperto di prevenzione, e ci sono dei consulenti che sono:
- **Servizio di prevenzione e protezione** (insieme di professionisti specializzati in prevenzione)
- **Medico di Medicina del Lavoro** che fa sorveglianza sanitaria periodica

Queste due figure sono scelte e pagate dal datore di lavoro, e risponde davanti alla legge del loro operato (se il medico del lavoro sbaglia paga sia lui che il datore di lavoro)

Infine ci sono i **rappresentanti dei lavoratori**, eletti nell'ambito sindacale, che controllano che quello che c'è da fare per la prevenzione sia applicato e fatto bene, verificando l'operato del servizio di protezione e del medico di medicina del lavoro.

Questi possono agire sul datore di lavoro per far modificare la situazione.

In ogni posto di lavoro ci sono poi:

- Addetti alla prevenzione incendi
- Pronto soccorso
- Evacuazione in caso di emergenza

Su tutti vigilano la **ASL (servizio di tutela della salute dei lavoratori)** e l'**ispettorato del lavoro**, che dall'esterno controllano il buon andamento della prevenzione e il rispetto delle norme sulla prevenzione. Questi rappresentano la vigilanza dello Stato, come i rappresentanti dei lavoratori rappresentano la vigilanza del privato cittadino.

Obblighi del datore di lavoro in materia di prevenzione

Tramite il servizio di prevenzione e protezione e il medico di MdL deve:

- Elaborare un documento che contiene:
 - Relazione sulla **valutazione dei rischi e criteri adottati** (Mettere in luce i rischi dell'ambiente)
 - Individuazione delle misure di prevenzione e dei dispositivi di protezione individuale (dichiarare quello che ha messo a norma)
 - Programma delle misure ritenute idonee per migliorare i livelli di sicurezza (indicare il calendario degli interventi da fare)
- Scegliere il responsabile e i componenti del servizio di prevenzione e protezione

- Nominare il medico competente di MdL
- Istituire i lavoratori incaricati di PS, prevenzione incendi ed evacuazione
- Fornire gratis i dispositivi di protezione individuale (cuffie, mascherine...)
- Obbligare i lavoratori ad osservare le norme sulla protezione
- Permettere la verifica degli impianti da parte dei rappresentanti dei lavoratori

Compiti del Servizio di Prevenzione e Protezione

Incaricati e pagati dal datore di lavoro, la commissione deve fare:

- Individuazione e valutazione dei rischi, delle misure di sicurezza possibili
- Elaborare le misure preventive e protettive, e programmare la loro attuazione in collaborazione con il datore di lavoro
- Proporre programmi di formazione e informazione ai lavoratori
- Partecipa alle consultazioni in materia di tutela della salute e sicurezza

Diritti dei rappresentati dei lavoratori per la sicurezza

- Accesso ai luoghi dove si svolgono le lavorazione
- Essere consultati sulla designazione dell'addetto al servizio di prevenzione, della prevenzione incendi, PS, evacuazione
- Ricevere la documentazione aziendale inerente la valutazione dei rischi e le misure di prevenzione messe in atto (cioè lo stesso documento che rientra negli obblighi del datore di lavoro)
- Ricevere formazione adeguata
- Ricevere informazioni dal servizio di vigilanza ASL e dell'ispettorato del lavoro
- Proporre attività di prevenzione
- **Ricorso alle autorità competenti** se ritiene che le misure preventive e i mezzi impiegati non sono idonei a garantire la sicurezza e la salute durante il lavoro

Compiti del medico di MdL competente per la sorveglianza sanitaria

- Prevenzione delle malattie e infortuni
- Vigilanza sanitaria
- Partecipare alla promozione della salute
- Collabora con il servizio di prevenzione e protezione e il datore di lavoro per predisporre le misure per la salute e integrità psicofisica dei lavoratori
- Visita almeno due volte l'anno gli ambienti di lavoro (assieme al responsabile del SPP) e partecipa alla programmazione del controllo dei rischi, per le quali può *richiedere la consulenza di uno specialista al datore di lavoro, che la paga.*
- Istituire e aggiornate per ogni lavoratore una cartella sanitaria e di rischio
- Effettuare accertamenti preventivi periodici e tutte le indagini che ritiene necessarie
- Espresmere il giudizio di idoneità alla specifica mansione per tutti i lavoratori

Requisiti professionali del medico di MdL

- Conoscere i fattori di rischio della specifica attività lavorativa che segue
- Conoscerne il meccanismo d'azione ed effetti sull'uomo
- Sintomi e segni delle malattie professionali
- Significato dei valori limite e di esposizione, il significato degli indicatori biologici
- Conoscere la patologia di base per poter fare la diagnosi differenziale.
- Interagire con gli altri specialisti, gli organi di vigilanza, i medici di base (per sapere i rischi non professionale, o comunicare informazioni al medico di famiglia). Questa è una collaborazione molto importante e spesso utile al lavoratore.
- Valutazione del grado di invalidità ai fini medico-legali

Compiti della sorveglianza sanitaria (Asl e ispettorato)

- **Accertamento preventivo:** prima dell'assunzione del lavoratore
- **Accertamento periodico:** durante lo svolgimento del lavoro

- Esprime un giudizio di idoneità, sulla base degli accertamenti suddetti, al lavoro specifico (ad esempio all'assistenza in sala operatoria)

L'informazione dei lavoratori

Obbligo del datore di lavoro, si basa su:

- Rischi dell'attività dell'impresa in generale e dell'attività svolta in particolare
- Misure di protezione e prevenzione adottate
- Pericoli connessi alle sostanze e preparati pericolosi, sulla base della scheda di sicurezza che accompagna ogni sostanza
- Procedure di PS, lotta antincendio e evacuazione dei lavoratori
- Informazione sul servizio di prevenzione e protezione e sul medico competente

Formazione dei lavoratori

Formazione adeguata sui rischi e sulle proprie mansioni e anche generale sulle norme aziendali di prevenzione, PS, incendio ed evacuazione.

Va fatta all'assunzione, quando si variano le mansioni, o quando sono introdotte nuove sostanze, attrezzature o tecnologie.

Normativa di prevenzione sull'università e istituti di istruzione universitaria

Sempre sul DL 626/94, e nelle successive modificazioni del '98 sono previsti adattamenti per le scuole e l'università.

① Nel 626/94 si indica che le università hanno esigenze particolari: in esse il datore di lavoro è il **rettore** o il **soggetto di vertice** di ogni singola struttura o raggruppamento in cui è divisa l'università (quando è molto grande), che ha potere di spesa e di gestione.

① Le **unità produttive** sono le strutture amministrative, le presidenze di facoltà, i dipartimenti, gli istituti, i centri di servizio o ogni altra struttura dotata di poteri di spesa e di gestione, istituite dalle università. I responsabili delle unità produttive sono i responsabili anche della sicurezza in questi ambienti

① I **laboratori**, che hanno un responsabile, sono i luoghi dell'attività didattica, di ricerca e di servizio, che comportano l'uso di macchine, attrezzature impianti o altri mezzi tecnici, e ci possono essere agenti chimici, fisici, biologici. I laboratori sono divisi in **didattica, ricerca, servizio**.

① I soggetti protetti sono docenti, ricercatori, tecnici e amministratori dell'università, ma anche il personale non strutturato e quello degli enti convenzionali, gli studenti dei corsi, i dottorandi, gli specializzandi, tirocinanti, borsisti che sono esposti a rischi individuati nel documento di valutazione dei rischi prodotto dal datore di lavoro. Chiunque insomma frequenta gli ambienti con dei rischi.

① I soggetti identificati come protetti hanno tutti i diritti dei lavoratori

① Vengono individuate: **il responsabile dell'attività didattica o di ricerca in laboratorio**, ossia il soggetto che individualmente o come coordinatore svolge attività didattica o di ricerca.

In realtà tutte queste figure non sono state identificate ufficialmente nella maggior parte delle università italiane.

Obblighi del responsabile dell'attività didattica e di ricerca

- Collaborare con il SPP e con il medico competente per la valutazione del rischio e individuazione delle misure di prevenzione (il responsabile del laboratorio conosce bene tutti i rischi e le sostanze che sono usate, e aiuta il SPP e il medico a elaborare il documento di valutazione del rischio).
- All'inizio di ogni anno identificare i soggetti esposti al rischio
- Cercare di eliminare i rischi e ridurli al minimo
- Segnalare le modifiche delle attività al SPP per aggiornare il documento di valutazione dei rischi
- Adottare le misure di prevenzione prima che la attività a rischio vengano iniziate
- Vigilare sull'applicazione delle misure di prevenzione e protezione
- Frequentare i corsi di formazione

- Provvedere direttamente o avvalendosi di un operatore alla formazione delle persone esposte ai rischi che lavorano nel suo laboratorio di ricerca o di didattica
- ① Anche nell'università ci sono i **rappresentanti dei lavoratori per la sicurezza**, integrate eventualmente dalle rappresentanze studentesche.

3.3 FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE DEGLI INFORTUNI IN AMBITO OSPEDALIERO

- Vedere fotocopie appunti di lezione allegati.

CAP 4 PATOLOGIA OCCUPAZIONALE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

4.1 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Emogasanalisi

Permette di valutare il risultato finale della funzione respiratoria, valutando PCO₂, PO₂ ed equilibrio acido/base.

La normale concentrazione di ossigeno a livello arterioso è pari a 104 mmHg a livello dei capillari polmonari e 95 mmHg a livello dei tessuti periferici, una sua riduzione determina **ipossiemia**.

La concentrazione di ossigeno comunque varia con l'età in quanto aumenta nell'infanzia fino all'età adulta per poi diminuire nell'anziano, ciò è dovuto alla diminuzione della superficie alveolare che influenza lo scambio dell'O₂ più di quello della CO₂ essendo questa molto più facilmente diffusibile.

Convenzionalmente si definiscono diagnostici di insufficienza respiratoria valori di **pO₂ < 60 mmHg** a causa delle caratteristiche della curva di dissociazione dell'Hb, in quanto questo valore costituisce il limite critico al di sotto del quale si ha un brusco incremento della pendenza della curva (riduzioni anche modeste della pO₂ si traducono in cadute marcate della saturazione dell'ossiemoglobina).

La normale concentrazione di anidride carbonica nel sangue arterioso è pari a 40 mmHg un suo incremento determina **ipercapnia**.

Si definiscono diagnostici di insufficienza respiratoria valori di **pCO₂ > 45 mmHg**.

L'insufficienza respiratoria può essere classificata in:

- **Tipo I o parziale** caratterizzata esclusivamente da **ipossiemia**
- **Tipo II o globale** caratterizzata da **ipossiemia** e **ipercapnia** o **ipocapnia**, che si può ulteriormente distinguere in:
 - **compensata** quando il PH rimane normale per intervento di meccanismi di compenso (tamponi ematici, variazioni della ventilazione, rene)
 - **scompensata** quando si associa a variazione del PH come **acidosi** o **alcalosi** per compromissione dei meccanismi di compenso o perchè questi non hanno avuto ancora il tempo di intervenire

Questo esame è anche importante per la prescrizione dell'ossigeno terapia, una volta considerata palliativa e oggi invece terapia elettiva per l'insufficienza respiratoria. Deve essere protratta per almeno 18 ore al giorno e soltanto se c'è IR documentata.

Spirometria

Rapida, semplice e non invasiva. Utile sia come esame di screening che di follow-up, permettendo sia la diagnosi precoce di alterazioni respiratorie che la valutazione clinica del danno.

① Indici dinamici

- **Fev1:** indice di aria espirata nel primo secondo. Alterazione nella patologia ostruttiva delle vie aeree. Viene anche detto VEMS (volume espiratorio massimo al primo secondo)
- **FVC:** capacità vitale forzata. Volume totale di aria espirata, si altera nelle patologie restrittive del polmone.
- **Indice di Tiffeneau:** rapporto fra FEV1 e FCV. Normalmente attorno a 0,8 si altera in ↓ nelle patologie ostruttive di tipo enfisematoso molto precocemente.
- **PEF:** picco di flusso espiratorio. Identico al FEV1 ma meno affidabile perché non tiene conto del tempo ma del volume espirato soltanto. Però si misura più semplicemente e quindi si può usare nelle misurazioni personalizzate nelle 24 ore per valutare ad esempio l'asma lavorativa.
- **MEF(25-75):** flusso espiratorio dal 25 al 75% della capacità vitale forzata. Si altera molto precocemente nell'asma.
- **Curva flusso volume:** si misura con lo pneumotacografo, permette di evidenziare gli aspetti morfologici delle varie patologie polmonari, e richiede una grande collaborazione del paziente. Criteri di accettabilità sono:
 - Espirazione di almeno 6 secondi
 - Plateau di almeno di 2 secondi
 - Picco di pochi ms

- Almeno due cicli riproducibili

Questi indici vengono valutati in relazione a valori teorici standardizzati per età, sesso e peso, e sono considerati normali fra l'80 e il 130% del teorico.

① **Indici statici sono:**

- **CPT:** capacità polmonare totale
- **VR:** volume residuo, diminuisce nelle patologie restrittive. Si misura con aria aggiunta di elio.
- **VC:** volume corrente, si modifica nelle ostruttive, quando si ha la respirazione ad alti volumi dove le vie aeree sono compresse di meno
- **VRE:** volume di riserva espiratorio.

4.3 INQUADRAMENTO GENERALE DELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE

L'apparato respiratorio è in contatto con l'ambiente esterno.

Per l'elevata superficie alveolare (70-80 m²) e il flusso aereo in un turno di lavoro di 8 ore (3000 in sedentarietà, ma fino a 45.000 in corso di intensa attività fisica), la quantità di inquinanti che entrano in contatto con l'apparato respiratorio è notevolissima. Questa ovviamente dipende dalla concentrazione dell'inquinante nell'aria.

Il polmone può essere direttamente il bersaglio del tossico, o rappresentare la porta di ingresso (ad esempio il piombo viene assorbito attraverso la parete alveolare ed esplica il suo effetto nel midollo osseo).

In Italia le mp respiratorie sono il 13,5% (la più comune è l'ipoacusia da rumore).

La differenza fra le polveri e gli altri inquinanti ambientali è che queste sono più grosse;

- **Polveri:** da 0,1 a 300 um
- **Fumo:** particelle solide formate per condensazione o combustione, dimensioni < 0,1 um
- **Gas:** gassosa a 25°C e 760 mmHg
- **Vapore:** fase gassosa di una sostanza solida a 25° e 1 ATM
- **Aerosol:** dispersione di particelle liquide o solide microscopiche in un mezzo gassoso
- **Nebbia:** aerosol visibile la cui fase dispersa è liquida
- **Smog:** fumo + nebbia

Le particelle penetrano nel polmone solo se sono inferiori a 10 um, e la percentuale di materiale penetrato nel polmone è massimo fra 0,1 e 0,2 um e fra 2 e 4 um (distribuzione bimodale dell'assorbimento). Sotto a 0,1 le particelle retrodiffondono come un gas.

Sopra a 10 um vengono fermate dal filtro nasale.

Molte particelle di dimensioni intermedie vengono allontanate dalla scala mobile muco-ciliare, e queste rimuovono il 95-97% delle particelle. Nell'alveolo ci sono i macrofagi alveolari che assorbono le particelle inerti.

Le polveri inerti provocano una reazione fibrogena molto modesta (ossido di ferro)

Le polveri attive invece fanno una reazione fibrogena enorme, per via della rottura del macrofago (silice).

Le particelle nell'interstizio vengono drenate dai linfatici, ma spesso non hanno effetti sistemici rilevanti.

Caratteristiche delle sostanze che determinano la quantità penetrante

- Dimensioni, forma, peso: dimensione già detto,
- Concentrazione nell'aria
- Ventilazione al minuto
- Durata dell'esposizione

Patologie interessate

- **Riniti:** Provocate dalle particelle superiori a 10 um che si depositano a livello nasale, faringeo e laringeo. I gas più idrosolubili provocano anche edema e ipersecrezione di muco a livello delle mucose e delle vie aeree superiori.
- **Bronchiti, tracheiti, bronchioliti:** da penetrazione di particelle nelle vie aeree che si accumulano aprendo la strada alla patologia asmatica.
- **Asma** e patologie croniche ostruttive
- **Patologie alveolari o interstiziali** (penetrazione, accumulo, reazione del parenchima)
- **Cancro** (asbesto, benzolo, idrocarburi aromatici, bisclorometilene, cuoio o legno). La diagnosi può

essere difficile per il tempo trascorso fra l'esposizione e il manifestarsi della malattia, e per il rapporto spesso insidioso fra l'esposizione e il cancro. E' difficile anche correlare il tipo di lavoro svolto con l'esposizione e la quantità di esposizione

- **Proteinosi alveolare**
- **Polmonite lipoidea**
- **Alveoliti allergiche estrinseche:** Malattie int. polmonari granulomatoze come reazioni a polveri organiche, soprattutto volatili, escrementi, piume. Sono appannaggio particolare degli agricoltori (ad esempio il polmone da contadino, da inalazione di spore di actinomiceti che si formano nel fieno bagnato).

4.3 ASMA ALLERGICO

È una **malattia infiammatoria cronica ostruttiva** nella quale la componente cellulare gioca un ruolo fondamentale in particolare mastociti, eosinofili e linfociti T.

In individui suscettibili questa infiammazione determina **episodi di broncoostruzione diffusa reversibile** spontaneamente o dopo terapia che si manifesta clinicamente con:

- dispnea espiratoria
- sibili
- senso di costrizione al torace
- tosse

l'infiammazione è inoltre responsabile di un incremento della responsività delle vie aeree a diversi stimoli aspecifici (**iperreattività bronchiale aspecifica**) che pur con gradi diversi caratterizza tutta la vita del paziente.

In base all'andamento nel tempo della brocoostruzione è possibile distinguere:

- **Immediata:** pochi minuti, risolve 2 o 3 ore. Ha una fase precoce che si continua **senza interruzione** con una fase tardiva.
- **Ritardata: 1-8 ore, acme 8 ore, risolve in 1-3 giorni**
- **Asma notturno** caratterizzato dal ricorrere dell'ostruzione asmatica nella notte o nelle prime ore del mattino a causa di:
 - posizione supina (il clinostatismo determina incremento del letto capillare)
 - sonno profondo
 - abbassamento della temperatura
 - riduzione della ventilazione e delle clereance muco-ciliare
 - aumento dell'attività vagale e riduzione dell'attività del NANC
 - calo notturno di adrenalina cortisolo e istamina a causa del ritmo circadiano
 - esposizione ad allergeni presenti nel letto (acari)

Questo tre forme possono anche associarsi in:

- **Asma continuo** caratterizzato dal perdurare nel tempo di un certo grado di ostruzione bronchiale
- **Asma bifasico:** bifasico, forma immediata seguita da una fase di benessere fra la fase precoce e quella tardiva. La fase tardiva poi si prolunga fino ad assumere le caratteristiche di una forma ritardata.

Epidemiologia

Conosciuta già dai tempi antichi (1550 A.C.), nel II° secolo DC si hanno le prime definizioni cliniche della sintomatologia dell'attacco asmatico. L'asma come MP viene descritta già nel 1600. Gli antichi cinesi correlavano l'asma con lo stress psicofisico.

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'asma è intorno al **3-5%**.

La morbilità è elevata mentre la mortalità è insignificante.

L'asma professionale rappresenta il 2% di tutti i casi di asma.

Nella maggior parte dei casi l'esordio della malattia avviene entro i primi 20 anni di vita.

Nei casi ad esordio più tardivo la malattia in genere risulta più severa e meno reversibile.

Prima dei 10 anni M:F=2:1 poi M:F=3:2.

Eziopatogenesi

Classicamente l'asma è divisibile in 2 tipi:

→ **asma estrinseco**

- dovuto ad una reazione di ipersensibilità di tipo I, comprende l'asma **allergico**, l'**asma professionale** e l'aspergillosi broncopulmonare allergica.
- Spesso l'anamnesi familiare e/o personale è positiva per altre malattie allergiche quali rinite, orticaria o eczema (atopia), i prick test sono positivi.
- I livelli sierici di IgE sono aumentati a causa di una predisposizione genetica (alterazione del cromosoma 11).

→ **asma intrinseco** o idiosincrasico

- dovuto a meccanismi non immuni tra cui l'esposizione a farmaci, sostanze irritanti, stress, sforzi o infezioni.
- In genere la malattia si manifesta in seguito ad una infezione delle vie aeree superiori.

Molti pazienti non rientrano chiaramente in una delle due categorie ma appartengono ad un gruppo misto con caratteristiche intermedie.

In generale se l'insorgenza della malattia è precoce la componente allergica tende a prevalere mentre se la comparsa è tardiva l'eziologia può essere di tipo non allergico o misto.

→ **Fattori causali** (posti all'origine della malattia):

- **fattori genetici:** sono fondamentali per quanto riguarda l'asma allergico in cui la **predisposizione atopica** è ereditata come carattere autosomico dominante. Anche in individui non atopici comunque esiste una non chiarita componente di **disregolazione immunitaria**.
- **Fattori allergici:** Esistono numerosi allergeni che possono determinare gli attacchi asmatici: acari della polvere, pollini (attacchi asmatici stagionali legati al periodo di fioritura della pianta)
- **Fattori farmacologici:** Farmaci che possono indurre l'attacco asmatico sono i **β -bloccanti**. I **FANS** ed in particolare l'**acido acetilsalicinico** inibendo la via ciclossigenasica del metabolismo dell'acido arachidonico potenziano la via alternativa lipossigenasica con produzione di leucotrieni. Anche i **solfiti** possono promuovere la genesi dell'asma, essi sono utilizzati nell'industria farmaceutica o alimentare come conservanti o come disinfettanti.
- **Fattori occupazionali:** Alcune sostanze presenti nell'ambiente di lavoro possono indurre sensibilizzazione. **L'asma professionale viene definita come una ostruzione reversibile delle vie aeree provocata da sostanze che il lavoratore usa o produce, o che sono incidentalmente presenti nell'ambiente di lavoro.**
- **Fattori inquinanti:** Anche gli inquinanti atmosferici come ozono, diossido di azoto e diossido di zolfo in condizioni climatiche che fanno aumentare la loro concentrazione.

→ **Fattori scatenanti** (responsabili dell'insorgenza degli attacchi asmatici acuti poichè in grado di stimolare la iperattività bronchiale aspecifica)

- **Esercizio fisico:** L'**iperventilazione** induce una perdita di calore e di umidità delle vie aeree che determina disidratazione la quale stimola i recettori vagali (**asma da sforzo**). Ciò non si verifica nel nuoto dove invece l'ambiente umido riduce la sintomatologia.
- **Infezioni delle vie aeree:** Sono gli stimoli che più frequentemente sono in grado di riaccendere le manifestazioni sintomatologiche dell'asma. Le infezioni in particolare virali infatti determinano lo sviluppo di una intensa risposta infiammatoria caratterizzata da un aumentato numero di leucociti e eosinofili. Inoltre l'infezione altera la struttura dell'epitelio bronchiale favorendo la penetrazione di agenti esterni e abbassa la soglia di sensibilità dei recettori vagali subepiteliali nei confronti delle sostanze irritanti.
- **Fattori irritativi ambientali:** Aria fredda e umida, fumo di sigaretta, smog, gas di scarico.
- **Fattori emozionali :** Agiscono determinando iperventilazione. Anche l'ansia legata alla paura dell'accesso asmatico è in grado di facilitare l'insorgenza dell'accesso stesso creando un circolo vizioso.
- **Reflusso gastroesofageo:** Agisce tramite 2 distinti meccanismi:
 1. l'irritazione della mucosa esofagea può stimolare le terminazioni vagali determinando un

- ipertono vagale** con risposta riflessa di broncocostrizione
2. il materiale refluito in esofago può essere aspirato nelle vie aeree determinando una **risposta irritativa diretta**

Patogenesi

Può avere un meccanismo **immunologico** mediato da:

- **reagine** (IgE): reazione allergica di tipo I, patogenesi classica
- **pricipitine** (IgG): reazione allergica di tipo III, che attraverso l'attivazione del complemento stimola i linfociti. Il meccanismo di attivazione delle cellule infiammatorie è sostanzialmente lo stesso

Ma molte sostanze irritanti (nell'asma **professionale**), provocano la stimolazione mastocitaria con meccanismo non immunologico diretto o indiretto (formaldeide, toluene, isocianato, gluteraldeide) provocando la degranolazione dei mastociti, stimolando i recettori tracheobronchiale, infiammando la parete bronchiale. Alcune sostanze come il toluene isocianato agisce sia con meccanismo immunologico che con meccanismo indiretto.

Polveri vegetali	Lavorazione
Caffè	Torrefazione
Cereali, farine e parassiti	Agricoltura, mulini, pastificazione
Cotone, canapa lino	Tessile e oleifici
Enzimi del B. subtilis	Detergenti biodegradabili
Fieno	Agricoltura
Gomma arabica	Tipografia
Legni	Falegnameria
Ricino	Oleifici
Tabacco	Industria del tabacco
Crisalidi del baco da seta	Mangimifici
Polveri animali	Lavorazione
Forfora	Parrucchieri
Crisalidi del baco da seta	Mangimifici
Organismi marini microscopici	Lavorazione ostriche
Seta	Industria tessile
Tossine, squame e peli delle api	Apicoltura
Lana	Pastorizia
Peli, squame epidermiche	Pulizia degli ambienti domestici
Sostanze chimiche organiche	Lavorazione
Fumi (aminoetiletanolamina)	Saldature, verniciatura, farmaceutica
Formaldeide	Ospedali, anat pat, lavorazione pelli
Toluendiisocianato, Metilendiisocianato (prima causa di asma professionale, per l'elevato potere asmogeno e perché entrano a far parte delle vernici poliuretatiche che sono molto utilizzate nella verniciatura di mobili).	Industria plastica e verniciatura
Antibiotici	Industria farmaceutica
Cemento	Edilizia
Enflurano	Sale operatorie
Enzimi proteolitici	Industria farmaceutica
Parafenilendiamina	Pelliccerie e concia pelli
Sostanze chimiche inorganiche	Lavorazione
Acido cloridrico e ammoniacaca	Industria chimica e del petrolio
Andidride solforosa	Industria chimica, agricoltura, metallica
Cobalto	
Cloro	Cartiere, industria metallica
Metalli	Industria metallurgica e chimica
Ossidi di azoto	Silos e miniere
Persolfato di ammonio	Pastificazione

Lavorazioni a rischio

Lavorazione	Rischio relativo
Verniciatura del legno	11,12
Fornai	7,30
Tessili	4,11
Parrucchieri	3,74
Verniciatori metalmeccanici	2,90
Edili	1,60
Metalmecanici	1

Per comprendere la patogenesi dell'asma estrinseco ci si può riferire al **test di broncostimolazione specifica** che consiste nella valutazione della risposta di un paziente ad un allergene cui esso sia già stato precedentemente sensibilizzato.

Nel periodo immediatamente successivo allo stimolo si ha una broncoostruzione la cui intensità aumenta progressivamente fino a raggiungere l'acme in 20-30 minuti dopo di che va gradualmente attenuandosi fino a scomparire entro 2-3 ore (reazione precoce).

In un certo numero di pazienti a distanza di 4-5 ore dallo stimolo si osserva una ripresa della broncoostruzione che raggiunge il picco entro 8-12 ore e che gradualmente si attenua entro alcune ore (fase tardiva).

Quando l'attacco asmatico è andato in contro a remissione se il soggetto viene esposto ad uno stimolo aspecifico (diverso dall'allergene verso cui è sensibilizzato) si osserva un incremento della reattività bronchiale al di sopra dei livelli normali per il paziente (iperreattività aspecifica).

→ La genesi dell'asma può dunque essere legata ad una serie di tappe:

1. sensibilizzazione

è la condizione indispensabile al manifestarsi della predisposizione all'asma.

Le cellule dendritiche della mucosa delle vie aeree operano la presentazione dell'antigene ai linfociti T che si differenziano nel fenotipo Th2 in grado di interagire con i linfociti B stimolandoli alla produzione di IgE.

2. reazione immediata

nel soggetto allergico sensibilizzato l'esposizione all'antigene scatena la produzione di IgE le quali si legano ai recettori FCεRI espressi sulla superficie di basofili e mastociti determinando la liberazione dei mediatori flogistici preformati contenuti all'interno dei loro granuli e la sintesi di nuovi mediatori a partire dall'acido arachidonico.

Mediatori preformati sono:

- **istamina** determina broncoostruzione, incremento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare, ha azione chemiotattica per gli eosinofili e eccita le terminazioni vagali
- **fattore chemiotattico per gli eosinofili (ECF)**
- **fattore chemiotattico per neutrofilo (NCF)**
- **serotonina**

mediatori neosintetizzati sono:

- **prostaglandine** D2 e F2 inducono broncoostruzione e vasodilatazione
- **leucotrieni** C4 D4 e F4 inducono prolungata broncoostruzione, aumento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare
- **PAF** induce aggregazione piastrinica e rilascio di istamina e serotonina dai loro granuli
- **trombossano A2**
- **enzimi proteolitici** che determinano danno epiteliale

oltre al meccanismo allergico anche fattori del tutto aspecifici possono provocare una tale liberazione di mediatori.

Il risultato dell'azione combinata dei diversi mediatori è rappresentato dalla broncoostruzione, dall'incremento della produzione di muco e dall'edema secondario alla vasodilatazione e all'incremento della permeabilità capillare.

Si ha inoltre l'apertura delle giunzioni intercellulari che permette la penetrazione dell'Ag al di sotto dell'epitelio dove vengono reclutate altre cellule immuni con un meccanismo di amplificazione.

3. reazione tardiva

è una risposta infiammatoria che non solo riascerba la broncoostruzione ma determina anche l'iperreattività nel momento in cui la broncoostruzione cessa.

Mentre la reazione immediata è di tipo Th2 quella tardiva è di tipo Th1.

Nella reazione immediata vengono liberati fattori citotossici e chemiotattici che richiamano ed attivano cellule infiammatorie costituite da PMN basofili e eosinofili.

Si ha la formazione di un intenso infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da eosinofili e la liberazione di una seconda ondata di mediatori che sono fondamentalmente gli stessi della reazione precoce più quelli liberati dagli eosinofili.

Gli eosinofili liberano numerosi mediatori con effetto proinfiammatorio e citolesivo quali:

- **proteina basica maggiore (MBP)**
- **proteina cationica degli eosinofili (ECP)**
- **proteina X (EPX)**

a determinare la reazione tardiva contribuisce anche la **flogosi neurogena**.

La lesione dell'endotelio infatti rende più facilmente accessibili agli stimoli le terminazioni nervose non mielinizzate (fibre C) del sistema NANC la cui stimolazione da origine sia ad un riflesso mediato per via vagale sia ad un riflesso assonico per cui in seguito a stimolazione antidromica si realizza il rilascio di mediatori ad azione broncoostrittrice e flogogena (VIP e sostanza P).

questi recettori possono anche essere stimolati da mediatori endogeni rilasciati dalle cellule infiammatorie le quali a loro volta possono essere reclutate ed attivate dai mediatori liberati dalle terminazioni nervose dando luogo ad un circolo vizioso.

Alla base dell'asma intrinseco sta l'**iperreattività bronchiale aspecifica** che è caratterizzata da una risposta di spasmo a diversi stimoli della muscolatura liscia bronchiale.

Alla base dell'iperreattività aspecifica sta l'esistenza di alterazioni di uno o più meccanismi di regolazione del tono della muscolatura liscia bronchiale.

Diversi stimoli (soprattutto infezioni virali) sono in grado di determinare **flogosi** con alterazione dell'endotelio con **riduzione della soglia dei recettori vagali** la cui attivazione determina broncoostruzione.

Inoltre vi può essere **iperreattività colinergica** (congenita o acquisita) o **iporeattività β adrenergica** (congenita o acquisita).

Clinica

L'asma dal punto di vista fisiopatologico è caratterizzata dalla riduzione del lume delle vie aeree causato non solo dallo spasmo della muscolatura bronchiale ma anche dall'ipersecrezione mucosa e dall'edema della parete bronchiale.

La **bronicostenosi** determina un incremento delle resistenze al flusso nella vie aeree che si manifesta soprattutto in corso di espirazione e determina un incremento del lavoro respiratorio.

La sintomatologia dell'asma è caratterizzata dalla triade:

- **dispnea** prevalentemente **espiratoria** con tachipnea, espirazione prolungata e costrizione toracica
- **tosse** inizialmente stizzosa e non produttiva poi produttiva
- **sibili** udibili soprattutto in espirazione

in condizioni di estrema gravità il respiro sibilante può ridursi nettamente o scomparire, la tosse non ha più alcun effetto e il paziente rantola, questi segni sono indice di una massiva ostruzione e di soffocamento imminente.

In questi casi è necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica.

all'esame obiettivo l'iperinflazione determina **iperfonesi** e **abbassamento delle basi polmonari**.

L'auscultazione permette di rilevare i tipici rumori aggiunti da stenosi bronchiale: **fischii e sibili**.

L'intensità di questo reperto è espressione del grado di severità della broncoostruzione, tuttavia quando l'ostruzione è veramente serrata la ventilazione è abolita e con essa cessano i rumori respiratori.

In questi casi il silenzio auscultatorio costituisce un segno prognostico negativo.

Vi possono essere segni di impegno dei muscoli accessori della respirazione reclutati per superare il notevole carico resistivo.

Importanti sono anche i segni cardiovascolari quali la **tachicardia riflessa** (per riflesso chemiocettivo) e il **polso paradossale** dovuto all'abbassamento notevole della pressione intrapleurica necessario per superare le notevoli resistenze al flusso.

Nel corso degli accessi gravi possono anche comparire ipossiemia e cianosi.

Diagnosi di asma professionale

La diagnosi di asma non professionale comprende anamnesi, prove spirometriche, test di broncodilatazione e test di stimolazione bronchiale aspecifica.

Nell'asma professionale l'anamnesi è lavorativa, e si aggiunge anche il test di broncostimolazione specifico.

→ **Anamnesi**

- Sintomi caratteristici dell'asma bronchiale
- Tipo di lavoro e sostanze usate
- Fenomeni di arresto ripresa (fine settimana e vacanze)
- Criteri epidemiologici riferiti al gruppo di lavoro omogeneo.

→ **Spirometria**

Tramite la **spirometria** è possibile misurare diversi indici:

- capacità vitale (CV) che risulta ridotta
- volume residuo (VR) che risulta aumentato
- VEMS o FEV1 che risulta ridotto ma in quantità minore della CV da cui deriva una riduzione dell'indice di Tiffeneau

La valutazione spirometrica permette inoltre anche di costruire la **curva flusso-volume** (utilizzando lo pneumotacografo) che è caratterizzata da una riduzione del picco di flusso (PEF) e da una **concavità verso l'alto** della fase discendente della curva che corrisponde all'espiazione.

La riduzione di flusso si ha soprattutto nella seconda fase della curva in cui la pressione transpolmonare non è influenzata dal lavoro respiratorio, qui a causa dell'incremento delle resistenze al flusso vi è una maggiore caduta della pressione endoalveolare che determina una riduzione della pressione transpolmonare fino alla sua negativizzazione che determina il collasso delle vie aeree.

Nella patologia ostruttiva in generale infatti il punto di uguale pressione (cioè quello in cui la pressione endoalveolare eguaglia quella pleurica e quindi la pressione transpolmonare diventa 0) si sposta a monte ed il segmento limitante il flusso aereo viene raggiunto più precocemente.

La **curva pressione-volume** inoltre permette di valutare la **compliance** polmonare che risulta **aumentata** a causa dell'iperinflazione che riduce il ritorno elastico del polmone.

E' importante anche il **monitoraggio del PEF durante le 24 ore**, fra giornate lavorative e non lavorative

→ **Test di broncodilatazione**

La diagnosi differenziale con le diverse patologie broncostruttive (bronchite cronica e enfisema) viene fatta tramite il **test di reversibilità alla broncostruzione**.

Nell'asma infatti tipicamente l'ostruzione è di tipo reversibile, cioè regredisce dopo somministrazione di un broncodilatatore (tranne che nelle forme croniche).

Il test farmacodinamico di broncodilatazione consiste nella valutazione della variazione degli indici spirometrici e della curva volume-flusso dopo somministrazione di un broncodilatatore (β -agonista a breve durata di azione in genere il salbutamolo) rispetto ai valori di base.

$$\text{Variazione} = \frac{\text{valore post-BD} - \text{valore pre-BD}}{\text{valore pre-BD}} \times 100$$

La soglia di variazione per definire la reversibilità è del 15% oppure si considera una differenza in senso assoluto tra post-BD e pre-BD di 200 ml.

Il limite di questo test è che esso valuta la reversibilità esclusivamente in funzione della risoluzione dello spasmo bronchiale anche se in realtà la broncostruzione non dipende esclusivamente dal broncospasmo.

→ **Test di broncostimolazione specifico**

L'iperreattività bronchiale viene valutata tramite il **test di broncostimolazione o broncoreattività aspecifico**.

La risposta di broncostruzione nei confronti di stimoli fisici aspecifici quali aria fredda, soluzioni non isotoniche, iperventilazione, esercizio fisico è del tipo tutto o nulla, cioè solo i soggetti ipereattivi la mostrano, mentre i soggetti normali non rispondono in alcun modo.

Al contrario la risposta nei confronti di mediatori chimici spasmogeni è dose dipendente in quanto individui normali la mostrano a dosi molto più basse rispetto ad individui ipereattivi.

Utilizzando quindi un mediatore spasmogeno quale la metacolina (parasimpaticominimetrico) o l'istamina somministrati per via aerosolica a dosi crescenti si possono valutare le variazioni della VEMS rispetto al valore di base.

Per distinguere un soggetto normoreattivo da uno ipereattivo si valuta la concentrazione di mediatore in grado di determinare una riduzione della VEMS del 20%.

Se dopo aver raggiunto la dose soglia si continua ad aumentare la concentrazione di mediatore si osserva che:

- Nel soggetto normale si ha una dose-soglia più elevata ed una pendenza della curva dose-risposta minore la quale a livelli di ostruzione medio-lievi raggiunge un plateau oltre cui per quanto cresca la dose la VEMS non si riduce ulteriormente
- Nel soggetto ipereattivo la soglia è più bassa, la pendenza della curva è maggiore e questa e il plateau viene raggiunto a livelli di ostruzione marcati o non può essere raggiunto nel corso del test perchè troppo pericoloso

Questo test oltre a permettere di distinguere il soggetto normoreattivo da quello ipereattivo (asmatico in fase di normalità) permette di quantificare la gravità della malattia asmatica in base alla pendenza della curva, che è crescente dall'asma lieve verso l'asma grave, e al livello del plateau.

Questo test può anche essere **specifico**, ossia esponendo il lavoratore alle sostanze che abitualmente usa o si trovano nel suo ambiente. Bisogna:

- Chiedere il consenso al paziente e spiegare bene cosa deve fare
- Il paziente deve essere asintomatico al momento del test e con FEV1 non inferiore al 75% del teorico
- L'esposizione deve essere breve e la concentrazione della sostanza bassa
- Stretta osservazione per almeno 24 ore

Dopo l'esposizione alla sostanza (o alla miscela di sostanze) deve essere fatta la spirometria:

- Ogni 10-15' per la prima ora
- Ogni ora per le prime 12 ore
- Alla 24° ora

Le risposte che si possono ottenere sono di diversi tipi:

- **Immediata:** picco negativo del FEV1 entro la prima ora, seguita da una fase di benessere ed eventuale secondo picco (molto meno intenso) dopo alcune ore. Esempio: **polvere di palissandro per 30'**.
- **Tardiva:** picco negativo dopo 10-12 ore, seguito da una progressiva ripresa con normalizzazione entro 12 ore. Esempio: **farina per 30'**
- **Bifasica:** picco negativo entro la prima ora, seguito da completo benessere e secondo picco negativo dopo 9-10 ore, con progressiva e definitiva ripresa entro le 24 ore. Esempio: **vernice poliuretana a due componenti (ognuno responsabile di un picco negativo)**.
- **Immediata persistente:** un picco negativo a cui non segue la completa normalizzazione, e poi un secondo picco dopo diverse ore, al quale fa seguito la normalizzazione definitiva
- **Forma ricorrente notturna:** picco negativo ritardato, seguito successivamente da picchi negativi notturni per diverse notti. Esempio: **vernice poliuretana + catalizzatore**.

Le forme precoci e tardive sono sostenute dalle rispettive fasi precoce e tardiva dell'asma.

Il test può essere fatto anche nell'ambiente di lavoro se non è possibile fare altrimenti.

Il medico deve in ogni caso tener conto del fatto che alcuni pazienti per l'attività lavorativa svolta peggiorano le patologie preesistenti al loro lavoro.

Terapia

fondamentale è la prevenzione volta ad evitare l'esposizione a fattori scatenanti.

Il trattamento farmacologico si basa su:

- **broncodilatatori (β -agonisti, anticolinergici e teofillinici) al bisogno**
- **antiinfiammatori (corticosteroidi e antileucotrieni) per trattamento cronico**

4.4 BRONCOPATIE CRONICHE OSTRUTTIVE

È uno stato di malattia caratterizzato dalla presenza di un **ostruzione al flusso delle vie aeree** di tipo progressivo che può essere parzialmente reversibile e accompagnato da uno stato di **iperreattività bronchiale**.

È una condizione clinica eterogenea e complessa che si associa alla presenza di bronchite cronica e/o enfisema.

Il denominatore comune della broncopatia cronica ostruttiva è infatti **la limitazione al flusso delle vie aeree, che è direttamente proporzionale alla forza di ritorno elastico polmonare e inversamente proporzionale alla resistenza delle vie aeree**.

Una riduzione di flusso pertanto può essere provocata :

- da una riduzione del ritorno elastico (come avviene in corso di enfisema per distruzione della trama elastica del polmone)
- da aumento delle resistenze a causa della riduzione del calibro delle vie aeree per rimodellamento infiammatorio (come avviene in corso di bronchite cronica e secondariamente in corso di enfisema).
-

Quando sono colpite le vie aeree di grosso calibro non si ha un elevato incremento delle resistenze mentre quando sono colpite le vie aeree di piccolo calibro (bronchi di 2-3 mm) che hanno una maggiore area di sezione trasversa si ha una notevole incremento delle resistenze.

- **Bronchite cronica:** eccessiva produzione di muco su base infiammatoria cronica con tosse produttiva per almeno due anni consecutivi, per almeno tre mesi all'anno.
 - **Semplice:** senza altri segni funzionali
 - **Ostruttiva:** con alterazioni in senso ostruttivo degli indici spirometrici dinamici
 - **Asmatica:** con comparsa di crisi ascessionali di dispnea e respiro sibilante dopo esposizione ad agenti broncoirritanti e in occasione delle vie respiratorie.
- **Enfisema:** distensione abnorme degli spazi aerei distalmente al bronchiolo terminale che si associa ad una alterazione distruttiva delle pareti alveolari senza fibrosi.

Mentre la bronchite cronica quindi è primariamente una malattia delle vie aeree di conduzione, l'enfisema è una malattia del parenchima polmonare che soltanto secondariamente determina una alterazione delle vie di conduzione.

La distruzione dei setti fibrosi alveolari infatti determina una riduzione della tensione radiale che mantiene pervi i bronchioli terminali.

Mentre la distruzione della componente elastica polmonare è un fattore irreversibile le cause che determinano la broncostenosi in corso di bronchite cronica sono fattori parzialmente reversibili:

- **contrazione e ipertrofia della muscolatura bronchiale**
- **distruzione e obliterazione dei bronchioli terminali**
- **ipersecrezione di muco**
- **neoformazione e ipertrofia delle ghiandole calciformi mucipare e mucose**

PATOGENESI

La bronchite cronica e l'enfisema condividono gli stessi meccanismi patogenetici.

L'eziopatogenesi si basa sul rapporto tra fattori aggressivi esogeni e meccanismi di difesa dell'organismo.

Esiste infatti una predisposizione individuale alla malattia ma l'intervento di fattori esogeni è fondamentale per il suo sviluppo.

La predisposizione genetica influenza la risposta individuale a questi fattori.

→ **Fattori di rischio ambientali** per la BPCO sono:

- **fumo di tabacco**
- **inquinamento atmosferico e "indoor"**
- **esposizione lavorativa a sostanze irritanti**
- **alcol**
- **infezioni virali in età infantile**
- **dieta povera di antiossidanti** (vitamine A,C,E che antagonizzano l'antiproteasi)
- **fumo passivo in età infantile**

- **sostanze ossidanti** (idrocarburi e nitrosamine)

→ **fattori di rischio costituzionali** sono:

- **deficit di α 1-antitripsina**
- **alterazioni di α 1-antitripsina**
- **deficit ponderale alla nascita**
- **infezioni virali precoci** (adenovirus)
- **atopia** (IgE elevate)
- **iperreattività bronchiale**
- **disfunzione delle cellule neuroendocrine bronchiali**

Il **fumo di tabacco** determina alterazioni delle vie aeree in diversi modi:

- **ipersecrezione mucosa**: l'irritazione cronica determina ipertrofia e iperplasia delle caliciformi mucipare e delle ghiandole mucose della sottomucosa con conseguente incremento della secrezione mucosa
- **induzione della flogosi**: il fumo richiama i macrofagi alveolari e accentua la tendenza al rilascio di enzimi proteolitici, radicali ossidanti e fattore chemiotattico per neutrofili (NCF) che insieme alla nicotina richiama i PMN i quali vengono danneggiati dal fumo stesso e rilasciano ulteriori quantità di proteasi e radicali dell'ossigeno; questi fenomeni si accentuano in occasione delle infezioni la cui insorgenza è facilitata dalla riduzione dei meccanismi di difesa, in cui aumenta ulteriormente l'afflusso di neutrofili che conferiscono l'aspetto purulento all'espettorato (bronchite cronica mucopurulenta) e il rilascio di mediatori lesivi
 - normalmente nel polmone le cellule infiammatorie rappresentano il 6-7% di cui la maggior parte sono macrofagi alveolari e una piccola parte linfociti e PMN-
- **inattivazione delle antiproteasi**: i componenti ossidanti del fumo agiscono sulle antiproteasi riducendone l'attività
- **alterazione dell'efficienza della clearance muco-ciliare** che facilita le infezioni in particolare da *Streptococcus Pneumoniae* e *Haemophilus Influenzae*
 - lesione dell'endotelio
 - paralisi del battito ciliare
 - perdita delle ciglia
 - incremento della densità delle secrezioni
 - ridotta efficienza della tosse

→ **Ruolo degli inquinanti ambientali e professionali**

numerosi fumi, gas e vapori connessi con l'inquinamento urbano e industriale esercitano il ruolo di **concause** in grado di cooperare con altri fattori al danno polmonare.

Il ruolo degli inquinanti può essere prevalente solo in caso di esposizione ad elevate concentrazioni come quelle che possono realizzarsi nell'ambito di attività lavorative non protette.

- Gas: nox, anidride solforosa, azoto, cloro.
- Vapori: acidi e alcali forti, solventi.
- Fumi di saldatura
- Lavorazioni che sono associate da un punto di vista epidemiologico ad una elevata frequenza di bronchite cronica, dopo averle corrette per i fattori di rischio individuali

→ **Ruolo dell' α 1-antitripsina**

L' α 1-antitripsina è una α 1-globulina prodotta dal fegato ad azione antiproteasica.

Essa diffonde dal sangue a livello dell'alveolo dove esercita la sua azione protettiva nei confronti degli enzimi ad azione proteasica rilasciati in particolare dai neutrofili.

La produzione di questa proteina è posta sotto il controllo di 1 gene presente nel cromosoma 14 (locus dell'inibitore della proteasi PI) che è trasmesso come carattere mendeliano.

Di questo gene sono presenti più di 20 alleli codominanti che determinano un notevole polimorfismo genetico.

I diversi alleli vengono denominati con le lettere dell'alfabeto.

Il 90% della popolazione è omozigote per il carattere M (fenotipo **PI MM**) che determina normali livelli sierici di enzima (1.5-2 mg/ml) e capacità di incremento di sintesi in risposta a opportuni stimoli.

La presenza di almeno un allele Z si associa ad una lieve riduzione di sintesi dell'enzima mentre l'omozigosi **PI ZZ** è caratterizzata da notevole riduzione dei livelli sierici <0.5 mg/ml.

I fenotipi **PI MS**, **PI SS** e **PI MZ** sono caratterizzati da un grado intermedio di presenza di enzima (0.5-1.5 mg/ml).

Recentemente è stato identificato un allele definito null la cui presenza in forma omozigote da origine all'assenza completa di α 1-antitripsina.

La soglia protettiva di enzima corrisponde a 11 mMoli.

Clinica

In base al prevalere dei disordini di tipo flogistico-ipersecretivo o di quelli ostruttivi su base strutturale sono possibili una vasta gamma di quadri clinici, ai due estremi si pongono 2 tipici quadri clinici:

Tipo A con prevalente enfisema

prevalente sintomatologia dispnoica su quella ipersecretiva.

il paziente è in genere magro e longilineo e presenta caratteristicamente **dispnea** soprattutto **da sforzo** mentre la tosse e l'ipersecrezione sono modeste.

La dispnea tipicamente **espiratoria** insorge progressivamente, inizialmente si manifesta dopo sforzo poi diventa permanente e molto limitante nelle fasi avanzate.

L'espiazione è molto prolungata poichè dipende dal ritorno elastico che è ridotto.

La caratteristica fondamentale è l'**iperventilazione** che permette al paziente di mantenere una adeguata ossigenazione ma determina la dispnea.

Il tipo A viene infatti detto anche **pink puffer** = roseo soffiante.

Questi pazienti non vanno in contro alle crisi di insufficienza respiratoria da ipoventilazione in occasione delle riacutizzazioni.

L'alterazione è fondamentalmente costituita dall'**enfisema panacinoso** che determina una distruzione dei setti in corrispondenza delle parti periferiche dell'acino e anche i capillari che in essi decorrono.

Di conseguenza è mantenuto un **normale rapporto V/Q** anche se entrambi sono diminuiti e si ha una **normossia e assenza di cianosi a riposo**.

Tuttavia l'estensione del letto capillare è comunque inferiore al normale e la durata dell'esposizione dei globuli rossi agli scambi gassosi a livello dei capillari alveolari è ridotta.

Ciò non ha conseguenze a riposo perchè il tempo di transito dei globuli rossi è comunque sufficiente a saturare l'emoglobina, in condizioni di attività invece il tempo di transito si riduce e determina un'insufficiente ossigenazione.

Ciò sta alla base dell'**ipossiemia da sforzo**.

La dispnea da sforzo dipende invece dal fatto che la riduzione del ritorno elastico del polmone determina il collasso delle vie aeree soprattutto nella respirazione forzata in cui si ha una notevole negativizzazione della pressione intrapleurica.

All'ispezione si ha un'iperdistensione del torace con tendenza ad assumere la tipica forma a **botte** e ridotta espansibilità (**torace iperespanso e ipoespansibile**).

È evidente difficoltà respiratoria soprattutto in corso di espiazione con uso dei muscoli accessori che determinano nel corso dell'ispirazione uno spostamento dello sterno in senso antero-superiore.

È presente **tachipnea** con **espirazione prolungata a labbra socchiuse** poichè si crea una depressione che allontana il punto di equilibrio con riduzione dello spazio morto funzionale.

Ad ogni inspirazione gli spazi intercostali si retraggono e alla palpazione è possibile evidenziare un rientramento della parete toracica.

Il rientramento della pelle tra gli spazi intercostali è dovuto al fatto che la pressione atmosferica è maggiore della pressione toracica (?), cioè alla negativizzazione della pressione intrapleurica.

In posizione seduta spesso il paziente si china in avanti e incrocia le braccia.

Il **FVT** è **ridotto**.

Con la percussione si apprezza **iperfonesi** e all'auscultazione il **murmure vescicolare** appare **ridotto**.

È presente un impulso ventricolare destro sollevante e spostato verso il basso ed un galoppo presistolico che si accentua in inspirazione.

All'**Rx torace** gli emidiaframmi sono abbassati e appiattiti e si ha un **ipertrasparenza** dei campi polmonari e un'attenuazione della trama vasale in direzione periferica, così che questa non diventa più riconoscibile a

breve distanza dall'immagine ilare.

La TAC permette di stabilire la localizzazione e l'estensione dell'enfisema.

Gli esami spirometrici evidenziano un **aumento della capacità polmonare totale e del volume residuo** dovuti all'incremento della compliance.

La spirometria evidenzia un quadro di tipo ostruttivo con:

- riduzione della CV
- riduzione del VEMS a causa della riduzione del ritorno elastico del polmone

È diminuita anche la capacità polmonare di diffusione del CO.

La tendenza alle infezioni è inferiore rispetto ai pazienti con prevalente bronchite cronica.

In genere il cuore polmonare cronico insorge tardivamente e lo scompenso in genere è dovuto ad una insufficienza dei muscoli respiratori causata dalla **fatica muscolare**.

La principale causa di morte sono l'insufficienza cardiaca destra e l'insufficienza respiratoria ipercapnica.

Una complicazione cui vanno in contro questi pazienti è la formazione di un enfisema bolloso che può andare in contro a rottura con conseguente pneumotorace spontaneo che determina insufficienza respiratoria acuta.

A differenza del tipo B comunque il tipo A difficilmente va in carbonaricosi perchè iperventila.

Tipo B con prevalente bronchite cronica

prevalenza della sintomatologia ipersecretiva su quella dispnoica.

il paziente è generalmente brachitipo e in sovrappeso e accanito fumatore che da molti anni presenta una **tosse produttiva**.

L'insorgenza della tosse è di tipo subdolo e progressivo, inizialmente è presente al risveglio al mattino e raramente supera i 60 ml/die.

L'espettorazione mattutina ha lo scopo di espellere le secrezioni che hanno ristagnato nelle ore notturne a causa della riduzione della clearance mucociliare e della riduzione del tono ortosimpatico broncodilatatore.

All'inizio la tosse si manifesta solo nei periodi invernali e poi diventa persistente con periodi di espettorazione mucopurulenta o talvolta emorragica che si fanno sempre più frequenti, gravi e di durata maggiore.

È spesso presente **cianosi** anche nelle fasi di stato stabile e i pazienti vanno spesso in contro a episodi di **ipoventilazione** con esacerbazione dell'**ipossiemia** e comparsa di **ipercapnia** in occasione delle riacutizzazioni da infezioni.

Le alterazioni sono dovute alla bronchite cronica che si associa ad **enfisema centroacinoso** che interessa la porzione centrale del lobulo e compromette di meno quella periferica, dove sono più rappresentate le strutture vascolari.

Pertanto il danno maggiore si esercita nei confronti della componente ventilatoria il che determina una **riduzione del rapporto V/Q** con effetto shunt che determina ipossiemia e cianosi con ipercapnia.

Alla cianosi oltre che la desaturazione dell'emoglobina contribuisce anche la **poliglobulia** secondaria a ipossia renale con incremento di eritropoietina.

L'ipossiemia determina **vasocostrizione ipossica** delle arterie polmonari con conseguente incremento delle resistenze e **cuore polmonare cronico** che può condurre allo **scompenso ventricolare destro** con edemi declivi, epatosplenomegalia e ascite.

I pazienti di tipo B per questi motivi vengono anche detti **blue and bloated** = blu e gonfi.

Gli episodi di **apnea ostruttiva durante il sonno** accentuano l'ipossiemia e con essa l'eritrocitosi e l'ipertensione polmonare.

La frequenza respiratoria è normale ed i muscoli respiratori accessori non sono utilizzati.

All'auscultazione si percepiscono **ronchi** e **sibili** che a differenza dell'asma attivo si modificano per sede ed intensità con la tosse e l'espettorazione.

In fase di fluidificazione del catarro possono essere presenti rantoli che tipicamente scompaiono con il colpo di tosse che rimuove la secrezione.

Perché si abbiano dei rumori respiratori deve essere presente flusso aereo, quando il muco occlude totalmente il bronco non si ha alcun rumore.

L'ipertrofia ventricolare destra che segue l'ipertensione polmonare determina un itto sollevante e spostato in basso, è presente inoltre un galoppo protodiastolico accentuato in corso di inspirazione.

La indagini spirometriche evidenziano:

- una capacità vitale e VEMS ridotti a causa dell'incremento delle resistenze delle vie aeree
- un volume residuo solo moderatamente aumentato

Il ritorno elastico del polmone è ridotto e la capacità di diffusione del CO è normale o di poco ridotta. Gli episodi di insufficienza respiratoria sono frequenti e associati alla presenza di **infezioni** che aumentano la quantità, la viscosità ed il carattere purulento delle secrezioni determinando un incremento della broncoostruzione.

A differenza del tipo A il tipo B va facilmente in contro a **carbonarncosi** perchè ipoventila, quando infatti al pCO₂ è troppo elevata anziché stimolare la ventilazione la deprime (il paziente respira per stimolo ipossico e non ipocapnico).

Diagnosi

- **Anamnesi lavorativa:** fenomeni arresto ripresa, e tutte le altre cose
- **Esame clinico**
- **Indagini strumentali e di laboratorio**
- **Dati dell'ambiente di lavoro ed esami specifici**

Indagini di primo livello:

- spirometria che da valori statici + curva flusso-volume
- Rx torace
- Ossimetria
- Risposta a broncodilatatori (test di reversibilità della broncoostruzione)

Indagini di secondo livello:

- Spirometria complessa che da VR e CPT
- Emogasi analisi arteriosa
- DL co/ DL Kco
- ECG
- Dosaggio dell'Hb
- Wash out dell'azoto

Indagini specifiche:

- Studio dell'escreato
- Dosaggio di AAT
- TAC ad alta definizione per la localizzazione dell'enfisema
- Test da sforzo (ergometria)
- Pressione espiratoria massima

Terapia

Fondamentale è la **prevenzione**:

- Astensione dal fumo di tabacco
- Vaccinazione antinfluenzale
- Terapia antibiotica tempestiva in caso di infezione prima dei sintomi di riacutizzazione

La **terapia** agisce su diversi versanti:

→ facilitazione dell'emissione dell'espettorato:

- Idratazione del paziente
- Drenaggio posturale
- Farmaci fluidificanti
- No sedativi per la tosse

→ riduzione dello spasmo bronchiale:

- Broncodilatatori (simpaticomimetici e anticolinergici)

In caso di enfisema per ridurre la distruzione parenchimale ad opera di enzimi litici rilasciati da cellule infiammatorie vengono utilizzati corticosteroidi.

4.5 ALVEOLITI ALLERGICHE ESTRINSECHE

Costituiscono un gruppo di malattie del polmone di tipo granulomatoso, dovute all'inalazioni di polveri organiche, che provocano una reazione della componente immunitaria umorale e cellulare.

La risposta del polmone a polveri organiche specifiche è una patologie prevalentemente lavorativa che colpisce in prima linea il settore **agricolo**.

Epidemiologicamente è difficile tracciare un quadro della situazione perché molti episodi passano inosservati, i dati esatti sono difficili da raccogliere e le forme croniche (frequenti) hanno difficilmente una diagnosi certa.

Eziopatogenesi

La forma più comune è il così detto **polmone del contadino (farmer lung)** dovuta all'inalazione delle spore dell'*actinomyces vulgaris* e della micropolyspora faeni, sufficientemente piccole da passare il filtro polmonare e raggiungere gli alveoli. Accanti a questa vi sono forme che ne ripercorrono la patogenesi e la clinica e che elenchiamo in fondo al paragrafo perché sono correlate ad altre attività lavorative.

La sensibilizzazione immunologica si acquisisce in almeno 6 settimane di permanenza a contatto con l'antigene. Talvolta è presenta un andamento stagionale con incremento della frequenza di malattia in primavera (fine estate per la forma da allevatore di piccione).

Queste particelle sono contenute nel fieno umido per il polmone del contadino, altrove per altre patologie (vedi dopo).

In ogni caso gli antigeni penetrano nel polmone dove provocano una produzione di anticorpi e deposizione di immunocomplessi nella parete alveolare e dei bronchioli. Il meccanismo è dunque una ipersensibilità di III tipo, che provoca la chemiotassi di macrofagi e neutrofili e l'attivazione della risposta immune.

Altri fattori eziologici e lavorazioni coinvolte

Agente	Lavorazione
<i>Actinomyces vulgaris</i>	Fieno, paglia, fattorie, contadini.
<i>Micropolyspora faeni</i>	Impianti di ventilazione degli uffici
Curculinode del grano (<i>sitophilus granarius</i>)	Mugnai e agricoltori che usano il grano immagazzinato come mangime
Siero ed escrementi di piccioni, pappagallini, tortore, anatre	Malattia degli allevatori di piccioni e di quegli animali
<i>Agaricus hortensis</i> (prataiolo d'allevamento), di nuovo actinomiceti che si annidano nel terreno di coltura	Addetti alla coltivazione dei funghi di allevamento
Bagassa (residuo secco fibroso della canna da zucchero sfruttata), colonizzata dagli actinomiceti	Bagassosi , patologia del lavoratore della canna da zucchero, e dell'industria di isolanti e insonorizzanti che vengono fatti con la bagassa
Malto (spore degli aspergilli prodotti durante la fermentazione dell'orzo)	Addetti alla produzione della birra e del malto
Corteccia d'acero (colonizzata dal <i>Cryptostroma</i> dell'acero durante lo stoccaggio)	Cartiere
Sughero (colonizzato dal <i>penicillium frequentans</i> che cresce nel sughero umido)	Addetti alla lavorazione
Polvere di cotone, canapa e lino. Varie teorie sulla patogenesi, probabilmente per effetto di liberazione di istamina, che si esplica prevalentemente il lunedì per il ristoro dei depositi cellulari durante il fine settimana	Bissinosi , detta anche dispnea del lunedì perché caratteristicamente si sviluppa al ritorno al lavoro dopo il fine settimana. Il cotone ha il maggior potere patogeno, poi il lino emeno la canapa: effetto sinergico con il fumo di sigaretta.

Inizialmente abbiamo una fase precoce in cui si ha:

- Congestione capillare
- Infiltrato cellulare all'interno degli alveoli e in vicinanza delle piccole vie aeree, e all'interno delle pareti dei vasi di piccolo e medio calibro (PMN, eosinofili, linfociti).

Poi una fase tardiva dove nel BAL prevalgono i linfociti. Essi contattano gli antigeni presentati dai

macrofagi, e producono una serie di citochine che, attivando i macrofagi, danno il via alla reazione granulomatosa che provoca le lesioni e i sintomi:

- **MIF:** immobilizza i macrofagi nella sede di lesione
- **LIF:** immobilizza i neutrofilo
- **IL2:** attiva la proliferazione dei linfociti T
- **MAF:** fagocitosi e rilascio di enzimi
- **Altre:** proliferazione dei fibroblasti

Distinguibile in una forma acuta e cronica

Forma acuta

Si manifesta entro 4-6 ore dall'inalazione delle spore, ed è caratterizzata da:

- Sintomi respiratori (dispnea e costrizione toracica, tosse poco presente semmai secca) **asmatiforme**
- Sintomi sistemici: febbre brividi, malessere, mialgia. **Similinfluenzale**.

Alla PFR la forma acuta è caratterizzata da un deficit ventilatorio di tipo **restrittivo**:

- Riduzione del VEMS
- Riduzione della CVT
- Ipossiemia
- Riduzione della compliance polmonare e del VR
- Riduzione della diffusione del CO.

Le alterazioni regrediscono dopo la fase acuta, ma progressivamente la normalizzazione è sempre minore, a testimoniare un passaggio verso la fase cronica.

All'**RX** si osserva a volte una disseminazione miliariforme di addensati granulomatosi, come opacità nei campi medi e inferiori variabili da 1 a 3 mm. Queste di solito scompaiono dopo gli episodi acuti entro sei mesi, ma se rimangono oltre un anno possono indicare progressione alla forma cronica.

Sierologicamente si osservano Ab precipitanti verso gli antigeni dell'actinomicete.

Dopo un attacco in genere i sintomi regrediscono completamente e si ha la completa guarigione. Ma gli attacchi ripetuti aumentano la probabilità del passaggio alla forma cronica.

Forma cronica

Permangono i granulomi nell'apparato polmonare.

Insorge in maniera insidiosa, può essere preceduta da uno o più episodi acuti. Il sintomo più rilevante è la **dispnea da sforzo**, che insorge in maniera progressiva assieme a **tosse ed espettorato mucoso**, **astenia** e **perdita di peso**. L'esame clinico evidenzia crepitii alle basi polmonari e ci può essere sclerodattilia.

Il quadro tende alla progressione fino ad arrivare al **cuore polmonare cronico**.

Alle prove strumentali si possono incontrare vari quadri di tipo restrittivo analoghi a quelli della forma acuta, ma anche quadri ostruttivi se il danno diventa prevalentemente delle vie aeree

All'**RX** si osservano fini opacità lineari e reticolari, un quadro compatibile con una **fibrosi polmonare**.

Sierologicamente si osservano raramente precipitine (IgG) anche nell'80% dei casi.

Forma subacuta

Sintomatologia ad insorgenza graduale, in giorni o settimane, di:

- Dispnea progressiva
- Tosse secca
- Anemia
- Calo ponderale
- Sintomi sistemici attenuati

Diagnosi

Anamnesi, esame clinico, PFR, rx torace, indagine sierologiche. L'anamnesi è l'elemento principale, in quanto il fieno ammuffito e riscaldato (oltre 35% acqua e 50°C), dove si formano le spore dell'actinomicetes, ha un odore caratteristico.

L'indagine sierologica è solo di conferma.

La dispnea ma senza sibili, con tosse e senso di costrizione toracica può essere differenziata dall'asma, che ha sibili udibili e caratteristici.

Al BAL si ritrovano macrofagi (90%) linfociti (78%) e eosinofili. Il rapporto Th/Ts >4.

La diagnosi differenziale della forma acuta è con:

- Broncopolmonite
- Influenza
- Asma bronchiale ritardata

Nella forma cronica la diagnosi può essere difficile, in quanto le precipitine scompaiono entro 3 anni dall'ultimo attacco acuto, e il quadro di fibrosi restrittiva è quanto di più aspecifico si possa trovare. La diagnosi differenziale della forma cronica è con:

- Fibrosi polmonare idiopatica
- Collagenopatie

Terapia

- **Forma acuta:** allontanamento dal lavoro, steroidi (o niente se sintomi leggeri) → risoluzione 4-14 giorni
- **Forma subacuta:** prednisone 1mg/Kg/die per 7 giorni, poi a scalare fino a sospensione in 2-6 settimane
- **Forma cronica:** prednisone 1mg/Kg/die per 2-4 settimane, a scalare fino alla dose minima in grado di stabilizzare il quadro. Risultati deludenti.

4.5 PNEUMOCONIOSI

Gruppo di malattie dovuto all'inalazione polmonare di polveri che provocano diverse reazioni a carico del parenchima polmonare.

Queste polveri, in base al tipo di reazione provocato, sono distinguibili in:

- **Polveri fibrogene:** danno origine alla pneumoconiosi collagene, caratterizzata dalla alterazione dell'architettura stromale e reazione di tipo collagene. *Asbesto, silice*
- **Polveri non fibrogene o inerti:** danno luogo alla pneumoconiosi non collagene, con integrità dell'architettura stromale, reazione fibrosa minima di tipo reticolare e quadro reversibile. *Ferro.*
- **Polveri granulomatoze:** inducono una reazione granulomatosa, tipicamente *berillio.*

Le dimensioni delle particelle, come detto, è estremamente importante: quelle fra 2 e 5 um e al di sotto di 0,1 um sono le più assorbite a livello alveolare. Fra quelle depositate nell'alveolo, che non vengono quindi eliminate dalla trachea, la maggior parte sono fagocitate dai macrofagi, e se sono inerti, rimosse in massima parte senza problemi.

Le particelle attive (fibrogene), come la silice e l'asbesto, sono invece citotossiche per i macrofagi stessi, e vengono quindi liberate nell'intestizio e rimosse dal linfatico (questo spiega la diffusione, a volte, di lesioni simili a quelle polmonari nel fegato e nella milza). Il sistema linfatico rimuove le polveri molti mesi dopo la loro ingestione.

4.5.1 FORME FIBROGENE

SILICOSI

Malattia provocata dalla silice cristallina libera.

Essa è chimicante biossido di silicio (SiO₃) non legato con cationi. Se si lega si parla di silicati, che provocano altre patologie polmonari.

La silice libera è presente in varie forme oltre a quella cristallina, che è propria del quarzo, della tridimite e cristobalite; le ultime due forme sono originate dal riscaldamento del quarzo ad alte temperature, che avviene durante trasformazioni industriali: **la cristobalite (1000° C) e la tridimite (1400° C) hanno potere fibrogene maggiore del quarzo.** Soltanto nei crateri meteoritici, si trovano la **coesite** e la **stishosite**, che

hanno un poter fibrogeno ancora maggiore.

Un minerale particolare della silice, la **kriptonite**, provoca invece una particolare forma di astenia acuta con evoluzione in shock vasogenetico fatale in alcuni supereroi di origine aliena.

La silicosi è la malattia più frequente fra quelle polmonari, e la seconda in ordine di frequenza fra tutte le malattie INAIL.

Lavorazioni a rischio

- Estrazione di quarzo in miniera e in cava
- Laterizi, ceramiche e refrattari: miscelazione delle materie prime
- Industria vetraria: miscelazione, molatura e smerigliatura
- Cementifici: macinatura ed insaccamento
- Industria siderurgica: manipolazione delle materie per i rivestimenti refrattari
- Lavorazione delle pietre
- Lavorazione dei metalli con tecnica di microfusione a cera persa (argento)

Si hanno ogni anno 1500 casi di silicosi in USA, fra il 1968 e il 1990 si sono registrati 13744 decessi. La patologia però è in netta diminuzione nel 1988. oggi la patologia riguarda per lo più i soggetti che hanno lavorato in miniera in condizioni proibitive.

Patogenesi

Dopo l'inalazione, le particelle penetrano e rimangono fino a livello alveolare. I macrofagi le fagocitano ma rimangono uccisi dal loro potere citotossico, liberando le particelle che vengono ingerite da altri macrofagi in un ciclo continuo che porta all'accumolo di macrofagi e liberazione di citochine.

Le citochine richiamano fibroblasti e plasmacellule, che iniziano, attivate dalle citochine, la produzione di fibre collagene e quindi la ialinizzazione del parenchima.

Il meccanismo dell'uccisione di macrofagi riguarda il legame fra gruppi SiOH delle fibre di silice e gruppi accettori di idrogeno nelle membrane lipidiche delle cellule, che si deformano e si rompono. La produzione di collagene, responsabile della patologia respiratoria restrittiva, provoca invece l'imprigionamento della silice e la cessazione dell'attività citotossica.

La tipica manifestazione iniziale è il **nodulo silicotico**, una lesione di 2-6 mm di colorito grigiastro, che confluisce con altre identiche a formare masse di varie dimensioni (fino ad occupare anche un intero lobo). I noduli, che si torvano nella metà superiore e posteriore dei polmoni, possono formarsi anche a livello dei linfonodi ilari dove la silice viene drenata, dove assumono aspetti caratteristici di calcificazione, e assumono la forma di un **guscio d'uovo** o di una **conchiglia**.

Istologicamente sono formati da fibre di collagene al centro, ad andamento concentrico, e in periferia fibre reticolari, macrofagi e fibroblasti. Particelle di silice sparse sono dimostrabili nei noduli.

Si localizzano attorno alle arteriole polmonari, nei tessuti dei setti alveolari e sotto la pleura, che appare ispessita e aderente a quella parietale.

I bronchioli e le arterie coinvolti sono spesso distrutti, e nei noduli più grandi si formano a volte delle caverne connesse con la TBC.

Al taglio il parenchima appare ispessito con noduli molto ben evidenti; microscopicamente le pareti alveolari sono ispessite, e i noduli confluenti possono essere confusi all'RX con masse tumorali.

Clinica

Silicosi semplice

La sintomatologia è modesta e tardiva, anche nelle forme sviluppate ed estese, se non intervengono complicazioni.

I sintomi più comuni sono:

- Dispnea, ingravescente, da sforzo
- Tosse stizzosa soprattutto al mattino, che diventa produttiva negli stati più avanzati e nella bronchite cronica
- Emottisi (solo in caso di sovrapposizione TBC)

All'esame obiettivo del torace si repertano pochi segni, eccetto la presenza di un MV ridotto per ispessimento pleurico.

Il quadro tende però alla progressione fino alla sostituzione fibrosa di buona parte del parenchima polmonare, giungendo ad un quadro detto **polmone a favo**.

In questo caso, dopo anni di malattia, si sviluppa la patologia respiratoria restrittiva terminale, caratterizzata da:

- Dispnea da sforzo
- Tosse stizzosa
- Ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico
- Riduzione degli indici dinamici e statici in senso restrittivo (\downarrow FEV1, $\downarrow\downarrow$ CPT, \uparrow VR)

Silicosi complicata

- **Fibrosi massiva progressiva:** fin da subito, noduli di oltre 3 cm di diametro. Dispnea da sforzo rapidamente progressiva, tosse stizzosa o con espettorato gelatinoso e nerastro, dolori toracici. Può formarsi enfisema, e la progressione a cuore polmonare cronico è rapida, così come l'insufficienza respiratoria.
- **Bronchite purulenta acuta ricorrente:** da soprainfezione batterica, tosse con espettorato purulento, ronchi e rantoli
- **Bronchite cronica:** la bronchite cronica, con i suoi sintomi e segni classici, può correlarsi, anche se raramente, alla patologia da silice
- **Enfisema:** idem per la bronchite
- **TBC polmonare:** spesso associata alla silicosi, per via della riduzione dell'immunità cellulo-mediata provocata dalla distruzione cronica dei macrofagi e per la modificazione dell'ambiente polmonare. Emottisi, dimagrimento, accentuazione della dispnea, espettorato croceo o francamente ematico, scadimento delle condizioni generali.
- **Cuore polmonare cronico:** non è una complicazione, ma la evoluzione spontanea. Marcata dispnea dapprima da sforzo, poi anche a riposo. Cianosi, edemi declivi, epatomegalia, sclerodattilia.
- **Insufficienza respiratoria**
- **Pneumotorace spontaneo:** improvviso dolore toracico, dispnea, tosse. Diminuzione del MV.

Radiologia

L'RX torace è estremamente importante in tutte le forme di pneumoconiosi, e permette una diagnosi precoce. Gli aspetti più precoci sono **opacità rotondeggianti** diffuse ai campi superiori e posteriori di diametro fra 1-3 mm. Con l'evoluzione, aumentano di numero e di diametro, e possono anche formare delle opacità confluenti di diversi centimetri.

La classificazione internazionale divide l'aspetto radiologico in 3 quadri:

- **Diametro delle opacità**
 - Tipo p: diametro fino a 1,5 mm
 - Tipo q: diametro fra 1,5-3 mm
 - Tipo r: diametro fra 3-10 mm
- **Numero delle opacità**
 - 1: poco numerose, normale disegno polmonare
 - 2: numerose, disegno visibile
 - 3: molto numerose, disegno mascherato o invisibile
- **Grandi opacità:**
 - **A:** opacità con diametro fra 1 e 5 cm
 - **B:** opacità più grandi di A ma con area complessiva minore di 1/3 del campo polmonare destro
 - **C:** opacità con area complessivo maggiore di 1/3 del campo polmonare destro

Si possono dunque indicare varie classi di malattia, in base alle piccole e grandi opacità. Ad esempio tipo p – classe 1, o q/2, oppure A, B, o C per le forme avanzate.

Diagnosi

- **Anamnesi lavorativa**
- **PFR:** normale in fasi iniziali, difetto ventilatorio misto, prevalentemente restrittivo nelle fasi avanzate. Il difetto è misto perché i noduli interessano anche la componente delle vie aeree. Può esserci ipossiemia arteriosa
- **BAL:** ↑macrofagi alveolari
- **RX torace:** opacità nodulari diffuse ai campi superiori, aspetto a guscio d'uovo. In fase avanzata le opacità si organizzano in masse.

Terapia

Non c'è una terapia efficace, si può trattare l'insufficienza respiratoria e il cuore polmonare cronico. Sintomatici sono i broncodilatatori, gli antibiotici per la soprainfezione, e la riabilitazione respiratoria. La **prevenzione** ambientale e quella individuale sono i presidi migliori.

→ Prevenzione ambientale:

- Monitoraggio delle polveri. I valori limite ponderati sono per le polveri contenenti quarzo:
$$\frac{30}{\% \text{ di quarzo} + 3} \text{ mg} / \text{m}^3$$
- Abbattimento delle polveri con acqua
- Sostituzione del materiale contenente silice libera con altri
- Captazione delle polveri
- Ventilazione

→ Prevenzione personale: mascherine, visite mediche preventive periodiche con RX torace standard ogni 2 anni e spirometria ogni anno.

SILICOSI ACUTA

Forma particolare che consiste nella fibrosi interstiziale diffusa del polmone a rapido sviluppo, a seguito di intensa ma breve esposizione a polvere di silice. Grazie alla prevenzione è una condizione sempre più rara. Clinicamente insorgono, in un periodo variabile da poche settimane ad alcuni anni, dispnea, febbre, tosse con espettorato mucoso, perdita di peso, malessere e astenia.

La funzione polmonare presenta un grave difetto restrittivo, con compromissione della diffusione alveolo capillare e marcata ipossiemia arteriosa.

Radiologicamente c'è aspetto a vetro smerigliato, con grosse opacità lineari e rotondeggianti a rapido sviluppo.

La malattia è rapidamente progressiva e la morte avviene entro 1 anno dalla comparsa dei sintomi per insufficienza respiratoria acuta.

ASBESTOSI

E' il nome dato ad un gruppo di diversi silicati di magnesio, calcio e ferro che provocano patologie in diversi organi, ma soprattutto a carico di polmone (pneumoconiosi e carcinoma) e pleura (mesotelioma). Un altro nome con cui è molto conosciuto è **amianto**.

Sfruttamento industriale ed epidemiologia

Le fibre di asbesto sono:

- **Gruppo serpentino:** crisotilo (asbesto bianco), un silicato di magnesio usato molto più degli altri e corrispondente a circa il 90% della produzione. E' un bene perché è meno patogeno di quelli dell'altro gruppo.
- **Gruppo anfibolo:**
 - Crocidolite, silicato di ferro
 - Amosite, silicato di ferro e magnesio
 - Antofillite, silicato di magnesio
 - Tremolite, silicato di magnesio e calcio
 - Actinolite, silicato di calcio, magnesio e ferro

Il colore e le caratteristiche dell'asbesto sono caratteristici. Le sue proprietà refrattarie, di resistenza agli

acidi, ai microrganismi e all'usura, la flessibilità e la possibilità di essere "tessuto" in strutture molto duttili lo rendono utilizzatissimo a livello industriale:

VARIETÀ	USO INDUSTRIALE	%
Crisotilo	Tessuti Cemento amianto Materiale di attrito per freni e frizioni Assorbente fonoisolante Prodotti di carta	90
Crocidolite	Tessuti Tubature a pressione Cemento-amianto Piastrille in vitril-amianto Feltri per materie plastiche Guarnizioni ed imballi	3,5
Amosite	Cemento-amianto Additivo per materie plastiche Tegole refrattarie Tubature a pressione	1
Antofillite	Cemento amianto, industria chimica	1
Tremolite	Industria chimica	1
Actinolite	Nessun uso	1

E' anche un dielettrico.

Le industrie che lo usano di più sono:

- Cemento e industria edilizia (tetti, canne fumarie, tubature)
- Industria dei materiali di attrito
- Industria tessile (indumenti ignifughi)
- Industria dell'isolamento termico e acustico
- Industria cartacea (cartoni d'asbesto)
- Industria chimica.

Le fonti di contaminazione non lavorative possono essere dovute alla **vicinanza** dei luoghi di produzione, all'utilizzo in vecchie case e laboratori di strutture di asbesto, fibre portate a casa dai minatori o lavoratori industriali, e la **contaminazione ambientale**.

Effetti patogeni

Una lunga lista di patologie oltre a quelle che descriveremo sono dovute all'asbesto:

- Asbestosi polmonare
- Carcinoma polmonare
- Carcinoma gastro intestinale
- Carcinoma del laringe
- Mesotelioma pleura, pericardio e peritoneo
- Placche e calcificazioni pleuriche
- Versamento pleurico
- Verruche asbestosiche

Patogenesi

I meccanismi di danno di queste fibre sono:

- Alta capacità di penetrazione fino agli alveoli, dove si accumulano anche in grandi quantità. Questo fa sì che l'asbestosi sia una malattia in genere più diffusa della silicosi
- Capacità citolitica nei confronti dei macrofagi
- Capacità di attivare i macrofagi e produrre una reazione fibrosante
- Capacità di **promotore** nell'oncogenesi
- Capacità di adsorbimento di sostanze tossiche e cancerogene presenti nell'ambiente sulle fibre di amianto (causa, questa, della sinergia fra fumo e amianto)

Inizialmente le fibre si localizzano alla biforcazione fra le piccole vie aeree, e qui si creano le prime lesioni. Sia i macrofagi alveolari che quelli interstiziali iniziano a fagocitare le fibre, ne vengono distrutti e attivati, e si crea una reazione fibrosante interstiziale diffusa a tutto il polmone.

I macrofagi attivati producono citochine che stimolano i neutrofili e i fibroblasti. In una fase **precoce** ci sono infiltrati leucocitari della parete alveolare, presenza di macrofagi e deposizione di fibre collagene nell'interstizio. Successivamente si ha un ispessimento diffuso e una fibrosi peribronchiale e perivascolare.

La fibrosi interstiziale diffusa, per i motivi detti, forma il quadro principale della malattia. Questa si distingue dalla fibrosi provocata da qualsiasi altra causa solo perché esistono delle fibre di amianto rivestite da proteine, e da ferro, che hanno un colore brunastro e forma fusata, con un centro traslucido (**fibre a bacchetta di tamburo**). Queste fibre patognomiche si formano quando i macrofagi cominciano a fagocitare le fibre, e il ferro deriva dalla ferritina fagocitata. Il nucleo centrale traslucido, fatto di asbesto, permette di distinguerle da altri accumuli di materiali estranei rivestiti da proteine e ferro.

La fibrosi inizialmente è peribronchiale, a partenza dalle biforcazioni dove si formano gli accumuli di materiale asbestoide, e poi si estende al connettivo attorno ad alveoli, dotti e sacchi alveolari. La presenza di aree cicatriziali che provocano compressione e retrazione produce il quadro del polmone a favo d'api.

Il processo inizia dalle basi e si estende poi all'apice.

Il processo fibroso si estende anche a:

- **Pleura:** ispessimento fibroso della pleura viscerale, aderenze fra i polmoni e la pleura toracica
- **Arterie e arteriole polmonari:** ispessimento fibroso e cuore polmonare cronico

Le **placche pleuriche** sono invece una manifestazione pleurica dell'esposizione all'amianto, e sono un processo molto precoce e comune. Sono costituite da aree di tessuto fibroso, spesso calcifico, sulle superfici anteriori e laterali delle pleure costali e sulle cupole diaframmatiche. Queste placche non contengono asbesto, e anche se raramente possono riscontrarsi in persone che non hanno mai avuto una storia di esposizione all'amianto.

Clinica

L'esordio della malattia è insidioso e può addirittura avvenire dopo molti anni dall'esposizione alle fibre di asbesto (20 o 30), con un periodo di latenza inversamente proporzionale all'intensità dell'esposizione stessa.

Il quadro non è diverso dalle altre forme di fibrosi interstiziale. Inizialmente ci può essere tosse stizzosa, trasudazia con espettorazione di piccole quantità di sangue per emorragie alveolari, mentre nei quadri avanzati avremo la **dispnea, l'IR di tipo restrittivo e il cuore polmonare cronico**.

Crepitii alveolari, cianosi e dita a bacchetta di tamburo completano il quadro clinico della fase avanzata.

Diagnosi

- **Anamnesi lavorativa:** esposizione all'asbesto anche molto remota
- **Alterazioni cliniche:** dita a bacchetta di tamburo, dispnea da sforzo, fibrosi e placche pleuriche
- **RX:** opacità in fase iniziale prevalente nei campi inferiori (come tutte le forme di fibrosi interstiziale a differenza della silicosi), strie orizzontali, opacità puntiformi. Con il progredire della malattia compare l'aspetto a nido d'api o a vetro smerigliato.
- **PFR:** sia per la diagnosi che per la stadiazione e il controllo dei lavoratori. Il difetto può essere restrittivo, ostruttivo o misto. E' presente spesso ipossiemia arteriosa, prima da sforzo poi a riposo. Le alterazioni più precoci sono la riduzione del FEV1 (patologia nodulare peribronchiale) e successivamente la riduzione della CV (patologia restrittiva interstiziale).
- **BAL ed Escreato:** si trovano spesso i corpuscoli d'asbesto, le fibre descritte prima, che non sono

indicatori di danno o correlati alla gravità della malattia. Si trovano anche nei lavoratori della lana e del cotone e non sono patognomici. Possono trovarsi anche nei soggetti che vivono in città.

I principali elementi di diagnosi differenziale sono con le collagenopatie, sarcoidosi, alveoliti allergiche estrinseche, fibrosi polmonari idiopatiche o da farmaci,

Complicazioni e prognosi

La sopravvivenza dei pazienti con asbestosi è lunga se non ci sono complicazioni. Queste sono il cancro del polmone, l'enfisema polmonare, il cuore polmonare cronico e il mesotelioma pleurico

Terapia

Non esiste una terapia specifica per rallentare il decorso. Trattamento sintomatico delle complicazioni e infezioni e la prevenzione lavorativa.

ALTRE PATOLOGIE DA ASBESTO

Cancro del polmone

Il 10% dei pazienti affetti da asbestosi muore di cancro polmonare. Latenza di 20-40 anni, frequenti nei soggetti fumatori (stretto effetto sinergico).

Non fumatore non esposto all'asbesto: RR 1

Non fumatore esposto all'asbesto: RR 1,4

Fumatore non esposto all'asbesto → RR 5

Fumatore esposto all'asbesto → RR 90

Si tratta spesso di cr a cellule squamose.

Versamento pleurico

Di tipo sieroso o emorragico, frequentemente associato a polmonite interstiziale

Mesotelioma

Rigurda la pleura principalmente, ma anche pericardio, peritoneo. Frequente nei lavoratori esposti all'asbesto e raro nella popolazione generale. Alta incidenza anche fra i familiari dei lavoratori esposti per trasporto a casa delle fibre con gli abiti.

Anche qui il periodo di latenza è molto lungo, fra i 20 e i 40 anni; non è necessaria esposizione intensa e prolungata (di qui l'aumento di incidenza nei familiari dei lavoratori).

E' connesso all'esposizione dell'asbesto indipendentemente all'asbestosi.

La forma di asbesto più cancerogena per il mesotelioma è la **crocidolite** seguita dall'amosite e dal crisotilo.

Entrambi i sessi, 10-15% dei casi a livello peritoneale.

E' una massa lobulata che si diffonde molto estesamente lungo lo spazio sierose, con il caratteristico **infiltrato nodulare a gocce di cera**. La membrana sierosa risponde con una essudazione sierosa intensa che rappresenta un importante reperto obiettivo.

L'esordio è spesso insidioso con una storia di versamenti pleurici inspiegabili, dolore toracico sordo e profondo, che in seguito diventa intenso e costante.

Altri sintomi più tardivi sono la dispnea da sforzo, accompagnati dalla cachessia neoplastica con dimagrimento, malessere, astenia.

L'esofago, raramente interessato, da tardivamente disfagia.

L'esame RX standard del torace dimostra opacità irregolari e versamento pleurico monolaterale.

La biopsia per essere indicativa deve essere invasiva: l'agobiospia da sola è associata al 26% dei successi diagnostici.

Prevenzione:

valori limite di crisotilo: 0,6 fibre /cc, altre varietà più cancerogene 0,2 fibre/cc.

Mezzi di protezione personale e soprattutto eliminazione del fumo.

L'eliminazione dell'asbesto dalle strutture dove è stato usato non sempre è efficace e sicura: se l'asbesto è ben mantenuto è meglio la **coibentazione**, ossia il rivestimento con materiale inerte.

PNEUMOCONIOSI DEI LAVORATORI DEL CARBONE

Reazione del tessuto polmonare alla polvere di carbone ivi accumulata. Si distingue in una forma **semplice**, e

una **complicata**, che rappresentano essenzialmente i due stati di rischio della malattia. Sono esposti al carbone:

- Lavoratori delle miniere
- Costruzione di sostegni e tetti delle gallerie
- Messa in opera di esplosivi
- Carico delle macchine addette al trasporto in superficie del carbone
- Produzione e lavorazione di grafite
- Produzione e confezionamento del nerofumo
- Manifattura di elettrodi di carbone

Patogenesi

Correlata alla quantità e alla massa di carbone respirato, oltre che al tipo di carbone. La peggior forma è **l'antracite**, che contiene il 92-95% di carbonio. Essendo la silice contenuta nel carbone in realtà potrebbe essere questa a produrre la fibrosi massiva progressiva.

Il meccanismo d'azione della polvere è l'attrazione di macrofagi che producono citochine e proteasi, capaci di dare flogosi le prime, ed enfisema e fibrinogenesi le seconde.

Epidemiologia

La latenza è di 10-15 anni, e interessa circa il 10% di tutti i lavoratori esposti al carbone. Costituisce circa il 20% di tutti i casi di pneumoconiosi lavorativa.

Clinica

→ **L'antracosi semplice** è una lesione irrilevante dal punto di vista clinico e comune a tutti i fumatori o gli abitanti delle metropoli. I pigmenti inalati sono facilmente fagocitati dai macrofagi che si depositano poi successivamente lungo tutta la rete linfatica del polmone, che risulta facilmente identificabile all'esame autoptico proprio perché diffusamente annerita.

⊛ **La pneumoconiosi semplice** è caratterizzata da **macchie da carbone** nerastre, di 1-2 mm, e da **noduli da carbone**, un po' più grandi. Le prime sono semplici accumuli di macrofagi contenenti carbone, le seconde sono lesioni che oltre ai macrofagi hanno fibre collagene organizzate in reti sottili. Questi all'inizio si estendono attorno ai bronchioli respiratori, e poi si osserva una dilatazione di questi e degli alveoli al centro dell'acino. Il quadro è simile a quello dell'enfisema centrolobulare, ma senza la distruzione dei setti alveolari. La forma semplice è di solito asintomatica, a volte tosse con espettorato nerastro e dispnea da sforzo. L'antracosi semplice predispone alla bronchite cronica e all'enfisema, probabilmente alla TBC (associazione non chiara) e non al cancro.

⊛ **La pneumoconiosi complicata** si realizza in anni a partire da una forma semplice. Sono presenti nel polmone cicatrici multiple, diffuse, di 2-10 cm di diametro, molto ricche in collagene e di colore nero; la parte centrale della lesione è spesso necrotica. Queste grosse aree cicatriziali disorganizzano il parenchima polmonare con gravi conseguenze sulla funzione respiratoria. Quando il diametro dei noduli cicatriziali supera i 3 cm di diametro si parla di **fibrosi progressiva massiva**.

Clinicamente questa da dispnea da sforzo e poi a riposo, tosse con espettorato nerastro, segni di enfisema e cuore polmonare cronico. La forma complicata è quella che da delle importanti limitazioni alla funzione respiratoria, limitazioni ovviamente di tipo restrittivo.

Ⓜ **La sindrome di Caplan** è invece l'associazione dell'artrite reumatoide con la pneumoconiosi, in cui si hanno noduli identici a quelli dell'AR, ma con in più ricchezza di pigmenti di carbone. L'evoluzione è piuttosto rapida.

Diagnosi

- Anamnesi lavorativa
- Obiettività clinica
- Reperti radiologici: piccole opacità mal definite di tipo p o q nella forma semplice, nella fibrosi massiva progressiva le opacità sono più diffuse, tendono ad aumentare di dimensione ed occupare tutti i campi respiratori.
- PRF: di solito normale, o modestamente alterate in senso ostruttivo nella forma semplice. In quella massiva si possono avere invece gravi deficit respiratori di tipo restrittivo.

La prognosi è buona eccetto le complicazioni della FPM, bronchite, enfisema.

Terapia

La prevenzione e la terapia sintomatica sono gli unici presidi attuabili. Il VLP italiano per le polveri di carbone è di 1 mg/m³.

ALTRE PNEUMOCONIOSI FIBROSE (COLLAGENE)

Pneumoconiosi da diatomite

Forma amorfa di silice libera. Allo stato naturale non è fibrogena, ma solo dopo calcinazione eseguita a 800-1100 °C, produce cristobalite.

Le fonti di rischio sono la produzione di diatomite calcinata e il suo uso come materiale filtrante per prodotti farmaceutici e bevande, termo e fonoisolante, componente di plastiche, gomme, vernici e fertilizzanti, adsorbente di disinfettanti chimici, abrasivo leggero per paste lucidate.

Provoca una fibrosi interstiziale diffusa, non nodulare, con progressione lenta verso la fibrosi massiva.

Pneumoconiosi da polveri miste

Quarzo più altre polveri non fibrogene (di solito ossidi di ferro) inalate insieme in cui il quarzo non supera in genere il 10%. La malattia compare con fibrosi irregolare senza noduli dopo 10-30 anni dall'esposizione.

L'esposizione è in miniera di minerali di ferro, lavori di fonderie, pulitura di caldaie e ciminiere, saldatura elettrica e produzione di elettrodi per saldatura.

L'aspetto istologico è quello di una fibrosi diffusa.

Pneumoconiosi da metalli vari

- **Talco:** silicato di magnesio che non determina fibrosi in forma pura, ma in genere contiene delle particelle di asbesto che producono la patologia fibrosa. Si può avere una reazione granulomatosa mista ad una fibrosi irregolare.
- **Caolino:** silicato idrato di alluminio, responsabile di fibrosi irregolare massiva di dubbia patogenesi (anche il caolino contiene quarzo), simile alla forma non complicata della fibrosi da carbone. Rischio in industria della porcellana, della carta, tessile e della gomma.
- **Bentonite e mica:** silicati complessi con pneumoconiosi anche qui dovuta probabilmente al contenuto in ferro
- **Metalli duri:** sono carburi metallici sintetici, molto duri e resistenti al calore. Fra questi appartiene il tugsteno, che mescolato a polvere di carbone e riscaldato forma il carburo di tugsteno, e in seguito legato al cobalto. Prodotti per costruire automobili e aerei, coni metallici e affilatura di utensili. La malattia è una fibrosi polmonare progressiva con una latenza di 3-15 anni.
- **Alluminio:** fibrosi attribuibile sia al fumo della fusione della bauxite che alla polvere di alluminio metallico, viene contratta nella produzione del corindone, un derivato dell'alluminio molto usato, e delle polveri di alluminio, composti di esplosivi, fuochi d'artificio, inchiostri. Non è chiara la patogenesi, e la malattia non è molto diffusa.

4.5.2 FORME NON FIBROSE

Si tratta di patologie da polveri inerti, che dal punto di vista pratico si differenziano in due gruppi per la radiodensità differente. La forma più comune di malattia di questo tipo è la pneumoconiosi da ferro (siderosi).

SIDEROSI

La siderosi è dovuta all'inalazione di polveri di ferro e dei suoi ossidi.

Fattori di rischio:

- Estrazione e macinazione dei minerali di ferro
- Lavori di laminatura di ferro e acciaio
- Saldatura
- Pulitura di argento e acciaio con polveri di ossido di ferro
- Smerigliatura
- Ematite, limonite, ocre (estrazione e mescola)
- Produzione dell'ossido di ferro

- Manifattura di proiettili in ferro

Le particelle inalate si depositano negli spazi delle pareti alveolari e vengono fagocitate dai macrofagi. Provocano una **modesta proliferazione reticolare**, ma non si arriva mai alla fibrosi collagena.

Clinicamente la malattia è asintomatica, tranne che per la possibilità non frequente di avere un'espettorazione rossastra in seguito ad esposizione a polvere di ferro. Anche le prove di funzionalità non sono in genere compromesse.

All'RX ci sono piccole opacità diffuse nodulari di dimensioni variabili, di solito poco numerose.

4.5.2 FORME GRANULOMATOSE

BERILLIOSI POLMONARE CRONICA

Il berillio si trova in natura come silicato, alcune varietà sono pietre preziose (acquamarina e smeraldo). Nei lavoratori esposti determinano in genere una malattia sistemica con prevalente interessamento polmonare.

Non si tratta di una vera e propria pneumoconiosi, ma in sostanza di una malattia da ipersensibilità ritardata che decorre con la formazione di granulomi. Le principali fonti di rischio sono:

- Estrazione del materiale
- Produzione di berillio e ossido di berillio
- Produzione di leghe con il rame (bronzo molto resistente e duttile) e acciaio
- Lampade fluorescenti
- Rivestimento di tubi catodici ad alta energia per i radar
- Tubi Roentgen

Clinicamente la malattia può decorrere in forma acuta con oculoretinite, tracheite e broncopolmonite in seguito ad esposizione, specie se preceduta da un altro contatto con il minerale.

La forma cronica è insidiosa, segue la forma acuta oppure si manifesta isolatamente dopo 1-5 mesi dall'esposizione.

In ogni caso la lesione caratteristica è un **granuloma polmonare e cutaneo simile a quello della sarcoidosi**.

Inizialmente si manifesta dispnea da sforzo (PFR: deficit restrittivo e ↓ della diffusione alveolo-capillare), tosse non produttiva.

In seguito si hanno sintomi sistemici di anoressia e malessere generale e possono comparire i segni di cuore polmonare cronico.

Nella maggior parte dei casi il patch test al berillio è positivo.

All'RX appare una fibrosi reticolare che di solito precede la fase sintomatica della malattia.

Incerta la relazione epidemiologica fra malattia e cancro del polmone.

CAP 5 PATOLOGIA PROFESSIONALE DA AGENTI FISICI

5.1 PATOLOGIA DA RUMORE

E' la patologia più frequente, fattore di rischio diffusissimo in qualsiasi lavorazione per la crescente meccanizzazione del lavoro. Raggiunge il 54% della patologia professionale, e si deve considerare che all'esposizione lavorativa si aggiunge spesso una esposizione nell'ambiente di vita quotidiana (discoteca, traffico cittadino, autodromi...).

I danni da rumore possono interessare l'orecchio (danni auditivi) o altri organi (danni extrauditivi); inoltre il rumore nell'ambiente di lavoro aumenta la possibilità di infortuni.

L'ONDA ELASTICA

Il succedersi di fasi di compressione e rarefazione dell'aria prodotte da un corpo vibrante produce l'onda sonora, che si trasmette in un qualsiasi mezzo elastico (aria, acqua, corpi solidi) ma non nel vuoto, con un fronte d'urto sferico.

Nell'aria la velocità di propagazione è di 340 m/s.

- **Frequenze:** numero di vibrazioni nell'unità di tempo. L'orecchio umano coglie frequenze fra 20 e 20000 Hz, con un picco di sensibilità fra 2000 e 4000.
- **Intensità:** proporzionale all'ampiezza delle vibrazioni che compongono il suono. Può essere misurata come energia pressoria in W/cm^2 . $10^{-16} W/cm^2$ a 1000 Hz corrispondono a zero Bel, una unità di misura logaritmica del rapporto fra l'intensità sonora e quel valore di riferimento: un Bel significa che il suono ha una potenza di $10^{-16} W/cm^2$, poiché il rapporto fra il suono e l'intensità soglia è 1, e $\log(1) = 0$. Il deciBel (dB) è la decima parte del Bel.
- **Lunghezza d'onda:** distanza fra due punti dell'onda in fase.
- **Timbro:** il suono differisce dal rumore in quanto prodotto dalla sovrapposizione di più onde periodiche (armoniche) derivate da un suono fondamentale aventi uguale frequenza (toni puri) o comunque multiple della frequenza fondamentale (toni complessi). Le onde sonore del rumore sono irregolari.
- **Intensità relativa:** Secondo la legge di Weber-Fechner ad un aumento logaritmico dell'intensità corrisponde un aumento soggettivo di intensità in progressione aritmetica. A 0 dB c'è la soglia di udibilità, a 120 dB c'è la soglia del dolore. Poiché però l'orecchio avverte più intensamente certe frequenze invece di altre, si ha una scala detta di intensità soggettiva (unità di misura phon) che indica il numero di dB che il suono dovrebbe avere a 1000 Hz per essere percepito con quella stessa intensità soggettiva. Un valore di n phon indica che quel suono viene avvertito come un suono di n dB a 1000 Hz.

140 dB: motore a reazione

130 dB: martellamento di lamiera

-----: soglia del dolore

120 dB: martello pneumatico ad 1 m

110 dB: seghe circolari e pialle elettriche

100 dB: telai elettrici, clacson a 5 m

90 dB: treno

70 dB: strada urbana con traffico intenso

50 dB: strada urbana con scarso traffico

30 dB: campagna tranquilla

10 dB: fruscio di foglie

CARATTERISTICHE DEL SUONO E NOCIVITÀ

Il livello sonoro dell'ambiente viene misurato con appositi fonometri, ma non è solo l'intensità complessiva che si associa alla dannosità dei suoni.

La nocività del rumore può infatti essere legata ad altri fattori:

- Frequenza: sono maggiormente dannosi i rumori superiori a 1000 Hz, specie se toni puri.
- Durata dell'esposizione
- Timbro: un suono variabile è più dannoso di un rumore costante, specie se è impulsivo, ripetitivo e semiritmico. Queste purtroppo sono caratteristiche di molti suoni industriali.

- Associazione con ultrasuoni e vibrazioni aumentano il danno

Valori limite

Rumori continui o intermittenti		Rumori impulsivi	
DB	Esposizione in ore	DB	Numero di impulsi
80	16	140	100
85 Suono massimo accettato in un turno	8	130	1000
		120	10000
90	4		
95	2		
100	1		
105	30'		
110	15'		
115 suono massimo accettato in assoluto	7' 30''		

PATOLOGIA

Effetti uditivi

① Anche per brevi periodi l'esposizione a rumori di intensità elevata produce modificazioni funzionali che innalzano la soglia dell'udito. Questo però è una modificazione normale, fisiologica, che rappresenta un meccanismo di protezione per l'orecchio, reversibile in poche ore (**fatica uditiva**). Questo però diventa problematico in quanto dopo una sera in discoteca o una giornata in fabbrica si sente di meno e si rendono più facili incidenti e altri pericoli che un udito normale è sufficiente ad evitare.

① Invece l'esposizione prolungata al rumore può portare in un certo numero di anni ad un deficit auditivo da danno organico, che si manifesta con una **ipoacusia neurosensoriale** bilaterale.

Le caratteristiche di essa sono:

- Deficit sovrapponibile per conduzione ossea e aerea
- Deficit più marcato alle alte frequenze
- Preceduta spesso da un acufene attorno a 4000 Hz.
- Bilaterale e simmetrica
- Irreversibile, ma non evolve se si cessa l'esposizione

La malattia attraversa caratteristicamente tre fasi:

1. Fatica audiva, nei primi 10-20 giorni di esposizione al rumore, si sperimenta diminuzione dell'udito al ritorno dal lavoro, transitoria, con acufeni e cefalea, e sensazione di orecchio pieno.
2. Latenza: l'orecchio si abitua al forte rumore, e per pochi mesi o diversi anni, o per sempre, non si hanno più sintomi soggettivi.
3. Successivamente, si comincia a perdere la capacità uditiva riguardo a squillo del telefono, campanello, ed altri suoni attorno a 4000 Hz. Possono ricomparire gli acufeni.
4. Il deficit uditivo vero e proprio si manifesta tardivamente, con grave compromissione dell'intelligibilità del linguaggio, percezione di suoni distorti e acufeni. Può comparire il fenomeno del **recruitment**, tipico del danno neurosensoriale, in cui la percezione di suoni di intensità crescente provoca rapidamente il raggiungimento della soglia del dolore.

Il meccanismo di danno del suono a lungo termine non è perfettamente noto: si pensa che si possano formare vortici nei liquidi labirintici alla base delle coclee, o che diminuisca il flusso ematico dell'arteria auditiva esterna, oppure un danno meccanico. In ogni caso, le cellule ciliate si frammentano e muiono, scomparendo.

① Rumori di elevata intensità producono invece un vero e proprio trauma auricolare, con spostamento della

membrana, lacerazione di essa o lussazione degli ossicini, accompagnata da vivo dolore. Il trauma acustico è più frequentemente legato a rumori di scoppio, improvvisi e inattesi, che l'orecchio non può compensare con i suoi meccanismi di difesa.

Danni extraauricolari

- **Apparato circolatorio:** aumento delle RVP, ↓ GC, ↑ delle malattie cardiovascolari soprattutto ipertensione
- **Respiratorio:** polipnea e riduzione del volume corrente
- **Digerente:** aumento peristalsi e secrezione gastrica, ↑ F malattia peptica
- **Endocrino:** ↑RF ipotalamici per surrene e tiroide
- **Vestibolare:** raramente vertigini
- **Neuropsichico:** aumento dello stress, insonnia, irritabilità, deconcentrazione.

Diagnosi

- Anamnesi lavorativa
- Anamnesi personale (chiedere gli hobby, come la caccia)
- Esame otoscopico (lacerazioni timpaniche, otorrea, otiti medie causa di ipoacusie transitorie)
- Audiometria per via aerea e ossea
- Potenziali acustici evocati (situazione delle vie nervose)

Viene fatta essenzialmente con l'**audiometria tonale**, che evidenzia un tracciato **“a cucchiaio”** della conduzione ossea e aerea insieme, con una diminuzione più marcata alle frequenze fra 2000 e 4000 Hz. Caratteristicamente, con l'evoluzione della malattia, il deficit si approfonda e interessa anche le frequenze del linguaggio, ma la soglia auditiva alle alte frequenze non è interessata.

La diagnosi differenziale con la presbiacusia si fa osservando l'audiogramma che è a ramo di iperbole discendente verso le alte frequenze, mentre l'ipoacusia di trasmissione viene a creare una differenza fra la soglia ossea e quella aerea.

Altre cause di ipoacusia neurosensoriale bilaterale si valutano all'anamnesi (farmaci, otopatie, Menière), mentre l'**ipoacusia del cacciatore** è bilaterale, ma viene interessato di più l'orecchio dal lato della spalla dove si appoggia il fucile (sinistro nel destrimane).

Prevenzione

Il fonometro è composto da un microfono che trasforma le variazioni di P in segnali elettrici, che giungono all'indicatore di livello sonoro. C'è poi un selettore di frequenza (utile per discriminare rumori industriali da rumori del linguaggio parlato), un selettore di intensità e alcuni circuiti di ponderazione (A,B,C,D) che sono usati per equalizzare lo stimolo fisico all'effetto fisiologico.

Possono esprimere anche il Leq, ossia il livello equivalente di suono continuo e costante di un suono fluttuante nel tempo (media ponderata durante un turno di lavoro).

La prevenzione può essere ambientale o personale:

Sulla sorgente sonora:

- Isolamento
- Manutenzione
- Progettazione di ambienti di lavoro adeguatamente insonorizzate

Organizzazione del lavoro

Individuale:

- Uso di dispositivi di protezione individuale: caschi e tappi fonoassorbenti
- Sorveglianza sanitaria: lavoratori esposti a 85 dB vengono per legge sottoposti a visite audiometriche annuali
- Rispetto delle pause
- Controllo a distanza della produzione

5.2 PATOLOGIA DA ULTRASUONI

Onde sonore di frequenza compresa fra 18 e 20 KHz. Trovano uso in alcune procedure industriali come l'analisi dei materiali e la purificazione degli stessi, o in tecniche di saldatura.

L'effetto biologico su strutture cellulari è la produzione di energia meccanica, che provoca spostamenti molecolari, depolimerizzazione di molecole e produzione di radicali liberi, fenomeni di cavitazione endocellulare e danno da calore.

Effetti patogeni:

- Parestesie e manifestazioni acrocianotiche, in genere degli arti superiori (più esposti)
- Turbe dell'equilibrio e ipoacusia temporanea
- Agitazione psichica, cefalea, astenia, tachicardia e ipotensione
- Alterazione della funzione surrenalica e tiroidea
- Inibizione della spermatogenesi
- Ulcere duodenali

La prevenzione viene fatta con l'isolamento delle fonti tramite la completa automazione dell'uso degli ultrasuoni.

5.3 PATOLOGIA DA VIBRAZIONI MECCANICHE

L'energia meccanica viene trasmessa all'uomo tramite le superfici di appoggio o tramite il sistema mano-braccio-spalla.

La risposta dell'organismo dipende, oltre dall'intensità e dalla durata dell'esposizione, anche dalla **frequenza** della vibrazione:

- **Bassa frequenza:** < 2Hz, inducono fenomeni di adattamento muscolare posturale, che possono condizionare la risposta labirintica e aumentare l'insorgenza della cinetosi, con malessere generale, nausea e vomito, sudorazione algida, pallore. Riguardano in genere le vibrazioni da grossi mezzi di trasporto aerei, marittimi, terrestri.
- **Media frequenza, dette scuotimenti:** 2-20 Hz, si propagano a tutto il corpo e quindi non provocano fenomeni di adattamento posturale perché è tutto il corpo che è interessato. La patologia dunque è a carico della massa che entrano in risonanza con le vibrazioni, cioè è localizzata. Sono rilevanti gli effetti a carico degli arti inferiori e del rachide. Riguardano in genere i mezzi meccanici (autobus, trattori, escavatrici).
- **Alta frequenza:** >20 Hz, si propagano poco e limitano la loro azione alle strutture in cui agiscono. Sono dette anche patologie da **strumenti vibranti**.

Le lavorazioni più coinvolte sono l'edilizia (martelli pneumatici), l'agricoltura (trattori), l'industria del legno (seghe).

Patologia da strumenti vibranti (alta frequenza)

Gli strumenti vibranti, che producono vibrazione ad alta frequenza, sono utilizzati in moltissimi settori industriali. Dal comune martello pneumatico, alle seghe elettriche, trapani, avvitatrici, possono avere sia movimenti rotatori che movimenti percussori separati. Gli effetti da essi prodotti sono caratterizzati da numerosi fattori:

- Tipo:
 - Movimento a percussione
 - Movimento rotativo
 - Movimento misto (martello perforatore)
- Frequenza;
 - Più bassa (40-60 Hz) per gli strumenti a percussione
 - Alta (400 Hz) per gli strumenti a rotazione)
- Ampiezza (energia di vibrazione):
 - Maggiore per gli strumenti a movimento misto
- Peso dello strumento

Questi meccanismi producono anche **rumore udibile** perché la frequenza di vibrazione da essi prodotta rientra nella soglia dell'udibile, e quindi si associano anche a patologia da rumore (vedi martello

pneumatico).

La frequenza è importante per il tipo di patologia prodotta, che può essere di due tipi:

- Patologia osteo articolare, associata a frequenze più basse, con maggior ampiezza ed energia
- Patologia vasomotoria e neurologica, associata a frequenze più alte

Patologia vascolare

Dopo un periodo variabile di esposizione a vibrazioni ad alta frequenza, si possono osservare un fenomeno di Raunaud, spesso limitato alla sola fase angiospastica. La patologia interessa le arterie e le vene digitali e ulnari, e dura una decina di minuti. Spesso è correlata all'esposizione al freddo come fattore scatenante.

Sono interessate le falangi distali, di una o due dita, poi vengono interessate anche le falangi prossimali delle stesse dita, e infine le altre dita della mano, escluso il pollice che non viene mai interessato.

Di solito la mano colpita per prima è la sinistra, quella di appoggio dello strumento.

La durata e la frequenza delle crisi, variabili da soggetto a soggetto, tendono ad aumentare con l'esposizione al fattore di rischio. Il precoce allontanamento dall'attività lavorativa tende a produrre in genere un miglioramento o scomparsa.

Patologia articolare

Quella più comune è di tipo **artrosico**, che si esprime con dopole nella sede colpita e limitazione funzionale, per lo più al mattino, e in fase tardiva con deformazione articolare.

Spesso prevale l'interessamento del **gomito**, e sono comprese anche l'articolazione della mano, del polso, della spalla in questo ordine di frequenza.

Forme **osteonecrotiche**, con formazione di cisti delle ossa della mano e del polso, sono invece più rare e caratteristiche

La **malattia di Dupuytten**, con limitazione funzionale della capacità delle dita di flettersi, è più rara.

Patologia da vibrazioni di media frequenza

Macchinari industriali mobili (scavatori, trattori, autobus) producono frequenze di oscillazione fra 2 e 20 Hz, che possono provocare danni variabili anche in relazione alla posizione dell'operatore, alla intensità dell'oscillazione e la direzione della stessa.

Alcune manifestazioni hanno carattere acuto, e sono reversibili, altre hanno carattere cronico: in genere riguardano principalmente i visceri e il sistema nervoso, e in misura minore l'apparato osteoarticolare.

- Gli effetti sono principalmente:
 - Lombalgie
 - Artrosi
 - Ernie
 - Aumento della P e frequenza cardiaca
 - Aumento della F respiratoria
 - Aumento della peristalsi e secrezione gastrica con ulcere e gastroduodeniti

La persistenza della vibrazione può produrre ptosi viscerale e danni di carattere persistente a diversi organi.

Vi sono anche alterazioni neuropsichiche, della vista, dei riflessi osteotendinei.

Si può arrivare anche a vertigini, cefalea, irrequietezza e ansia.

Le alterazioni della sfera osteoarticolare riguardano prima di tutto il rachide lombare interessato da fenomeni di artrosi e di ernia discale.

Patologia da vibrazioni di bassa frequenza

Si tratta essenzialmente della cinotosi; si tratta essenzialmente del comune **mal di moto**, che colpisce im viaggiatori di qualsiasi mezzo di trasporto, dovute ai movimenti di vibrazione e di rotazione attorno ad un asse (giostra).

I trasporti aerei e marittimi, avendo tre direzioni di movimento (beccheggio, imbardata, rollio) sono i più chinetosici.

Anche la suscettibilità individuale è importante.

Essendo le alterazioni perfettamente reversibili, l'interesse professionale di questa patologia è scarso e limitato dalla possibilità di adattamento. In alcune situazioni però si possono avere sonnolenza e disturbi neurovegetativi.

Prevenzione della patologia da vibrazione

- Progettazione e realizzazione di macchinari a bassa frequenza di vibrazione (<2Hz) o che non richiedono l'impiego manuale diretto
- Isolamento dei macchinari vibranti con ammortizzatori e materiali antivibrazione
- Riduzione dei tempi di esposizione e non associare l'esposizione al freddo
- Mezzi di protezione individuale: scarpe con suola di gomma, guanti imbottiti, cuscini
- Prevenzione medica

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

Si tratta di una patologia osteoarticolare e neurologica da traumi cumulativi che interessano l'articolazione polso-mano.

Costituisce il 56% di tutta la patologia professionale osteoarticolare, ed è attribuibile principalmente all'attività lavorativa svolta.

Il canale carpale, che dà l'accesso alla mano al fascio vascolo-nervoso ad essa dedicato, è una fascia fibrosa tesa fra l'apofisi ulnare e quella radiale dell'articolazione del polso.

Si tratta di una patologia principalmente neurologica, per **intrappolamento del nervo mediano** in questo canale, per l'aumento della pressione al suo interno o aumento di dimensione delle strutture in esso contenute.

La compressione del nervo mediano porta con sé una diminuzione del flusso nei capillari della guaina nervosa, che reagiscono aumentando la permeabilità e provocando edema con distruzione della guaina mielinica delle cellule di Swann.

Clinica e diagnosi

Il risultato della compressione del nervo mediano dal punto di vista clinico è una patologia che inizia con **parestesie, disestesie e dolore** al territorio di innervazione del nervo stesso (pollice, indice, medio, prima metà dell'anulare).

Successivamente si sperimenta dolore e la diminuzione della forza. All'esame obiettivo si sperimenta una diminuzione della sensibilità tattile, dolorifica, termica e vibratoria delle dita innervate dal mediano.

- Segni obiettivi:
 - Segno di Tinel: dolore alla percussione con martelletto della superficie volare del polso. Da solo è insoddisfacente.
 - Segno di Phelan: far flettere i polsi del paziente avvicinando il dorso delle mani con le dita rivolte verso il basso → dolore di tipo scossa elettrica o formicolio.
- Esami elettro-neurofisiologici: sono gli esami di elezione, soprattutto l'elettromiografia e la conduzione di potenziali evocati a livello della mano. Indicano un deficit misto di conduzione sensitiva e motora lungo le fibre del mediano (provocato dalla distruzione delle cellule di Shwan) e successivamente segni di denervazione con il progredire della patologia.

Esempi di complemento sono l'RX, la TC, la RMN e l'ecografia del polso.

La diagnosi differenziale viene fatta con:

- Fratture del polso
- Collagenopatie
- Diabete mellito
- Ipotiroidismo
- Infezioni e neoplasie
- Gotta
- Sarcoidosi
- TBC
- Insufficienza renale
- **Radicopatie cervicali**
- **Patologia del plesso brachiale**

- **Mono-polineuriti periferiche**
- **Patologia da strumenti vibranti**
- **Tendiniti**

Lavorazioni a rischio

- Movimenti ripetitivi di polso e mano, flessione/estensione.
- Posture inconvenienti protratte di polso e mano (anche digitazione)
- Sforzi prolungati di prensione
- Pressione elevata e frequente su polso e mano, o sulla base del palmo (posatura di piastrelle e parquet)
- Uso di strumenti vibranti
- Carpenteri, scalpellini, dattilografi, macellai, minatori, metalmeccanici, forestali, dentisti.

Terapia

Trattamento conservativo con rimozione dei fattori di rischio, antinfiammatori. Trattamento chirurgico con resezione del legamento trasverso del carpo.

Importante è la prevenzione:

- Aumento delle pause durante il lavoro
- Alternanza dei lavoratori
- Cambiamento dei processi lavorativi, strumenti ed equipaggiamento
- Educazione ed informazione

5.4 PATOLOGIA DA RADIAZIONI IONIZZANTI

Emissione energetica di origine artificiale (raramente naturale) che alterano la natura elettrica del mezzo attraversato tramite la formazione di ioni per destabilizzazione degli atomi. Ce ne sono di vario tipo:

- **Corpuscolate:** hanno natura fisica, essendo formate da parte di atomi accelerate, e minor potere di penetrazione ma maggior potere ionizzante:
 - **Raggi alfa:** elettroni accelerati, meno penetranti di tutte (arrestate da un foglio di carta)
 - **Neutroni**
 - **Protoni**
 - **Raggi beta:** nuclei di elio (2 protoni e 2 neutroni), più penetranti di tutte (arrestate da un foglio di alluminio di 3mm)
- **Elettromagnetiche:** di natura energetica, penetrazione molto più elevata di quelle corpuscolate, e molto più pericolose. In base alla lunghezza d'onda si distinguono in:
 - **Raggi X:** minor energia, scarso effetto ionizzante
 - **Raggi gamma:** maggior energia (minor lunghezza d'onda) forte effetto ionizzante, molto penetranti (arrestate da schermo di piombo di 10 cm).

Le attività lavorative in cui si usano le radiazioni ionizzanti sono in costante aumento:

- **Applicazioni mediche:** diagnostica e cura con raggi X, radioisotopi, RMN, radio e cobaltoterapia
- **Attività di ricerca:** radionuclidi e raggi X
- **Estrazione e manipolazione di:** radio, uranio, ferro ed altri minerali che contengono sostanze radioattive come contaminanti
- **Centrali nucleari**
- **Applicazione industriale:**
 - Gammagrafia per controllo di materiale
 - Fabbricazione di vernici fosforescenti e loro uso
 - Produzione di radioelementi.

Patogenesi

Dipende dalla dose, intensità, concentrazione temporale, e anche dalla radiosensibilità del substrato.

Il primo effetto si effettua a livello molecolare, con effetto **diretto** (alterazione diretta delle biomolecole organiche) o **indiretto** (produzione di radicali liberi dell'acqua, che danneggiano a loro volta le

biomolecole).

A livello cellulare ne segue l'alterazione delle strutture di membrana e degli organelli, e le mutazioni del DNA: le prime alterazioni sono responsabili di effetti a breve termine, mentre i danni sul DNA sono legati agli effetti ritardati, in particolare la cancerogenesi.

Apparati sensibili alle radiazioni sono il midollo osseo, la tiroide, il cristallino e le gonadi, le sinapsi del sistema nervoso autonomo, il sistema gastroenterico.

La correlazione dose effetto è importante in genere per gli effetti acuti, i quali si verificano solo per irradiazione superiore ad una dose soglia: niente si può dire, invece, sulla dose necessaria per la cancerogenesi, il cui meccanismo è **probabilistico**.

Clinica dell'esposizione a radiazioni

Effetti acuti

① Irradiazione esterna massiva, interessante tutto il corpo o porzioni di esso. In ordine di gravità, si distinguono tre quadri clinici, ognuno dei quali preceduto da sintomi prodromici particolari.

- **Sindrome ematopoietica:** dose minore di 500 Rad. Inizialmente si ha una manifestazione generale con anoressia, nausea e vomito, a rapida remissione. Alla sintomatologia fa seguito un danno soltanto a carico del midollo emopoietico, che è l'organo più sensibile, consistente nell'arresto dell'emopoiesi. Questo si rende manifesto dopo una latenza di 1-3 settimane, con leucopenia, anemia e piastrinopenia, con le relative complicazioni. L'exitus è nel 50% dei casi.
- **Sindrome gastro entero emorragica:** dose maggiore di 500 Rad. Si manifesta con anoressia, nausea e vomito e diarrea transitoria, a rapida remissione. Alla sintomatologia fa seguito un danno della mucosa gastro enterica, radiosensibile, che va in necrosi. Il danno si manifesta dopo una latenza di 3-7 giorni con vomito, diarrea, dissenteria, emorragie alimentari, e gravi turbe elettrolitiche che portano al collasso cardiocircolatorio e all'exitus. Se si sopravvive, si manifesta in seguito la sindrome ematopoietica.
- **Sindrome neurologica:** dose maggiore di 2000 Rad. Nausea, vomito esplosivo, diarrea, sonnolenza e atassia, con prostrazione profonda, compaiono immediatamente. C'è un lieve miglioramento della sintomatologia nelle successive 24 ore, entro le quali però compare una gravissima sindrome da liberazione delle catecolamine del sistema nervoso autonomo dai depositi, con ipotensione e shock refrattari alla terapia. L'exitus è la regola.
- **Sindrome neurologica immediata:** dose maggiore a 5000 Rad: convulsioni ed exitus entro 24 ore per arresto respiratorio. A dosi maggiori, fino a 20000 Rad, c'è morte immediata per paralisi bulbare.

① Irradiazione esterna localizzata a:

- **Cute:** effetto dipendente dalla dose:
 - **500:** eritema e depilazione transitori
 - **2500:** bolle, vesciche, ulcerazioni temporanee. Depilazione permanente
 - **5000:** ulcere permanenti, recidivanti e a lentissima guarigione
 - **20000:** necrosi cutanea
- **Gonadi:** sterilizzazione transitoria o permanente per dosi crescenti da 150 a 800 rad
- **Occhio:** cheratite e retinite (dosi maggiori a 2000 rad)
- **Utero e feto:** gravi malformazioni e alterazioni specie nel primo periodo della gravidanza.

Effetti tardivi

① **radiodermite cronica**

interessa prevalentemente le estremità superiori (mano del radiologo). Inizia come un forma semplice con atrofie cutanee, discheratosi e teleangectasie, per una dose complessiva non superiore a 2500 Rad.

Se l'esposizione continua, entro i 5000 Rad si formano verruche e ulcerazioni croniche, e entro i 10000 Rad si sviluppa in genere un carcinoma spinocellulare.

① **Neoplasie**

Molte neoplasie dei tessuti solidi sono statisticamente correlate con l'esposizione di qualsiasi tipo a radiazioni ionizzanti:

- Tiroide
- Mammella
- Cute
- Polmone
- Ossa
- Fegato e milza

Ⓢ Alterazioni genetiche e cromosomiche

Alterazioni indotte sulle gonadi irradiate possono trasmettersi alla prole, con un incremento di aborti spontanei, mortalità neonatale e malattie e malformazioni congenite di tutti i tipi.

Prevenzione

- **Prevenzione tecnica ambientale:**
 - Isolamento della sorgente con accorgimenti costruttivi (materiali schermanti)
 - Riduzione dell'insità delle radiazioni
- **Controllo medico**
 - Visite di idoneità
 - Visite periodiche e straordinarie
 - Esami specialistici
 - Pronto Soccorso
- **Controllo fisico**
 - Valutazione dell'efficienza della misure di sicurezza
 - Dosimetri ambientali
 - Dosimetri personale
- **Mezzi di protezione individuale:**
 - Maschera, ganti, camici piombati, tute e calzari schermati.

5.5 BAROPATIE

L'uomo vive a 760 mmHg (1 atm, 1000 Bar) e a questa pressione gli scambi fra sangue e tessuti avvengono in maniera ottimale.

L'uomo è in grado di tollerare variazioni di pressione limitate: il superamento di certi livelli in più o in meno porta a modificazioni patologiche chiamate **baropatie**.

Ⓢ La **compressione** è un evento particolarmente rapido nell'ambiente subacqueo, dove abbiamo 1 atm di pressione in più per ogni 10 metri di profondità. Gli effetti di questo si riflettono:

- Sulle cavità del corpo umano (torace, addome, seni nasali, orecchio)
- Respirazione: perché questa sia possibile, la P dell'aria inspirata deve eguagliare quella toracica. Quando ci si immerge si deve quindi respirare aria con la stessa pressione di quella dove si trova il torace. Siccome la solubilità dei gas nei liquidi è proporzionale alla pressione (legge di Henry), aumenterà la concentrazione di azoto e di ossigeno nel sangue, e soprattutto di azoto nel midollo osseo. Questo è alla base di diverse patologie.

Ⓢ La **decompressione** avviene sia nella risalita dalle profondità subacquee che nell'ascensione a grande altezze, quindi in montagna o in mezzi aerei. Gli effetti si risentono:

- Sulle cavità del corpo in cui l'aria fuoriesce con difficoltà, come seni paranasali e orecchio. In questo caso la pressione dell'aria all'interno rimane elevata, con possibili effetti traumatici nel timpano, e sinusiti acute.
- Respirazione: a grandi altezze la PO₂ scende notevolmente, raggiungendo a 3000 metri un valore critico attorno a 60 mmHg nell'aria alveolare. Questo valore è il limite inferiore per cui la curva di saturazione dell'Hb si trova ancora nel plateau. Ulteriori decrementi della PO₂ sono mal tollerati e provocano patologie. L'altezza massima abitabile per soggetti acclimatati è di circa 6000 metri.
- Solubilità dei gas respiratori: alla risalita da profondità, o nella salita da grandi altezze, i gas respiratori disciolti in virtù della pressione ritornano allo stato gassoso per la ↓ della solubilità. Se

questo non avviene gradualmente, avremo una patologia da embolia gassosa, e possibili lesioni traumatiche della sostanza bianca del midollo spinale per la liberazione di emboli gassosi di azoto in questa sede.

PATOLOGIE CORRELATE

Ipossia ipossica da alta quota

- 3000 m (60 mmHg): riduzione della memoria recente, concentrazione e aumento della FC e ventilazione polmonare
- 3750 m (51 mmHg): dispnea, ridotta concentrazione, cefalea, nausea, riduzione della acuità visiva
- 4500 m (45 mmHg): riduzione delle capacità uditive, del campo visivo, irritabilità. Attività fisica può portare alla perdita di coscienza
- 5500 m (40 mmHg): riduzione dell'intelletto. I soggetti non acclimatati, anche a riposo, perdono coscienza dopo poche ore
- 6500 m (30 mmHg): dopo esposizione lunga tutti i soggetti non acclimatati perdono coscienza.

Tutti questi sintomi possono manifestarsi molto di meno o non manifestarsi affatto nei soggetti allenati e che procedono ad una sufficiente acclimatazione (alpinisti che raggiungono gli 8000 metri senza bombole).

Patologia da compressione

Sono legate sia alle variazioni pressorie alle quali ci si sottopone nelle fasi di risalita e di discesa, che alla permanenza ad alte pressioni, e anche alla composizione delle miscele che si respirano ad alta profondità.

→ **Colpo di ventosa:** per errori di regolazione pressorie, o cadute brusche lungo pendii marini, i soggetti immersi in uno scafandro rigido possono trovarsi con una pressione interna dello scafandro improvvisamente maggiore di quella esterna. Questo provoca il "risucchio" del corpo del palombaro verso il bordo dello scafandro, con contusioni e lesioni traumatiche.

→ **Risalita a pallone:** il contrario della patologia precedente. Se la P all'interno dello scafandro è inferiore a quella all'esterno, si ha l'aumento dell'aria trasmessa dal tubo al suo interno, e il sistema di immersione diventa più leggero dell'acqua che sposta, con rapida risalita verso l'alto. Questo provoca patologia da decompressione.

→ **Intossicazione da azoto:** detta anche "ebbrezza degli alti fondali", si verifica solo se la miscela respirata contiene azoto. Scendendo sott'acqua, si verifica sia l'aumento di P che la diminuzione di T. Soprattutto l'azoto, quindi, si scioglie in abbondanza nel sangue e nei lipidi (essendo liposolubile). Gli effetti immediati (visibili già a 30-40 metri) di questo aumento dell'azoto sono quelli della così detta **euforia da immersione**, una condizione in cui si evidenzia l'effetto esilarante e narcotico dell'azoto con euforia, perdita del senso critico e impulsività, condizione pericolosa durante una immersione. A profondità maggiore si può avere la narcosi.

→ **Intossicazione da ossigeno:** l'ossigeno puro ad alte pressioni (maggiori di 25 atm, quindi profondità molto grandi) produce vasocostrizioni cerebrali ed inibizione dei centri cardiorespiratori. Le manifestazioni cliniche più drammatiche si hanno a carico del SNC con la comparsa di convulsioni, ansietà, vertigini e scosse muscolari.

L'esposizione lunga e reiterata provoca danni anatomici polmonari fino all'edema interstiziale e l'enfisema

Patologia da decompressione

→ **Manifestazioni acute (malattia dei cassoni):** la forma acuta è legata alla risalita rapida dalle grandi profondità, con liberazione dell'azoto disciolto che ritorna alla forma gassosa. Nella forma fulminante si ha perdita coscienza, collasso e morte in pochi minuti per massiva embolia gassosa. La forma paralitica invece presenta emiplegie, paresi e monoplegie a seconda delle localizzazioni dell'embolo, o lesioni midollari (mielite dei palombari).

Possono essere colpite, nelle forme acute meno gravi, le articolazioni, dove si accumula anche azoto, con dolori articolari acuti in genere di spalla e ginocchio. Vertigini, obnubilamento del sensorio e altri sintomi sistemici si accompagnano a volte.

→ **Manifestazioni croniche:** la forma più comune è l'**osteoartrite cronica dei cassonisti**, dovuto a soggetti che lavorano in atmosfera iperbarica per diversi anni. Il cassone funziona a camera iperbarica: l'aria al suo interno ha la stessa pressione di quella dell'acqua a quella profondità, e così anche se non è a tenuta stagna l'acqua non vi entra ed è possibile lavorare sul fondo marino senza scafandri. Questo sistema viene usato anche in determinate piattaforme sottomarine per uso scientifico e industriale. La manifestazione ossea è proporzionale al numero di compressioni subito dal soggetto, e si manifesta con necrosi asettica progressiva e successiva osteosclerosi, che rimane asintomatica finché non interessa i capi articolari. La patogenesi è il traumatismo continuo da accumulo di azoto e successiva decompressione. Colpisce spesso la spalla e l'anca.

→ **Oto e sinupatie:** sinusiti acute barotraumatiche, sierose, e manifestazioni a carico di apparato uditivo, con vertigini, ipoacusie, otorragie. Nei casi gravi si possono avere anche perforazioni timpaniche.

Patologie delle grandi altezze

→ Dette anche **mal di montagna**, sono condizioni legate alla permanenza ad alta quota, dove diminuisce la PO₂, e di conseguenza si sviluppa una poliglobulia compensatoria, che però si accompagna a cianosi e dispnea da sforzo.

Si può avere una forma **acuta** con tachicardia, polipnea, cefalea e annebbiamenti visivi (che si verifica nell'esposizione rapida ad alta quota), e una forma **cronica** con splenomegalia, reticolocitosi, inspessimento sanguigni e ICC.

L'opposto si ha quando il soggetto nato in montagna scende in pianura, con aumento dell'emocateresi, reticolopenia, bradicardia e ipotensione, in genere transitorie fino all'adattamento.

Nella forma acuta la sintomatologia è dovuta a:

- **decompressione dei gas interni:** flautulenza, eruttazione, dolore ai seni paranasali e all'orecchio, dolori addominali
- **riduzione della PO₂:** ipossia, cianosi, tachipnea, tachicardia

→ **Edema polmonare da alta quota:** si ha talvolta dopo ascesa rapida e successiva permanenza ad alta quota in soggetti non acclimatati. Sembra una risposta del parenchima polmonare all'ipossia, ma la patogenesi resta ancora dubbia. I sintomi compaiono entro 6-36 ore e possono essere preceduti dal mal di montagna acuto.

→ **Aeroembolismo:** identica patogenesi che nella sindrome da decompressione, avviene in aviatori che compiono ascensioni senza compensazione.

→ **Decompressione esplosiva:** quando in una cabina pressurizzata si crea una soluzione di continuo, si formano delle drammatiche conseguenze che portano a morte per anossia fulminante, aeroembolismo e brusca espansione dei gas con lesioni da scoppio degli organi interni contenenti aria.

Prevenzione

- Addestramento e qualificazione professionale
- Ricompressione terapeutica (camera iperbarica) presente nei luoghi di lavoro dove si possono verificare sindromi da decompressione
- Visita medica preventiva e selezione del personale. Controindicazioni sono:
 - Alcolismo
 - Malattie respiratorie croniche
 - Cardiopatie
 - Sinopatie e otopatie croniche
 - Epilessia
 - Sesso femminile
 - Soggetti <20 e > 40 anni.
- Controllo medico periodico
- Uso di aria che non contenga azoto (sostituito con elio, con minor coefficiente di solubilità). Per immersioni oltre 30 metri mai usare aria compressa, ma miscela.

5.6 LESIONI DA CALORE

Colpo di calore

Alterazione dell'equilibrio termico dell'organismo, che interviene o con l'aumento della temperatura interna o con un eccessivo aumento di quella esterna tale da rendere inefficaci i meccanismi di dispersione termica (vasodilatazione e sudorazione). I fattori ambientali sono essenziali, essendo sufficiente una temperatura non eccezionalmente elevata (anche 35-40°C) ma con alto livello di **umidità**. Nel clima secco si deve arrivare fino a 50-60°.

Anche i fattori intrinseci sono importanti, fra cui:

- Vagotonia
- Iposurrenalismo
- Obesità
- Alcolismo
- Malattie CV

Il quadro **acuto** si manifesta con respiro difficoltoso, cute e mucose secche, e un notevole aumento della T che raggiunge i 43-44°C in poco tempo. Successivamente si ha irritazione del SNC con perdita di coscienza, tremori e convulsioni.

Il quadro **subacuto** ha una serie di prodromi, con astenia, sonnolenza, sete intensa, cefalea, nausea. Se non si interviene, in pochi giorni si hanno manifestazioni del SNC (anche deliri, tremori, irrequietezza, convulsioni), circolatorie, disnoiche, renali (da disidratazione). Caratteristici sono i **crampi da calore**, derivati dalla difficoltà di mantenere le adeguate concentrazioni ioniche nel muscolo per la disidratazione. L'esame del cadavere non è peculiare.

Colpo di sole

Azione diretta del sole sul capo e sul SNC in individui esposti a lungo alla luce senza adeguata esposizione della testa. Sono importanti le radiazioni infrarosse, meno quelle UV. I sintomi sono prevalentemente neurologici con cefalea, tremori, agitazione psicomotoria, a seguito convulsioni, coma e infine la morte.

L'esame autoptico ha come peculiarità il ritrovamento di una **emorragia sottomenigea ad ombrello**, unica manifestazione che può portare al sospetto del sole.

Usioni

Azione localizzata del calore coinvolgiato alla cute per mezzo di:

- Corpi solidi o fiamme libere → **bruciate** (possono arrivare al IV grado)
- Liquidi o gas → **scottature** (si fermano al III grado)

E' molto importante il mezzo, infatti il contatto con liquidi o gas vaporosi rende l'ustione molto frequente e anche a basse temperature (40-45°C) perché impedisce il raffreddamento cutaneo, mentre per lo stesso motivo il calore radiante è dannoso solo sopra a 100°C.

- **I grado:** arrossamento cutaneo eritematoso per iperemia attiva, dolore.
- **II grado:** aumento dell'edema e necrosi degli strati superficiali dell'epidermide, bolle sierose limpide, dolore e prurito, cicatrizzazione senza tracce residue.
- **III grado:** distruzione dei tessuti superficiali per necrosi coagulativa. Si formano **escare** (croste di colore bruno) che cadono lasciando sotto ulcere e piaghe facilmente infettabili. I processi riparativi formano cicatrici deturpanti e cheloidi.
- **IV grado:** carbonizzazione completa dei tessuti, che si riducono a H, C, N, e O e lasciano ceneri combuste nerastre e friabili. Le ossa possono andare incontro a calcificazione, i visceri interni ad esplosioni e lacerazioni per il riscaldamento ed espansione dell'aria e del liquido in essi contenuti.

La coagulazione delle proteine tissutali provoca la **rigidità da calore**, così intensa da poter provocare fratture, che si differenzia dalla rigidità cadaverica per l'impossibilità di essere vinta.

Malattia da ustione: sopra il 20% della superficie corporea interessata da lesioni di III grado, che si ha in tre fasi:

- Shock neurogeno primario vasovagale

- Shock secondario ipovolemico (emorragia e essudazione dalla cute ustionata)
- Compromissione renale da ipovolemia e iperfiltrazione di prodotti delle lesioni riassorbiti nella fase successiva all'edema.

Valutazione della natura vitale o non vitale delle lesioni

Importante perché spesso il cadavere viene bruciato per ottenere un occultamento di prove. Valutare:

- La presenza di ustioni di grado 1 e 2; l'eritema e l'arrossamento non si verificano nel cadavere.
- Le bolle a contenuto sieroso limpido-chiaro non si producono nel cadavere, e se sono a contenuto gassoso o nerastro sono putrefattive
- Osservare se il paziente ha respirato prodotti di combustione, con ricerca di fuliggini e fumi nell'albero bronchiale (non indicativo bocca e naso), e ricerca della carbossiHb

5.7 LESIONI DA BASSA TEMPERATURA

Assideramento

Esposizione al freddo dell'organismo che ne supera le capacità omeostatiche. Ne deriva il progressivo rallentamento del metabolismo, fino alla morte.

Il sistema compensa indefinitamente perdite di 3-4 calorie al minuto, di più si raffredda; si raggiunge quindi la paralisi funzionale delle attività metaboliche cellulari (reversibile), a T diverse per le varie regioni del corpo (31°C cellule corticali, 28° diencefalo, 25-26° bulbo). A 22-24° tutte le cellule si paralizzano, e questo punto anche se viene riscaldato l'organismo in genere ha già subito danni letali. La morte avviene attorno ai 20°C.

Anche qui la rapidità e la possibilità di assideramento dipendono da fattori esterni (umidità, vento) e interni (malnutrizione, magrezza, astenia, distonia vegetativa). L'alcool facilita il raffreddamento a dosi elevate per l'inibizione del SNC e la vasodilatazione: in piccole dosi però migliora i processi ossidativi e quindi serve molto come "antigelo", ma solo un gocciolo!

Clinicamente si ha una prima fase di **scarica adrenergica** (fra 37 e 34 gradi), con pallore, brividi, midriasi, ipertensione e tachicardia. Fra 34 e 24 gradi abbiamo una attenuazione di questi riflessi connessa con la diminuzione fino all'arresto delle attività cerebrali anche pontine, e quindi bradiaritmie, cianosi cutanea, dispnea e ipopnea, marcata ipoglicemia. All'esterno si nota un invincibile tendenza al sonno con perdita della coscienza, accompagnata da uno stato di profondo benessere. Fra 24 e 18 gradi si arriva al coma e morte.

All'autopsia reperti generici come fluidità aumentata del sangue, edema polmonari e emorragie puntiformi disseminate, evidenti soprattutto nella mucosa gastrica dove si associano a piccole erosioni (macchie di Wichniewski), non costanti e non specifiche.

Perfrigerazione

Turbe circolatorie e tissutali per esposizione a variazione della T **ambientale**. Si tratta cioè di una condizione simile all'assideramento, con le stesse cause, ma che manifesta i suoi effetti soprattutto o esclusivamente su alcuni tessuti o apparati, come quello **respiratorio** (corizze, sinusiti, faringiti, bronchiti), **cardiovascolare** (crisi anginose, vasospastiche, vasculopatie periferiche), **locomotore** (reumatismi), **SNC** (nevralgie e paresi), e **digerente** (gastroenteriti).

Spesso a queste condizioni, soprattutto nell'apparato respiratorio, si osserva una aumentata suscettibilità alle infezioni. Le perfrigerazioni possono essere considerate come una via di mezzo fra il congelamento e l'assideramento.

Congelamento

Azione **locale** della bassa temperatura: questa può essere una T ambientale che agisce su parti scoperte (naso, mani, piedi umidi), o locale per il contatto lavorativo o accidentale con oggetti molto freddi (azoto liquido, serpentine frigorifere). Il congelamento ha tre gradi:

- **I grado:** reazione vasocostrittiva cutanea con pallore, anestesia cutanea, anchilosi, che porta all'**iperemia passiva** (eritema pernio)
- **II grado:** comparsa di flitene sierose od emorragiche per aumento dell'iperemia passiva
- **III grado:** necrosi tissutale, per comparsa di trombosi vascolare da ristagno ematico e da agglutinazione delle emazie. Il fenomeno è responsabile della necrosi con gangrena secca o umida a seconda dell'intervento di batteri. I fenomeni cicatriziali sono deturpanti e retraenti. Infezioni anaerobiche e

complicazioni renali.

5.7 LESIONI DI NATURA ELETTRICA

La corrente elettrica che attraversa il corpo umano ha tre parametri importanti:

- **Voltaggio:** determina la tendenza della corrente ad attraversare la resistenza. Maggiore è il voltaggio, maggiore è la probabilità che si stabilisca un circuito chiuso anche attraverso zone del corpo ad alta resistenza. Per contro, ci sono zone del corpo a bassa resistenza nelle quali anche correnti di pochi V sono pericolose.
- **Amperaggio:** determina la quantità di corrente che attraversa il corpo nell'unità di tempo, ed è **inversamente proporzionale alla resistenza**, che nell'organismo umano ha un valore fra a 20 Ohm (strutture umide delle mucose, sangue) e 40.000-80.000 Ohm (zone cornee delle mani e dei piedi, ossa). Maggiore è la resistenza, però, maggiore è il calore che si sviluppa per **effetto Joule**.

Questi due parametri sono correlati dalla relazione $I = V/R$

- **Tensione:** frequenza delle oscillazioni della corrente **alternata**, (quella continua non ha questo fenomeno). Attorno a 50 periodi, la corrente alternata ha la massima pericolosità, per via della possibilità di interferire con il pace-maker senoatriale, mentre da 400 in su la sua pericolosità è molto minore di quella continua, fino ad essere innoqua per valori di 10.000 Hz (correnti di Tesla).

Lesioni da corrente industriale

Bassa tensione: minore di 250V per le alternate, 500V per le continue.

Per le correnti continue è importante, in quanto alla pericolosità, il **voltaggio**: essendo inversamente proporzionale alla resistenza, questo parametro infatti determina la tendenza della corrente ad attraversare il corpo umano stesso. Trova resistenza nello strato superficiale della cute (corneo) dove c'è la cheratina che è un pessimo conduttore, mentre nel derma e nei liquidi interstiziali questa resistenza diminuisce molto.

Ne consegue che le lesioni superficiali saranno dovute **all'effetto Joule** e quindi si troveranno bruciature da calore, mentre nell'interno dell'organismo si troveranno lesioni dovute non al calore, ma all'effetto della corrente sull'equilibrio ionico (vedi oltre).

Inoltre lo stabilirsi del circuito elettrico attraverso il corpo umano dipende dalla resistenza offerta dai punti di ingresso e di uscita della corrente: un rivestimento in gomma o in lattice è un ottimo isolante per strumenti metallici, scarpe, e può impedire il passaggio di correnti anche di voltaggio elevato. Al contrario, l'umidità annulla la resistenza dei tessuti.

Effetti superficiali

Sulla cute si forma una lesione che è essenzialmente da calore, dovuta all'effetto Joule e alla resistenza cutanea. Le lesioni sono variabilissime in quanto dipendono dall'estensione della zona interessata (**ampiezza del conduttore e superficie cutanea interessata**), dalla durata e dall'intensità dell'azione elettrica, e dalla **resistenza** offerta dalla superficie (il marchio elettrico non si forma nelle mucose, ben conducenti, come in qualsiasi altra zona umida). In genere il tipico (e unico patognomico) segno lasciato è il così detto **marchio elettrico**, che si può trovare sia nella superficie d'ingresso che d'uscita della corrente. Il **marchio elettrico** è essenzialmente una crosta di tipo escarioso, che può essere distinta da altre lesioni del genere **solo** con l'esame istologico. Infatti come caratteristica istologica ci sono le bolle d'aria che scompaginano lo strato corneo, e i nuclei delle cellule dello strato malpighiano si allungano molto, si dispongono a palizzata come **ciuffi di peli**.

Effetti sugli organi interni

Gli effetti sulle attività cellulari dell'organismo variano a seconda di correnti continue o alternate. Sono molto importanti però le **linee di attraversamento** della corrente sul corpo, che possono essere individuate approssimativamente congiungendo i due punti di ingresso e di uscita attraverso il corpo.

→ **Correnti alternate:** effetti soggettivi e citologici variabili a seconda **dell'intensità**, che a parità di R è direttamente proporzionale al voltaggio.

- 0,9-1,2 mA: soglia di sensibilità, si avverte un senso di formicolio
- 5 mA-15 mA: contratture muscolari deboli

- 15-20 mA: contratture muscolari così intense che il soggetto può non riuscire a liberarsi dal cavo se lo sta stringendo. Calcolando una resistenza media di 40.000 Ohm, questo avviene per voltaggi di 600-800 V.
- 25-80 mA: paralisi dei muscoli respiratori per le scosse tetaniche, oppure soggetto scagliato a terra dalle contrazioni muscolari.
- 80 mA-3 A: ossia dai 3000 ai 120.000 volts, si osservano alterazioni mortali del ritmo cardiaco (fibrillazione ventricolare) anche se la corrente non investe il cuore in linea diretta.

Se si verificano dei contatti in modo particolare, con il cuore al centro delle linee di attraversamento (ad esempio la posizione degli elettrodi nelle piastre del defibrillatore), il cuore subisce lo stesso effetto con corrente anche molto meno intensa (bastano anche 10 mA, circa 300 V a 40.000 Ohm). Il SNC è invece interessato da 4 a 8 A con perdita della coscienza e paralisi dei centri bulbari: a causa del suo alto contenuto in acidi grassi apolari, il SNC è l'organo che conduce meno in assoluto.

L'effetto depolarizzante della corrente alternata si manifesta però **soltanto attorno ai 50 Hz** (che è la frequenza usata in casa e in industria), dato che per frequenze superiori o inferiori non si verifica una significativa interazione con il flusso di ioni nei sistemi di conduzione nervosi e muscolari.

→ Invece la corrente **continua** agisce più o meno nello stesso modo, con valori di intensità paragonabili, ma per un meccanismo di **dopolarizzazione stabile**, in quanto al passaggio della corrente tutti gli ioni + si dispongono da un lato della membrana, quelli - dall'altro, e si ha una depolarizzazione che provoca contratture muscolari (e non convulsioni, perché non c'è alterazioni), e blocco dell'attività nervosa e cardiaca.

Lesioni da correnti naturali (fulmini)

“La saetta gira gira torna addosso a chi la tira”

Il fulmine è un fenomeno elettrico dell'ordine di milioni di volts e di decine di migliaia di ampere; se questo colpisce l'organismo direttamente la conseguenza è la **carbonizzazione completa** dei tessuti. Esistono però delle scariche parziali, che si formano prima nel fulmine, molto meno intense, ed inoltre spesso il fulmine, colpendo la zona **vicino** al soggetto, lo scaglia a distanza di molti metri contro il terreno o oggetti solidi, e in questo caso il soggetto riporta gli effetti contusivi dell'esplosione e della proiezione.

In alcuni casi, non molto rari per la verità, il soggetto può morire anche senza vistose lesioni, specie se era bagnato e offriva poca resistenza all'azione della corrente.

Infine, casi atipici come bruciacchiature o strappamento di vesti sono dovuti all'azione delle scariche collaterali.

Arco voltaico

Si tratta di una lesione particolare, che si verifica quando l'organismo entra in contatto con un arco voltaico, ossia un flusso di corrente condotto attraverso l'aria fra due conduttori con alta ddp posti a breve distanza fra loro. Il fulmine è un arco voltaico fra le nubi e il suolo.

L'arco da importanti lesioni da calore e può lasciare il marchio elettrico. E' un evento abbastanza tipico dell'industria di produzione dell'energia elettrica, quando un soggetto passa fra due bobine e funge da intermedio, permettendo alla ddp esistente di creare un arco sfruttando la minor distanza del corpo interposto.

CAP 6 INTOSSICAZIONI PROFESSIONALI DA SOSTANZE DI USO INDUSTRIALE

6.1 INTOSSICAZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO DA GAS, VAPORI E FUMI

Si tratta di una serie di patologie respiratorie che sono state inserite fra le intossicazioni perché l'effetto sull'apparato respiratorio è comunque accompagnato da manifestazioni sistemiche da intossicazione.

Le malattie che provocano sono di tipo acuto e cronico, e le sostanze che possono darle si distinguono in idrosolubili e non idrosolubili: le prime esercitano una azione irritativa immediata, e i soggetti contaminati, avvertendo l'irritazione, cercano di sfuggire ad un ulteriore contatto.

Le seconde invece si depositano negli alveoli in profondità, e provocano un effetto irritativo blando, che fa sì che la malattia insorga in genere dopo una ventina di ore.

Tutti e due i tipi di sostanze danno effetti acuti se l'esposizione è massiva, cronici per esposizioni prolungate

Ammoniaca

Incolore, molto solubile, con un caratteristico odore pungente, si trova principalmente nell'industria dei fertilizzanti, chimica e farmaceutica, negli impianti di refrigerazione.

L'effetto irritativo è immediato su cute, occhi, vie aeree, e non lascia conseguenze se il soggetto, infastidito, si allontana subito.

Per esposizioni elevate si può avere broncospasmo, bronchiolite obliterante ed edema polmonare.

In seguito ad una intossicazione acuta permangono danni di bronchiettasie ed enfisema.

Anidride solforosa

Incolore, odore caratteristico soffocante. Numerose lavorazioni industriali e agricole ne fanno uso, sia per disinfestazione che per pulizie industriali. Può essere presente anche nell'ambiente per la combustione di petroliferi, carbone e legna.

L'azione irritante dell'SO₂ deriva dalla sua trasformazione in acido solforico a contatto con l'acqua. Questo avviene nelle prime vie aeree, con tracheobronchite e broncospasmo.

La patologia è una IR di tipo ostruttivo, molto acuta, che nei casi gravi arriva all'edema polmonare e alla morte per paralisi respiratoria.

Effetti dell'esposizione cronica sono in genere la bronchite cronica e l'enfisema

Anidrite trimetilica

Produzione di plastiche, vernici sintetiche, resine. E' fra gli agenti eziologici dell'asma professionale, ma provoca anche irritazione delle vie aeree ed edema per alta concentrazione.

Cloro e acido cloridrico

Colore giallo-verdastro, gassoso, di odore pungente, più pesante dell'aria.

La tossicità del cloro è dovuta alla formazione a livello polmonare di ossigeno nascente, e di acido cloridrico.

Il cloro è molto più irritante dell'acido cloridrico.

Viene usato come refrigerante, nella formazione di polimeri, come pesticida.

Lavorazioni a rischio sono la produzione e il trasporto del cloro, la produzione di clorati organici e inorganici, l'industria tessile e della carta, la disinfezione dell'acqua potabile e delle piscine.

L'intossicazione acuta produce, per livelli medio-lievi di cloro, una irritazione bronchiale e broncospasmo (3-6 parti per milione, ppm). Attorno a 50 ppm si ha edema polmonare in 30'. A 100 ppm si può avere la morte in pochi minuti.

Dopo l'intossicazione acuta, che si può trattare con ossigeno, steroidi e broncodilatatori, si ha nella maggior parte dei casi la restitutio ad integrum, ma si possono avere sequele di fibrosi polmonare.

La forma cronica da luogo a bronchite cronica ostruttiva. VLP: 1ppm (3 mg/m³).

Formaldeide

Gas incolore, odore pungente, irritante e lacrimogeno, infiammabile ed esplosivo.

Viene usata come formalina (soluzione acquosa al 37-50%), nella produzione di materie plastiche, nell'antisepsi (ospedali, camere mortuarie, obitori, industria della concia), industria della gomma, fibre tessili, produzione di esplosivi.

A bassa concentrazione (1 ppm) produce modica irritazione degli occhi e delle vie aeree, a 10 ppm si tollera con difficoltà anche per periodi brevi.

Fra 10 e 50 si può avere grave tracheobronchite e anche edema polmonare. Oltre 50 si ha cefalea, oppressione toracica, cardiopalmo e nei casi più gravi anche edema glottideo fatale. Crisi d'asma nei soggetti allergici anche a dosi basse. VLP: 1 ppm (1,2 mg/m³).

Fosgene

Cloruro di Carbonile (COCl₂) gas incolore, incombustibile, con odore dolciastro a bassa concentrazione, altrimenti odore irritante e pungente.

La soglia dell'olfatto è di 0,5 mg/m³, superiore al limite tollerabile.

Veniva usato come gas "asfissiante" nella prima guerra mondiale.

A rischio in:

- sintesi degli isocianati e di altri resine poliuretaniche
- produzione di inchiostri
- industria farmaceutica
- decomposizione della trielina (saldatori)
- vigili del fuoco (componente delle schiume estintrici)

E' poco solubile in acqua, e non reagisce con il film idrolipidico che si trova sulle vie aeree: arriva invece direttamente agli alveoli, dove probabilmente produce, con una serie di reazioni complesse, **acido cloridrico**. Il tempo di produzione corrisponde al periodo di latenza clinica, variabile da 6 a 15 ore. Oltre a ciò, produce anche una vasocostrizione riflessa.

Nell'intossicazione acuta si ha inizialmente una modesta irritazione delle vie aeree superiori, seguita dopo 6-15 ore da un edema polmonare acuto. La latenza è inv prop alla dose inalata: dopo l'inalazione del gas l'edema polmonare in fase molto precoce può essere rivelato all'RX durante la fase di latenza, già dopo 4-8 ore.

In un periodo variabile da alcune settimane a diversi mesi dopo l'esposizione, le PFR tornano alla norma riducendo il difetto di tipo restrittivo.

La terapia iniziata il più presto possibile con corticosteroidi, acido aminocaproico e ossigenoterapia.

Con l'intossicazione cronica ci sono effetti tossici a distanza, anche se poco noti. Forse bronchite ed enfisema.

Fumi metallici

La così detta febbre da fumi metallici è una malattia dovuta all'inalazione di fumi degli ossidi di metalli vari. Viene spesso confusa con l'influenza, a volte anche con attacchi di malaria. Sono comunemente responsabili lo zinco, il rame e il magnesio. Fonti di rischio sono di solito la saldatura, la fusione di metalli e il taglio elettrico delle lamiere zincate.

Dopo alcune ore di esposizione si manifesta tosse stizzosa, sensazione di sete, gola secca, sapore metallico in bocca, mentre la febbre arriva fino a 39 con brividi, miaglia, astenia e dolore toracico. ↑PMN. La sintomatologia si risolve spontaneamente entro 24-36 ore senza sequele nemmeno a lungo termine.

I lavoratori esposti acquistano una tolleranza che però si perde anche per brevi cessazioni di esposizione, anche durante il fine settimana, e quindi è molto comune il fenomeno dell'arresto ripresa.

Ossidi di azoto (vapori nitrosi)

Sono prodotti nei silos di foraggio riempiti di recente, dove permane in concentrazioni tossiche anche per due tre settimane. E' bene riempire i silos in modo che la superficie del foraggio sia concava, e il gas allora si raccoglie verso il centro del silos, essendo più pesante dell'aria, lontano dagli sportelli di accesso al silos.

Si produce anche nella saldatura ad arco elettrico, nei lavori in miniera, nella produzione di acido nitrico, nella fabbricazione e utilizzazione di esplosivi.

Raggiunge gli alveoli perché è poco idrosolubile, e non determina a concentrazioni medio basse sintomi di irritazione delle alte vie aeree, e quindi si può inalare a lungo senza sintomi. Alla fine si accusano vertigini e raramente broncospasmo.

Nei silos l'intossicazione più temibile e la perdita di coscienza sono da CO, non da ossido di azoto. L'esposizione prolungata di alcune ore produce invece bronchiolite obliterante ed edema polmonare.

Invece la forma cronica produce enfisema e bronchite cronica.

6.2 INTOSSICAZIONE PROFESSIONALE DA METALLI

PIOMBO

Lavorazioni a rischio e diffusione

Metallo grigio bluastrò, lucente, molle e malleabile, che fonde a 327° C. A 450 emette vapori, a 1740 bolle. E' diffuso come minerale, rimane allo stato puro: **galena** (solfuro di piombo), **cerusite** (carbonato di piombo), **anglesite** (solfato di piombo).

Se il piombo viene fuso senza emettere vapori, il rischio è considerevolmente minore.

Forme di impiego:

- Stato puro
- Leghe con metalli (antimonio, arsenico, stagno, bismuto)
- Composti inorganici
- Composti organici: in particolare il **piombo tetraetile** che viene usato come antidetonante nelle vecchie benzine, responsabile dell'eliminazione di piombo con i gas di scarico. Provoca una patologia diversa da quella di altri tipi di piombo. Oggi nelle benzine verdi c'è meno piombo, ma più benzene.

Fonti di rischio professionali

- Fusione del piombo
- Estrazione del piombo
- Saldatura con piombo
- Produzione di accumulatori
- Vernici (produzione e uso)
- Ceramica (importante in Umbria). Il rischio è maggiore per la ceramica di rivestimento che per quella artistica, dove si usa meno colore.
- Materie plastiche e vetro al piombo. Il PVC, polivinilcloruro, è ottenuto dal cloruro che è cancerogeno al quale viene aggiunto piombo per stabilizzarlo.
- Produzione e uso di pitture, tinture, vernici
- Fusione e manipolazione di caratteri a stampa con piombo (oggi non più)
- Cristallerie (il piombo aumenta il valore del cristallo)
- Produzione artigianale di lime e raspe (rischio eliminato dall'Umbria): il piombo si mette fra la lima da fare e il metallo di base: essendo malleabile non rovina la parte già fatta ma si polverizza e viene inalato.
- Insetticidi contenenti piombo
- Proiettili e pallettoni da caccia
- Acciai speciali come quelli allo zolfo-piombo

Fonti di rischio ambientali

Sono cause occasionali, come il consumo di alcolici distillati in vecchi radiatori di automobili, vino contaminato, cibo o bevande conservate in contenitori di ceramica con colori al piombo, ritenzione di pallini da caccia nel corpo.

Il piombo non è un elemento organico, e non è contenuto nell'organismo: tutto quello che vi è presente deriva dall'ambiente esterno.

Le fonti di piombo sono anche:

- Aria: pesticidi (in diminuzione)
- Suolo: industria
- Acqua: gas di scarico e benzine (in diminuzione)
- Alimenti contaminati: modalità di conservazione
- Condotte idriche
- Conservazioni del vino in tubature rivestite di ceramica o in botti verniciate con minlio
- Integratori alimentari
- Picacismo infantile

Questi raggiungono l'uomo direttamente o indirettamente tramite gli alimenti

I **bambini**, specie nei primi 3 anni di vita, sono particolarmente interessati al piombo per vari motivi:

- Maggiore sensibilità
- Maggior assorbimento intestinale (10% nell'adulto, 40% nel bambino)
- Esiti più frequenti e gravi, specie nel SNC
- Quadri clinici più gravi (encefalopatie acute)
- Fonti di rischio più numerosi (portano spesso oggetti alla bocca)

Il saturnismo pediatrico è un problema molto diffuso soprattutto negli USA, dove specie fra i ceti poveri è diffuso nei bambini il picacismo (ingestione di materiali non commestibili, come scaglie di vernici contenenti piombo).

Uno studio sui bambini umbri ha rivelato una maggiore piombemia nei bambini di Deruta, dove c'è la lavorazione della ceramica. In questi bambini la piombemia è correlata al lavoro dei genitori: è massima in quelli che lavorano la ceramica a casa, minore se i genitori lavorano ceramica in azienda, e minore ancora se fanno un altro lavoro. E' comunque sempre più alta dei bambini che vivono a Terni, dove la piombemia è comunque elevata a causa del traffico rispetto ai bambini di Corciano

Tossicocinetica

Inalazione: circa il 35-50% della quota che giunge agli alveoli

Ingestione: circa il 10% (adulti) o il 40% (bambini) che viene ingerito. Mani sporche portate alla bocca, alimenti contaminati, polveri di grosse dimensione deglutite

La **distribuzione** avviene in organi primari che sono gli **eritrociti** (90%) e nel **plasma** (10%), che è la quota di piombo assorbito che rimane funzionalmente in equilibrio con quella ingerita ed escreta ed è la parte metabolicamente attiva. Organi di accumulo sono formati da tre compartimenti funzionalmente separati:

- **Pool a rapido scambio:** tessuti molli, con T/2 di 19 giorni. E' quello responsabile delle lesioni tossiche
- **Pool a scambio intermedio:** osso spongioso, cute e muscoli. T/2 21 giorni
- **Pool a lento scambio:** osso compatto, denti e capelli; contiene più del 90% del piombo accumulato ma che non è responsabile di alcun effetto biologico, avendo una T/2 di circa 20 anni, ma rappresenta una fonte endogena di piombo che si libera lentamente e in particolari condizioni (fratture, alterazione metaboliche, infezioni).

L'**eliminazione** è attraverso le feci (90% del piombo **ingerito e non assorbito**) e attraverso l'urina (**piombo assorbito**). Per via biliare l'eliminazione dell'assorbito è minore. Una parte passa anche nel latte materno e attraverso la placenta a partire dalla 13^o settimana di gestazione.

Effetti del piombo sull'organismo umano

L'intossicazione da piombo varia molto a seconda della quantità di tossico che viene assorbito, e la gravità dell'intossicazione è in funzione anche del tempo di assorbimento. Fondamentale, durante la valutazione della piombemia, la correzione in funzione del numero di GR: il piombo provoca anemia, ma si accumula per lo più nelle emazie e in corso di anemia la piombemia viene sottostimata.

Normalmente il trattamento per le varie manifestazioni dell'intossicazione da piombo è la **terapia chelante**, che però non è sempre completamente efficace in quanto ci sono le enormi riserve dell'osso compatto. Con la terapia chelante si lega il piombo plasmatico, che essendo in equilibrio con quello di deposito lo richiama dai tessuti molli: in pratica **si diminuisce la quantità totale di piombo nell'organismo ma non la piombemia**. Ci possono volere molti cicli di terapia prima di rimuovere i depositi dai tessuti molli, che sono quelli che provocano i sintomi della malattia.

Anche la **funzione renale** gioca un ruolo importante per mantenere la piombemia, a causa dell'eliminazione urinaria del piombo.

Midollo e sistema emopoietico

Il piombo blocca alcuni enzimi della sintesi dell'eme (vedi dopo) e quindi provoca una anemia ipocromica

normocitica con accumulo di ferro, e l'accumulo nelle urine dei prodotti a monte degli enzimi bloccati. Inoltre provoca un effetto sulla membrana cellulare dei GR inibendo l'ATPasi e provoca una iperemolisi, che assieme alla ↓ sintesi dell'eme spiega l'instaurarsi dell'anemia saturnina.

Alcuni GR contenenti granulazioni brune con RNA ribosomiale sono un reperto caratteristico ma non specifico dell'intossicazione da piombo.

La biosintesi dell'eme parte dalla glicina + succinil coenzima A, che in vari passaggi diventano acido **delta aminolevulinico**.

Il piombo blocca:

- **ALA deidratasi:** trasforma l'acido di prima, che poi diventa porfobilinogeno. Il blocco di questo enzima porta ad accumulo di ALA nelle urine. (citosol)
- **Corpoporfirinogeno III ossidasi:** il coproporfirinogeno III si forma dall'uriporfirinogeno III, a sua volta prodotto del Porfobilinogeno che è il prodotto dell'ALA deidratasi. Il piombo blocca questo enzima che produce un intermedio che poi diventa Protoporfirina IX. Si accumula nelle urine il coproporfirinogeno III. (mitocondri)
- **Eme sintetasi:** enzima che prende la protoporfirina IX e la trasforma in eme. Il substrato si accumula nel sangue all'interno dei GR, non nelle urine perché non è idrosolubile. (mitocondri) L'eme produce un feedback negativo sull'ALA deidratasi.

L'enzima idrossimetilbilinogeno sintetasi, che prende il porfobilinogeno e lo trasforma nel prodotto da cui l'enzima prende il nome, è inibito nella porfiria acuta intermittente, che va in diagnosi differenziale con l'intossicazione da piombo per via delle frequenti coliche addominali.

C'è però una colorazione rossastra delle urine per aumento della escrezione delle porfirine che nella colica saturnina non c'è.

E' importante il dosaggio dei metaboliti accumulati nelle urine.

Prodotto	Intoss da piombo	Porfiria
Porfobilinogeno	Assente	Urine
Acido delta aminolevulinico	Urine	Urine
Uroporfirinogeno III	Assente	Nelle urine fresche, perché anche se l'enzima è bloccato si ha una trasformazione chimica del substrato. Dopo un po' di tempo si trasforma chimicamente in uroporfirina III e dà il colore rosso alle urine
Idrossimetilbilinogeno	Assente	Urine

Apparato gastroenterico

Colica saturnina. Si tratta di un effetto legato all'azione spasmogena del piombo sulla muscolatura liscia addominale, ed è sempre preceduta da un periodo di epigastralgie e dolori addominali diffusi (non avviene mai all'improvviso). Dolori ascessionali con massima intensità in sede periombelicale, stipsi e alvo chiuso. Addome contratto; il dolore subisce remissioni parziali e senza trattamento (**spasmolitici**) non si ha risoluzione anche per 7-8 giorni. Successivamente residua una dolenzia diffusa.

Durante la colica c'è ipertensione ma non febbre, con urine rosso scure per presenza di porfirie.

Prima della colica è sempre possibile rilevare un innalzamento dei substrati della sintesi dell'eme accumulati: la colica infatti non è una manifestazione precoce. Molto spesso il primo sintomo intestinale è una serie di dolori, meteorismo e altri sintomi vaghi come stipsi e sapore metallico in bocca.

Segno molto precoce è una linea di colorito bruno in prossimità del bordo gengivale in corrispondenza dei canini e degli incisivi, che è un segno di aumentato assorbimento del metallo.

Il fegato è interessato poco e tardivamente, e non sempre.

Sistema nervoso

→ **encefalopatia acuta da spasmo delle arteriole cerebrali**. Diminuzione della vigilanza, della memoria, stato confusionale. Lo spasmo arteriolare provoca alla fine un edema cerebrale diffuso. Sebbene sia una forma piuttosto rara, la prognosi è severa con morte o danni permanenti cerebrali. I pochi casi conosciuti riguardano spesso il consumo reiterato di alcolici distillati con radiatori di automobili.

→ **encefalopatia cronica** si ha in soggetti con esposizione intensa e di lunga durata, dovuta all'azione vasospastica del piombo ma anche all'instaurarsi di lesioni arteriosclerotiche da ipertensione conseguente alla nefropatia saturnina.

→ **Polineuropatie con paralisi periferiche:** eventi piuttosto rari, ma sono invece comuni le neuropatie subcliniche, anche in soggetti che sono sottoposti ad un assorbimento considerato normale rispetto ai limiti di sicurezza.

Comunemente riguarda l'arto. Tipica è la paralisi del radiale, con mano che cade sull'avanbraccio, mentre il sintomo più precoce dei casi lievi è la difficoltà all'estensione del 1°, 3° e 4° dito (mano che fa le corna).

Il mediano e l'ulnare, e i nervi degli arti inferiori, sono più raramente interessati, e spesso rientrano nel quadro di una polineuropatia motoria bilaterale subclinica.

Rene

Nefropatia saturnina, uno dei sintomi classici dell'intossicazione da piombo. Ci possono essere tre tipi di lesioni da piombo nel rene:

- **Lesioni acute:** a carico soprattutto del tubolo prossimale, con necrosi dell'epitelio dovuta sia all'azione tossica diretta del Pb che all'ischemia da spasmo delle arteriole renali. Una IRA tubulonecrotica (aumento azotemia, creatinina, proteinuria e cilindruria) si verifica praticamente sempre, ma la patologia nel complesso è molto rara.
- **Lesioni subacute:** tubulopatia di grado moderato nelle porzioni prossimali del nefrone, con aumento dei fosfati, glicosuria e proteinuria. Il deficit di riassorbimento si aggrava fino a sconfinare nella sindrome di Fanconi.
- **Lesioni croniche:** in seguito ad esposizione grave e protratta si hanno danno provocati soprattutto dall'ischemia cronica delle arterie renali, con esito in fibrosi, rene grinzoso saturnino e IRC. Avremo quindi ipertensione arteriosa, vasculopatia ipertensiva, cardiopatia.

Apparato cardiovascolare

Oltre agli effetti dovuti alla patologia renale, sul miocardio è presente un effetto citotossico diretto sulle fibrocellule: quale che sia la reale importanza di questo effetto non è chiaro. Rimane comunque il principale agente cardiolesivo l'ipertensione renale cronica.

Metabolismo

Aumento della sintesi di acido urico a partire dall'ALA accumulato, e diminuzione della loro escrezione per il danno renale. In alcuni casi, specie quando coesiste già una nefropatia, questo porta alla **gotta saturnina**, ma è un evento raro.

Altri effetti

- **Tiroide:** riduzione asintomatica della produzione di ormone
- **Ossa:** deposito di piombo molto importante, ma non vi effettua alcuna azione biologica. Ha significato quindi di riserva endogena.
- **Riproduzione:** azione ecobolica (un tempo gli aborti clandestini con piombo erano una causa frequente di intossicazione).
- **Cancerogenesi:** tumori renali benigni e maligni sui topi. Sui cristiani non si hanno segnalazioni in questo senso

Clinica

L'intossicazione da piombo insorge quasi sempre in forma cronica. La forma acuta, dovuta ad ingestione accidentale o suicida, si manifesta con:

- Nausea, epigastralgie, dolori addominali, vomito e diarrea
- Oliguria, albuminuria, iperazotemia, cilindruria (nefropatia acuta)
- Anemia emolitica con reticolocitosi, ipersideremia e iperbilirubinemia
- Encefalopatia acuta
- Epatite tossica

E' rarissima.

La forma cronica è di riscontro più comune (assorbimento per via inalatoria o alimentare di piccole quantità di piombo) specie in ambito lavorativo e si ha un esordio insidioso che varia da alcune settimane a diversi anni dopo l'inizio dell'esposizione. Inizialmente c'è una fase di sintomi a carico del digerente, del SNC e

dell'emopoiesi, con scarsi reperti oggettivi (cefalea, inappetenza, sapore metallico in bocca, orletto gengivale di **Burton**, ma anche in casi di scarsa igiene orale, astenia, parestesie, irritabilità, lieve anemia ipocromica da iperemolisi e ridotta sintesi dell'eme).

In questa fase però gli indicatori di dose e di effetto (Vedi dopo) sono già alterati. Tutto ciò è ancora **reversibile** con l'allontanamento dal rischio e la **terapia chelante**.

Questo indica l'importanza del monitoraggio del lavoratore costante, per trattarlo quando non ci sono sintomi e il quadro è ancora reversibile.

Successivamente si ha una fase di stato detta anche **fase florida**, in cui la sintomatologia è evidente e il danno d'organo in alcuni casi avanzato. Si hanno le coliche saturnine, le paralisi dei nervi periferici, il danno renale cronico e l'anemia ipocromica con ipersideremia. Il danno è ancora reversibile ma con maggior difficoltà.

Alcune condizioni rendono suscettibili al piombo anche per esposizioni irrilevanti: gravidanza, talassemia, deficit G6PD

Gli **esiti** dell'intossicazione cronica non trattata sono una successiva e sempre più frequente ricomparsa della sintomatologia della fase florida, e la comparsa di segni di compromissione renale (rene grinzoso), miocardico (ICC da ipertensione), digerente e anche della gotta saturnina. A questo punto la funzione d'organo è irrimediabilmente compromessa:

- Rene: rene grinzoso saturnino (IRC, ipertensione)
- SNC: encefalopatia cronica arteriosclerotica (ipertensione da IRC), nefropatie periferiche
- GE: gastroduodenite, coliche
- Cuore: vasculopatia e cardiopatie ipertensiva

Laboratorio: indicatori di dose e di effetto

Indicatori di dose

- **Piombemia:** 40 ug/dl (correggere per la conta GR). Correlato con una esposizione recente e quindi con la concentrazione di piombo nell'ambiente di lavoro. Non da indicazioni sulle riserve organiche, ma solo sulla piombemia attuale.
- **Piomburia:** 80 ug/l (correggere per la conta GR). Esposizione costante, si innalza dopo una latenza di 2 settimane. Non indica però la presenza di riserve endogene
- **Piomburia dopo infusione di 1g di CaNaEDTA (chelante):** 600-800 ug/24 ore. Indicatore del piombo diffusibile dai tessuti di deposito e metabolicamente attivo.

Questi indicatori riflettono la dose interna di piombo. Si può anche fare un test al mattino, misurare la piomburia e confrontarla con quella dopo 24 ore dall'assunzione di chelante (in 250 cc di fisiologica). Nei soggetti con riserve endogene l'escrezione aumenta (dosaggio del piombo chelabile).

Indicatori di effetto

Sono l'espressione del danno provocato dal piombo (in genere sulla biosintesi dell'eme)

- ALA deidrasidasi eritrocitaria. La sua inibizione è il più precoce effetto biologico documentabile, e già svelabile con piombemia di 10-20 ug/dl. Correlazione negativa fra attività enzimatica e piombemia: l'alcool inibisce l'enzima, l'anemia emolitica lo stimola.
- Protoporfirina IX eritrocitaria: conseguenza dell'inibizione dell'eme sintetasi, l'accumulo di questo substrato è un effetto visibile dopo 3-4 settimane della esposizione al piombo, e si ha un aumento con la dose di piombo già a 40-50 ug/dl. I livelli possono rimanere elevati molto a lungo per mesi dopo la cessazione dell'esposizione (misura dei depositi endogeni).
- ALA urinario: normalmente presente nelle urine, è un indice meno affidabile, aumenta con Pb 45-50 ug/dl. In corso di intossicazione in atto è adatto a valutare il danno metabolico. Si innalza dopo una latenza di 2 settimane dall'esposizione. Come già ricordato, aumenta anche nella porfiria acuta intermittente.
- Coproporfirine urinarie: latenza 2 settimane, piombemia 60 ug/dl. Ritorna a valori normali molto rapidamente dopo la cessazione dell'esposizione (pochi giorni).

Diagnosi e terapia

Anamnesi, indici di laboratorio, quadro clinico. Indicatori di dose effetto sono patognomonic.

La terapia si basa sull'allontanamento dalla fonte di contaminazione e uso di sostanze chelanti:

- CaNa₂ EDTA
- D- penicillamina
- 2,3 dimercapto-propanolo (BAL, British Anti Lewisite)
- Versenato di Calcio per EV 1-4 g/die in 500 ml di SF
- Spasmolitici e clisteri come sintomatici per la colica

La terapia con EDTA si fa ciclicamente (1g die per flebo per 4-5 giorni, sospensione 2-3 settimane, ripresa). Serve perché il chelante lega il piombo plasmatico e bisogna attendere che la piombemia si riequilibri con il piombo negli organi di deposito. Si interrompe non quando i valori ematici sono normali, ma quando sono esaurite le riserve (nella pratica è impossibile: ci si accontenta che il paziente, dopo la sospensione della terapia, abbia una piombemia nei limiti. Egli però deve assolutamente evitare una nuova esposizione al Pb, in quanto le riserve rimaste lo rendono più suscettibile).

Non si deve dare ferro per l'anemia: esso è già in eccesso e può provocare danni alle creste midollari.

La prevenzione consiste in misure tecniche e ambientali (VLP 0,15 mg/m³), sorveglianza sanitaria e monitoraggio biologico costante e frequente (vengono usati la piombemia come indicatore di dose, e l'ALA urinario e la ProtoIX come indicatori di effetto).

Legislazione speciale sulla prevenzione delle malattie da piombo (DL 277/1991)

- Il datore di lavoro deve fare eseguire una valutazione per l'esposizione ambientale
- Visite periodiche
- Monitoraggio biologico: piombemia dosaggio ALA urinario e zincoporfirina eritrocitaria
- VLB: 60 ug/dl (40 nelle donne in età fertile)
- VLP: 1,5 mg/m³

Porfirie (diagnosi differenziale)

Gruppo di patologie su base genetica che entrano in diagnosi differenziale con la intossicazione da piombo:

- Porfirie epatiche
- Porfirie eritropoietiche: patogenesi comune nel difetto enzimatico di un componente della catena dell'eme. Nelle varie forme si alterano diversi tipi di enzimi, e c'è un pattern diverso di accumulo di substrati nel sangue e nelle urine a seconda dell'enzima alterato

Porfiria cutanea tarda

Difetto dell'urodecarbossilasi, accumulo dell'uroporfirinogeno nella cute che, con i raggi solari, provoca una **fotodermatite bollosa**. Vescicole e bolle che si rompono lasciando fuoriuscire un secreto limpido. Hanno fluorescenza alla lampada di Wood. Si formano nelle zone esposte al sole, e la spiccata fotosensibilità non provoca problemi di diagnosi differenziale con l'intossicazione da piombo dove non c'è nemmeno la dermatite.

Porfiria acuta intermittente

Alterazione dell'idrossimetilbilanosintetasi. Si accumula porfobilinogeno senza fotosensibilità ma con **sintomi addominali** simili alla colica saturnina (crisi dolorose lancinanti e improvvise). Spesso i pazienti vengono operati per aderenze fibrose che non esistono.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: anamnesi lavorativa, esame sangue urine alla ricerca della **piombemia**, e delle altre differenze prima citate.

PIOMBO TETRAETILE

Forma di piombo particolare Pb(C₂H₃)₄ che da manifestazioni del tutto diverse dal piombo inorganico, con effetti soprattutto sul SNC.

Liquido oleoso, incolore, solubile nei solventi polari e volatile si trova in genere come antidetonante nelle benzine per motori a scoppio.

Questi oggi si trovano raramente nelle città per l'eliminazione di benzine con piombo, ma le fonti di rischio professionale sono la preparazione e lo stoccaggio di queste benzine.

La principale via d'assorbimento è quella inalatoria, meno cutanea, quasi per nulla (normalmente) quella orale. Si lega ai lipidi del sangue e inizialmente si accumula in fegato e cervello. Dopo viene metabolizzato nel fegato a piombo trietile, che si accumula su altri organi ed è responsabile delle manifestazioni cliniche. Questo alla fine viene degradato a Pb dietile e Pb inorganico ed escreto normalmente per via urinaria e biliare (soprattutto in forma dietile, principale indice di esposizione).

Probabilmente il meccanismo patogenetico è l'interferenza del trietile con il metabolismo glicidico delle cellule cerebrali con conseguente riduzione di energia.

Clinicamente abbiamo manifestazioni acute e subacute (mai croniche) sul SNC. Se si ha un assorbimento massivo si hanno sintomi acuti entro 12-24 ore, se l'assorbimento è graduale i sintomi sono più lievi e si sviluppano in qualche giorno. **Tanto minore è la latenza, peggiore è la prognosi.**

- **Forma lieve:** astenia, anoressia, irritabilità. Il paziente fa sogni terrificanti, c'è confusione mentale e iperreflessia tendinea, con fibrillazione dei muscoli mimici faciali
- **Forma media:** depressione e apatia alterate a disorientamento e delirio. Agitazione e contrazione spasmodica dei muscoli del volto e degli arti
- **Forma grave:** Psicosi acute, con delirio, allucinazioni, convulsioni. Se si arriva al coma la prognosi è molto severa.

La **piomburia** si collega molto bene con la gravità del quadro clinico, e i sintomi medi compaiono verso i 200 ug/l. Gli indicatori per la previsione di saturnismo non sono molto utili in questo caso. Anamnesi lavorativa e dosaggio del piombo dietile urinario sono gli elementi diagnostici.

La **terapia** è sintomatica, non funzionano i chelanti. Sedativi e antipsicotici sono i presidi migliori. La prevenzione prevede un VLP di 0,10 mg/m³

CADMIO

Metallo malleabile, argenteo. PF 321°C, ebollizione 765°C. In natura è in composti associati con lo zinco.

Fonti di rischio

- Produzione di cadmio e sue leghe
- Cadmiatura di oggetti metallici
- Pigmenti al cadmio
- Saldatura di elettrodi al cadmio o di materiali cadmiati
- Produzione di accumulatori al NiCd (oggi non li fanno più)

Tossicocinetica

Non è un elemento essenziale: quello che c'è nell'organismo vi deriva dall'esterno.

L'assorbimento maggiore è per via aerea (10-40% di quello inalato, anche le sigarette lo contengono in piccola quantità) e minore per via cutanea o digerente, per lo più extraprofessionale, circa il 5% della quota ingerita. Complessivamente è stimato attorno a 10-140 ug/die.

Ha una lunghissima emivita (forse >10 anni), con accumulo in fegato e rene che contengono la metà del cadmio presente nell'organismo. In maggior parte la parte assorbita va a finire in GR (90-95%) e plasma (5-10%).

L'eliminazione avviene lentissimamente con le urine e con le feci.

Nel plasma il Cd è legato alla **metallothioneina**, una proteina ricca in gruppi sulfidrilici: il riassorbimento della proteina a livello del tubulo prossimale spiega l'accumulo nel rene. Questa proteina lega ancora meglio lo Zn, e aumenta nel plasma in rapporto all'esposizione a ioni metallici bivalenti.

La cadmiuria non è elevata nelle fasi iniziali della intossicazione, ma lo diventa quando si instaura un danno renale da tubulopatia tossica. Allora l'escrezione renale diventa significativa.

Il cadmio non attraversa la placenta.

Quadri clinici

Intossicazione acuta

- **Da inalazione** professionale di fumi e polveri ($5\text{mg}/\text{m}^3$ sono letali in 8 ore, $1\text{ mg}/\text{m}^3$ può dare comunque sintomi rilevanti). Il bersaglio è l'apparato respiratorio, dopo 4-24 ore si ha una fase di irritazione con tosse, costrizione toracica, dispnea, associati a febbre e astenia (nei casi lievi ricorda la febbre da fumi metallici). Dopo si può avere una polmonite chimica con edema polmonare acuto e morte per IRA (anche se rara), La terapia è sintomatica.
- **Da ingestione** extraprofessionale per contaminazione alimentare, ha come bersaglio invece l'apparato digerente. Si ha nausea, vomito, dolori addominali, diarrea e shock da disidratazione nei casi gravi. La morte è rara.

Intossicazione cronica

→ Rene

Tubulopatia tossica con compromissione della capacità di riassorbire i costituenti del filtrato glomerulare. Inizialmente si ha **proteinuria** a basso PM (alfa globuline, gamma globuline, beta2-microglobulina). Sono i danni più precoci, con l'accumulo del metallo nella corticale renale per il meccanismo visto prima. Si ha aminoaciduria, glicosuria, iperfosfaturia e calciuria.

Il meccanismo di danno al tubulo è poco noto. Ipotesi:

- Danno della membrana per riassorbimento di Cadmio legato alla metallothioneina
- Degradazione del complesso Cd-proteina nei lisosomi con danno nei lisosomi e liberazioni di enzimi litici
- Danno dell'orletto a spazzola delle cellule tubulari
- Precoce lesioni del glomerulo

→ Osso

Osteoporosi, osteomalachia e calcolosi renale da aumento dell'assorbimento di calcio dall'osso per via delle modificazioni che il Cd provoca nel tubulo renale (calciuria), e nel metabolismo della vitamina D3. Questo riassorbimento è responsabile delle lesioni ossee (fratture spontanee) e metaboliche. Ci sono anche alterazioni ormonali come la \downarrow PTH (inibizione dell'adenosilciclastasi), la \downarrow della 25OHD3, le alterazioni di mineralizzazione dell'osso.

In Giappone c'è stata, per la contaminazione delle acque, una malattia chiamata "Itai-Itai Disease". Itai-Itai in giapponese è l'urlo di dolore (il nostro hai-hai) ad indicare la dolorosità delle lesioni ossee.

→ Pomone

Effetto principale è l'enfisema. C'è anche una possibilità di dare **carcinoma bronchiale (e della prostata)**. Anche l'**atrofia delle mucose nasali** con anosmia è un effetto possibile.

→ Altri effetti

- Colorazione giallastra dello smalto
- Modica anemia da \downarrow assorbimento del ferro
- Epatopatia incostante
- Dubbio effetto su ipertensione arteriosa

Monitoraggio ambientale e biologico

VLP: $0,01\text{ mg}/\text{m}^3$ polveri totali, $0,002\text{ mg}/\text{m}^3$ frazione respirabile

Indicatori di dose

Cadmio urinario: significativamente biologico è indicazione sia dell'accumulo che dell'esposizione recente. Indica una esposizione in corso, ma non è necessario misurarlo subito perché evolve nel tempo.

- Esposizione breve: si immagazzina nel rene, nelle urine se ne elimina poco: quello che si trova nelle urine si correla alla quantità totale di Cd nell'organismo perché i siti renali non sono saturi
- Esposizione prolungata: i siti di legame renale si saturano e quello che si trova non si correla alla quantità di cadmio nell'organismo ma a quello recentemente assorbito, che non trova posto nei siti renali già saturi. Quando c'è danno renale si ha una concentrazione elevata nelle urine anche se cessa l'esposizione

Il cadmio ematico è meno usato

Indicatori di effetto

Sono le proteine che indicano il danno renale quando è ancora reversibile.

Alcune lesioni renali sono irreversibili, e quando si verificano gli indicatori di danno renale restano elevati anche se diminuisce l'esposizione e la concentrazione di cadmio nell'organismo.

Questi indicatori sono proteine a basso peso molecolare precocemente filtrate nelle urine in corso di nefropatia da cadmio:

- Microproteine urinarie
- Nacetil glucosaminidasi (NAG)
- Proteina legante il retinolo (RBP)

Diagnosi terapia e prevenzione

VLP: 0,05 mg/m³ per il metallo in polvere, 0,015 mg/m³ per i fumi di cadmio ossido. Quest'ultima forma è inserita nel gruppo dei cancerogeni professionali. E' importante il monitoraggio biologico con il cadmio urinario e le proteine urinarie come indicatore di effetto.

La diagnosi è anamnesitca e con gli indicatori di dose e di effetto. L'anamnesi è fondamentale soprattutto nelle forme croniche.

La terapia è sintomatica in quanto non ci sono presidi specifici: le sostanze chelanti sono del tutto controindicate perché inducono un aumento della concentrazione renale del Cd.

CROMO

Metallo duro, bianco argenteo, molto resistente all'usura. Fusione 1857°C, ebollizione 2672°C. Non è mai presente puro in natura, ma come biossidi (la cromite, FeOCr₂O₃, ne contiene la maggior quantità).

Si trova utilizzato sottoforma di:

- **Cromo metallico:** acciai speciali, leghe con altri metalli
- **Cromo bivalente:** scarso uso perché instabile
- **Cromo trivalente:** sesquiossidi di cromo che forma sali assieme agli acidi e viene usato per fare pigmenti verdi, materiali refrattari
- **Cromo esavalente:** è la forma più tossica e maggiormente usata:
 - **Bicromato di sodio:** Na₂Cr₂O₇, usato per pigmenti, , concia
 - **Bicromato di potassio:** K₂Cr₂O₇, pigmenti, conservazione del legname, industria grafica. Si trova anche nel cemento come impurità e può dare dermatiti da contatto.
 - **Acido cromico:** Cr₂O₃, cromatura di refrattari con elettroforesi, ossidante
 - **Cromato di piombo:** PbCrO₄, colori

Lavorazioni a rischio (specialmente cromo esavalente)

- Produzione di cromo, composti e leghe
- Cromatura galvanica
- Concia di pelli e cuoio
- Produzione e uso di pigmenti di cromo
- Produzione e uso di cemento

Tossicocinetica

Piccole quantità ingerite (2% dell'ingerito viene assorbito). A differenza del piombo e del cadmio, il Cr trivalente (Cr³⁺) è un **oligoelemento importante nel favorire l'azione periferica dell'insulina**.

La principale via di assorbimento industriale è quella respiratoria, dove sono presenti fumi, vapori, nebbie o polveri. Via cutanea e orale poco importanti.

Nell'uomo il Cr⁶⁺ penetra nei Gr dove viene completamente ridotto a Cr³⁺ dal sistema del glutatione riduttasi.

Organi di accumulo sono il **polmone** e meno il **SRE**. L'escrezione avviene come trivalente per via urinaria: l'escrezione urinaria è rapida, e se cessa l'esposizione i valori misurabili nelle urine diminuiscono sensibilmente.

In soggetti non esposti professionalmente la concentrazione media di cromo ematico è di 2-3 ug/dl, nelle urine fino a 10 ug/24h.

Nei **capelli** si ha un grande accumulo, fino a 2000 ug/Kg.

Clinica

Intossicazione cronica

→ Forte potere sensibilizzante e irritante, provoca:

- Dermatiti irritative e allergiche
- Ulcere sulle mani, sui piedi, sugli avambracci. Si possono estendere, se non si interviene anche al tessuto cartilagineo sottostante, perforando ad esempio il setto nasale nella **rinite ulcerativa**, molto frequente nella patologia da inalazione, e residua una cicatrice deturpante
- Laringiti, laringo-tracheiti, bronchite, asma.
- Gastroduodeniti, ulcere gastroduodenali, colite ulcerativa, più raramente epatopatia
- Tubolonefrosi tossica (rara)

→ Forte potere cancerogeno (cancerogeno di primo gruppo nella IARC)

- Carcinoma dei seni paranasali, molto raro nella popolazione non esposta a rischi professionali, e molto aggressivo
- Carcinoma del polmone (massima incidenza in produzione dei cromati, cromatura elettrolitica, produzione di pigmenti al cromo).

Intossicazioni acute

Più rare in ambiente professionale, in genere ingestione accidentale o suicidiaria. Si ha una gastroduodenite acuta da caustici, con vomito, diarrea ematica e violenti dolori, seguita da una lesione epatica tossica e tubulonecrotica dopo pochi giorni.

La morte avviene per IRA, ma se si sopravvive la ripresa renale ed epatica è buona.

Indicatori di dose e di effetto

Cromo urinario: indicatore di esposizione recente e di accumulo. Cambia in di diverse variabili, momento del prelievo (viene eliminato velocemente, per cui si deve prelevare e calcolare a inizio e fine di turno. Si ottiene così la **differenza di cromo urinario**).

I **patch test** sono importanti per valutare la possibilità di una dermatite allergica.

Diagnosi, terapia e prevenzione

Anamnesi lavorativa, manifestazioni cliniche, indicatori di dose. La diagnosi eziologica delle neoplasie è molto difficile.

La terapia dell'intossicazione acuta è la lavanda gastrica e il trattamento sintomatico del paziente.

La forma cronica richiede l'allontanamento dal lavoro e il trattamento sintomatico. Poco efficaci i chelanti perché il cromo è legato alle proteine plasmatiche.

Terapia delle ulcere buoni risultati con uso topico di soluzioni di iposolfito di sodio al 3-5% e di CaNa₂ EDTA al 10%. Queste sostanze chelano il cromo cutaneo che non è legato alle proteine e accelerano la cicatrizzazione.

VLP 0,5 mg/m³, protezione personale (creme e pomate al silicone, ossido di zinco e bario per naso e mani), visite mediche con dosaggio di cromo urinario prima e dopo il lavoro.

6.3 INTOSSICAZIONI DA SOLVENTI

POLINEUROPATIA DA N-ESANO (O DEI CALZATURIERI O DEI COLLANTI)

Questa patologia complessa venne chiamata così perché non si sapeva a cosa fosse dovuta. Interessava fin dal 1957 i lavoratori delle calzature e della pelletteria, specialmente gli addetti all'incollaggio, con polineuropatie. Nel 1957-61 furono segnalati 28 casi, nel 1972-73 ben 218: questo perché nel '63 fu abolito il benzene come solvente, e fu quindi introdotto più largamente l'esano, che venne poi indicato come agente eziologico della malattia soltanto nel 1975 (dopo c'è scritto come).

Eziologia e lavorazioni a rischio (storia)

→ Inizialmente si ritenne responsabile il **triotrocenilfosfato**, che veniva usato come plastificante nelle pelli e nei collanti, in quanto erano già conosciuti come neurotossici. Il problema è che questa sostanza ha un punto di ebollizione maggiore di 400°C, e quindi non si può assorbire per via inalatoria (non si raggiungono queste temperature nelle lavorazioni interessate), mentre c'erano evidenze di intossicazione da vapori inalati (intossicazioni di chi lavora nello stesso ambiente, anche se non tocca colle e solventi).

→ La polineuropatia, soprattutto nella forma più grave, ha una massima frequenza nei mesi **freddi**. Un motivo è che il sistema di areazione, che d'inverno è meno efficace perché vengono chiuse porte e finestre negli stabili dove si lavora, è molto importante nel portar via il gas; per lo stesso motivo sono più colpiti lavoratori in piccoli ambienti (cantine, sotterranei, lavoro domiciliare) e le persone che vivono in questi ambienti anche se non hanno contatto con il lavoro. L'esano (punto di ebollizione a 69°C) viene usato anche come 2metilpentano e 3 metilpentano, e si trovano nelle colle fino al 40%.

Patogenesi

Ci sono dei fattori di base che non bastano a scatenare la malattia:

- Esposizione a colle e solventi a basi di idrocarburi paraffinici (alifatici) a basso punto di ebollizione
- Scarsa igiene ambientale e personale

Questi fattori provocano malattia in presenza di determinate condizioni scatenanti:

- Uso occasionale di colle e solventi con una concentrazione di idrocarburi paraffinici maggiore del normale
- Aumento della concentrazione nell'ambiente per variazioni stagionali o strutturale
- Contatto contemporaneo con altri neurotossici

Dal punto di vista della patogenesi, i meccanismi di neurotossicità sono:

- **Neuropatia:** sofferenza delle cellule, degenerazione sia dell'assone che della mielina
- **Assonopatia:** prima degenera solo l'assone poi anche la mielina
- **Mielopatia:** prima mielina poi assone.

Istologicamente ci sono dei rigonfiamenti giganti nella parte prossimale del nodo di **Ranvier**, quelle aree demielinizzate lungo il nervo che migliorano la velocità di conduzione, che sono pieni di neurofilamenti da 10 nm, localizzati sia nel SNP che nel SNC. Queste lesioni sono provocate da diverse sostanze solventi industriali (acrilamide, solfuro di carbonio, metil-n-butilchetone) e rappresentano la lesione di base di un gruppo di patologie dette **neuropatie gigantocellulari centrali e periferiche**.

Quadri clinici

Il quadro è quello di una neuropatia periferica sensitivo-motoria che colpisce gli arti inferiori e meno quelli superiori. **Sempre bilaterale e simmetrica.**

→ **Prodromi**

Non sempre presente (nelle forme gravi), anoressia, nausea, dimagrimento, epigastralgia, cefalea e vertigini. Questi segni precedono di qualche settimana i sintomi di polineuropatia, che in questa fase non ci sono mai

→ **Esordio**

Bilaterale e simmetrico, si inizia con diminuzione della forza specie agli arti inferiori, parestesie, mialgie e crampi. Nella fase iniziale i segni clinici di neuropatia sono assenti o molto ridotti. Tende a salire dalla base degli arti, interessando prima i segmenti distali.

→ **Fase di stato**

Si distinguono due forme cliniche: una polineuropatia lieve e una grave.

Forma lieve

Sintomi	Segni	EMG	Decorso
→ Debolezza a gambe e	→ Riflessi normali	→ Minime alterazioni	Cronico senza evoluzione

braccia → Facile stancabilità → Dolori e crampi muscolari	→ Tono e trofismo muscolare normale (nessun segno clinico di neuropatia)	nervose → Velocità di conduzione motoria normale → Modica degenerazione assonale che non interessa la mielina	paralitica (non è interessata la mielina)
---	--	---	---

L'evoluzione è lenta: a 3-6 mesi dall'esordio si ha ripresa della funzione neuromuscolare in senso inverso a quello dell'esordio, che si completa in 12-24 mesi; la ripresa è in genere molto buona. La sintomatologia può anche rimanere costante per anni senza passare alla forma grave anche se il paziente prosegue il lavoro.

Forma grave

Sintomi	Segni	EMG	Decorso
→ Progressiva perdita della forza degli arti fino alla paralisi → Parestesie → Mialgie → Crampi	→ Paresi o paralisi flaccida → Ipo/atrofia muscolare → Ipo/areflessia → Riduzione modesta della sensibilità a calza	→ Fortemente positivo → ↓ V di conduzione motoria → Intensa degenerazione assonale e anche mielinica	Peggiora costantemente a volte fino alla tetraplegia nonostante l'allontanamento del lavoro

Nella forma grave è possibile anche un interessamento del facciale, e anche se raramente una neurite ottica. Anche qui la regola è il recupero dopo l'allontanamento dal lavoro, sebbene più lento e meno efficace.

E' difficile che il nervo rigeneri del tutto, specialmente se è interessata la giunzione neuromuscolare, ma si può riprendere a camminare e lavorare: Viene interessato anche il SNC, con i motoneuroni primari e i neuroni inibitori del moto: nella fase di stato questo è mascherato dall'interessamento del secondo che da paralisi flaccida, ma nella seconda fase, quella di recupero, si possono avere degli esiti in paralisi spastica (per interessamento del primo).

Si trovano anche:

- Frequenti alterazioni lievi e reversibili di EEG ed esame vestibolare
- Liquor e altri parametri ematobiochimici normali (o non correlati alla malattia e alla sua gravità)
- Colinesterasi plasmatica normale

Sindrome psico-organica

A volte accompagna l'intossicazione da esano una reazione di questo tipo:

- Alterazione dell'umore, dell'iniziativa e delle relazioni personali
- Ansia e tensione
- Labilità emotiva
- Diminuzione della memoria
- Compromissione delle capacità di linguaggio, calcolo e giudizio
- Encefalopatia acuta o cronica

Diagnosi

Il fatto che il liquor sia normale permette la diagnosi differenziale con la sindrome di Guillaine Barré che è più acuta, interessa la muscolatura toracica e respiratoria più frequentemente, e più rapida la diminuzione della velocità di conduzione motoria (patologia demielinizzante) e presenta la dissociazione albuminocitologica.

La **polineuropatia** viene diagnosticata sulla base dell'anamnesi e dell'esame clinico. All'esame neurofisiologico si trovano i reperti di bilateralità e simmetria.

La diagnosi lavorativa invece richiede:

- Anamnesi lavorativa
- Dati epidemiologici
- Risultati di indagini ambientali e del monitoraggio biologico (2-5 esandiene è il prodotto del metabolismo dell'esano usato come **indicatore di dose**)
- Esclusione delle cause non professionali (diabete, farmaci, alcool, collagenopatie)

- Biopsia del nervo surale (assonopatie gigante)

Il 2,5 esandiene nelle viene cercato nelle urine ma indica l'assorbito nelle 24 ore precedenti, e non permette quindi una diagnosi di certezza: indica però che in quell'ambiente non ci sono idonee condizioni. Le cause di polineuropatie sono molte e diverse.

Terapia

Allontanamento dal lavoro che per la forma lieve porta già, dopo qualche mese, a miglioramento e guarigione; la riabilitazione motoria viene fatta con la normale attività fisica.

Nella forma grave non c'è terapia (no cortisone, non serve a niente). Importante è la riabilitazione per evitare l'atrofia muscolare e mantenere in buoni condizioni i legamenti

La **prevenzione** consiste in:

- Limitazione dell'uso
- Basso livello ambientale e in ogni caso minore del VLE
- Visite di prevenzione con monitoraggio biologico
-

POLINEUROPATIA DA METIL-N-BUTILCHETONE

Descritta nel 1973, è molto simile a quella da esano. L'esano e il MnBC danno gli stessi metaboliti, ancora più tossici del composto di partenza e i veri responsabili della patologia. Il 2,5 esanedione, usato come indicatore di dose, è il principale.

Le manifestazioni cliniche sono le stesse identiche della neuropatia da esano, cosa non strana se si pensa che si possono trasformare l'uno nell'altro.

Generalmente è importante:

- la sperimentazione clinica spesso precede le acquisizioni epidemiologiche e tossicologiche necessarie per agire in sicurezza
- è necessario fare un sperimentazione tossicologica migliore
- pensare di più al lavoro come eziologia possibile per le neuropatie in fase di diagnosi
- informare meglio i lavoratori: le visite vengono fatte ogni anno e i sintomi dovrebbero essere valutati attentamente dai lavoratori.
- c'è necessità di medici specialisti per le indagini di sorveglianza (spesso errate) e le diagnosi cliniche per anni sbagliate
- studi eseguiti accuratamente: l'N-esano non è tossico in tutti gli animali

TRICLOROETILENE (TRIELINA)

È un liquido incolore, inodore, etereo e molto volatile (bolle a 87°C producendo vapori più pesanti dell'aria). Sopra 120°C, in presenza di O₂, s'infiamma producendo vapori e gas tossici come acido cloridrico e fosgene.

Fonti

- produzione e impiego industriale (pesticidi, materie plastiche, vernici)
- uso come solvente di colori, inchiostri, lacche e collanti
- uso come sgrassante nell'industria tessile, metalmeccanica e nelle lavanderie a secco

usi meno comuni sono rappresentati dall'estrazione di olii vegetali (da semi di girasoli, arachidi...), di grassi animali e della caffeina.

L'uso in medicina come anestetico è stato abbandonato per l'effetto pro-aritmogeno.

Possibile esposizione extraprofessionale è l'inalazione a scopi voluttuari (azione euforizzante).

Assorbimento-metabolismo

La via principale è quella respiratoria, anche per via della volatilità del composto, meno importante quella cutanea. In ambito extraprofessionale può essere anche digestiva (a scopo suicida).

La liposolubilità favorisce il rapido passaggio in circolo dove si lega in massima parte alle emazie e si distribuisce ai tessuti; organi di accumulo sono quelli ricchi di lipidi (come tessuto adiposo, cervello,

pancreas, MO ecc...).

Il metabolismo avviene nel fegato dove si produce tricloroacetaldeide attraverso un intermedio epossido instabile. La tricloroacetaldeide viene in parte ossidata ad acido (TCA, che si lega abbastanza alle plamaproteine) e in parte ridotta ad alcool (TCE=Tricloroetanolo). TCA e TCE passano in circolo e vengono eliminati con le urine: questo rende ragione dell'80% della quantità di trielina eliminata: l'altro 20% viene invece eliminato attraverso il polmone in forma immodificata). L'emivita dei due metaboliti in circolo è notevolmente diversa: il TCE viene eliminato in 1-2 gg, il TCA in 3-4 settimane.

Organi bersaglio ed effetti principali

L'effetto tossico è sia diretto da parte della trielina (TRI) che indiretto, dovuto ai metaboliti.

Il meccanismo patogenetico di danno non è conosciuto ma dovrebbe consistere, al pari di tutti gli altri composti alogenati, nel danno a carico delle membrane biologiche. L'entità del danno dipende sia dalla quantità assorbita che dalla via di assorbimento.

✚ **SNC:** ad alte dosi effetto inizialmente eccitatorio (euforia, ipertonia, iperreflessia...) e successivamente depressivo-narcotico (sonnolenza confusione mentale, come fino all'exitus per paralisi bulbare con insufficienza ventilatoria centrale). Si possono avere anche NP a carico dei nervi cranici (soprattutto a carico del V, ma anche del VII, II e I) e spinali. Nell'esposizione cronica si riscontra per lo più una NP mista, sensitivo-motoria, a distribuzione distale e simmetrica, interessante dapprima gli arti inferiori.

✚ **CV:** la TRI ha un effetto pro-aritmogeno, dovuto alla capacità di deprimere l'accitabilità del tessuto di conduzione e di aumentare quella del miocardio non specializzato, favorendo la comparsa di foci ectopici multipli (→ BAV, ES, FA, FV). Le catecolamine, sia esogene che endogene potenziano drammaticamente questo effetto e possono condurre alla MCI (per FV, asistolia, EPA).

✚ **Polmone e apparato GE:** azione irritativa diretta (tracheo-bronchite, EPA – raro!; a carico del fegato lesioni degenerative generiche, non molto importanti.

✚ **Cute:** azione irritativa e sensibilizzante; irritazione di mucose e congiuntive

✚ **App. urinario:** insufficienza renale imputabile al danno a carico dell'epitelio tubulare prossimale da parte della TRI, TCE e TCA, ma secondo alcuni anche da parte di altre sostanze aggiunte alla trielina (dicloroetano)

Un aspetto interessante è l' "effetto disulfiram" che compare nei soggetti esposti cronicamente che assumono alcolici: è dovuto all'inibizione dell'acetaldeide DH da parte del TRI. Il conseguente accumulo di acetaldeide si manifesta con flush (arrossamento del volto), tachicardia, senso di costrizione toracica, nausea e vomito.

Quadri clinici

Intossicazione acuta: meno importante, di solito dovuta a inalazione massiva di vapori o ingestione a scopo suicida

Intossicazione cronica: + comunemente dovuta a ripetuta inalazione di piccole quantità di vapori.

Si manifestano entrambe con i sintomi innanzi descritti a carico dei diversi apparati: sono stati descritti casi di MCI in operai al termine del turno di lavoro, in coincidenza con uno sforzo fisico.

Nell'esposizione cronica il recupero è di solito buono, tranne la neurite ottica che può non regredire completamente

Diagnosi

Anamnesi+quadro clinico, documentazione dell'esposizione mediante indagini di laboratorio: nell'esposizione acuta è utile ricercare TCA e TCE nelle urine e TRI nell'aria espirata. I medesimi indicatori sono utili anche nell'esposizione cronica dove però la loro concentrazione non correla strettamente né con l'esposizione né con la sintomatologia

Terapia

È in ogni caso esclusivamente sintomatica e consiste nell'allontanamento dal sito di esposizione, nel lavaggio di cute e mucose, nella lavanda gastrica se il tossico è stato ingerito. Evitare tassativamente per qualsiasi motivo l'uso di amine simpatico-mimetiche e l'assunzione di alcool.

BENZOLO

Idrocarburo aromatico di base (C₆H₆), da cui si ricavano diversi altri idrocarburi aromatici. Liquido, incolore, molto volatile (ebollizione a 80°C).

I vapori del benzolo formano con l'aria miscele esplosive e si accumulano in basso essendo più pesanti dell'aria stessa.

Attività lavorative a rischio

- Produzione di plastiche
- Pesticidi
- Esplosivi
- Prodotti farmaceutici
- Cosmetici e coloranti
- Solvente nell'estrazione di olii
- Solvente nell'industria plastica
- Preparazione di collanti
- Produzione di vernici
- Preparazione di rotocalchi

Essendo il benzolo correlato epidemiologicamente all'insorgenza di **leucemia** soprattutto nei calzaturifici, il suo impiego è regolamentato da apposita norma con legge 5-3-63/n°245.

Tossicocinetica

Via inalatoria (estremamente volatile), di cui circa il 25-45% viene eliminato immutato con l'aria espirata. Il resto (parecchio, dunque) si distribuisce agli organi in relazione al loro contenuto lipidico (max nel SNC).

Il metabolismo è epatico e i metaboliti sono escreti con le urine come tali e come glucuronati.

Patogenesi

Sono i metaboliti fenolici a dare tossicità cronica, specie nel midollo osseo, che determina nelle cellule svariate anomalie cromosomiche, dando:

- Aplasia midollare e conseguente pancitopenia
- Leucemie eritremiche

La capacità cancerogena diminuisce se i composti fenolici sono metabolizzati con coniugazione glutationica, ma in questo processi essi producono steatosi epatica, e la capacità del fegato di metabolizzarli si riduce progressivamente nel tempo.

Clinica

Ci possono essere intossicazioni acute o croniche.

Intossicazione acuta

A livello della sede di assorbimento → fenomeni irritativi locali

I sintomi sistemici, che riguardano in particolare il SNC per via della distribuzione, variano con la dose assorbita:

- Eccitazione e euforia (ebbrezza da benzolo)
- Fase depressiva
- Collasso cardiocircolatorio e coma

La cute, in caso di grave intossicazione, assume un colorito rosso ciliegia, per la vasoparalisi dovuta all'inibizione dei centri nervosi autonomi.

Raramente si arriva all'exitus per la paralisi dei centri respiratori nella fase di coma e di collasso.

Normalmente c'è un recupero rapido e completo alla cessazione dell'esposizione in 1-3 settimane. Il trattamento dell'intossicazione acuta è sintomatico per controllare le manifestazioni cliniche dovute all'interessamento del SNC.

Intossicazione cronica

Esposizione protratta a dosi relativamente basse, che insorge dopo una intossicazione acuta. Inizialmente sono presenti sintomi del tutto aspecifici come nausea, vomito, anoressia e vertigini. I sintomi specifici compaiono tardivamente e sono legati all'interessamento del midollo.

Inizialmente si hanno le manifestazioni legate alla piastrinopenia, poi alla leucopenia e solo infine e tardivamente all'anemia.

Nelle fasi terminali il midollo è francamente aplastico.

E' possibile però che l'effetto del benzene sul midollo si espliciti con la formazione di una linea immortalizzata e un quadro di iperplasia midollare, che corrisponde ad una crisi ematica periferica di tipo eritremico (raro) o leucemico (più spesso mieloblastico). La dissociazione fra questi due aspetti dell'intossicazione cronica da benzene è totale: a volte il quadro leucemico insorge in soggetti che sono già pancitopenici.

La leucemia acuta da benzolo è uguale alle altre leucemie.

Diagnosi e prevenzione

Il test di esposizione usato più spesso è il **fenolo urinario** che nei soggetti non esposti varia fra 8 e 25 mg/l. Il dosaggio va eseguito all'inizio e alla fine del turno (emivita del fenolo circa 6 ore).

Altro test è il rapporto fra solfati organici e inorganici espulsi con le urine: il benzolo nelle reazioni di coniugazione consuma solfati inorganici e quindi il rapporto aumenta, ma è poco sensibile.

TETRACLORURO DI CARBONIO

CCl₄ (triclorometano) è liquido, incolore, di odore etereo e molto volatile (bolle a 76,8°C). I vapori si raccolgono verso il basso.

La soglia olfattiva è alta (50 ppm), in presenza di metalli ad alta temperatura, fiamme libere o altre fonti di calore si decompone in vapori e gas tossici come l'acido cloridrico, cloro, ossido di carbonio e fosgene, e qui sta la sua pericolosità.

Per le sue caratteristiche di solvente trova molti impieghi,

Lavorazioni a rischio

- Produzione del composto e dei suoi derivati (idrocarburi fluorati e clorurati)
- Antiparassitario
- Conservazione di cereali
- Fumigazioni di terreni
- Produzioni ed uso di estintori che lo contengono
- Uso come solvente di grassi nelle lavanderie a secco,
- Produzione di mastici e gomme, resine e vernici
- Una volta era usato in medicina come anestetico e vermifugo, ora non più.

Tossicocinetica

Assorbimento massimamente respiratorio, sebbene penetri abbastanza attraverso la cute integra. Via orale usata a scopo suicida.

Si deposita nei tessuti ricchi di grassi, e il suo metabolismo è poco conosciuto: a livello epatico viene dechlorato, con formazione di dicloruro e cloruro di carbonio.

Viene eliminato lentamente in 2-3 mesi per il 50% dal polmone come CCl, come CO₂ e con le urine come urea.

Patogenesi

Esercita la sua azione tossica su rene, fegato e SNC, sia da solo che mediante i suoi metaboliti. A seconda dei vari organi si hanno:

- **Fegato:** degenerazione grassa e necrosi centrolobulare
- **Rene:** degenerazione fino alla necrosi del tubulo contornato prossimale
- **SNC:** azione depressiva
- **Cuore:** eccitazione e aritmie
- **Respiratorio:** irritazione bronchiale, polmonite, talora edema per massicci assorbimenti
- **Cute:** dermatite allergica
- **GE:** irritazione per incremento delle catecolamine e ipertono adrenergico
- **Cancerogenesi:** in alcuni animali ed è giudicato probabilmente cancerogeno (classe III).

Clinica

I vari sintomi del danno a carico degli organi si presentano in varie associazioni in due forme cliniche (cronica e acuta) a seconda delle quantità assorbite.

Intossicazione acuta

In genere inalazione massiva di vapori per motivi professionali, e in casi gravi si muore anche in poche ore. Nei casi molto gravi si possono avere paralisi dei centri bulbari, aritmie fatali o edema polmonare acuto, altrimenti la malattia decorre in tre fasi, con una latenza inversamente proporzionale alla quantità assorbita.

→ Inizialmente si hanno segni del SNC, e del respiratorio e digerente (il primo prevale se si è inalato il tossico, il secondo se si è ingerito). Latenza poche ore / otto giorni

→ Successivamente (da 2-4 giorni dopo la prima fase) si ha una grave compromissione epatorenale, che può condurre all'exitus, con epatomegalia, ↑ transaminasi, alterazioni della coagulazione. Il coma epatico interviene entro le prime settimane. Il danno renale produce un deficit di filtrazione con anuria, iperazotemia eccetera. L'IRA porta a morte nelle prime settimane.

→ In seguito se il paziente sopravvive si ha la risoluzione delle lesioni in poche settimane (fegato) o alcuni mesi (rene).

La terapia è del tutto sintomatica.

Intossicazione cronica

Esclusivamente professionale, da una sintomatologia aspecifica del SNC e dell'apparato digerente. Il CCl₄ è cirrogeno nell'animale, ma non nell'uomo.

Diagnosi

Anamnesi lavorativa, clinica e indagini di laboratorio su funzione epatica e renale.

Il dosaggio nell'aria espirata e nel sangue del CCl₄ è **l'indicatore di dose**. Questo persiste anche 2-3 mesi dopo la cessazione dell'esposizione professionale per il lento metabolismo.

Nella forma cronica le prove di laboratorio renali ed epatiche non sono alterate.

Terapia

Sintomatica.

In caso di contaminazione allontanare il paziente e lavare con l'acqua cute e mucose. Lavanda gastrica se ingestione.

Non usare simpaticomimetici e alcolici, dieta iperflicidica e ipoglicidica, eventualmente dialisi.

SOLFURO DI CARBONIO

CS₂, è un liquido incolore, di odore etereo da puro, in industria ha un odore di uova marce. Estremamente volatile, bolle a 46,3°C. I vapori si raccolgono in basso. La soglia olfattiva è bassa, minore di 1 ppm. Molto infiammabile ed esplosivo, ottimo solvente dei grassi.

Attività a rischio

- Produzione di seta artificiale (nylon) → principale
- Produzione del solfuro di carbonio e suo uso per la sintesi di altri composti
- Estrazioni di oli vegetali, grassi animali, profumi ed essenze
- Produzione della cellulosa
- Produzione di oggetti di gomma
- Lenti ottiche
- Collanti
- Vulcanizzazione della gomma e antiparassitario (diminuito)

Tossicocinetica

Via di assorbimento principale è quella respiratoria, meno quella cutanea e digestiva (suicidi). Viene accumulato nei tessuti ricchi di lipidi. L'eliminazione avviene per il 10-30% come composto originale per via espiratoria, il 70-90% metabolizzato dal fegato con formazione di diversi composti escreti con le urine. Fra questi è importante la tiourea e il mercaptotiazolidone che sono responsabili della decolorazione della soluzione iodio-azide (test diagnostico). L'escrezione è rapida (16-20 ore).

Patogenesi

Tossico su diversi organi sia lui che i suoi metaboliti. Le ipotesi di danno sono numerose:

- Effetto chelante sui metalli essenziali per la fusione di alcuni enzimi (Zn, Cu)
- Alterazione del metabolismo delle catecolamine
- Interferisce con il metabolismo delle vitamine

Probabilmente inibisce una lipasi plasmatica che rimuove le lipoproteine in eccesso, dando origine a una iperlipoproteinemia che promuove l'aterosclerosi rapida, uno dei principali e peculiari effetti dell'intossicazione cronica.

Clinica

Forma acuta

Inalazione massiva e concentrata nel tempo di molti vapori. Inizia con una fase di eccitazione acuta psicomotoria, con cefalea, ebbrezza, talora allucinazioni. Fa seguito però rapidamente una fase depressiva con sopore grave fino al coma, e a volte exitus per paralisi bulbare. L'evoluzione è alla guarigione o possibili postumi di natura neurogena sia periferica (emiparesi, polineuropatia periferica) o centrali (psicosi).

Forma subacuta

Assorbimento di grandi quantità ma in tempi più lunghi, da una sindrome psiconeurotica con cefalea, insonnia, vertigini, diminuzione della memoria e concentrazione, con polineuropatia che si estende in senso distale e prossimale. Talvolta c'è neurite ottica e acustica.

Forma cronica

Soggetti con episodi ripetuti di intossicazione acuta o subacuta, o in lavoratori con prolungata esposizione al tossico, si hanno diverse manifestazioni cliniche:

- **SNC:** cefalea irritabilità, vertigini, riduzione della memoria. Lesioni piramidali ed extrapiramidali, sindrome pseudobulbare.
- **SNP:** polineuropatia sensitivo-motoria distale, neurite ottica e acustica
- **Cardiovascolare:** aritmie, cardiopatia ischemica, insufficienza arteriosa degli arti inferiori, **aterosclerosi**.
- **Endocrino:** ipofunzione surrenale, tiroide e gonadi, effetto marcato sulla libido. In negativo, che credete? Posate quel barattolo di colla, brutti pervertiti!
- **Rene:** nefroangiosclerosi

I segni sono variabili a seconda del soggetto e di altre varie condizioni, ma è costante la riduzione della libido, le manifestazioni del sistema nervoso centrale e periferico e l'aterosclerosi.

La sospensione dell'esposizione determina a volte remissione parziale della sintomatologia, anche se in genere essa persiste e si aggrava nel tempo.

Diagnosi

Anamnesi lavorativa, clinica e indagini di laboratorio.

Non esistono alterazioni umorali significative, e non ci sono indicatori di dose.

Un test utile è quello con **iodio-azide**. Si prende una soluzione di sodio azide a cui si aggiunge iodio, e vi si aggiunge urina del paziente. I metaboliti urinari del solfuro di carbonio catalizzano la reazione fra iodio e sodio azide, con formazione di ioduro di sodio, incolore.

La soluzione quindi, gialla, si decolora con velocità proporzionale alla concentrazione del tossico. Un tempo maggiore di 3'30" è considerato indice di un assorbimento eccessivo.

Il test va eseguito su urine fresche prelevate alla fine del turno di lavoro, perché si negativizza in fretta.

Nella forma cronica si hanno delle alterazioni ematobiochimiche legate al danno d'organo che possono essere d'aiuto nella diagnosi.

Terapia

Non esiste una terapia specifica, ma solo sintomatica.

6.4 INTOSSICAZIONI DA GAS DI USO INDUSTRIALE

CLORURO DI VINILE MONOMERO

È un gas incolore più pesante dell'aria, ed ha un odore dolciastro ma solo a concentrazione molto elevata

(oltre 4000 ppm).

Si scioglie in solventi organici ma non in acqua.

Lavorazioni a rischio

Usato in origine come anestetico, poi bandito per la sua tossicità (aritmie fatali), viene utilizzato principalmente per la produzione del suo polimero, il polivinilcloruro, PVC, resina di vastissimo impiego nella produzione di molti oggetti di plastica. La resina è stabile e non è tossica come il gas.

Lavoratori a rischio sono dunque:

- Produzione del cloruro di vinile monomero (a partire da etilene, acido cloridrico e ossigeno)
- Produzione del PVC
- Pulizia e manutenzione dei macchinari utilizzati
- Carico e conduzione dei macchinari
- Essiccazione ed insaccaggio del polimero fresco (da essiccato non emana vapori tossici)
- Manutenzione impianti
- Incenerimento di rifiuti plastici

Tossicocinetica

Assorbimento inalatorio. Si elina rapidamente, in parte, con l'aria espirata, in parte o come Co₂. Il resto è veicolato al sangue e si accumula nel fegato e nel tessuto adiposo. Metabolizzato da enzimi microsomiali, che formano composti solubili eliminabili con le urine.

Alcuni indicatori di dose, in fase di studio, sono l'**acido monocloroacetico** e l'**acido tioglicolico**, dosato entro breve dall'esposizione.

Patogenesi

Interessa specialmente il SNC dove agisce da anestetico deprimente. Sul miocardio sensibilizza il tessuto di conduzione all'azione delle catecolamine. Cronicamente i suoi effetti si esplicano in quasi tutti gli organi.

Il responsabile degli effetti tossici è principalmente il suo metabolita **ossicloroetilene**, con struttura epossidica che lo rende reattivo. Esso si lega alle proteine plasmatiche e ne altera la struttura, inducendo la sintesi di autoanticorpi. La deposizione di IC a carico di vasi, vute, ossa, rene e altri parenchimi è responsabili della sintomatologia.

La reattività dell'ossicloroetilene induce la formazione di addotti con il DNA; questo è la base di una azione cancerogena specifica che si esplica nell'induzione di un raro tipo di tumore maligno, l'**angiosarcoma epatico**.

Clinica

Intossicazione acuta

Oggi di raro riscontro. Una volta era comune fra gli addetti alla pulizia delle autoclavi per la produzione di PVC. Gli effetti sono sul SNC e cuore (aritmie con fibrillazione artiale e ventricolare). Nel SN si hanno effetti correlati alla concentrazione ambientale (ppm)

- 4000: soglia olfattiva
- 8000: ebbrezza, vertigini e nausea
- 16000: disturbi di percezione acustica e visiva
- 25000: perdita della capacità di valutazione dello spazio. Senso di calore diffuso
- 70000: anestesia completa
- 100000: come e morte per paralisi dei centri bulbari

E' raro perché la soglia olfattiva è bassa e una accurata informazione dei lavoratori evita incidenti.

Intossicazione cronica

Le manifestazioni sono molteplici, e si presentano in varie associazioni definendo un quadro che va sotto il nome di **malattia da cloruro di vinile**.

La latenza varia da alcuni mesi a diversi anni a seconda della entità di esposizione e di fattori individuali.

La triade tipica sono lesioni vascolari, ossee e cutanee, a patogenesi da IC.

- **Alterazioni vascolari:** crisi angiospastiche, Raynaud, vasculiti con esiti in fibrosi.

- **Ossso:** aree di osteolisi nelle falange distali delle mani, piedi e rotula.
- **Cute:** aree di sclerodermia a patogenesi vasculitica
- Apparato gastroenterico: epatosplenomegalia, anoressia, tensione addominale
- Apparato respiratorio: raramente interessato da fibrosi interstiziale
- Emopoiesi: piastrinopenia
- SN: cefalea, astenia, vertigine. Neuropatia periferica subclinica visibile a EMG.

Le manifestazioni si possono presentare in varie associazioni fra loro, ma la triade in genere è sempre presente. Non si deve inoltre dimenticare la possibilità di insorgenza di **angiosarcoma epatico**, con un RA negli esposti di circa 300. Sono possibili anche aumenti di incidenza di neoplasie del SNC, del polmone e del cervello, nonché di leucemie e linfomi.

Latenza del tumore varia da 3 a 30 anni (media 17).

Diagnosi

Intossicazione acuta basta la semplice diagnosi clinica, associata ad anamnesi e misurazioni ambientali. Quella cronica viene fatta con l'anamnesi lavorativa e le manifestazioni prima descritte.

Terapia e prevenzione

La terapia è sintomatica.

La prevenzione ambientale è importante, con sistemi di lavorazione a ciclo chiuso e controllo a distanza quando possibile.

VLP è 1 ppm (2,5 mg/m³) in Italia, 5 in usa. E' inserito nella classe 1 dei cancerogeni professionali.

Indicatori di dosi e di rischio non sono stati ancora efficacemente messi a punto.

Importante la sorveglianza sanitaria.

OSSIDO DI CARBONIO

Si tratta di un gas prodotto dalla combustione incompleta (perché prodottasi in ambienti scarsamente ossigenati) di materiali organici: si produce allora CO e non CO₂ a causa della bassa concentrazione di ossigeno.

Il gas, potente veleno dell'emoglobina, è incolore, inodore, ed essendo più leggero dell'aria si accumula negli ambienti alti (soppalchi, mansarde eccetera). Non dà alcuna azione irritante ma è infiammabile e diviene esplosivo se miscelato all'aria in adeguate proporzioni.

La sua produzione spontanea è estremamente facile e quindi si verifica sia l'intossicazione professionale che extraprofessionale.

Attività lavorative e condizioni a rischio

- Incendi
- Forni e fusione di metalli
- Altiforni per ceramiche e laterizi
- Garage e officine meccaniche
- Magazzini con mezzi a motore
- Attività lavorative su strade ad alto traffico

Fonti non occupazionali

- Gas di scarico di autoveicoli (benzina con piombo maggiormente di diesel e benzina verde)
- Vicinanza di impianti industriali
- Incendi
- Fumo di sigaretta
- Stufe a metano (deriva dalla combustione), a legna, a kerosene, che bruciano in ambienti chiusi consumando ossigeno e producendo alla fine CO. Avviene spesso in case in condizioni scadenti (studenti, extracomunitari).
- Braceri, caldaie, camini, specie in case abitate stagionalmente (o seconde case di persone benestanti che non vengono adeguatamente controllate), ambienti sigillati, case mobili
- Autoveicoli (a scopo suicida)

Tossicocinetica

Via inalatoria (l'assorbimento del CO a piccole dosi viene anche usato per valutare la diffusione alveolo capillare nelle pneumopatie interstiziali). Subito e con estrema facilità si lega all'Hb, dove forma carbossiemoglobina con una affinità 240 volte maggiore di quella per l'ossiemoglobina.

La carbossiemoglobina non è in grado di legare l'ossigeno, e non può distaccarsi spontaneamente dal CO.

La quantità di carbossiemoglobina prodotta dipende dalla concentrazione di CO, dalla ventilazione polmonare e dal tempo di esposizione.

Il 10% si lega alle proteine e agli enzimi tissutali, l'1% all'ossigeno formando CO₂, l'1% resta in soluzione nel plasma.

Il legame fra CO e Hb si scinde lentamente (t/2 4 ore) alla cessazione dell'esposizione (in aria ambiente), e il tossico viene eliminato puro nell'aria espirata.

In un soggetto a riposo il t/2 è 320 minuti, con inalazione di ossigeno puro a 1 atm scende a 80', con ossigeno puro a 23 atm scende a 23'. La somministrazione di O₂ in camera iperbarica resta quindi il miglior trattamento dell'intossicazione da CO.

Patogenesi

La cessazione della funzione dell'Hb provoca una ipossia tissutale e cerebrale. I meccanismi di questo danno sono:

- Legame del CO all'Hb, che compete con l'ossigeno e diminuisce l'ossigenazione tissutale
- Effetto Haldane (spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'Hb) per il legame del CO
- Legame del CO a citocromo ossidasi della catena respiratoria e altri enzimi, compresa la mioglobina (non è stato chiarito se questo meccanismo ha una importanza nella patogenesi dell'intossicazione umana)

Clinica

Intossicazione acuta

Dovuta alla sofferenza ipossica dei vari organi, proporzionale alla concentrazione di carbossi Hb e quindi alla concentrazione di CO nell'aria, al tempo di esposizione, all'età e alle condizioni del soggetto.

I sintomi principali sono a carico del SNC, e c'è una corrispondenza abbastanza netta (anche se non sempre) fra la % COHb e la sintomatologia.

Ci sono però anche altri sintomi a carico di organi e apparati, sebbene siano le condizioni cerebrali a provocare l'exitus: ma se il paziente sopravvive ci sono complicanze neurologiche tardive, a distanza di diverse settimane:

- Stato vegetativo
- Acinesia
- Mutismo, agnosia
- Parkinsonismo
- Deficit visivo
- Alterazioni dell'umore, della personalità e della memoria

% COHb	SNC	CUORE	RESPIRATORIO	CUTE
5-10	Cefalea pulsante Difficoltà di concentrazione Astenia Malessere			
10-20	Nausea e vomito Diarrea e dolori (precoci nei bambini)			
20-30	Agitazione psicomotoria Vertigini Disturbi vista e udito	Tachicardia	Dispnea e senso di costrizione toracica	
30-40	Svenimenti Lipotimia	Cardiopalmo Crisi anginose	Dispnea ingravescente	
40-50	Ebbrezza e disorientamento temporo-spaziale Convulsioni e a volte coma	Aritmie ES, FA, FV Dolore anginoso Talora infarto	Respiro periodico di Cheyne-Stokes Edema polmonare	Colorito rosso ciliegia

	Trombosi o emorragie Sincope		Polmonite ingestis	ab
50-70	Convulsioni Coma	Grave ipotensione	Edema polmonare	Chiazze eritematose e vescicole
>70	Morte per ipossia cerebrale			

Talora sono presenti segni di lesione renale, e di sofferenza epatica. La paralisi respiratoria da compromissione del bulbo cerebrale è la causa più frequente di morte, ma possono anche esserci numerose altre complicanze.

Sono maggiormente a rischio:

- Feti (intossicazione materna)
- Anziani
- Bambini
- Pazienti con BPCO, cardiopatie, anemia.

L'intossicazione acutissima è una sindrome che porta in brevissimo tempo alla paralisi respiratoria, coma e morte, per concentrazione di CO nell'aria molto elevata.

Il pericolo dell'intossicazione da CO è però la sua lentezza e i sintomi subdoli che spesso pongono problemi di diagnosi differenziale con patologie semplici e di scarsa pericolosità. Il paziente dopo aver sperimentato i segni di malessere generale, nausea e cefale in genere tende al sopore e si addormenta, specie se da solo, convinto di avere una forma influenzale o una lieve indisposizione, per non risvegliarsi mai più.

La diagnosi differenziale viene fatta:

- Cefalea vasomotoria
- Intossicazione alimentare
- Cardiopatia ischemica
- Vasculopatia cerebrale
- Ipoglicemia
- Disordini psichiatrici

Ancora più importante è la diagnosi differenziale con la **sindrome influenzale**. Rispetto a questa, l'intossicazione da CO:

- E' comune in inverno
- E' comune nelle cattive condizioni meteorologiche anche perché in alcune canne fumarie che escono sul lato della casa se c'è vento i fumi ritornano nell'ambiente
- Frequenti episodi ricorrenti nella stessa abitazione
- Colpite più persone e animali contemporaneamente
- Miglioramento spontaneo se il soggetto esce all'aperto

Intossicazione cronica

L'esistenza di una possibile intossicazione cronica è controversa: forse esistono, in lavoratori esposti frequentemente, delle manifestazioni nervose e cardiache correlate. Fra di esse ci sono astenia, cefalea e vertigini, e anche cardiopalmo, turbe del ritmo, crisi anginose. Incostanti e modesti i segni epatici e renali.

Diagnosi

Anamnesi e sospetto o documentazione dell'esposizione. Si procede in due modi: da un lato si ricercano le fonti di CO₂ nell'ambiente, dall'altro si eseguono i dosaggi organici di:

- CoHb nel sangue (gold standard ma complesso e costoso)
- CO nell'aria alveolare (- costoso e più veloce)

Altre indagini utili:

- Emogasanalisi arteriosa: PO₂ normale, PCO₂ No↓, acidosi metabolica, ↓SatHb (gli ossimetri però non distinguono fra COHb e O₂Hb)
- ECG
- EEG

- TC, RMN cerebrale (lesioni ipossiche precoci)
- ↑CPK, LDH, mioglobina (alterazioni renali precoci)
- Test psicometrici

Terapia

Prima di tutto aereazione dell'ambiente, rimozione del paziente, controllo della pervietà delle vie aeree.

1. Somministrazione di ossigeno al 100% meglio se in camera iperbarica a 2-3 atm. Si scinde il legame fra CO e Hb e si aumenta la PO₂, tale da permettere una **ossigenazione tissutale diretta dal plasma ai tessuti, ripristinando l'ossigenazione prima della detossificazione dell'Hb**. L'ossigeno disciolto nel plasma passa da 0,3 ml/100 ml a 2 ml %. La terapia va proseguita finché la % di COHb non scende al di sotto del 2% (soglia fisiologica, che può essere aumentata fino al 5% in fumatori e soggetti che vivono nel traffico o nel fumo passivo).
2. Assistenza ventilatoria, catetere venoso, monitoraggio ECG

Devono essere ricoverati:

- Donne in gravidanza con HbCO > 10%
- Paziente cardiopatico con HbCO > 15%
- Paziente con sintomi e HbCO > 25%

Anche la terapia iperbarica, oltre al suo costo elevato, ha delle complicazioni. Si deve perciò riservare a:

- Coma importante
- COHb > 40%
- Gravidanza e COHb > 15%
- Ischemia e aritmie cardiache, anamnesi positiva per cardiopatie con COHb > 20%
- Persistenza di sintomi dopo 4-6 ore di O₂ terapia semplice

Prevenzione

Mezzi protettivi individuali dove e quando necessario

Prevenzione generale delle attività lavorative (isolamento, controllo a distanza, ventilazione, aspiratori)

VLP: 55 mg/m³ (50 ppm)

Sorveglianza sanitaria degli esposti

Test di dose: dosaggio della COHb nel sangue arterioso (meno usato il CO nell'aria espirata, ma più semplice).

Al valore limite può corrispondere una % di COHb di 7,5%. Lavoratori che fumano e che sono esposti a concentrazione tollerabile di CO possono avere una percentuale di 10-12%. In questi soggetti è necessario non fumare per almeno 15-20 ore prima del test.

6.5 I PESTICIDI E LA GUERRA CHIMICA

Detti anche antiparassitari o fitofarmaci, i pesticidi sono un gruppo di sostanze estremamente tossiche immesse volutamente nell'ambiente dall'uomo allo scopo di eliminare forme di vita animale o vegetale, parassitarie o dannose.

Sono spesso responsabili di intossicazione, specie nei bambini, per la estrema facilità di assorbimento di alcuni di essi e per il loro aspetto colorato.

Si usano ancora perché la loro sospensione porta gravi danni all'economia e anche alla salute pubblica (il DDT, uno dei più dannosi che si accumula nell'ambiente per moltissimo tempo, quando fu temporaneamente sospeso provocò un aumento dei casi di malaria in Africa).

Altri problemi derivano dalla commercializzazione in moltissime diverse produzioni (oltre 50000) spesso contenenti più principi attivi, e dal loro uso talvolta sconsiderato, talvolta criminale.

Classificazione

Per il loro impegno si distinguono in:

- Erbicidi: fanerogame superiori (derivati degli acidi carbossilici)

- Anticrittogamici (fungicidi): crittogame parassite (carbammati, organostannici)
- Insetticidi (organofosforici, carbamati, organoclorati, piretroidi)
- Rodenticidi
- Molluchicidi (solfato di rame)
- Acaricidi

In base alla struttura chimica:

- Organoclorati (DDT)
- Metilcarbammati (struttura semplice)
- Clorofenossicarbossilici
- Sali di rame
- Dipiridilici (da noi poco, fra qui il Paraquat, letale in dose di 10 ml)
- Ditiocarbammati
- Dinitrofenoli
- Piretroidi (-trin) insetticidi puri
- Organostannici
- **Organofosforici**

In base alla **tossicità**, sono rappresentate diverse classi determinate dal Dl 1255/68 e successivi aggiornamenti:

I	Contenenti principi attivi con DL50 (50% della dose letale) per Os nel ratto < 50 mg/Kg Contenenti principi attivi con DL50 per Os nel ratto > 50 mg/Kg ma che possono provocare con il normale impiego intossicazioni mortali nell'uomo
II	Contenenti principi attivi con DL50 per Os nel ratto fra 50 e 500 mg/Kg Contenenti principi attivi con DL50 per Os nel ratto > 500 mg/Kg ma che possono provocare con il normale impiego intossicazioni mortali nell'uomo Composti di classe I con principio attivo in concentrazione minore del 30%
III	Contenenti principi attivi con DL50 per Os nel ratto > 500 mg Composti di classe IV ma con intossicazioni di lieve entità Composti di classe I e II ma in concentrazione molto bassa
IV	Composti con rischi trascurabili per l'uomo Composti di classe III in concentrazione molto bassa

Fonti di rischio

Professionale (assorbimento respiratorio, orale o cutaneo)

→ Produzione di pesticidi

- Esposto ad un numero limitato di pesticidi (se ne producono al massimo 1-3 tipi per fabbrica)
- Esposizione costante che non varia nel tempo
- Strutture e protezioni abbastanza efficaci
- Esposizione continua
- Possibile esposizione ad intermedi di sintesi a volte anche più tossici del prodotto finito

→ Utilizzo di pesticidi

- N° elevatissimo di possibili esposizioni
- Esposizione variabile a seconda delle varie attività agricole svolte (disinfestazione dura alcune settimane durante l'anno)
- Non ci sono sistemi di sicurezza, eccetto chi usa trattori con cabine pressurizzate o mascherine, comunque meno efficaci dei sistemi in fabbrica.
- Rientro nei campi trattati per vedere l'effetto. E' la causa più frequente di intossicazione perché specie gli organofosforici penetrano facilmente nella pelle e rimangono nel campo per diversi giorni.

→ Erogazione dei pesticidi con aerei ed elicotteri

→ Derattizzatori

→ Floricoltori: le serre sono ambienti protetti in cui la concentrazione dei fitofarmaci può essere elevata, e l'umidità e l'alta temperatura, favorendo la vasodilatazione, aumentano l'assorbimento cutaneo.

Extraprofessionale (assorbimento orale e respiratorio)

- Stoccaggio di pesticidi in luoghi inopportuni (bambini che giocano nei dintorni e che possono toccare anche piante trattate)
- Impiego domestico di insetticidi e fungicidi
- Legno delle abitazioni trattato (pentaclorofenolo)
- Frutta e verdura (in genere ci sono quantità sotto la dose giornaliera ammissibile)

La dose ammissibile viene calcolata in genere con dati chimici, farmacocinetici, metabolici, unendo i dati relativi a cancerogenesi, mutagenesi e neurotossicità. Si calcola l'effetto sull'animale, e poi si applica un fattore di sicurezza (100 o 1000 a seconda della tossicità del prodotto).

Fattori che influenzano l'esposizione

- Metodi di applicazione
- Condizioni climatiche e metereologiche
- Intensità di attività fisica durante l'esposizione (↑ ventilazione)
- Igiene personale
- Durata del lavoro
- Uso di mezzi di protezione
- Livello culturale e conoscenza dei rischi

La nebulizzazione con trattore è rischiosa perché le particelle sono piccole e quindi si ha un assorbimento respiratorio maggiore, che si somma all'assorbimento cutaneo che già avviene in fase di preparazione

ORGANOFOSFORICI

Rappresentano il gruppo di antiparassitari più impiegato in Italia. Sono esteri ciclici di acido pirofosforico, fosforico e tiofosforico. Sono stati sintetizzati anche a partire dai gas nervini della seconda guerra mondiale, anche se in campagna si tende ad usare quelli a minor tossicità. Fra di essi il più noto è il **parathion**, il primo composto del genere sintetizzato.

Alcuni composti:

Composto	DL50 Orale	DL50 cutanea
TEPP	1,1 mg/kg	2,4 mg/kg
Parathion	13	21
Malathion	1375	<4500
Ronnel	1250	> 5000
Abate	8000	> 4000

Alcuni composti analoghi (**sarin**, **somatin**) sono utilizzati per la guerra chimica

Tossicocinetica

Assorbimento orale, cutaneo e respiratorio.

Vengono rapidamente metabolizzati e non si accumulano nell'organismo.

In genere la loro tossicità deriva dalla capacità di questi composti di **inibire l'acetilcolinesterasi**, enzima che inattiva l'acetilcolina dopo il legame alla placca motrice e alle sinapsi gangliari del SNA, e alle sinapsi visceroeffettrice del SNA parasimpatico.

Questo provoca una stimolazione continua di queste strutture che alla fine induce paralisi respiratoria e morte.

Molti di questi composti non si accumulano, ma il legame con l'enzima è stabile per diverso tempo e si ha una sorta di accumulo dell'effetto.

Nell'organismo possono esservi reazioni chimiche che rendono il composto più tossico di quanto non sia, processi di attivazione metabolica. Ad esempio la sostituzione di S con O nel paration (produce il paraxon) e altre reazioni di dealchilazione ossidativa che avvengono dopo il legame con la colinesterasi, rendendo tale legame permanente (invecchiamento dell'enzima).

L'effetto tossico è comunque dovuto alla concentrazione di sostanza libera, e avviene abbondantemente nonostante la presenza di numerosi meccanismi di detossificazione, anche molto efficaci e rapidi, perché basta la presenza in circolo di concentrazioni tossiche di principio attivo per provocare il legame all'enzima. Anche i **carbamati** in maniera più blanda possono legarsi alla colinesterasi.

Clinica

Intossicazione acuta

Gli effetti sono principalmente sul SN periferico e centrale, perché i composti sono molto liposolubili e quindi le sinapsi maggiormente interessate sono proprio quelle del SN.

Alcuni esteri fosforici necessitano di attivazione metabolica prima di poter provocare un effetto nocivo, e quindi sono capaci di attivare le sinapsi colinergiche della cute o delle vie aeree dove entrano in contatto, prima di dare effetti sistemici.

Altri, necessitando di una attivazione endogena, provocano soltanto effetti sistemici:

- **Effetti locali:**
 - **Cute:** sudorazione localizzata
 - **Occhio:** miosi e ↓ della capacità di accomodamento
 - **Mucosa delle vie aeree:** costrizione respiratoria, iperemia, rinorrea
 - **GE:** vomito, diarrea, dolori addominali.

Effetti sistemici

ORGANO BERSAGLIO	EFFETTI	SINAPSI COINVOLTE
Polmoni	Tosse, oppressione toracica, broncocostrizione, edema iper secrezione.	Sinapsi muscariniche del SNA parasimpatico
Gastroenterico	Nausea, vomito, diarrea, crampi, tenesmo, incontinenza	
Sudoripare	Aumento della sudorazione, salivazione, lacrimazione	
Occhio	Miosi e difficoltà di accomodamento	
Cuore	Bradycardia e ipotensione, fino all'arresto	
Genitourinario	Incontinenza urinaria	
Reazione midollare del surrene	Pallore, tachicardia, ipotensione, iperglicemia	Sinapsi nicotiniche della placca motrice neuromuscolare e delle sinapsi pregangliari del SNA
Muscolo	Astenia, esauribilità muscolare, tremori, crampi, fascicolazioni fino alla paralisi da esaurimento dei muscoli respiratori	
SNC	Cefalea, ansia, instabilità emotiva, nevrosi, insonnia, inbuvi, dislalia, astenoia, atassia, tremori covulsioni, coma	Sinapsi colinergiche del SNC

Gli effetti muscarinici si manifestano per primi, in genere entro 30 minuti dall'esposizione, gli altri seguono in poche ore, gli effetti centrali per ultimi. In genere l'exitus avviene per la paralisi dei muscoli respiratori.

Intossicazione cronica

Molto meno importante, ormai è comunque accertata la possibilità di una neuropatia periferica a carattere tardivo nei soggetti esposti ad alcuni particolari organofosforici, da degenerazione assonale simile a quella da esano, in genere dopo 1-2 settimane.

Entro 15 giorni, nel muscolo, può comparire anche una sindrome miastenica da lesioni muscolari dovute agli spasmi della fase acuta o da danneggiamento della placca neuromotrice.

Diagnosi

Dato anamnestico dell'avvenuta esposizione è essenziale, comunque il quadro clinico è molto indicativo.

Il dosaggio dell'ACH-Esterasi viene fatto sull'enzima eritrocitario di membrana, che ha una concentrazione molto simile a quella sinaptica. Esiste anche una ACH-E detta "falsa" o aspecifica che è un enzima presente

nel plasma e in vari tessuti (miocardio, muscolo liscio, mucosa intestinale, cute).
L'entità dell'inibizione enzimatica non è sempre ben correlabile con la gravità del quadro clinico.

Trattamento

Varia con la gravità del quadro clinico e con la via di ingestione del tossico. I cardini della terapia sono:

Rianimazione respiratoria

Turbe della respirazione si svelano con la **cianosi**

- Assicurare pervietà delle vie aeree
- Intubazione tracheale e respirazione assistita
- Non somministrare atropina finché è presente cianosi (rischio di fibrillazione ventricolare)

Decontaminazione

- Allontanare il paziente dal luogo dell'esposizione
- Togliere indumenti contaminati
- Decontaminare con abbondante irrigazione le mucose e la cute
- In caso di ingestione:
 - Emetici (ipecacuana)
 - Lavanda gastrica
 - Sospensione di carbone attivato in acqua (30 g)
 - Solfato di sodio

Terapia farmacologica

- Antidoto sintomatico: **atropina** solfato 0,2 – 0,4 mg EV ogni 15-30' fino a normalizzazione o comparsa di segni di atropinizzazione (xerostomia, midriasi, tachicardia, arrossamento cutaneo). Il trattamento deve continuare per 2-24 ore. Antagonizza solo i sintomi muscarinici e centrali
- Antido eziologico: **ossime**, come pralodossima metil solfato (Contrathion), 200-600 mg per infusione lenta, ogni 30-60'. Seguono somministrazioni frazionate per 4-6 ore fino al dosaggio massimo di 3g/die.
- Teofilinici e oppiaciei: controindicati.

CENNI SUGLI ALTRI FITOFARMACI

Carbammati

Meno tossici rispetto agli acidi fosforici. Danno una intossicazione acuta meno grave, con segni di cefalea, miosi, vomito e nausea, sudorazione. Agiscono come inibitori della ACH-E, ma meno potenti e senza effetti di tipo nicotinic o centrale, dato che il legame con l'enzima è meno stabile. Il trattamento con ossime è controindicato visto che le ossime si sostituiscono all'inibitore sulla ACH-E, ma in questo caso l'inibitore tossico ha una cinetica di legame più rapida ancora di quella delle ossime.

Organoclorati (DDT)

Molto utilizzati anche se in diminuzione. Hanno l'ottima capacità di essere attivi contro insetti portatori di gravi malattie, ma purtroppo sono incredibilmente stabili e si accumulano nell'ambiente per decenni. Si accumulano nel tessuto adiposo, con emivita lunghissima (3,7 anni per il DDT). Si trova ad esempio nel latte delle mucche che pascolano in terreni trattati da decenni.

L'intossicazione acuta, rara e spesso suicida, interessa il SNC con inibizione dei meccanismi di recupero del calcio e potassio intracellulare, che provoca depolarizzazione cellulare nei neuroni motori e convulsioni, irritabilità, contrazioni tonico-cloniche e parestesie.

Peggiora l'effetto cronico che si esplica essenzialmente come un **cancerogeno certo**. Vengono usati per la mancanza di alternative

Fenossiacetici

Erbicidi. I due più usati sono il 2,4 diclorofenossiacetato (24D) e il 2,4,5 Triclorofenossiacetato (245T).

I pochi casi descritti da intossicazione riguardano il 24D e indicano una potenziale tossicità per il SN centrale e periferico con ipotonia muscolare, atassia, compromissione del sensorio, neuropatie periferiche. Durante la produzione si può formare diossina (vedi dopo).

Probabilmente è un cancerogeno (linfomi non Hodgkin).

Diossina

Pesticida erbicida di tipo fenossicarbossilico, la diossina veniva molto usata come defogliante dagli americani in Vietnam. Si può liberare anche da incendi urbani, dalla combustione delle plastiche e da diverse industrie.

E' la sostanza più tossica conosciuta: DL50 2 ug/kg per Os. Anche se ci sono differenze fra le specie animali e alcuni ratti hanno una DL 50 di 3 mg/Kg.

Gli effetti acuti non sono ben noti perché mancano le osservazioni, si forma una irritazione cutanea detta **cloracne** in cui la cute subisce ulcerazioni da effetto locale (ma anche sistemico) della tossina.

Nell'animale da esperimento provoca una sindrome cachettica con morte in 7 giorni per inibizione della gluconeogenesi.

Come effetto cronico è nota l'aumentata incidenza di linfomi e sarcomi misurata nelle popolazioni del Vietnam.

GUERRA CHIMICA

Per arma chimica si definisce una **sostanza impiegata a scopi bellici**. Le più utilizzate sono le sostanze organofosforici. Si distinguono in 5 gruppi:

- **Agenti incendiari:**
 - Napalm
- **Agenti antisommossa:**
 - Lacrimogeni
 - Fumugeni
 - Schiume anti uomo
- **Agenti incapacitanti:**
 - Allucinogeni
- **Agenti lesivi**
 - Vescicanti:
 - Mostarde azotate,
 - Mostarde solforate
 - Lewsite
 - Urticanti
 - Fosgene
 - Ossime
- **Agenti letali**
 - Gas nervini:
 - Serie G: Sarin, Tabum, Soman (organofosforici)
 - Serie V: Vx, Ve, Vg, Vm (inibitori della colinestasi). Sono altamente corrosivi per penetrare meglio nei tessuti
 - Binari: Gb2, GD2, Vx2: non sono immediatamente tossici, lo diventano se vengono mescolati due componenti del gas
 - Gas asfissianti: fosgene
 - Gas penumotossici: cianuri

Mostarde azotate

Le mostarde azotate hanno una elevata persistenza nel suolo, e possono penetrare vestiti e guanti di gomma (servono guanti in gomma butilica). I respiratori standard sono protettivi contro i vapori degli agenti vescicanti. L'odore di mostarda (aglio) che li caratterizza si sente per pochissimo, perché inducono anosmia per distruzione della mucosa nasale.

Danno alterazione della sintesi proteica, eliminazione dal DNA di residui di guanina e formazione di legami crociati.

- Occhi: irritazione, ustioni corneali, cecità temporanea
- Cute: ustioni, eritema, bolle e ulcere specie nelle aree ad alta t e umidità
- Vie aeree: sfaldamento delle mucose, ostruzione delle vie aeree, edema polmonare

- MO: ad alta dose depressione midollare dopo 3-5 giorni con pancitopenia
- Ge: nausea e vomito

La terapia è l'allontanamento dal luogo del contatto, decontaminazione cutanea con acqua e sapone, (soluzione fisiologica per l'occhio), non ci sono antidoti. Respirazione assistita se necessario. Il soccorritore si contamina toccando la vittima. Non è frequentemente letale ma molto invalidante.

Gas nervini.

Molto tossici. Patogenesi molto simile a organofosforici. Il trattamento viene fatto di solito con dispositivi già preparati per iniezione IM contenenti:

- 2 mg di atropina
- 600 mg di pralidossima
- 10 mg diazepam
- 10 mg morfina

Molti eserciti hanno dotato i soldati di questo tipo di equipaggiamenti assieme alle altre attrezzature mediche standard.

Esiste anche una sorta di antidoto pre-esposizione, consistente in 30 mg 2h prima (o ogni 8 ore) di piridostigmina bromuro, un composto che lega la ACHE e ne aumenta la disponibilità, impedisce il legame all'organofosforico e si stacca facilmente-

Fosgene

Inalabile soltanto, da edema polmonare acuto (odore di fieno tagliato), con una latenza clinica di 30'-24 ore a seconda della quantità inalata.

Allontanamento, decontaminazione, riposo, O₂, ventilazione assistita, broncodilatatori e corticosteroidi. E' importante riconoscere il caso clinico: il paziente che va in ospedale contamina tutti.

CAP 7 LA CANCEROGENESI PROFESSIONALE

Si intende qualsiasi neoplasia che possa avere come causa esclusiva o fattore concausale un fattore di rischio presente nell'ambiente di lavoro. Si tratta di fattori di rischio

- Chimici
- Fisici
- Biologici

I tumori sono la seconda causa di morte nei paesi industrializzati. Quelli professionali, sicuramente legati al lavoro, sono il 2% nella donna e il 6% nell'uomo. In alcune industrie e lavorazioni questo è molto peggio (alcuni cancerogeni come la 2-naftilamina fanno ammalare di cancro il 50-100% degli esposti).

Molti lavoratori non sono consapevoli di essere esposti al cancerogeno o non ci sono le possibilità concrete di evitare il rischio. Alcuni possono essere eliminati, altri non sono conosciuti.

Fattori di rischio:

- Congeniti
- Genetici
- Ambientali (dieta, stile di vita, fumo, alcool, radiazioni, esposizione al sole)
- Occupazionali (nicchia piccola della malattia neoplastica, ma importante perché **in teoria tutti i tumori professionali sono eliminabili con la prevenzione**)
- Sconosciuti

Epidemiologia

In Italia si stimano circa 80.000 neoplasie all'anno, di cui il 2-8% sono professionali, e procurano 1.600-6.400 morti l'anno. Le denunce all'INAIL per neoplasia professionale sono soltanto 300-500 all'anno, di cui solo 100-150 vengono definite positivamente dall'INAIL.

Questo perché la diagnosi di neoplasia professionale è difficile:

- Anamnesi lavorativa dettagliata è difficile da trovare
- La neoplasia professionale non presenta particolari caratteristiche che permettono di distinguerla da altre
- Esiste un prolungato lasso di tempo (decenni) fra l'esposizione e la comparsa della malattia (il paziente non ricorda a cosa è stato esposto e l'industria dove ha lavorato può non esserci più)
- Solo alcune centinaia di sostanze sono conosciute nella loro cancerogenicità
- Limitate conoscenze sugli effetti cancerogeni delle esposizioni multiple
- Difficile stimare l'effetto fra esposizione professionale e non professionale

Storia delle scoperte della cancerogenesi di lavorazioni

Autore e anno	Tipo di cancro e lavorazione	Sostanza
Percival Pott 1775	Cr scrotale negli spazzacamini	Idrocarburi aromatici policiclici
Paris 1820	Cr scrotale nei fonditori di stagno	Arsenico
Harting e Hesse 1879	Cancro del polmone nei minatori	Uranio, arsenico, asbesto
Rehn 1895	Cr vescica addetti alla produzione di coloranti	2 naftilamina, benzidina
Lynch e Smith 1935	Cr del polmone in lavoratori affetti da asbestosi	Asbesto
Greech e Johnson 1974	Angiosarcoma epatico addetti alla produzione di PVC	Cloruro di Vinile monomero

Patogenesi della cancerogenesi chimica

Alcuni cancerogeni agiscono come **genotossici**. Questi alterano direttamente o indirettamente il DNA (direttamente è meno frequente, in genere c'è una attivazione metabolica del tossico che diventa quindi cancerogeno). Il danno al DNA provoca mutazioni e aberrazioni di solito non importanti, ma provoca anche alterazione **dei meccanismi di riparazione del DNA**, e quindi avremo l'attivazione successiva di oncogeni e la inattivazione di oncosoppressori. A questo punto la cellula è immortalizzata, perde la regolazione, si

sdifferenzia e modifica le sue proprietà di membrana, diventando una cellula neoplastica.

I cancerogeni **epigenetici** invece agiscono con fenomeni immunologici, pseudumorali che provocano la stimolazione cronica della cellula fino a portarla alla neoplasia.

Cancerogeni

Asbesto

- **Cr del polmone:** stesse caratteristiche degli altri tumori del polmone, frequente in pazienti che hanno già asbestosi. Moltiplicato il rischio nei fumatori
- **Mesotelioma pleurico:** connesso fino al 76% con l'asbesto, specie anfibole. Può insorgere anche per bassi livelli di esposizione diversamente da altri cancerogeni, tanto che anche le mogli di lavoratori esposti si ammalano per le fibre riportate a casa con i vestiti. Compare dopo 35-40 anni dall'esposizione (incidenza in aumento), e bassissima è la sopravvivenza.
- **Tumore del laringe**

Altri cancerogeni polmonari

- **Silice:** in genere in paziente già silicotico
- **Berillio**
- **Cadmio**
- **Nichel:** carcinoma nasale, aumento incidenza in senso moltiplicativo con il fumo
- **Cromo esavalente**
- **Arsenico:** esposizione a insetticidi con arsenico, fusione del rame
- **Idrocarburi policiclici aromatici:** produzione del Coke e del gas di carbone, catrame e pece, alluminio, elettrodi carboniosi, uso di catrame e pece
- **Radon**
- **Acidi forti inorganici:** decappaggio di metalli
- **Fumo passivo**

Seni paranasali e cavità nasali

Rari in soggetti non esposti professionalmente

- Sali di cromo
- Nichel
- Polvere di legno
- Produzione di alcool isopropilico
- Industria calzaturiera e pelletteria

Carcinomi cutanei

- Idrocarburi policiclici aromatici
- Oli minerali
- Arsenico
- Radiazioni ionizzanti
- Raggi UV

Carcinomi vescicali

- Amine aromatiche (4 aminodifenile, 2 naftilamina, benzidina, 4 clorotoluina). Produzione della gomma, pneumatici, cavi, pigmenti, coloranti azoici e reagenti chimici

Con l'esposizione a queste sostanze si abbassa l'età di incidenza.

Carcinoma del sistema emopoietico

- Benzene
- Radiazioni ionizzanti
- Ossido e etilene

Carcinomi gastroenterici

- Cloruro di vinile monomero → angiosarcoma epatico

- Asbesto → mesotelioma peritoneale
- Arsenico → angiosarcoma epatico
- Virus epatite B e C → carcinoma epatocellulare

Diagnosi di carcinoma professionale

1. Dettagliata anamnesi lavorativa

2. Stimare, se possibile, l'entità della pregressa esposizione professionale: documenti per la valutazione dei rischi, registro degli esposti ad agenti cancerogeni, dati del monitoraggio ambientale e biologico.

Esistono due classificazioni per la definizione dei cancerogeni:

Classificazione UE

- Categoria 1: sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Gradi di rischio > 45
- Categoria 2: sostanze da considerarsi cancerogene sull'uomo. Gradi di rischio 45-49
- Categoria 3: sostanze da considerare con sospetto. Gradi di rischio <40

Riguarda sostanze chimiche, ma non esposizione lavorativa, farmaci, agenti fisici e biologici, abitudini voluttuarie.

Però considera sospetti cancerogeni agenti ritenuti non classificabili dalla IARC.

Classificazione IARC

- Gruppo 1: cancerogeni certi per l'uomo
- Gruppo 2: probabili cancerogeni umani, o sicuri nell'animale
- Gruppo 3: sospetti cancerogeni
- Gruppo 4: non classificabili

Riguarda solo 870 sostanze.

3. Verificare se la neoplasia:

- E' comparsa in età sovrapponibile a quella di comparsa nella popolazione non esposta o in età minore (esempio neoplasie vescicali)
- Ha delle caratteristiche istologiche inusuali (angiosarcoma epatico da metastasi pleuriche inusuali)
- E' insorta anche in altri lavoratori dello stesso gruppo omogeneo
- E' insorta dopo un periodo di latenza adeguato
- Può essere in rapporto ad altri fattori di rischio

4. Indicatori di dose interna di alcuni cancerogeni

- Arsenico → arsenico U
- Berillio → Berillio U
- Cadmio → Cadmio U
- Cromo e nichel → nessuno
- Benzene → acido transtrasmutico U, Benzene U e S
- Ciclofosfamide: composto U

Prevenzione

- Identificazione degli agenti Cr e monitoraggio ambientale e biologico
- Prevenzione primaria: sostituzione dei composti cancerogeni, lavorazioni a ciclo chiuso, riduzione delle esposizioni
- Prevenzione secondaria: dispositivi di protezione individuale
- Sorveglianza sanitaria: visite preventive periodiche, registro degli esposti, segnalazione di tumori professionali
- Informazione e formazione