

L. Alessio, M. Campagna

Dalla colica saturnina al rischio moderato

Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Brescia

RIASSUNTO. Nel corso del '900, l'esposizione occupazionale ed ambientale a piombo ha occupato un posto di preminente interesse tra le problematiche considerate da medici del lavoro, igienisti, ed autorità preposte alla salute pubblica. Nei decenni si è assistito ad una netta diminuzione dei livelli di esposizione, cui ha corrisposto una progressiva riduzione della gravità dei quadri clinici causati dalle abnormi esposizioni al metallo. Si è potuto assistere infatti ad una drastica riduzione della frequenza dell'encefalopatia e della paralisi del nervo radiale, nel corso dei primi 40 anni del secolo, mentre le coliche addominali e l'anemia sono state di frequente riscontro fino agli anni '60-'70. I primi anni '70 hanno rappresentato un momento di svolta nell'approccio al problema dell'intossicazione da piombo, sia in ambito di ricerca, che in ambito clinico-preventivo e normativo. La valutazione dell'esposizione e della dose interna di piombo, nonché lo studio degli effetti biologici precoci ha consentito di effettuare brillanti azioni di ordine preventivo. È da rilevare che i successi conseguiti sono stati ottenuti nonostante l'opposizione di eminenti clinici, di ricercatori di fama internazionale e delle associazioni industriali interessate. Ogni battaglia vinta ha permesso di ottenere un grande avanzamento nell'ambito della prevenzione sia occupazionale che ambientale, ma a causa delle opposizioni sopraccitate molti provvedimenti sono stati assunti con notevole ritardo a scapito delle condizioni di salute di lavoratori, bambini e adolescenti. In Italia, relativamente alla prevenzione delle patologie da piombo, si è sviluppata una cultura molto avanzata che ha permesso di ottenere risultati ottimali in un periodo di tempo relativamente breve, nonostante le leggi vigenti non abbiano aiutato ed ancora oggi non aiutino quanti sono coinvolti nella problematica della salute occupazionale. Il piombo sicuramente rappresenta uno dei tossici maggiormente studiati e costituisce un modello tossicologico che può essere applicato anche ad altre situazioni che prevedono esposizioni a differenti tossici industriali. Nonostante ciò, anche per il piombo, esistono ancora oggi problemi relativi alla comprensione di alcuni aspetti patogenetici e al significato di alcuni effetti precoci che sono sicuramente meritevoli di ulteriori studi. Queste problematiche, strettamente collegate alle esposizioni a basse dosi, lasciano aperti numerosi interrogativi. Fra questi temi particolarmente meritevoli di considerazione sono quelli relativi alla standardizzazione degli indicatori di dose interna vera, allo studio del ruolo del metallo nella patogenesi delle cardiopatie e delle nefropatie, alla caratterizzazione di polimorfismi genetici ed alla verifica della cancerogenicità del metallo. Molti di questi quesiti, che si ritrovano già in vecchie ricerche in cui venivano esaminate casistiche di lavoratori affetti da forme cliniche di saturnismo, sono stati affrontati nello studio multicentrico "Progetto MIUR piombo" al quale hanno collaborato sei istituti di Medicina del Lavoro dell'Università di Cagliari, Parma, Perugia, Bari, Ancona e Brescia ed i cui risultati vengono presentati nel corso di questo Congresso.

Parole chiave: piombo, saturnismo, rischio.

ABSTRACT. www.gimle.fsm.it

During the 20th century, occupational and environmental exposure to lead was among the main relevant issues studied by occupational physicians, hygienists, and public health administrators. During the different decades there was a progressive reduction in exposure levels and in the mean time a progressive reduction in the severity of clinical symptoms due to very high exposure to this metal. During the first forty years of the 20th century, a clear decrease in the frequency of encephalopathy and paralysis of the radial nerve was observed while abdominal colics and anaemia were frequently observed until the sixties. In the first part of the seventies, there was a clear change in the preventive approach to lead poisoning both in the field of research and in the clinical-preventive and legal field. These successful results were obtained despite the disagreement of outstanding physicians and international renowned researchers and industrial associations. Every successful battle allowed a great improvement in the field of occupational and environmental prevention, but the above-mentioned disagreements caused a great delay in the solution of the problem and did not improve workers', children's and teenagers' health. In Italy, there was a very deep interest in the prevention of lead poisoning which led to very good results in a relatively short period even though the current laws did not help and also nowadays do not help the occupational professionals studying and dealing with occupational health. Lead undoubtedly represents one of the most largely studied environmental industrial toxics and shows a model, also suitable for other matters involving exposure to different industrial toxics. Nevertheless, there are still problems in the understanding of some pathogenetic aspects of lead and in the significance of some of its early effects which deserve further studies. These matters, strictly linked to low-dose exposure, still present numerous questions. For example, there should be a deep interest in the standardization of its internal dose indicators, in the study the role of the metal in the pathogenesis of cardiologic and nephrologic diseases, in the characterization of its genetic polymorphisms and in the assessment of its carcinogenicity. A lot of these issues, already examined in old studies concerning casistics of workers affected by lead poisoning, have been analyzed in the multidisciplinary study "Progetto MIUR Piombo" (Project on lead by the Italian Ministry of University and Research) conducted by six different Institutes of Occupational Health (Cagliari, Parma, Perugia, Bari, Ancona and Brescia) which will report their results during this Congress.

Key words: lead, poisoning, risk.

Introduzione

Perché la dizione saturnismo viene utilizzata come sinonimo dell'intossicazione da piombo? Per dare una risposta a questo quesito è necessario fare un riferimento, alla mitologia greca e latina ed agli alchimisti medievali.

Questi precursori dei moderni chimici, avendo fatto proprie le indicazioni degli astrologi babilonesi “*nomano Saturno il piombo, Giove lo stagno, Marte il ferro, il Sole l'oro, Venere il rame, Mercurio l'argento vivo e la Luna l'argento, affermando che acquistano tale complessione dagli sette pianeti*” (Lauro, 1557) (1) (figura 1). Peraltro al pianeta Saturno, veniva attribuita la capacità di causare sull'uomo influssi malefici, causa di malinconia, tristezza e carattere chiuso.

Ma perché il nome Saturno è stato dato al piombo, elemento altamente tossico e l'aggettivo saturnino configura una situazione negativa? Indubbiamente questo dio, Crono nella mitologia greca e Saturno in quella latina, non aveva una buona nomea: adolescente, per cacciare il padre Urano, primo re dell'Universo, lo evirò con una falce donatagli dalla madre, la Terra.

Successivamente, nel timore di perdere la signoria del mondo strappata al padre, divorava i figli appena nati che sua moglie Rea era costretta a consegnargli in fasce, però quando nacque il sesto figlio, Rea si ribellò e diede da divorare a Saturno una pietra avvolta in fasce (figura 2). Male ne incorse perché quando il figlio sopravvissuto, Giove, raggiunse l'età adulta, scatenò una guerra contro i titani di cui suo padre era il capo, costrinse Crono a rigettare gli altri figli divorati e lo gettò nel Tartaro.

Questo secondo la mitologia greca. Secondo quella latina, più edulcorata, Giove relegò Saturno nelle campagne del Lazio dove divenne il Dio del benessere agricolo e delle messi, e il suo emblema fu la falce, quella falce con cui Crono aveva menomato il padre (figura 3).

Per i nostri scopi probabilmente sarebbe più suggestivo attribuire a Saturno quanto riportato dalla tradizione greca, in quanto esso configura un Dio malefico che è causa di violenti battaglie e guerre (quale la titanomachia) e che ha influssi negativi sull'umanità. Peraltro questo dio crudele, nella mitologia greca vince numerose battaglie ma perde la guerra e diventa nella mitologia latina una personalità positiva capace di dare benessere agli uomini.

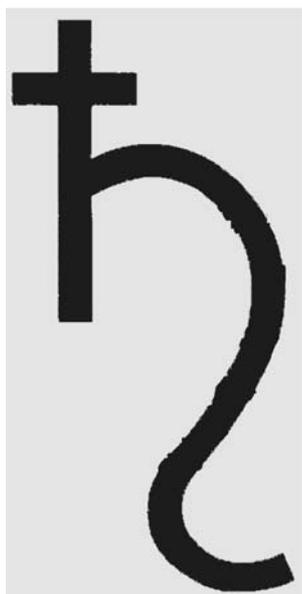


Figura 1. Simbolo con il quale gli alchimisti medioevali indicavano il piombo



Figura 2. Rea presenta a Crono la pietra avvolta in fasce. Roma, Museo Capitolino

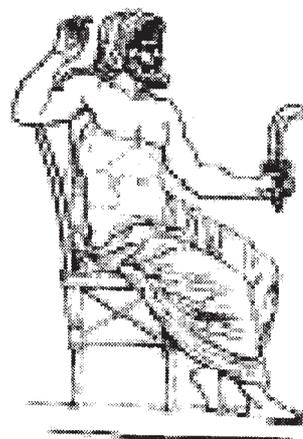


Figura 3. Saturno nella mitologia latina

Questa ambivalenza di Crono, dio crudele che viene vinto, e di Saturno dio positivo per gli umani, forzando un po' i paragoni, può essere ravvisata anche nel piombo. Infatti il metallo per i suoi gravissimi effetti tossici, ha sicuramente causato nei secoli enormi danni alla salute di soggetti che hanno subito gravi esposizioni lavorative o ambientali, ma il suo impiego ha permesso l'avanzamento della civilizzazione. Basti pensare quanto il suo impiego abbia inciso nel settore dell'industria grafica, dell'edilizia, delle ceramiche e dei trasporti con la produzione delle batterie e con il suo utilizzo come componente di sostanze antidetonanti, quali il piombo tetraetile. A questo proposito si può citare quanto detto da Sven Hernberg nella lettura presentata all'International Conference on Lead Exposure Reproductive Toxicity and Carcinogenicity (Gargnano, Brescia, 1999): “*Frank Howard stated that ...our continued development at motor fuels is essential to civilization*” and called the discovery of tetraethyl lead “*an apparent gift of God*” (2).

Peraltro l'avanzamento delle conoscenze sulla tossicocinetica e tossicodinamica del metallo ha consentito di standardizzare un modello tossicologico, applicabile anche ad altri tossici industriali, utilissimo per la attuazione della prevenzione.

Le titanomachie e la lotta per la prevenzione dell'intossicazione saturnina

In questa presentazione che dovrà considerare il passaggio "dalla colica saturnina al rischio moderato", noi ritroveremo frequentemente delle situazioni assimilabili alle titanomachie, infatti qualcuno ha sempre cercato di ostacolare quanti hanno voluto combattere l'intossicazione da piombo. Sono state battaglie violente, frequentemente vinte da Saturno, che hanno ritardato l'assunzione di provvedimenti preventivi e quindi hanno inciso notevolmente nel causare effetti gravissimi in un numero molto elevato di soggetti coinvolti, non solo lavoratori, ma come vedremo, anche bambini e adolescenti.

A questo punto può essere utile fare qualche cenno sull'attività svolta da Luigi Devoto nel campo della prevenzione e della terapia del saturnismo sia per i successi da lui ottenuti, ma soprattutto per il coraggio e la costanza con cui seppe imporre alle forze sociali e politiche il problema della necessità di combattere le malattie occupazionali in generale e l'intossicazione da piombo in particolare (3, 4).

Devoto incontrò ostacoli a tutti i livelli: *"lo studio delle malattie del lavoro è molto ristretto e privo di contenuti e di finalità"*; questo affermava Camillo Golgi, futuro premio Nobel per la medicina, Rettore dell'Università di Pavia, per ostacolare l'istituzione della Clinica del Lavoro di Milano da parte di Devoto. Il timore di Golgi era che la creazione a Milano degli Istituti Clinici di Perfezionamento avrebbe potuto esautorare l'antico Ateneo pavese come, peraltro, avvenne.

Peraltro non di minore violenza furono gli ostacoli dei clinici dell'Ospedale Maggiore di Milano. Angelo Filippetti riteneva ragionevole che *"un primario si rifiuti di passare senz'altro un malato di saturnismo, in tutto simile a mille altri da lui efficacemente curati, ad un comparto extraospedaliero"*, quale era considerata la Clinica del Lavoro. Ancora nell'ambito dei clinici milanesi, Paolo Pini, relativamente alle lezioni di Medicina del Lavoro di Devoto ebbe a dire che: il materiale didattico utilizzato si riduceva a *"casi di volgare saturnismo"* e che l'insegnamento scientifico era *"irrisorio se si deve giudicare dalle lezioni semiumoristiche del titolare"*; *"tutto ciò che si fa in quell'istituto si può fare benissimo in altri luoghi senza creare un duplicato assai costoso per l'economia nazionale"*; *"questa Università del lavoro (si può affermare) faccia il paio con l'Istituto Coloniale di Roma, il quale per una Nazione senza colonie, torna di grande decoro per la Patria nostra"*.

Probabilmente alla base degli ostacoli frapposti dagli illustri clinici, oltre alle invidie professionali e accademiche, esistevano ben altri interessi che venivano così sintetizzati nel quesito che A. Fraschini, dirigente della Cooperativa dei Verniciatori, poneva; egli infatti si chiedeva co-

me mai *"i medici comunali e l'Ospedale Maggiore ostegino in tutti i modi l'avanzata di questa clinica a guisa di servi dell'industrialismo che non desidera si sappia le sue vergogne?"*.

Comunque in questa guerra fra titani, Saturno perse una importante battaglia perché la Clinica del Lavoro di Milano venne inaugurata nel 1910, e i primi quattro pazienti ricoverati erano affetti da intossicazione da piombo. Anzi appare interessante rilevare che all'atto della posa della prima pietra nel 1907 erano presenti affianco alle autorità, a numerosi industriali e banchieri, anche i rappresentanti delle corporazioni delle arti grafiche e dei verniciatori.

I primi passi verso la prevenzione

La prevenzione delle malattie occupazionali in larga misura iniziò attraverso il dialogo che si instaurò tra la medicina del lavoro e le corporazioni delle arti grafiche e dei verniciatori, che raggruppavano una categoria di lavoratori che, in confronto alla media dell'epoca, avevano un livello culturale più elevato e avevano già autonomamente identificato nel piombo il fattore principale di rischio a cui essi erano esposti nel corso dell'attività lavorativa. All'inizio del XX secolo le situazioni ambientali erano sicuramente molto negative, le condizioni igieniche negli ambienti nei quali veniva utilizzato il piombo erano critiche, e in effetti, nel 1924, nell'Illustrazione Popolare per gli Operai fatta da Devoto (5), egli sintetizzava l'intossicazione da piombo con queste parole: *"...eccomi qui ad esporvi i dati più salienti della intossicazione saturnina e delle norme di cui voi potete valervi per sottrarvi ad una serie gravissima di disturbi che compromettono la salute vostra, quella della vostra prole e mantengono una nota di mortificazione per la città, per i paesi che non si adoperano a render sano per tutti il lavoro"*.

Una situazione quindi altamente drammatica che però vede molto attivi i medici della Clinica in due campi contemporaneamente: da una parte la promozione della prevenzione primaria e dall'altra la prevenzione secondaria.

L'interesse verso la prevenzione primaria, può essere sintetizzato con questa frase di Devoto *"non mancano iniziative, non mancano esperimenti, non mancano proposte concrete, molti di voi ricorrono già al bianco di zinco e ad altre combinazioni ed auguriamoci che l'esperienza corrisponda sotto ogni aspetto"*. In effetti già nel 1908 il Comune di Milano aveva istituito una Commissione tecnico-scientifica che aveva raccomandato l'adozione del carbonato di zinco in sostituzione del carbonato di piombo; successivamente in Italia fu emanata una legge che proibiva l'uso di vernici per interni a base di piombo. Questa legge lungimirante, che derivava dalle osservazioni sopraccitate, consentì che in Italia non si verificassero quegli episodi di intossicazione saturnina che, anche in forma epidemica, colpirono soggetti in età pediatrica, in particolare nello stato di New York e nel Queensland, causando rispettivamente gravi casi di encefalopatia acuta e di nefropatia cronica. Quindi in Italia possiamo fregiarci di questo vanto, anche se purtroppo questo merito in campo internazionale non ci

viene riconosciuto. Ad esempio, Hengberg (2) nella lettura precedentemente citata, diceva quanto segue "... *painting with white lead caused many severe cases of lead poisoning worldwide. In 1921 the International Labour Conference organized a meeting in Geneva to adopt the White Lead Convention.the Lead Industries Association succeeded in blocking the U.S. Government to signing the ILO convention. A federal Law came into force as late as 1972. The consequences of this delay have been disastrous*".

Questo è un esempio di battaglia vinta in Italia ma, persa per molti decenni in campo internazionale.

Per quanto attiene alla prevenzione secondaria Devoto affermava che "*non ogni persona può e deve fare il verniciatore. Ai mestieri meno sani debbono dedicarsi soltanto gli uomini più sani e più intelligenti..... Per essere ammessi a fare il verniciatore od ogni altro mestiere pericoloso si dovrebbe passare alla visita medica obbligatoria fatta da un medico competente...*"

Peraltro anche l'educazione sanitaria aveva ricevuto grande impulso "*pensate che una volta vi erano verniciatori che fumavano sul lavoro, portavano pipa e sigari alla bocca, colle mani sporche mettevano il tabacco per ciccare, o fiutavano tabacco o anche mangiavano. Credo che sarebbe utile, dirò meglio, doveroso, istruire anche la moglie di chi maneggia il piombo sui mezzi della profilassi del saturnismo. Il saturnismo, come viene inteso, non solo danneggia se ma è causa di aborti, intossica l'ambiente domestico, mette al mondo una prole scarsa e scadente.*

Ma consentite che io riconosca con vivo piacere come non vi è più confronto tra le condizioni generali di ordine igienico e di proprietà personale che si riscontrano oggi tra gli addetti alla verniciatura, decoratura e doratura e quelli di qualche lustro addietro.

... voi vi siete elevati nel tono della vostra vita e ciò vi fa grande onore. Credo che sia anche in grande riduzione l'uso del liquore, del vino e del tabacco....."(5).

Quindi questo periodo, che si protrae fino alla Seconda Guerra Mondiale, a fronte di alcune battaglie perse, vede una progressiva attuazione degli essenziali principi di prevenzione primaria e secondaria che di fatto portano alla netta riduzione della gravità dei quadri di intossicazione saturnina, e inoltre vedono il sorgere dell'Università a Milano nella cui Facoltà di Medicina si insegna agli studenti la Medicina del Lavoro e si dà il via ai corsi di specializzazione per medici e, soprattutto, riceve un grande impulso la ricerca. Gli studi in particolare si rivolgevano alla misurazione del piombo oltre che nell'atmosfera dei luoghi di lavoro, nei liquidi biologici e alla evidenziazione degli effetti precoci a carico della sintesi dell'eme.

Nel 1933, Vigliani aveva standardizzato un metodo fluorimetrico per la determinazione delle porfirine urinarie e sulla base dei dati ottenuti affermava che "*l'aumento della porfinuria costituisce la prima e la più sensibile manifestazione dell'azione del piombo sull'organismo*". Nel 1936, aveva applicato per la misurazione del piombo ematico una metodica spettrografica che "*impiega solo 3cc di sangue, non abbisogna di alcun reagente e perciò evita ogni possibilità di inquinamento, ha una sensibilità grandissima e permette di eseguire fino a 15-20 dosaggi al giorno*"(6).

L'uso del laboratorio sicuramente ha consentito di acquisire preziose informazioni sulla tossicocinetica e sulla tossicodinamica del piombo, ed in particolare sull'anemia. Molto interessanti sono i primi tentativi rivolti a verificare l'influsso di variabili differenti dall'esposizione sui livelli della piombemia, in particolare l'ingestione di cibi e di bevande. Questi studi di Vigliani (7) confermavano sperimentalmente quanto già intuito da Devoto nei decenni precedenti in tema di influsso negativo esercitato dall'alcol sul piombo.

Fino agli anni '60 le indagini tossicologiche furono impiegate prevalentemente per convalidare un giudizio diagnostico o eventualmente formulare una diagnosi precoce di intossicazione. Successivamente il laboratorio verrà finalmente utilizzato anche per il monitoraggio biologico dei soggetti esposti e darà l'impulso a importanti progetti di ricerca di carattere preventivo.

L'esposizione a piombo e i quadri clinici negli anni '60 e '70

In questi anni la tipologia delle attività lavorative in cui il rischio di saturnismo permaneva elevato era nettamente cambiata: i verniciatori, i doratori ed i tipografi avevano oramai praticamente risolto il problema che invece si presentava anche con quadri di notevole gravità per altre categorie, in particolare per gli addetti alla produzione e il recupero delle batterie, alla fusione primaria e secondaria del piombo, alla produzione di ceramiche, cristalli, bronzi ecc.

È però da rilevare che le più gravi manifestazioni quali l'encefalopatia acuta, le paralisi periferiche ed in particolare la paralisi del radiale, gli aborti aneddoticamente documentabili ormai appartenevano al passato. La colica invece veniva osservata con notevole frequenza ancora all'inizio degli anni '70, ed a causa della scarsa conoscenza nel campo della Medicina del Lavoro in generale e dell'intossicazione saturnina in particolare da parte della classe medica, numerosi casi arrivarono anche più volte sul tavolo operatorio.

Negli anni '70, non sempre era agevole formulare la diagnosi di colica da piombo, particolarmente allorquando i soggetti avevano abbandonato l'attività lavorativa esponente al metallo da tempo. Era infatti abbastanza frequente osservare lavoratori che nel passato avevano avuto pesanti esposizioni a piombo e che, senza causa apparente, andavano incontro a coliche addominali, verosimilmente conseguenti alla mobilitazione del piombo dai tessuti di deposito. Per questi soggetti fu necessario programmare uno schema terapeutico che prevedeva l'utilizzazione di bassi dosaggi con somministrazioni ogni otto ore per periodi di tempo prolungati al fine di ottenere costanti livelli di farmaco disponibili per chelare il piombo proveniente dai depositi (8).

Strettamente legato a questo problema era il fatto che a quell'epoca erano di frequente osservazione casi di autolesionismo in soggetti che, per motivi rivendicativi, ingerivano composti del metallo. Ingiustamente molti soggetti appartenenti al gruppo sopra citato, cioè coloro che soffrivano ancora episodi di coliche dopo cessazione dell'attività lavorativa, venivano etichettati come mistificatori. L'unico

esame dirimente era costituito dalla misurazione del piombo nelle feci, che ovviamente in coloro che lo avevano ingerito, risultava molto alto. È però da rilevare che, a quell'epoca, numerosi altri casi di intossicazione alimentare, potevano essere descritti a causa della distillazione illegale di grappe in serpentine di vecchi radiatori saldati con leghe piombo-stagno, a causa del vino inquinato dal metallo, in quanto contenuto in bottiglie precedentemente lavate con acqua e pallini da caccia, oppure a causa dell'utilizzo a scopi alimentari di ceramiche che rilasciavano elevate quantità di piombo. Casi analoghi, che talora colpivano intere famiglie, sono oggi in Italia di rarissima osservazione. (9).

Alla fine degli anni '60, l'intossicazione da piombo figurava al 4° posto nella graduatoria delle malattie professionali denunciate (2500 casi/anno) all'INAIL dopo silicosi, asbestosi e dermatiti.

Il monitoraggio biologico e i veloci avanzamenti della prevenzione

La grande svolta avvenne al termine degli anni '60, allorché vennero suggeriti per la prima volta valori limite degli indicatori biologici rivolti a prevenire le manifestazioni cliniche. In particolare nel '68 venne pubblicato sul British Medical Journal un documento firmato da Lane e dai più autorevoli tossicologi dell'epoca, tra cui Vigliani, Zielhuis e Kehoe, che proponeva una tabella nella quale venivano presi in considerazione 4 indicatori, due indicatori di dose interna (PbB e PbU), e due di effetto (coproporfirinuria e ALAU), definendo per ciascuno di essi valori "normali", "accettabili", "eccessivi" e "pericolosi" (10), (tabella I).

La lettura di questi dati potrebbe provocare un moto di sdegno a causa di differenti problematiche: la prima è che i valori proposti per gli indicatori, sia come "normali" che come "accettabili", sono sicuramente attualmente da considerare estremamente elevati e non protettivi per la salute degli esposti, l'altra perché si accettavano valori dei due indicatori di effetto nettamente più elevati rispetto a quelli documentabili nella popolazione generale di cui la classe "normale" era espressione. In pratica si riteneva accettabile l'esistenza di effetti, a carico di un'importante funzione, anche se solo documentabili mediante sofisticati esami di laboratorio. La proposta di Lane e coll., comunque, costituiva una grande conquista in quanto i test in essa indicati venivano utilizzati non più a scopo diagnostico ma per una pratica di tipo preventivo, cioè il monitoraggio biologico.

Nel documento di Lane e coll. era riportata anche una precisa raccomandazione sulla qualità analitica dei test: "Blood and urinary lead determinations can be relied on only when carried out in laboratories experienced in the techniques. Even so, errors of $\pm 10\%$ may be expected".

L'applicazione del monitoraggio biologico però ben presto dimostrò che nella determinazione della piombemia esistevano gravi problemi analitici sia in termini di precisione, che di riproducibilità. Dalla Comunità Europea vennero promossi pertanto programmi di controllo di qualità interna ed un sistematico confronto tra laboratori particolarmente specializzati, inoltre una apposita direttiva del Consiglio delle Comunità Europee del 29/3/'77, poneva in capo alle autorità sanitarie nazionali la responsabilità di individuare laboratori affidabili al fine di svolgere il programma di "Sorveglianza biologica" della popolazione generale contro il rischio di saturnismo.

I primi programmi interlaboratoriali europei dimostrarono una situazione altamente critica, ad esempio per un livello medio di piombemia di 24,1 e di mediana 22,7, il range variava da 10,3 a 87,3, con un coefficiente di variazione interlaboratoriale pari a 42% (figura 4). Questa situazione dimostrò la necessità di prendere adeguati provvedimenti per ottenere la standardizzazione delle metodiche privilegiando l'utilizzo di spettrometri di assorbimento atomico. Appare necessario ricordare come a quell'epoca fossero ancora molto diffuse le misurazioni colorimetriche dopo complessazione con Ditizone, metodica

Tabella I. Tabella presentata da Lane e coll. nel 1968 (10)

	Normali	Accettabili	Eccessivi	Pericolosi
Piombemia ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	<40	40-80	>80-120	>120
Piomburia ($\mu\text{g}/\text{l}$)	<80	80-150	150-250	>250
Coproporfirinuria ($\mu\text{g}/\text{l}$)	<150	150-500	500-1500	>1500
Ala urinario ($\text{mg}/100\text{ml}$)	<0,6	>0,6-2	>2-4	>4

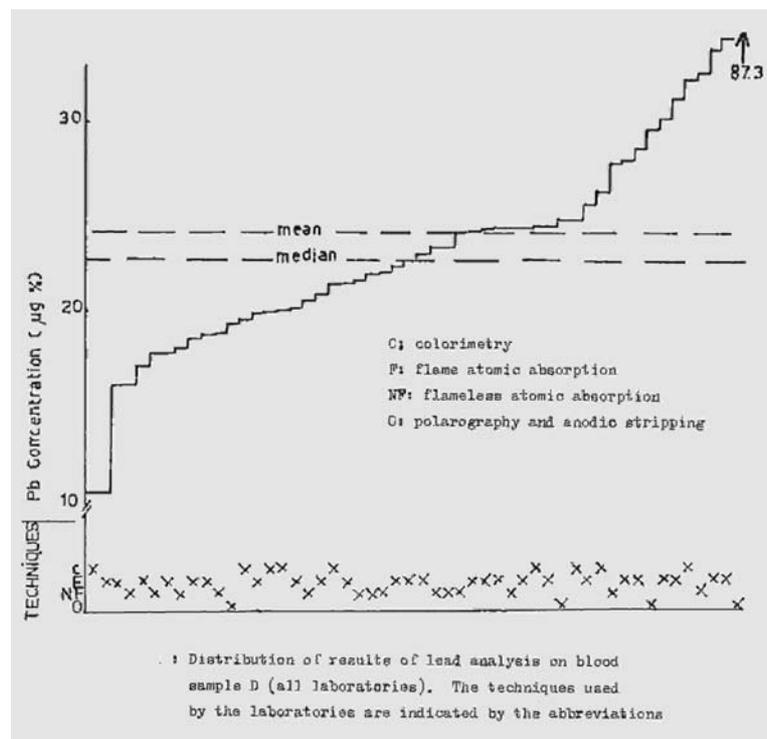


Figura 4. Risultati di un confronto interlaboratoriale della piombemia presentati dalla Commissione delle Comunità Europee. Berlin e coll. 1973

scarsamente specifica e sensibile con la quale si ottenevano valori di piombemia, a causa dell'imprecisione analitica, nettamente più elevati rispetto a quelli rilevabili in assorbimento atomico. A causa di queste discrepanze interlaboratoriali relative alla piombemia ovviamente si preferì a quei tempi l'impiego dei due indicatori di effetto sebbene anche per essi fossero utilizzate tecniche di determinazione che oggi non potrebbero essere considerate accettabili. Pertanto questa imprecisione delle metodiche di laboratorio involontariamente giocò un brutto tiro a Saturno, che però successivamente si vendicò, in quanto la misurazione del piombo col metodo al Ditzione portava a ritenere come "normali" e "accettabili" i valori di piombemia e degli altri indicatori che erano nettamente superiori a quelli reali.

Nello stesso anno in cui Lane e coll. avevano proposto la tabella, si tenne ad Amsterdam la prima conferenza sui valori limite del piombo inorganico organizzata da Zielhuis nel corso della quale vennero indicati valori limite nettamente inferiori, e in particolare i livelli di piombemia venivano ridotti a 70 µg/100ml. (11)- Nonostante l'autorevolezza dei proponenti, Kehoe continuò a sostenere che per i lavoratori esposti il livello di piombemia di 80 µg/100ml era da considerare il "livello minimo potenzialmente pericoloso".

In questi anni ricevettero un grande impulso gli studi sulla relazione dose-risposta e dose-effetto, che considerano generalmente le relazioni intercorrenti tra la piombemia e gli indicatori di effetto, in particolare ALAU e coproporfirina a cui si aggiunse la misurazione dell'ALAD.

È un momento piuttosto importante perché si poté documentare che attività della sintesi dell'EME, in particolare l'ALAD e attività enzimatiche della membrana eritrocitaria, in particolare la Na⁺-K⁺ ATP-asi, sono negativamente correlate con i livelli di piombemia e che i loro valori già nella popolazione generale subiscono significative inibizioni (12,13). Sul significato di queste alterazioni enzimatiche sullo stato di salute non era possibile esprimersi anche se esse erano considerate specifiche per l'esposizione a piombo.

Nel contempo un evento molto importante avvenne nel 1974, allorché il "Task Group on Metal Toxicology" formulò alcune definizioni derivanti soprattutto dalle conoscenze sulla tossicologia del piombo: "Concentrazione

critica per l'organo", "Organo critico", "Effetto critico", "Effetto subcritico" (14). Quale organo critico venne definita la sintesi dell'EME, l'inibizione dell'ALAD venne quindi classificata come effetto subcritico e l'innalzamento dell'ALAU un effetto critico. Studi di quell'epoca evidenziavano l'importanza della determinazione della protoporfirina, test ematologico che si altera più precocemente rispetto agli altri indicatori di effetto critico e che non risente dell'influenza della concentrazione e diluizione del campione urinario, come gli altri due test, coproporfirina e ALAU (15). Vennero presentati per la prima volta ematofluorimetri portatili a lettura istantanea, in grado di fornire dati confrontabili con quelli ottenuti con il classico metodo di Piomelli, utilizzabili per lo screening negli ambienti di lavoro. Quest'insieme di studi presentati al II Workshop organizzato da Zielhuis ad Amsterdam nel 1976 (16) indicarono la necessità di formulare raccomandazioni circa i valori limite che tenessero conto di queste principali problematiche e veniva proposto uno schema dose-risposta che comprendeva questa volta, oltre ai test della sintesi dell'EME, le modificazioni dei parametri relativi alle alterazioni della velocità di conduzione del nervo mediano e del radiale. Vennero presentate inoltre da Hanninen e Hernberg le prime ricerche sulle alterazioni neurocomportamentali causate dal piombo.

Sulla base dei dati presentati a questo Workshop furono tratte le seguenti conclusioni:

"for male workers individual PbB should not exceed 60 µg/100ml...", *"...it is desirable to reduce individual exposure below this level, taking into account the effects on the haematopoietic system at concentrations above 45 to 50 µg/100ml"* *"The group could not agree on what level should be regarded as a health-based permissible level for occupational exposure"*.

In Italia le conclusioni del Workshop di Amsterdam hanno improntato l'attività di un gruppo di lavoro, coordinato da Foà, le cui conclusioni furono presentate al 41° Congresso SIMLII (1978) (17). Nella tabella preparata dal gruppo vennero riportate anche le raccomandazioni in tema di prevenzione primaria e secondaria (tabella II). L'adozione di questa raccomandazione in breve tempo consentì di effettuare programmi di monitoraggio biologico cui conseguirono efficaci misure sia ambientali che sanitarie.

Tabella II. Programma di provvedimenti sanitari ed ambientali per esposizioni professionali a piombo inorganico di entità crescente Tratta da Foà e coll. 1968, modificata

	Classi di esposizione			
	I	II	III	IV
PbB µg/100ml	< 40	40-60	60-70	< 70
ALAU mg/l	< 6	6-10	10-18	> 18
ZPP µg/100ml	< 40	40-110	110-170	> 170
PROVVEDIMENTI INDIVIDUALI	Controllo annuale degli indicatori biologici	Controllo trimestrale degli indicatori biologici	Allontanamento dal rischio, visita ed esami come in assunzione	Allontanamento dal lavoro, studio ed eventuali cure in ambiente specialistico
PROVVEDIMENTI AMBIENTALI	Nessuno	Controllo dell'ambiente di lavoro	Necessaria la bonifica tecnologica e ambientale	PROVVEDIMENTI AMBIENTALI

Le controffensive contro la prevenzione: i colpi di coda

Negli USA, però, Kehoe restava fermo sulla sua posizione sostenendo che una piombemia di 80 µg/100ml fosse protettiva nei riguardi di eventuali effetti avversi per la salute, nonostante esistessero ormai molte dimostrazioni che per tali concentrazioni erano documentabili già manifestazioni cliniche. La posizione di Kehoe diventava particolarmente critica in quanto, in quegli anni, le analisi per la determinazione della piombemia, ormai costantemente effettuate con l'assorbimento atomico, fornivano valori attendibili per cui i livelli di piombemia di 80 µg/100ml determinati con queste strumentazioni, di fatto evidenziavano situazioni di assorbimento abnorme, nettamente superiori a quelle che corrispondevano ad un analogo valore di piombemia allorché l'analisi veniva effettuata con metodi scarsamente sensibili. Saturno si era vendicato. L'autorevolezza che Kehoe aveva conseguito in America fu tale che riuscì a bloccare per più di un decennio l'adozione di valori limite più protettivi.

Hernberg (1999), con molta precisione, elenca alcuni fatti che spiegano la posizione di Kehoe: *"The lead industry not only paid Kehoe's salary, it also financed most of his research. In return Kehoe, through his central position in lead research, could stifle environmental pollution control programs in the U.S. for several decades."*

D'altra parte anche a livello della Comunità Europea (18) veniva adottata una direttiva che, purtroppo modificata, diventava legge in Italia negli anni successivi (DL 277/91) (19). La direttiva adottava come valore limite livelli di piombemia di 70 µg/100ml, ma consentiva la prosecuzione dell'attività lavorativa a soggetti che avevano livelli di ALA-U inferiori a 20 mg/g creatinina. Questi livelli di metabolita si documentano solo per assorbimenti di piombo capaci di causare piombemia maggiore di 80 µg/100ml.

Né possiamo dire che le recenti leggi italiane (20) abbiano contrastato l'azione di Saturno in maniera incisiva, anzi il DLgs 25/02, fissa valori limite di piombemia per i quali sono accettate alterazioni della riproduzione femminile, riduzione dell'emoglobina, alterazioni della sintesi dell'eme, effetti neurocomportamentali, segni precoci di nefrotossicità ed effetti cardiovascolari (21). Fortunatamente in Italia la cultura preventiva in tema di esposizione a piombo è molto avanzata, per cui in linea di massima le situazioni lavorative continuano ad essere protette.

È da auspicare che la Comunità Europea si esprima rapidamente in merito ai valori limite da adottare. Lo SCOEL attualmente proposto in 30 µg/100ml, che si allinea ad analoghi valori limite proposti dall'ACGIH e dal DFG, dovrebbe essere un limite sufficientemente protettivo. Un distinguo per le donne in gravidanza è però necessario, infatti è documentato che il piombo supera la barriera placentare già in dodicesima settimana e che il prodotto del concepimento, soprattutto nei più precoci periodi dell'organogenesi, è particolarmente sensibile all'azione del tossico. Dal momento che per i bambini non dovrebbe essere superato il valore di piombemia di 10-15µg/100ml, si può dedurre che analoghi livelli dovrebbero essere raccomandati per le donne in gravidanza.

Comunque se alcune battaglie sono state perse a livello legislativo possiamo affermare che la cultura preventiva in Italia ci sembra che continui ad avere la meglio.

Quali ricerche nel prossimo futuro?

Nel nostro paese le ricerche sul piombo sono sempre state molto avanzate.

A questo punto nascono spontanee alcune domande: "quali ulteriori ricerche sulla tossicologia del piombo sono necessarie? È utile continuare a studiare un argomento ormai molto conosciuto nei suoi vari aspetti? È utile colmare queste lacune?". Probabilmente dal punto di vista di una pratica preventiva immediata le conoscenze di cui oggi disponiamo sono sufficienti per svolgere una prevenzione occupazionale ed ambientale ottimale. Però esse potrebbero meglio consentire di verificare se i valori limite proposti sono effettivamente protettivi. Colmare queste lacune può essere comunque molto importante perché ci può aiutare a comprendere meccanismi di tossicodinamica relativi al sistema nervoso che sono alla base di effetti che si verificano anche in seguito ad esposizione ad altri tossici industriali sui quali le conoscenze attuali sono nettamente meno avanzate.

Peraltro riteniamo sia necessario che ulteriori studi chiariscano la tossicità della riproduzione e la cancerogenesi del piombo. Le conclusioni formulate nel corso del Convegno di Gargnano, Brescia (1999) (22), indicavano da una parte l'esistenza di sufficienti prove di una cancerogenicità per l'animale, e dall'altra l'inadeguatezza delle prove per sostenere una cancerogenicità per l'uomo, anche se alcune ricerche sembravano suggerire una associazione col cancro dello stomaco e del polmone e, in misura piuttosto debole, col cancro del cervello e dei reni. Oggi si ritiene che in un eventuale meccanismo di cancerogenesi l'attività del piombo sia di tipo indiretto, cioè, il piombo, potrebbe aumentare il rischio di cancro, diminuendo la capacità delle cellule di proteggere o riparare il danno al DNA causato da altre esposizioni. Però è da rilevare, a questo proposito, che alterazioni citogenetiche sono state evidenziate dagli studi di Forni (23), che, già all'inizio degli anni '70, dimostravano che nei soggetti esposti a piombo è documentabile un incremento di alterazioni cromosomiche e cromatidiche.

Sarà interessante verificare le motivazioni che di recente hanno indotto la IARC a cambiare per il piombo inorganico la classificazione 2B adottata nel 1987 in 2A. (24)

Per quanto attiene alla riproduzione i dati presentati a Gargnano indicano che una esposizione paterna può essere associata ad una diminuita fertilità e che il numero di aborti può essere aumentato nelle donne.

Infine un campo meritevole di ulteriori indagini, a parere nostro, è quello relativo al ruolo che il piombo potrebbe avere sulla genesi di patologie neurologiche gravi, quali il morbo di Alzheimer, Sindromi Parkinsoniane, Sclerosi Laterale Amiotrofica o come la Schizofrenia. (25, 26, 27).

Numerose sono le segnalazioni su questi argomenti, riportate anche su riviste prestigiose, sebbene sia da rilevare che frequentemente tra gli autori mancano esperti in tossicologia ambientale e occupazionale. La verifica di queste problematiche appare importante per almeno due motivi: in primo luogo per gli eventuali risvolti preventivi che una conferma di queste ipotesi potrebbe avere, in secondo luogo perché ridimensionerebbe le speculazioni che, in ambito medico forense, negli ultimi anni si stanno facendo su queste problematiche.

Al termine di questa presentazione possiamo affermare, in linea di massima, che la nocività di Saturno è stata molto ridotta, anche se esso non è stato ancora definitivamente sconfitto.

Infatti esistono ancora nelle nazioni altamente industrializzate situazioni lavorative che sfuggono ai controlli e nelle quali le condizioni igieniche sono precarie, o esistono esposizioni al metallo difficili da prevedere. Ad esempio di recente sulla Medicina del Lavoro sono stati pubblicati casi di intossicazione conseguenti alla sabbatura di manufatti in pietra nell'ambito del restauro architettonico di edifici del '700: i lavoratori addetti sono andati incontro ad intossicazioni con colica addominale durante l'operazione di rimozione di una antica patina di carbonato di piombo che era stata depositata sulle sculture alla fine di far apparire più pregiato il marmo (28).

Anche per la popolazione generale è necessario non abbassare la guardia, a tal proposito si possono citare casi di intossicazione da piombo dovuti a rimedi etnici a base di piombo utilizzati come terapia antidolorifica segnalati a Perugia da Abbritti e coll. (Muzi G, Dell'Omo M, Murgia N, Curina A, Ciabatta S, Abbritti G. Lead poisonings due to indian ethnic remedies in Italy. Institute of Occupational Medicine and Toxicology, University of Perugia).

Se nelle nazioni industrializzate il problema del piombo ormai dovrebbe essere risolto, però nei paesi in via di sviluppo ed emergenti il problema è ancora vivo e purtroppo riguarda anche il lavoro minorile.

Pertanto è necessaria una stretta interazione e collaborazione tra questi paesi e i paesi industrializzati per trasferire le conoscenze in materia di prevenzione, al fine di evitare al massimo il ripetersi degli errori commessi in passato nel mondo occidentale proprio a causa della carenza di informazione. D'altra parte, l'applicazione delle più recenti informazioni tossicologiche nei paesi di nuova industrializzazione potrebbe essere utile nella risoluzione dei problemi scientifici: ad esempio, per confermare l'affidabilità di alcuni test e chiarire il loro significato verificando il comportamento per elevati livelli di esposizione. Vi sarebbe quindi un mutuo vantaggio derivante dalle interazioni fra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo. Per concludere in chiave mitologica probabilmente oggi potremmo considerare Saturno come un dio positivo protettore delle attività umane; ma non dobbiamo dimenticare che egli è sempre armato di quella falce con cui mutilò il padre e che pertanto è necessario che, come fece Rea, mettiamo in atto i provvedimenti preventivi adeguati.

Bibliografia

- 1) Lauro P, 1557. Citazione in Nicolò Tommaseo, B Bellini, 1865.
- 2) Hernberg S. Lead poisoning in a historical perspective. *Am J Ind Med* 2000; 38: 244-254.
- 3) Alessio L, Cortesi I, Materzanini P, Barengi M. One century of studies on lead poisoning in papers published in *La Medicina del Lavoro*. *Am J Ind Med*, 2000; 38: 361-367.

- 4) Calloni M. I medici socialisti e la clinica del lavoro di Milano in una polemica del 1910. *Sanità, Scienza e Storia*. Franco Angeli editore, 1988; 1-2: 333-351.
- 5) Devoto L. "Le malattie da Piombo". Illustrazione popolare per gli operai del Prof. Luigi Devoto. *Il Lavoro* 1924; 4: 108-117.
- 6) Vigliani EC. Recenti studi sul saturnismo in Italia. *Med Lav* 1950; 4: 105-123.
- 7) Vigliani EC, Bonsembiante P. Variazioni della piombemia durante la giornata e influenza su di essa della ingestione di cibi e bevande. *Med Lav*, 1944; 35: 43.
- 8) Farina G, Alessio L. Ripetuti episodi di intossicazione saturnina comparsi a distanza di tempo dalla esposizione professionale a piombo. *La Medicina del Lavoro*. 64: 9-10, 1973.
- 9) Alessio L. Intossicazione da piombo inorganico: saturnismo. Trattato di Medicina del Lavoro, E. Sartorelli, 1981, Piccin Editore, Padova.
- 10) Lane R E e coll. Diagnosis of inorganic lead poisoning: a statement. *Brit Med J*, 1968; 4: 501-504.
- 11) Zielhuis R L. Conference on Inorganic Lead. Amsterdam 1968.
- 12) Secchi GC, Alessio L, Cambiaghi G. Na+K+ ATPase activity of erythrocyte membranes. *Arch Env Health*, 1973; 27: 399-400.
- 13) Secchi GC, Alessio L, Cambiaghi G, Andreoletti F. ALA-Dehydratase activity of erythrocytes and blood lead levels in "critical" populations groups environmental health aspects of lead. *Environmental Health Aspects of Lead*. Amsterdam, October 2-6, 1972.
- 14) Nordberg GF. Effects and dose-response relationships of toxic metals. Elsevier Scientific publishing Company, Amsterdam, 1976: 7-96.
- 15) Alessio L, Foà V. Lead. Human biological monitoring of industrial chemicals series. Commission of the European Communities Industrial Health and Safety 1983.
- 16) Zielhuis R L. Second international workshop permissible levels for occupational exposure to inorganic lead. *Int Arch Environ Health* 1977; 39: 59-72
- 17) Foà V, Alessio L, Chiesura P, Franchini I, Cavatorta A, Mutti A, Loi F, Abbritti G. Controllo sanitario e monitoraggio biologico per soggetti professionalmente esposti a metalli. 41° Congresso della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, 1978.
- 18) Direttive Europee n. 80/1107/CEE, n. 82/605/CEE, n. 83/477/CEE, n. 86/188/CEE e n. 88/642/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro.
- 19) Decreto Legislativo 15 agosto 1991, n. 277. *Gazzetta Ufficiale* n. 200 del 7 agosto 1991.
- 20) Decreto Legislativo 2 febbraio 2002, n. 25. *Gazzetta Ufficiale* n. 57 del 8 marzo 2002, Supplemento Ordinario n. 40.
- 21) Apostoli P, Alessio L. Il decreto legislativo 25/2002 garantisce ancora la tutela della salute dei lavoratori esposti a piombo? *G Ital Med Lav Erg* 2002; 24: 355-360.
- 22) Landrigan PJ, Boffetta P, Apostoli P. The reproductive toxicity and carcinogenicity of lead: a critical review. *Am J Ind Med*, 2000; 38: 231-243.
- 23) Forni A. Chromosomal effects of lead a critical review. *Reviews on Environmental Health* 1980; 3: 114-127.
- 24) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Inorganic and organic lead compounds Vol. 87, 10-17 February 2004.
- 25) Carpenter DO. Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *Int J Occup Med Environ Health* 2001; 14: 209-18.
- 26) Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 1999; 20: 239-47.
- 27) Opler MG, Brown AS, Graziano J, Desai M, Zheng W, Schaefer C, Factor-Litvak P, Susser ES. Prenatal lead exposure, delta-aminolevulinic Acid, and schizophrenia. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 548-52.
- 28) Bellotto E, Zanin F, Zanon P, Busetto D. Intossicazione da piombo dovuta al trattamento di manufatti in pietra nell'ambito del restauro architettonico. *Med Lav* 1994; 85: 507-513.

