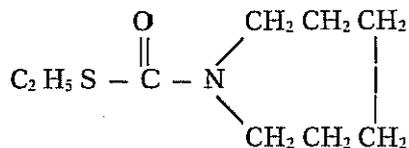


## DERMATOSI DA ERBICIDA CARBAMMICO

### DERMATOSI DA ERBICIDA CARBAMMICO

I derivati dell'acido carbammico o carbammati usati sia come insetticidi sia come anticrittogamici, nematocidi ed erbicidi, possono essere considerati fra i più giovani principi attivi applicati in campo agricolo mentre in medicina umana i suoi illustri capostipiti Eserina e Prostigmina sono conosciuti ed apprezzati ormai da lungo tempo.

Le mie osservazioni riguardano l'Ordram o Molinate (N, esametilen, S, etil, tiolcarbammato).



Erbicida liquido con odore aromatico, poco solubile in acqua e posto in commercio come soluzione emulsionabile al 72,6% oppure sotto forma granulare. La DL 50 acuta orale del principio attivo puro su ratti maschi è di mg 501-720/kg e la dermale su conigli supera i mg 2000/kg.

Il prodotto viene rapidamente metabolizzato (circa tre giorni) ed eliminato per il 50% per via respiratoria, per il 25% attraverso le urine e dal 7 al 20% attraverso le feci.

### CASO CLINICO

C. Agostino di anni 36 - Anamnesi patologica remota negativa. Discreto mangiatore e bevitore. Alla visita periodica effettuata presso lo Stabilimento circa un mese prima aveva lamentato senso di peso postprandiale all'epigastrio e l'esame obiettivo aveva messo in evidenza una discreta epatomegalia indolente e senza caratteri particolari. Per queste ragioni stava praticando una cura con epatoprotettori avendo inoltre limitato l'alimentazione ad una dieta in bianco.

*Anamnesi presente:* Da circa quattro mesi eseguiva miscele di questo prodotto a mani nude senza avere mai lamentato disturbi né di carattere generale né a carico della cute delle mani come del resto gli altri operatori addetti allo stesso lavoro.

Nel corso di una sperimentazione eseguita in ambiente chiuso e consistente nello spruzzare il principio attivo su un inerte, ne inalava una certa quantità cominciando a lamentare, dopo circa trenta minuti, un senso vago di malessere seguito da cefalea, vomito, vertigini, dolori addominali e diarrea.

Ricoverato presso l'Ospedale di S. Pietro in Casale (Bologna) lo stato obiettivo del P. dimostrava: discreta dolorabilità diffusa all'addome ed all'ipocondrio destro in particolare. A carico dell'apparato respiratorio si riscontravano i segni di un modesto spasmo bronchiale con sibili e qualche rantolo



alle basi polmonari. Modesta dispnea di tipo espiratorio ed alito lievemente aromatico. Cuore nei limiti con toni puri, polso 67 ritmico, pressione 110/75. Le feci che venivano emesse senza tenesmo ogni 15 minuti circa erano liquide ed emanavano un forte odore agliaceo. Sensorio mantenuto nella norma, discreta iperriflessia. Miosi che contrastava con i dolori addominali lamentati.

Veniva prescritta ossigenoterapia a bassa pressione onde evitare di ostacolare l'eventuale eliminazione del tossico per via respiratoria, si procedeva al prelievo di sangue per gli esami di routine e per la determinazione dell'attività colinesterasica plasmatica ed eritrocitaria e si eseguiva una fleboclisi glucosata (ml 1000 al 5%) contenente epato-protettori e Potassio.

A circa 4 ore dal ricovero il P. cominciava a lamentare prurito su tutto l'ambito cutaneo e si instaurava una dermatite eritemato-papulo-vescicolo-desquamativa raccolta in piccole e medie chiazze con elementi a sede prevalentemente follicolare e veniva instaurata una terapia con Betametasona per via intramuscolare.

Gli esami di laboratorio davano i seguenti risultati:

Urine: colore arancio, torbide, acide, peso specifico 1014, albumina presente indo-

sabile, acetone tracce, glucosio tracce, pigmenti biliari assenti, nel sedimento rare emazie, qualche cilindro granuloso ed urati amorfi;

Azotemia: 0,565‰;

Glicemia: 1,40‰;

Emocromo: Rossi 4.600.000 Hb 77%, val. globulare 0,83, Bianchi 7600, Neutrofili 72%, Eosinofili 5%, Linfociti 23%;

Reazione di Ucko - - + + (modicamente positiva);

Reazione di Takata-Dohomoto 70 U.T. (ai limiti inferiori);

Maclagan 4,5 U.T. (aumentata);

Transaminasi G O 30 (nei limiti);

Transaminasi G P 20 (nei limiti);

Bilirubinemia diretta negativa;

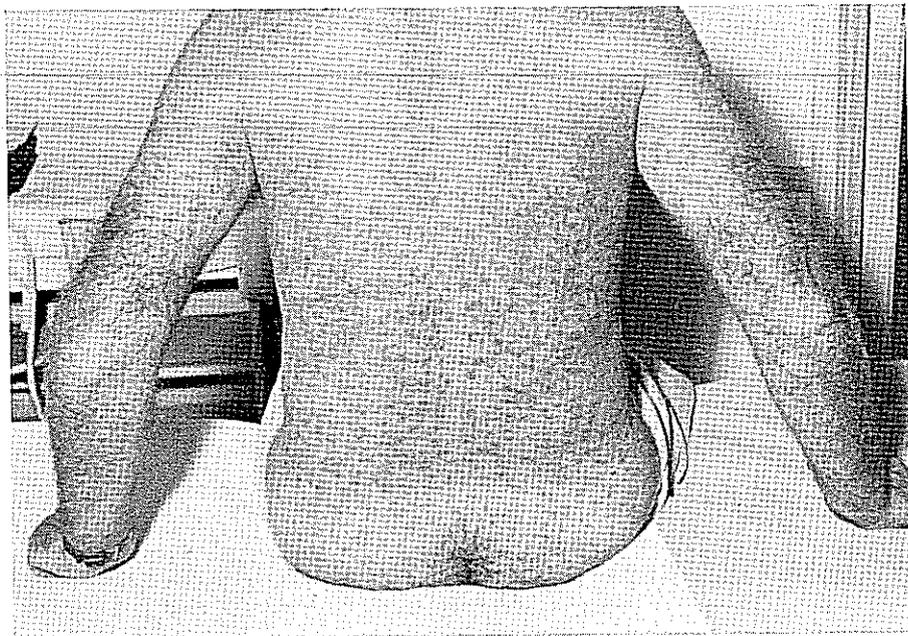
Bilirubinemia indiretta normale;

Colinesterasi plasmatica 0,336 (normale 1,146 - 0,430);

Colinesterasi eritrocitaria 0,510 (normale 0,944 - 0,484).

Si completava la terapia con Solfato di Atropina mg 2 per via venosa sino alla ottava ora quando il diametro pupillare sembrava rientrato nella norma e si continuava con mg 1 ogni 4 ore per via intramuscolare.

La diarrea si era notevolmente attenuata ed il P. lamentava solo crampi addominali riferiti al decorso del colon trasverso. Il pol-



so era salito a 95 battiti al m' e la pressione a 140/80.

La seconda giornata di degenza non dimostrò importanti mutamenti; la diuresi inizialmente contratta era ora sui 1000 cc.

La dermatosi mostrava ridotta la componente eritematosa:

In terza giornata l'esame delle urine non mise in evidenza differenze sostanziali con il precedente esame mentre la determinazione delle colinesterasi dimostrò un certo miglioramento: Colinesterasi plasmatica 0,420; Colinesterasi eritrocitaria 0,650. Si continuarono le fleboclisi glucosate e la terapia Atropinica mg 1 ogni otto ore.

In quarta giornata la dermatosi si attenuava ulteriormente e l'esame delle urine dimostrava scomparso lo screzio nefritico.

In quinta giornata aveva inizio una desquamazione in ampie lamelle di color grigio ardesiaco, secche e parzialmente aderenti che si protraeva per 5 giorni lasciando sotto di sé una cute lievemente ipotrofica. Veniva progressivamente diminuita la somministrazione di Betametasona. L'epatomegalia rimaneva invariata anche se non più dolente alla palpazione.

In 9ª giornata veniva ripetuta la determinazione delle Colinesterasi; Plasmatica 0,540; Eritrocitaria 0,670. Si sospendeva la

somministrazione di Atropina. L'esame delle urine, l'Azotemia e la glicemia risultarono normali e le prove di funzionalità epatica furono sostanzialmente uguali a quelle riscontrate in precedenza.

In 10ª giornata il P. veniva dimesso con prescrizione di Epatoprotettori, dieta e riposo per 15 giorni.

## DISCUSSIONE

Potremmo ora esaminare due elementi: La dermatosi e la inibizione colinesterasica.

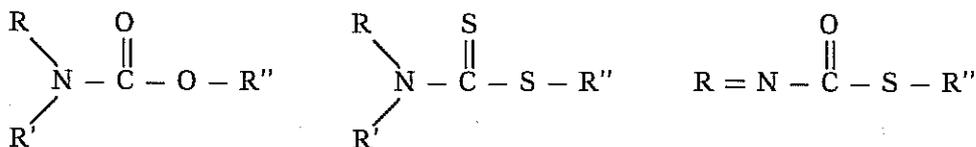
Circa la dermatosi sembrerebbe trattarsi di una forma di tipo tossialergico anche se non suffragata da elementi clinici non essenziali ritenuto prudente eseguire prove di tipo cutaneo o inalatorie. In ogni caso, la sua comparsa ed il suo decorso non si discostano dalle comuni epidermodermi professionali con probabile sensibilizzazione attraverso la cute delle mani.

Essa potrebbe essere stata favorita da una inalazione massiva di principio attivo in un soggetto con indubbi scarsi poteri detossificanti data la presenza della discreta insufficienza epatica.

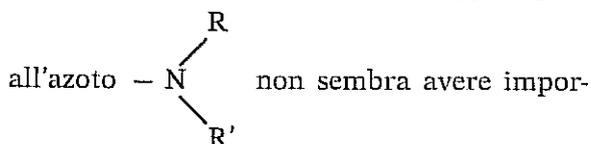
Per quanto riguarda l'inibizione colinesterasica, essendo essa prevalentemente a carico della Colinesterasi plasmatica, po-

tremmo anche interpretarla come una prova positiva di funzionalità epatica se non si fossero anche allestite le prove che descriverò.

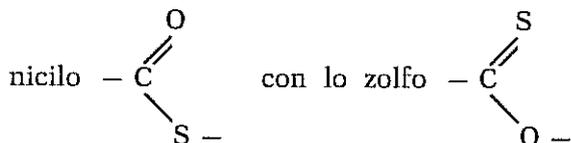
Le caratteristiche dei carbammati sono nettamente diverse se consideriamo gli in-



Conoscendo infatti la inibizione esercitata dagli insetticidi, simile in un certo senso a quella degli esteri fosforici, noi possiamo constatare che la diversità del gruppo legato



tanza nel modificare detta azione mentre la sostituzione dell'ossigeno del gruppo carbonico



annulla invece detta proprietà.

Nel caso degli erbicidi, lo zolfo sostituisce

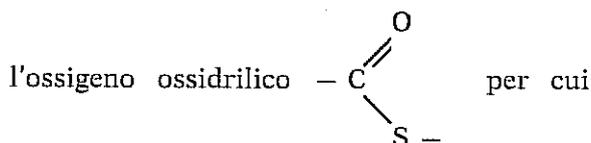
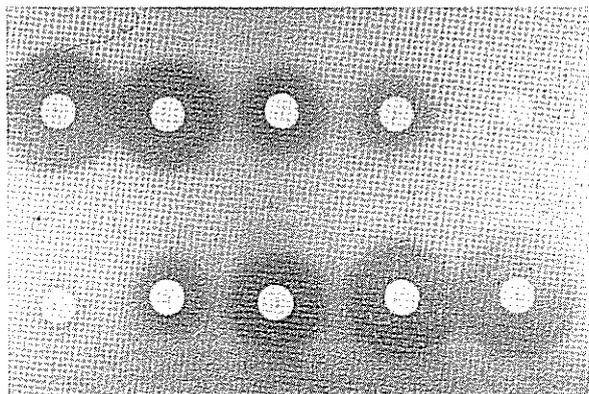


Foto n. 3 - Concentrazioni decrescenti, sopra da sinistra a destra e sotto da destra a sinistra.



setticidi tipo Sevin o gli anticrittogamici tipo Ziram e sembrano dipendere dalla struttura chimica. Da questi schemi sembrerebbe inoltre possibile trarre un cauto giudizio sulla loro proprietà anticolinesterasica:

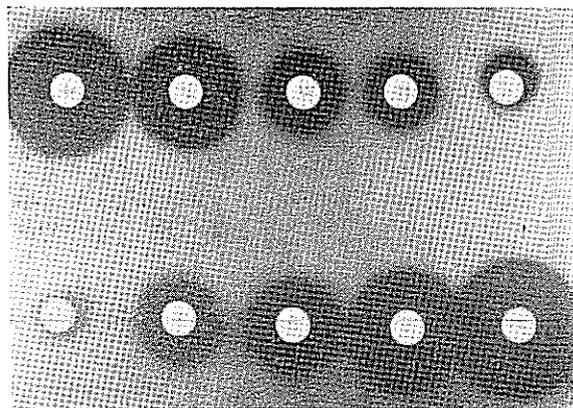


Foto n. 4 - Concentrazioni decrescenti, sopra da sinistra a destra e sotto da destra a sinistra.

sembra permanere inalterata la possibilità di attività anticolinesterasica. Tale ipotesi che non tutti gli autori ammettono, sembrerebbe di breve durata permettendo di classificare questi prodotti fra gli anticolinesterasici reversibili e si dimostrerebbe inoltre più attiva nei confronti della colinesterasi plasmatica (ChE) che di quella eritrocitaria (AChE).

Abbiamo eseguito prove su piastre di Agar secondo il metodo messo a punto dal Prof. A. Kovacs presso il Centro Esperienze e Ricerche della S.I.A.P.A. di Galliera (Bologna). Tale metodo che si basa sulla alterazione del PH indotta dall'acido acetico dell'acetilcolina, viene allestito aggiungendo all'Agar, sangue bovino e Bromotimolo quale indicatore. Portato il PH a 7,7 si applicano dischetti imbevuti in Ordram a concentrazioni dimezzate e spruzzando poi le superfici con cloruro di acetilcolina al 5%. Si ottengono, per contrasto, aloni relativi alla mancata scissione della stessa data l'inibizione

colinesterasica provocata dalle sostanze che si diffondono dai dischetti (foto n. 3).

La stessa prova è stata eseguita sostituendo il sangue bovino con sangue umano normale ed i risultati ottenuti sono stati simili ai precedenti (foto n. 4).

Quale controprova è stato usato sangue di animale avvelenato con Parathion e con Colinesterasi inibite oltre al 90% e non si sono avuti aloni di sorta (foto n. 5).

Riporto di seguito le misure degli aloni ottenuti e le medie relative a quattro prove:

Conc. ppm	Diametro aloni in mm					
<b>Sangue bovino</b> (foto n. 3)	<b>Ordram 10.000</b>	51	50	45	50	49
	» 5.000	43	46	42	45	44
	» 2.500	33	36	30	30	32,2
	» 1.250	31	27	23	25	26,5
	testimone bianco	0	0	0	0	0
<b>Sangue umano normale</b> (foto 4)	<b>Ordram 10.000</b>	49	48	46	45	47
	» 5.000	41	39	36	35	37,7
	» 2.500	26	25	21	20	25
	» 1.250	23	21	15	17	19,2
	testimone bianco	0	0	0	0	0
<b>Sangue umano inibito</b> (foto 5)	Nessuna formazione di aloni					

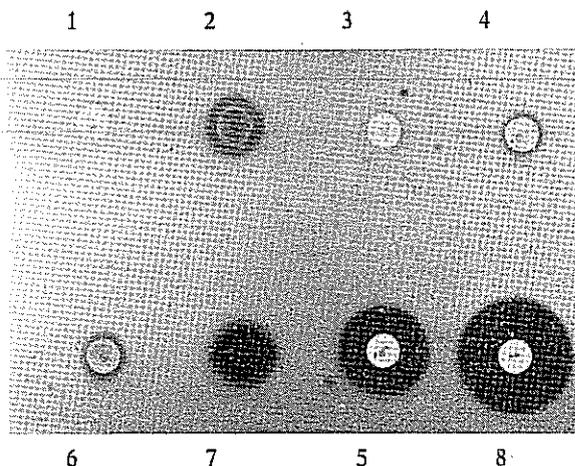


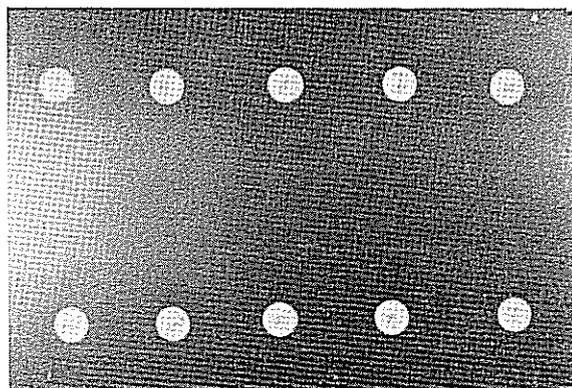
Foto n. 6.

di-schet-to n°	Conc.	Diametro aloni in mm.			
1	Ordram 5000 ppm	48	49	48	48,3
2	Ordram 500 ppm	40	37	38	38,3
3	Sangue	28	25	26	26,3
4	Sangue 1 : 10	23	20	21	21,3
5	Siero	23	23	24	23,3
6	Siero 1 : 10	19	18	18	18,3
7	Testimone bianco	0	0	0	0
8	Testimone bianco	0	0	0	0

Sono state poi allestite piastre di Agar-Bromotimolo con l'aggiunta di sangue bovino e sono stati applicati dischetti imbevuti in Ordram, nel sangue e nel siero del soggetto in esame ottenendo i risultati seguenti (foto n. 6).

Queste prove potrebbero dunque dimostrare, anche se con una certa cautela, che il prodotto possiede una attività anticolinesterasica e che sia il sangue che il siero di intossicato agirebbero, a loro volta, quali inibitori delle Colinesterasi.

Foto n. 5.



#### RIASSUNTO

Si descrive il decorso clinico di una dermatosi insorta dopo contatto cutaneo-respiratorio con un carbammato erbicida (Ordram o Molinate) e si riportano le prove eseguite in vitro tendenti a giustificare l'ipotesi di una azione di tipo anticolinesterasico da parte del prodotto.

#### SUMMARY

The clinical course of a dermatosis arisen after a cutaneous-respiratory contact with a carbamate herbicide (Ordram or Molinate) is described, and the in vitro experiments, suggesting the anticholinesterase activity of the product, are reported.