

L'EPATOMEGALIA DA EPTACLORO

Fra gli alogenati degli idrocarburi usati in agricoltura come insetticidi, i cloroderivati sia della serie alifatica che di quella ciclica costituiscono la quota indubbiamente più notevole nel consumo di tutti gli antiparassitari.

Se le 9000 tonnellate usate in Italia nell'annata 1965-66 significarono, infatti, il 45% di tutti gli insetticidi, anche oggi, pur con le limitazioni imposte per una parte di essi (massimo del 4% nel formulato) il loro consumo può ancora dirsi notevole grazie alla loro efficacia che utilmente si associa ad un prezzo modesto e ad una grande maneggevolezza.

Sotto il profilo della pericolosità, in campo medico essa è in gran parte legata alla lenta eliminazione dall'organismo conseguente al particolare tropismo per il tessuto adiposo mentre, in campo agricolo, il lungo tempo di carenza costituisce forse un inconveniente se consideriamo la tendenza, da parte della moderna fitoiatria, ad usare principi attivi a velocissima scomparsa anche se ad altissimo potenziale.

Le epatopatie riscontrate negli operai esposti all'azione dei cloroderivati organici viene giudicata dagli autori tedeschi Schuttmann e Kalk (*Chronische Lebererkrankungen nach beruflicher Einwirkung Von DDT und HCH* — W. Schuttmann — *Int. Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene* — 24, 193-210 — 1968) una epatosi tossica primitiva non di tipo infiammatorio che anatomopatologicamente si manifesta con ac-

cumulo di sostanze lipidiche nelle cellule epatiche senza alterazioni mesenchimali. Tale steatosi che è stata ripetutamente descritta quale conseguenza dell'azione di clorurati a tossicità abbastanza limitata quali il DDT e l'isomero gamma dell'HCH o Lindano, viene giudicata una «degenerazione grassa decisamente patologica» ma ancora tale da permettere la completa *restitutio ad integrum* dell'organo appunto per la mancanza, almeno nelle fasi iniziali, di processi infiammatori.

Secondo recenti studi dei Laboratori Kettering dell'Università di Cincinnati (*The Effects of Feeding Diets Containing a Mixture of Heptachlor Epoxide to Female Rats for Two Years*) gli effetti di una dieta contenente Eptacoloro ed Eptacoloroepossido somministrata a ratti femmine per due anni con percentuali di principio attivo varianti da 5 a 12,5 ppm non avrebbe dimostrato importanti aumenti di volume delle cellule epatiche e le perturbazioni anatomoistologiche in esse osservate sono state ritenute di difficile interpretazione.

A conclusione delle suddette sperimentazioni l'epatomegalia viene giudicata alla stregua dell'aumento di volume dei muscoli in risposta all'esercizio muscolare e si tratterebbe pertanto (Brodie-Conney-Burnes-Fouts-Remmer e altri) di una ipertrofia da lavoro che si manifesta con l'aumento in peso dell'organo e con la produzione di enzimi capaci poi di metabolizzare il composto.

Secondo Knox la grande plasticità del fe-

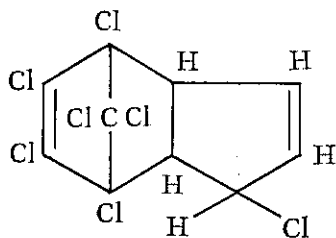
gato come organo metabolico e detossificante sarebbe una peculiare prerogativa che dimostrerebbe l'estrema adattabilità ai vari stress di questa che viene definita «macchina metabolica».

Non è certamente ancora chiaro il meccanismo attraverso il quale si giunge a quella degenerazione grassa e universalmente riscontrata negli avvelenamenti mortali e non è ancora noto quali siano le vere modificazioni biochimiche indotte dai veleni epatici.

Nel caso dei cloroderivati la loro filia per i tessuti adiposi viene, da alcuni autori, considerata sufficiente per spiegare la successiva perturbazione epatocellulare partendo dall'aggressione della quota lipidica della membrana con conseguente squilibrio di struttura e di funzione.

* * *

Noi prenderemo in considerazione l'Eptacloro ($C_{10}H_5Cl_7$) ciclopentadiene con struttura chimica



Otto volte più tossico del DDT, due volte più del Clordano e quattro volte più dell'Al-drin, la sua tossicità mediana viene stabilita fra i 90 ed i 130 mg/Kg di peso corporeo.

La dose mortale per ingestione (adulto) si aggira sui 3-4 grammi e sono ritenute sufficienti applicazioni cutanee quotidiane di circa un grammo per provocare un grave stato tossico: Notevolmente pericolosa si dimostra, inoltre, la via respiratoria.

Dopo assorbimento, l'Eptacloro viene accumulato nel tessuto adiposo dove subisce una trasformazione ossidativa ad Eptacloroepossido che ne aumenta in modo notevole la tossicità (3-4 volte quella dell'Eptacloro somministrato per via venosa).

* * *

La mia indagine circa l'epatopatia da Eptacloro ebbe inizio nei primi mesi del 1966

allorché ebbi modo di osservare epatomegalie asintomatiche a rapida comparsa in gruppi di operai addetti alla lavorazione dell'Eptacloro sia come principio attivo che come formulato.

Tali reperti che, durante le visite periodiche, giudicai, inizialmente, accidentali ed in relazione a probabili errori dietetici, mi indussero ad una osservazione e ad uno studio più approfondito data la costanza che andava assumendo un aspetto di peculiare caratteristica negli operai impegnati nella lavorazione di questo clorurato a certi livelli della catena.

Segnalai questa mia vaga osservazione in occasione della «Giornata di studio sui danni da antiparassitari agricoli» tenuta a Salerno nel dicembre 1966 avendo, inoltre, rilevato qualche modesta alterazione delle prove di funzionalità epatica.

* * *

L'ambiente di lavoro è notevolmente ampio, m³ 4725, bene aerato e provvisto di aspiratori generali e focali con filtri abbattitori ad umido che limitano notevolmente la nebulosità e la polverosità create dalla solubilizzazione dell'Eptacloro e dalla sua granulazione assieme ad un inerte.

Gli operai, che osservano turni di otto ore, sono forniti di tuta, berretto, guanti di gomma e maschere a filtro e vengono possibilmente selezionati fra i meno provvisti di adipe e fra coloro che non denunciano precedenti turbe epatiche o tendenza all'alcolismo.

Alla fine dell'indagine risulterà, però, che i guanti di gomma venivano usati assai raramente per l'impedimento che essi costituivano nella lavorazione. Discontinua risultò, inoltre, l'applicazione della maschera.

CASISTICA CLINICA

1966

Nel marzo vengono sottoposti a visita 32 operai che asseriscono di godere ottima salute, di non avere disturbi della digestione ma che presentano, in buona parte, una epatomegalia allora non meglio puntualizzata.

Nel giugno tredici di essi presentano una

epatomegalia variabile da due a quattro dita, molle, a margini regolari, indolente.

Soggettivamente gli operai non lamentano disturbi se non in due casi ai quali consiglio enzimi digestivi e blandi colagoghi.

Le osservazioni verranno, d'ora in poi, riferite solo ad un gruppo di circa 20 operai impegnati alla manipolazione del principio attivo ad uno stato di discreta purezza e che sembrano essere i più colpiti dall'affezione.

Nel settembre le condizioni cliniche sono praticamente invariate.

Nel dicembre le epatomegalie sono 17 e sottopongono l'intero gruppo alle prove di funzionalità epatica con il seguente risultato:

	Ucko	Dohomoto	Mac-lagan	Bilirubinemia
A.R. a. 39	— — — +	80	3	normale
F.S. a. 44	— — — +	85	3	normale
S.A. a. 53	— — + +	75	4	normale
L.A. a. 60	— — + +	80	4	normale
S.P. a. 27	— — — +	85	3	normale
L.M. a. 51	— — — +	80	3	normale
S.R. a. 50	— — — +	75	4	normale
P.T. a. 30	— — — +	80	3	normale
S.M. a. 48	— — + +	70	4,5	normale
Z.P. a. 55	— — + +	70	4	normale
M.M. a. 20	— — — +	80	3	normale
S.M. a. 56	— — + +	75	4	normale
N.L. a. 31	— — — +	80	4	normale
A.M. a. 37	— — — +	80	3	normale
A.T. a. 40	— — + +	80	4	normale
P.S. a. 51	— — — +	75	4	normale
S.A. a. 38	— — — +	75	3	normale
S.C. a. 30	— — — +	80	3	normale
F.F. a. 47	— — — +	80	3	normale
S.G. a. 55	— — + +	70	4,5	normale
T.M. a. 59	— — + +	70	4	normale

L'assetto di base viene considerato normale: Ucko — — — + Dohomoto da 90 a 70 U.T. Mac-lagan da 2 a 4 U.T.

Gli esiti delle indagini ci fanno pertanto concludere per una pressoché generale negatività che ben si associa all'assenza di disturbi da parte degli operai e non si mettono in evidenza differenze fra gli epatomegalici ed i normali (primi 4 dell'elenco).

1967

Nel gennaio vengono selezionati venti operai ai quali, oltre alla visita medica sono eseguite le prove di funzionalità epatica onde avere la possibilità di dati comparativi e tutte rientrano nel limite della norma.

Nell'aprile quattordici operai presentano un'epatomegalia variante da 1 a 3 dita senza altre caratteristiche. Vengono ripetute le prove di funzionalità epatica con l'aggiunta della determinazione delle Transaminasi e le indagini oltre che dimostrarsi in linea di massima negative non presentano sostanziali variazioni rispetto alle precedenti.

Nel maggio iniziano la lavorazione venti operai clinicamente negativi.

Nel luglio a sette di essi viene riscontrata una modesta epatomegalia.

Nel settembre quattordici operai presentano un aumento del volume epatico e questo gruppo viene trasferito ad altra lavorazione.

Nel dicembre la visita medica dimostra un discreto, spontaneo miglioramento dell'epatomegalia riscontrata nei 14 operai allontanati nel settembre mentre si apprezza un aumento del volume epatico, variabile da 1 a 4 dita, in circa la metà del gruppo in esame.

1968

Nel febbraio vengono allontanati e destinati ad altre lavorazioni dodici operai con epatomegalie da 2 a 4 dita e si somministra ad essi una dose media, all'inizio del lavoro e durante la pausa di mezzogiorno, di un prodotto in confetti contenente Metionina, Colina, Inositolo e complesso vitaminico B.

Si ricostituisce il gruppo lavorativo di 20 operai.

Nell'aprile vengono controllati i dodici operai allontanati in febbraio e trattati con metilanti: sette sono nettamente migliorati e cinque sono completamente rientrati nella norma.

Fra i dodici nuovi assunti, cinque operai che presentano epatomegalia vengono allontanati.

Nel maggio un gruppo di 25 operai viene adibito alla lavorazione e quindici di essi vengono trattati con metilanti a scopo preventivo.

Nell'agosto fra i quindici trattati preventivamente si apprezzano 4 modeste epatomegalie mentre fra i dieci non trattati se ne rilevano sei di entità decisamente maggiore.

Nel novembre le condizioni dei quindici operai, diciamo, protetti sono invariate mentre salgono da sei a otto le epatomegalie dei dieci rimanenti.

Dei dodici operai allontanati nel febbraio e trattati con metilanti il miglioramento rilevato nell'aprile si è esteso ed accentuato tanto che la visita medica è pressoché negativa in tutti.

* * *

Nei due anni durante i quali ho svolto queste osservazioni non ho mai apprezzato disturbi a carico del sistema nervoso e neppure a carico della cute delle mani e degli avambracci che pur rappresentava, a mio parere, il punto di assorbimento del tossico e che, come ho detto dianzi non veniva sempre protetta dai prescritti guanti di gomma.

Non ho rilevato differenza nell'epatomegalia dopo la lavorazione eseguita durante l'estate e durante l'inverno e ciò, probabilmente, per il compenso esercitato dalla possibilità di differente ventilazione in rapporto alla temperatura esterna che non avrebbe favorito, in tal modo, altre deroghe alle prescritte norme di difesa personale.

DISCUSSIONE

Nel caso particolare dell'Eptacloro ritengo assai importante richiamare l'attenzione oltre che sul suo depositarsi ed accumularsi nel tessuto adiposo, anche ed in special modo, sul suo notevole aumento di tossicità in seno ad esso data l'ossidazione ad Eptacloroepossido: di conseguenza i grassi che, come sappiamo, vengono continuamente trasportati al fegato per esservi metabolizzati veicolano anche il tossico con evidente continuo e progressivo danno per la cellula epatica e per l'organo in senso lato.

I ripetuti contatti cutanei d'altronde ed i relativi piccoli assorbimenti di principio attivo ricostituiscono rapidamente le riserve in seno al tessuto adiposo che mantiene pertanto inalterata la sua validità come sorgente tossica.

Il quadro clinico che andiamo osservando sembra, nel nostro caso, abbastanza diverso e ciò perché i disturbi soggettivi (dispepsia, cefalea, ecc.) - che nei comuni stati di insufficienza epatica sono il motivo che spinge il malato a consultare il medico, nel caso dell'Eptacloro praticamente non si rilevano anche quando l'epatomegalia raggiunge un grado notevole. Mi riferisco a periodi iniziali che noi, attraverso le visite periodiche siamo veramente in grado di giudicare tali mentre non sappiamo, in genere, da quanto tempo siano stati preceduti dall'epatomegalia i disturbi dispeptici lamentati in altri casi.

Se ricordiamo ora le epatomegalie dovute ad altre cause in grado di provocare poi, attraverso un processo steatosico, anche uno stato cirrotico, noi vediamo che, generalmente, la sospensione dell'attività tossica e la somministrazione di farmaci detossicanti difficilmente provocano un pronto miglioramento anzi è risaputa, nonostante le più scrupolose cure, la lentezza sia nel recupero funzionale sia nella normalizzazione del volume epatico. Nel nostro caso è invece evidente e direi pronto il benefico effetto provocato dalla somministrazione di metilanti tanto da far pensare alla ricostituzione di una quota di elementi in quel momento insufficienti o quantitativamente o qualitativamente.

Il punto di queste ipotesi non sarebbe pertanto l'epatomegalia già ripetutamente descritta a proposito dei cloroderivati organici o la tesaurismosi lipidica istologicamente rilevabile ma la possibilità da parte dell'Eptacloro di agire neutralizzando le sostanze metilanti o i gruppi metilici direttamente e non attraverso perturbazioni della cellula epatica che potrebbero, allora, essere giudicate conseguenti.

I cloroderivati lavorati nello Stabilimento non hanno mai provocato, in definitiva, gravi preoccupazioni grazie però ad una periodica ed attenta vigilanza e, di conseguenza, sarei ottimista circa le possibilità di danno da parte di formulazioni al 4% mentre penso che potrebbero dimostrarsi utili, oltre alle comuni norme di igiene del lavoro, anche somministrazioni preventive di metilanti a tutti coloro che vengono a contatto con cloroderivati organici.

RIASSUNTO

Viene svolta una indagine clinica su operai addetti alla lavorazione di Eptacloro e si rileva l'insorgere abbastanza rapido di epatomegalie asintomatiche. Dopo numerosi controlli clinici e di laboratorio si instaura un trattamento curativo e preventivo con metilanti e si assiste ad un veloce miglioramento negli epatomegalici e ad una netta diminuzione di nuove epatomegalie. Si avanzano ipotesi circa la possibilità da parte dell'Eptacloro di agire direttamente come inibitore dei metilanti fisiologici e si consiglia la loro somministrazione a scopo preventivo agli operai addetti alla lavorazione di clorurati organici.

SUMMARY

A clinical investigation carried out on workers attached in Heptachlor processing by which rather fast arising asymptomatic hepatomegalies are detected. After several clinical and laboratory checks, a curative and preventive treatment with methylants is set up, seeing a fast improvement in the hepatomegalic sick and a clean reduction of new hepatomegalies.

Assumptions are layed on the Heptachlor possibility in directly acting as inhibitor of the physiological methlyants and their preventive administration to the workers employed in the chloro organic compounds processing is discussed.