

Nocività delle polveri di legno nell'ambiente di lavoro

STEFANO BELLÌ (a), CARLO BRACCI (b), PIETRO COMBA (c)* e LAURA SETTIMI (a)**

(a) *Laboratorio di Igiene del Lavoro, Istituto Superiore di Sanità*

(b) *Consorzio Provinciale Antitubercolare, Roma*

(c) *Laboratorio di Tossicologia, Istituto Superiore di Sanità*

1. - INTRODUZIONE

Fin dalla preistoria l'uomo ha impiegato il legno per innumerevoli usi ed è quindi abituato a considerarlo un materiale innocuo. Tuttavia già nel 1700 il Ramazzini [1] mette in rilievo l'irritazione del naso e degli occhi a cui vanno incontro i lavoratori esposti alle polveri di legno. Ai primi del nostro secolo nel Lancashire, fra gli operai impegnati nella fabbricazione di spolette per tessitura, si manifestarono sintomi allarmanti (non solo di irritazione locale agli occhi e al naso, ma anche di intossicazione sistemica con cefalea, sonnolenza, vertigini e nausea) quando fu introdotto come materiale un legno che veniva denominato «bosso africano», tanto che essi si rifiutarono di impiegarlo [2].

Successive segnalazioni di disturbi anche gravi fra gli esposti a polveri di legni «esotici» vennero ancora dall'Inghilterra e dalla Germania, ma fu difficile stabilire un loro rapporto con determinate specie arboree finché, fra gli anni '20 e '30 i botanici non vennero a capo del paziente lavoro necessario alla loro esatta classificazione [3]. Le pubblicazioni che riportavano casi clinici connessi con l'esposizione a polveri di legno ben identificate dal punto di vista botanico sono state da allora numerosissime. Trascurando le rassegne di valore oggi soltanto storico, ovvero limitate a determinate aree geografiche, vanno qui citate quelle di Sander mann e Barghoorn [4, 5], di Hausen [6] e di Woods e Calnan [2].

Una grossa mole di lavoro è stata svolta anche per identificare dal punto di vista chimico le sostanze estraibili con vari solventi dai legni incriminati.

(*) Borsista del Laboratorio di Tossicologia.

(**) Borsista del Laboratorio di Igiene del Lavoro.

Purtroppo non sempre questo lavoro è stato accompagnato da test biologici, così da poter stabilire un rapporto fra le sostanze trovate presenti nelle polveri di legno e gli effetti di queste sull'organismo umano. Importanti esempi di quest'ultimo tipo di approccio sono invece i lavori di Schulz [7], di Sander-mann e Coll. [8, 9] e di Chan-Yeung [10].

La patologia riportata nelle innumerevoli presentazioni di casi clinici, che qui ovviamente vengono menzionate solo se di particolare interesse, viene fatta ricadere sotto tre tipi di effetto biologico delle polveri di legno: azione irritante e tossica, azione allergizzante e azione oncogena. Quanto ad una eziologia chimica precisa di questi tre tipi di azione, ad alcune sostanze estratte dai legni si è potuta imputare nettamente l'azione allergizzante o l'azione irritante o tossica; quanto all'azione oncogena non vi sono indicazioni in merito.

Va fatto notare che la presente rassegna riguarda solo l'esposizione alle polveri di legno dei lavoratori del settore legno e mobili, e non di altri settori che pure possono impiegare legno, come quelli della carta ⁽¹⁾ e della forestazione ⁽²⁾, né riguarda ovviamente le proprietà tossiche o allergizzanti di specie arboree all'infuori della esposizione a polveri del loro legno, proprietà che in alcuni paesi hanno notevole importanza professionale ⁽³⁾.

Un altro aspetto che non viene trattato in questa rassegna riguarda i possibili effetti tossici di una serie di sostanze che vengono impiegate per diversi trattamenti del legno, ad esempio per preservarlo dalle muffe, e che possono essere presenti anche nelle loro polveri. A questo scopo sono fra gli altri impiegati il cromato di potassio [16] e diversi clorofenoli; questi ultimi possono contenere come impurezze dibenzofurani e dibenzodiossine clorate. Autori svedesi, in campioni di polvere di legno prelevati in diverse segherie del paese, hanno rilevato la presenza di queste impurezze molto pericolose per la loro capacità di accumulo nell'organismo e conseguenti effetti tossici a lunga scadenza [17].

⁽¹⁾ Gli scortecciatori e gli altri addetti alla lavorazione della polpa del legno possono andare incontro ad alveolite allergica estrinseca (v. 4.1.1.2.) per sensibilizzazione a sostanze presenti in una muffa (*Cryptostroma corticale*, detto anche *Alternaria*) che si sviluppa sulla corteccia [11].

⁽²⁾ Fin dall'inizio del secolo è stata descritta da autori francesi [12] una grave forma di dermatosi dei taglialegna, di cui è stata riconosciuta la natura allergica, e di cui è stata rintracciata l'origine in muschi del genere *Frullania* che crescono sulla corteccia degli alberi [13]. La sostanza sensibilizzante, che provoca anche rinite ed asma, è stata riconosciuta in un sesquiterpene lattone [14], simile a quelli di cui si parlerà più avanti.

⁽³⁾ Negli USA tutti i lavoratori che operano all'aperto vengono probabilmente in contatto con il «poison oak», una Anacardiacea del genere *Rhus*, pianta della quale anche le foglie contengono sostanze fortemente sensibilizzanti [15].

A questo proposito va infine notato che i lavoratori del settore legno sono esposti ad una serie di altri fattori di nocività nel loro ambiente di lavoro (vernici, solventi, mastici, colle, abrasivi, ecc., vedasi a questo proposito Cirila e Zedda [18]) che, insieme ad altri rischi extralavorativi come il fumo di sigarette, possono contribuire all'insorgenza e/o all'aggravamento del quadro patologico.

2. - LAVORATORI ESPOSTI ALLE POLVERI DI LEGNO IN ITALIA

Secondo il censimento del 1971 [19] i lavoratori (dipendenti e indipendenti) occupati nel settore «legno e mobili» erano 395.018, di cui 218.987 nel settore legno e 176.031 nel settore mobili.

A luglio del 1977 risultavano iscritti nelle liste di collocamento dei disoccupati nel settore «legno + mobile» circa 28.000 unità: secondo stime sindacali (F.L.C., Federazione Lavoratori delle Costruzioni) gli ex lavoratori del legno attualmente disoccupati sono circa 50.000; inoltre il 58 % degli addetti al settore legno e il 37 % degli addetti al settore mobili lavora in aziende con 10 o meno di 10 dipendenti.

Il settore legno si articola nelle seguenti lavorazioni:

- 1) legno, sughero e affini;
- 2) stagionatura e conservazione del legno;
- 3) produzione di compensato e tranciati;
- 4) costruzione di recipienti e imballaggi;
- 5) falegnameria industriale ed edile;
- 6) laboratori di falegnameria;
- 7) produzione di utensili ed attrezzi;
- 8) produzione artigianale in sughero e paglia;
- 9) produzione di scope, spazzole e pennelli.

Il settore mobili si articola in:

- 1) costruzione di mobili di legno;
- 2) lucidatura, laccatura, doratura, riparazione e restauro.

La «broncopolmonopatia cronica da polveri di legno esotico» è inclusa, al n. 48, nella tabella delle malattie professionali annessa al D.P.R. 9 giugno 1975, n. 182.

Le malattie cutanee, comprese le neoplasie, sono incluse in tabella al n. 41, che cita espressamente i legni: teck, kambala e noce mansonia.

Quanto alle normative sui limiti di esposizione nell'ambiente di lavoro, l'ACGIH [20] propone un TLV-TWA (Threshold limit value - time weighted

average) di 5 mg/m^3 per le polveri di legno non allergogene e un TLV-STEL (Short time exposure level) di 10 mg/m^3 . L'URSS [21] adotta un MAC di 2 mg/m^3 per le polveri di legno con contenuto in silice libera superiore al 10 %, e di 4 mg/m^3 per le polveri con meno del 10 % di silice libera.

Sia la Società Italiana di Medicina del Lavoro che il Comitato Tecnico per i MAC propongono l'adozione del VLP (valore limite ponderato) di 5 mg/m^3 per le polveri non allergogene [22].

Quanto alle polveri allergogene è chiaramente molto più difficile stabilire una normativa.

3. - AZIONE IRRITANTE E TOSSICA

3.1. - Azione irritante a carico della pelle

Secondo Woods e Calnan [2] le dermatiti irritative sono dovute più frequentemente a sostanze contenute nel lattice che non alle sostanze estrattive del legno, perciò vi sono più esposti gli addetti al taglio degli alberi che non gli addetti alla lavorazione del legno, di cui tratta questa rassegna: questi ultimi invece sono più esposti alle polveri fini e quindi alle sostanze estrattive in esse contenute. Tuttavia sono descritte le proprietà irritanti per la pelle della polvere di legno di tasso (*Taxus baccata*) [5], di teak (*Tectona grandis*) [23] e di mansonia (*Mansonia altissima*) [24], oltre alle loro proprietà sensibilizzanti anche per la pelle di cui parleremo in 4.

Varie polveri di legno provocano inoltre colorazione della pelle e alcune anche cambiamento di colore dei capelli [2].

3.2. - Azione irritante a carico delle mucose

Esposizione alle polveri di certi legni provoca irritazione nasale con crisi di starnuti, epistassi fino ad emorragia a nappo, congiuntivite e inoltre secchezza ed irritazione della gola, che può estendersi alla laringe e alla trachea, talvolta con emottisi. Si tratta in particolare (con maggior o minore accentuazione di alcuni o di altri dei sintomi suddetti) dei legni e delle corrispondenti specie arboree che, nella Tab. 1, sono contrassegnati con una o più indicazioni bibliografiche nella corrispondente colonna (l'elenco non esaurisce i casi descritti).

L'impiego di alcuni dei legni più attivi nel determinare questi tipi di sintomi è stato abbandonato, come ad esempio quello dello umtati (*Pteroxylon obliquum*), che provoca crisi irrefrenabili di starnuti; altri legni molto irritanti non vengono commerciati affatto [2].

Molte di queste polveri di legno sono anche sensibilizzanti e sono quindi trattate di nuovo nel capitolo 4.

TABELLA I

Legno con polveri tossiche e/o irritanti per le mucose

FAMIGLIA	Specie	Nome commerciale	Sintomi irritativi mucosi	Sintomi tossici
Apocynaceae	<i>Aspidosperma peroba</i>	Peroba rosa		[25]
Apocynaceae	<i>Gonioma kamassi</i>	Bosso africano		[5]
Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	Berberis		[2]
Cupressaceae	<i>Thuya plicata</i>	Cedro rosso del Canada (occidentale)	[26]	
Leguminosae Caesalpinioideae	<i>Erythrophleum guineense</i>	Missanda		[2]
Leguminosae Caesalpinioideae	<i>Apuleia molaris</i>	Ferro		[2]
Leguminosae Caesalpinioideae	<i>Cassia siamea</i>	Tagayasan, noce giap- ponese	[2]	
Leguminosae uminosoideae	Varie	Vinhatico	[25]	
Leguminosae papilionoideae	<i>Laburnum anagyroides</i>	Laburno o pioggia d'oro		[2]
Leguminosae papilionoideae	<i>Milletia laurentii</i>	Wenge		[2]
Meliaceae	<i>Dysoxylum muelleri</i>	Mogano niva	[27, 28]	[27, 28]
Nauclaeaceae	<i>Nauclaea trilobis</i>	Opepe	[2]	[2]
Palmae	Varie, del genere <i>Asrocario</i> e <i>Bactris</i>	Palma	[5]	[5]
Sapotaceae	Varie, del genere <i>Thiaghe-</i> <i>mella</i> (<i>Mimusops</i>)	Makoré	[29, 9]	
Sterculiaceae	<i>Mansonina altissima</i>	Mansonina	[30, 31, 24]	[30, 31, 24]
Taxodiaceae	<i>Sequoia sempervirens</i>	Sequoia	[32]	[32]

3.3. - Sintomi tossici sistemici

Alcune delle stesse polveri di legno di cui al paragrafo precedente provocano anche sintomi generali come cefalea, febbre, nausea, vomito, anoressia, quest'ultima perdurante anche parecchi giorni. Altre provocano sintomi generali ma non, o solo in misura minima, irritativi locali; ai sintomi sopra accennati si possono aggiungere scialorrea, senso di sete, vertigini, sonnolenza, disturbi visivi, coliche addominali, crampi muscolari e aritmie cardiache (vedi ancora la Tab. 1).

Sostanze farmacologicamente attive sono state dimostrate in molti legni le cui polveri provocano questi effetti sui lavoratori esposti: si tratta spesso di alcaloidi o di glucosidi; è assai probabile che esse siano fra i responsabili della patologia di cui si tratta.

Ad esempio il legno di laburno (così come i semi, notoriamente tossici) già nel 1887 [33] era riconosciuto contenere l'alcaloide citisina, mentre un alcaloide simile, il fellantrene è contenuto nel legno di ferro [34] e il legno del berberry contiene berberina e altri alcaloidi [6].

In altri casi di legni tossici, sostanze farmacologicamente attive sono state trovate nella corteccia, come nel caso degli alcaloidi indolpiridinici e altre basi trovati da McLean e Murray nell'opepe [35], degli alcaloidi ad azione digitalisimile trovati da Hausen nel missanda [6], e della serie di alcaloidi trovati da Freise [36] e da Hausen [6] nella peroba rosa.

Quanto alla mansonina, già nel 1939 Maseré e Paris [37] segnarono la presenza in estratti di corteccia di un glucoside cardiattivo (non identificato) che chiamarono « mansonina ». Non identica sembra essere la sostanza che Frèrejacque [38], ha potuto purificare da estratti di corteccia ed identificare in un glucuronide avente come aglicone la strofantidina (esso ha la proprietà di provocare starnuti come la polvere di legno di mansonina), mentre ben sei composti cardiattivi, diversi da quelli ottenuti dagli autori precedenti, sono stati separati da Uffer [39] in forma cristallina da estratti etanol-cloroformici di corteccia. Anche da estratti cloroformici del legno Sandermann e Dietrichs [8], per mezzo di cromatografia su carta e su colonna associate a reazioni colorate e a test tossicologici e fisiologici (su cuore di rana), hanno separato diversi glucosidi cardiattivi e tossici, forse in parte sovrapponibili con quelli messi in evidenza dai precedenti autori. Sandermann e Dietrichs attribuiscono a queste sostanze parte degli effetti tossici dovuti alla polvere di legno di mansonina, e accennano alla possibilità che anche gli estratti acquosi ne contengano.

Più recentemente Allgeier e Coll. [40] hanno purificato ed identificato numerosi cardenolidi presenti in estratti di semi della stessa specie arborea.

Esperienze non pubblicate condotte presso questo Istituto [41] su estratti acquosi di legno di *Mansonia altissima* hanno messo in evidenza una modesta

azione edemigena nella zampa di ratto per somministrazione sottocutanea. Gli stessi estratti, somministrati per via endovenosa nel cane anestetizzato, hanno mostrato di possedere una tipica azione digitalica (aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare, extrasistoli ventricolari plurifocali e fibrillazione ventricolare terminale). Con l'impiego di una classica tecnica di dosaggio biologico dei glucosidi cardiaci nella cavia [42], è stato accertato che i componenti ad attività digitalica presenti nel legno di *mansonia* potevano venire estratti con soluzioni acquose o alcooliche, mentre gli estratti cloroformici e benzenici erano privi di attività digitalica. La natura simil-digitalica dei principi attivi presenti negli estratti acquosi e in quelli metanolici è stata confermata in studi *in vitro* (orecchietta isolata di coniglio), che hanno documentato un'azione inotropica positiva; alle dosi più elevate si otteneva l'arresto in sistole del preparato. Sul preparato cuore-polmone di cavia, reso insufficiente con pentobarbital [43], gli estratti di *mansonia* esercitavano gli effetti « terapeutici », aritmici e tossici, tipici dei glucosidi cardiattivi.

Oltre che agli alcaloidi e ai glucosidi, parte dei sintomi tossici dovuti alla inalazione delle polveri di certi legni (specialmente i sintomi emorragici) potrebbero essere dovuti alla presenza di saponine, che sono state spesso trovate, e talvolta identificate, come nel caso del *makorè* (l'aglicone di questa sostanza è rappresentato dall'acido bassico) [9]. Le saponine, quando introdotte per via parenterale, hanno effetto emolitico e sono per questo anche usate da alcuni popoli primitivi come veleno per le frecce; irritano le membrane mucose, ma non penetrano attraverso la pelle intatta.

Di nuovo si prescinde qui dalla eventuale presenza nelle stesse polveri di legno anche di sostanze sensibilizzanti: questo tipo di effetto verrà trattato in 4.

4. - AZIONE ALLERGIZZANTE DELLE POLVERI DI LEGNO

Le polveri di molti legni, non solo esotici, hanno azione allergizzante (vedasi Tab. 2). Nel compilare la tabella, fra i numerosissimi legni per le cui polveri è stata dimostrata la capacità allergizzante, sono stati indicati solo quelli dei quali si è avuta notizia di una maggiore diffusione, specialmente in Italia.

Numerose sono le sostanze, presenti nei legni usati nell'industria, delle quali è stata accertata l'attività allergizzante. Tali sostanze sono ascrivibili ad alcuni principali raggruppamenti chimici.

Un primo gruppo chimico da considerare è quello dei chinoni, importanti sia per il loro potere allergenico, sia per la loro frequente presenza in piante anche tassonomicamente alquanto distanti. Chinoni ad azione allergizzante sono il lapacolo e il desossilapacolo, presenti in varie specie della

TABELLA 2

Legni con polveri allergizzanti

F A M I G L I A	Specie	Nome commerciale	Bibliografia
Apocynaceae	<i>Gonioma kamassi</i>	Kamassi, bosso, knysma, bosso africano	[44, 45, 46]
	<i>Nerium oleander</i>	Oleandro	[47, 48]
	<i>Rauwolfia pentaphylla</i>	Molongo	[36]
Bignoniaceae	<i>Tabebuia</i> (varie specie)	Ipè, lapacho	[49]
	<i>Paratecoma peroba</i>	Peroba bianca	[50]
Buxaceae	<i>Buxus sempervirens</i>	Bosso europeo, bosso iraniano, bosso turco	[51]
Combretaceae	<i>Terminalia alata</i>	Limba, akom, frakè	[52]
Cupressaceae	<i>Thuja plicata</i>	Cedro rosso del Canada o occidentale	[2, 53, 26, 54, 10, 55, 56, 57, 58]
Ebenaceae	<i>Diospyros celebica</i>	Ebano macassar	[59]
	<i>D. ebenum</i>	Ebano di Ceylon	
	<i>D. crassiflora</i>	Ebano africano	
Fagaceae	<i>Fagus sylvatica</i>	Faggio	[60]
	<i>Quercus robur</i>	Quercia, rovere	[60]
Flindersiaceae	<i>Chloroxylon swietenia</i>	Legno di satino	[61]
Leguminosae caesalpinioideae	<i>Petalogyne densiflora</i>	Purpleheart, amaraute	[62]
	<i>Andira inermis</i>	Angelin, kurara	[25]
	<i>A. coriacea</i>	Cocuswood, ebano marrone, ebano verde	[63]
	<i>Brya ebenus</i>		
Leguminosae papilionoideae	<i>Bowdichia nitida</i>	Sucupira	[64]
	<i>Diploporis purpurea</i>	Cocobolo	[65]
	<i>Dalbergia retusa</i>	Legno di rosa brasiliano, palissandro del Brasile	[66]
	<i>Dalbergia nigra</i>		

Segue: TABELLA 2

Legni con polveri allergizzanti

FAMIGLIA	Specie	Nome commerciale	Bibliografia
Leguminosae papilionoideae	<i>Dalbergia latifolia</i> <i>Dalbergia sissoo</i> <i>Dalbergia oliveri</i> <i>Dalbergia graveana</i> <i>Dalbergia cochinchinensis</i> <i>Dalbergia melanoxylon</i>	Palissandro dell'Asia	[67, 68]
Meliaceae	<i>Machaerium scleroxylon</i> <i>Pterocarpus</i> (varie specie) <i>Khaya anthotheca</i> <i>Suicenia mahagoni</i>	Ebano Caviuna, pao ferro Sandalo, muninga Mogano africano Mogano americano, cubano, spagnolo	[2] [69, 6] [70] [71] [69, 72]
Moraceae	<i>Toona sureni</i> (Cedreli tooni) <i>Chlorophora excelsa</i> <i>Pyrus sylvestris</i> <i>P. pinaster</i> <i>P. palustris</i> <i>Abies alba</i> <i>Pseudotsuga menziesii</i> <i>Fagrus flava</i>	Cedro di Burma Iroko, kambala, teak africano Scotts pine Pino marittimo Pitch-pine Abete Douglas Legno di satino delle Indie Occidentali Pioppo Makorè, muabi Quassia Mansonia Obèche, abachi, samula Tasso Ramino Teak	[73] [73, 75, 7, 74] [13] [60] [60] [76]
Salicaceae	<i>Populus albus</i>		[60]
Sapotaceae	<i>Mimusops</i> (varie specie)		[9]
Simaroubaceae	<i>Quassia amara</i>		[64]
Sterculiaceae	<i>Mansonia alissima</i> <i>Triplachton scleroxylon</i>		[7, 77, 78]
Taxaceae	<i>Taxus baccata</i>		[2]
Thymelaeaceae	<i>Gonystylus bancanus</i>		[79]
Verbenaceae	<i>Tectona grandis</i>		[52, 86]
			[81]

famiglia delle *Bignoniaceae* [82] e in *Tectona grandis* (fam. *Verbenaceae*) [83]. Altro chinone, estraibile dal legno del cedro rosso del Canada (*Thuja plicata*), è il timochinone [53], mentre da *Quassia amara* si estrae il 2,6 - dimetossi-benzochinone [84].

Particolarmente sensibilizzante è il dalbergione (e i suoi molti derivati), un chinone presente in tutte le specie del genere *Dalbergia* e in *Machaerium scleroxylon* [6]. Simile al dalbergione è la dimetil-pterocarpina, un isoflavanoide estraibile dall'angelin (*Andira inermis*) [85]. Nel legno di ebano (genere *Diospyros*) è stato ritrovato il macassar, un antrochinone facilmente ossidabile a chinone, la cui proprietà allergizzante tuttavia non è stata ancora dimostrata [59].

Sono state inoltre riconosciute come chinoni una serie di sostanze, chimicamente non meglio identificate, ma sicuramente allergeniche, presenti nel legno di mansonia, sucupira e ebano marrone [6, 86-90].

In alcuni legni con caratteristiche allergizzanti sono presenti composti appartenenti al gruppo degli stilbeni; tra questi la cloroforina, estraibile dal legno di iroko [91, 92], e la pinosilvina (da *Pinus sylvestris*, *P. pinaster*, e *P. palustris*) [93]. A proposito del pino, tuttavia, non si è ancora ben certi se l'azione allergogena sia da attribuire alla pinosilvina descritta da King o ad un terpene (il delta-3-carene) a cui fa riferimento Pirila [94].

Pur non esistendo prove sicure sulla loro capacità a sensibilizzare gli individui esposti, sono ancora da menzionare le furocumarine presenti nel legno di satino (*Chloroxylon swietenia* e *Fagara flava*) [95].

Secondo alcuni autori il composto responsabile delle allergopatie legate alla lavorazione del cedro rosso è l'acido plicatico (derivato fenolico) ivi ritrovato [55, 56]; a giudizio di altri autori, invece, l'attenzione va rivolta al 7-idrossi-4-isopropil-tropolone e alla gamma-thujaplicina (entrambi appartenenti al gruppo dei tropoloni) [53].

Va infine ricordato l'antecolo che Morgan [69] ha individuato quale responsabile delle forme allergiche riscontrate in lavoratori esposti alle polveri di *Khaya anthotheca* (mogano africano).

Un commento a parte meritano l'acero (*Acer saccharum*) e la sequoia, o legno rosso della California (*Sequoia sempervirens*), le cui polveri probabilmente non contengono sostanze sensibilizzanti sintetizzate dalla specie arborea, ma da microrganismi che vivono come saprofiti del legno, come il *Cryptostroma corticale* nel caso dell'acero e l'*Aureobasidium pullulans* (pullularia) ed alcune specie del genere *Graphium* nel caso della sequoia. Sequoiosi è stata chiamata la grave forma di alveolite allergica estrinseca (vedi 4.1.1.) descritta in alcuni lavoratori esposti a queste polveri [96]. È stata descritta anche la forma asmatica [97].

Un'ipotesi simile è stata avanzata anche per le polveri di sughero (*Quercus suber*), anch'esse capaci di provocare le due forme allergiche estrin-

seche descritte in 4.1. (asma e alveolite), che in questo caso prendono nel loro complesso il nome di «suberosi» [98, 99]. Probabilmente sono presenti ambedue i meccanismi, e il microrganismo in questione è il *Penicillium frequentans* [100]. Da notare che la polvere di sughero contiene anche notevoli quantità di silice [101].

4.1. - Azione allergizzante sull'apparato respiratorio

Nei lavoratori esposti a polvere di legno possono svilupparsi malattie dell'apparato respiratorio su base immunologica. Vedansi a questo proposito le rassegne di Nava [60] e di Carapella e Mazzella [102], e, anche se non specificamente dedicati a questo tema, gli articoli di Gialdroni-Grassi e Grassi [103], Cirila e Zedda [104] e Lucchesi e Baiocco [105].

In accordo con Cirila e Zedda [104], è possibile affermare che all'insorgenza di questa patologia respiratoria concorrono diverse condizioni. Le polveri di legno rappresentano certamente la condizione scatenante, ma ad essa si aggiungono le condizioni predisponenti individuali e ambientali. Fra le condizioni predisponenti individuali devono essere considerati i fattori ereditari e costituzionali, la ipereattività immunologica (atopia), la mancione, il posto di lavoro e la mancanza di idonee protezioni individuali.

Condizione predisponente ambientale è la presenza di inquinanti chimici gassosi (solventi, acidi, ecc.), di polveri irritanti (CaO, BaS, ecc.), di polveri inerti (cemento, ossidi di ferro, ecc.) o di condizioni microclimatiche sfavorevoli.

4.1.1. - Patologia e quadri clinici.

In seguito all'azione allergizzante delle polveri di legno, si possono distinguere fra i lavoratori due quadri patologici: il primo, di tipo reaginico (reazione di tipo I nella classificazione di Gell e Coombs [106]), si sviluppa nei soggetti atopici (asma allergico estrinseco), il secondo, di tipo precipitinico (reazione di tipo III nella suddetta classificazione), è proprio dei soggetti non atopici (alveolite allergica estrinseca).

Per ognuno dei due quadri accenneremo prima alla patologia, poi ai quadri clinici, premettendo che un'anamnesi accurata è necessaria, e spesso sufficiente, per porre la diagnosi.

4.1.1.1. - *Asma allergico estrinseco.* — Nei soggetti atopici l'incontro tra antigene e anticorpo avviene a livello della mucosa bronchiale (e della cute nel corso della esecuzione dei test allergologici cutanei) con liberazione di istamina, bradichinina, sostanze a reazione lenta, ecc. Ne consegue, nel giro di pochi minuti, ipersecrezione delle ghiandole bronchiali, edema della mucosa, spasmo della muscolatura liscia bronchiale: un quadro cioè di asma bronchiale allergico che, cessata l'esposizione, regredisce rapidamente.

In alcuni soggetti, invece, la reazione è ritardata, con inizio dopo 6-8 ore dall'esposizione e risoluzione lenta della sintomatologia. In molti casi, infine, sono presenti sia la reazione immediata che quella ritardata [71, 107].

Dopo pochi minuti dall'esposizione alla polvere allergizzante il lavoratore accusa oculorinite con abbondante rinorrea, tosse secca, dispnea sibilante prevalentemente espiratoria. Obiettivamente si riscontra iperemia delle congiuntive e delle mucose nasali e, sul torace, il tipico reperto di sibili e fischi prevalentemente espiratori. La sintomatologia regredisce rapidamente con la fine dell'esposizione e al massimo dopo un'ora si ha la normalizzazione del quadro clinico. I broncodilatatori sono capaci di far regredire rapidamente la sintomatologia.

In altri soggetti la crisi dispnoica, in genere non accompagnata da oculorinite, compare gradualmente dopo 4-6 ore di esposizione; seppur meno violenta, persiste per alcune ore dopo l'allontanamento dal lavoro. In qualche caso, all'ascoltazione del torace, si evidenziano, oltre al reperto di fischi e sibili, anche fini rantoli alle basi.

In numerosi soggetti si ha una reazione difasica, per la presenza sia della crisi immediata che di quella ritardata.

L'incidenza della malattia è molto elevata: asma bronchiale con sensibilizzazione alle polveri di cedro rosso è stata riscontrata da Mue e Coll. [26, 54], in un campione di 154 lavoratori, nel 24,7 % degli esposti, dopo esposizioni variabili tra 4 mesi e 3 anni per gli addetti a mobilifici e tra gli 11 e i 20 anni per i lavoratori delle segherie. (*)

4.1.1.2. *Alveolite allergica estrinseca*. — Nei soggetti non atopici la reazione antigene-anticorpo coinvolge immunoglobuline precipitanti (IgG e IgM) con intervento del complemento. I complessi che così si formano sono fagocitati dai granulociti che, distruggendosi, liberano enzimi lisosomiali lesivi per i tessuti. Ne consegue infiltrazione cellulare, e poi fibrosi, a livello dei tessuti respiratori periferici; le cellule, per lo più istiociti, linfociti e plasmacellule, infiltrano dapprima le pareti dei bronchioli e poi i setti interalveolari. Possono essere presenti lesioni granulomatose con cellule epitelioidi e qualche cellula gigante.

Il quadro clinico è determinato dalle modalità di esposizione [108]: se l'esposizione è intensa e breve, dopo 5-6 ore si manifestano sintomi generali (febbre, malessere, anoressia), accompagnati da dispnea e tosse secca; se invece la esposizione è di lieve entità, ma prolungata nel tempo, si ha l'in-

(*) M. Chan Yeung e Coll. stimano l'incidenza dell'asma da cedro rosso, in lavoratori con esposizione media di 10 anni, intorno al 4-5 %. La maggior parte dei lavoratori svilupperebbe la malattia dopo 2 anni di esposizione.

[M. CHAN YOUNG et al., *J. Occ. Med.* 20: 323-327, 1978].

staurarsi progressivo di un quadro caratterizzato da dispnea, tosse, perdita di peso. I rialzi termici mancano o sono lievi e non in stretto rapporto con l'esposizione. All'esame obiettivo in ambedue i casi sono presenti rantoli crepitanti relativamente scarsi. Manca il reperto di fischi e sibili espiratori caratteristico dei casi con broncospasmo.

Mentre nei casi di asma bronchiale allergico l'esame radiologico del torace non evidenzia alterazioni patologiche, nelle alveoliti allergiche il quadro è caratteristico. Le prime alterazioni sono rappresentate da opacità puntiformi e micronodulari, via via più grandi con il progredire della malattia. Le prime localizzazioni sono nei campi polmonari medi ed inferiori, ma ogni zona del polmone può essere colpita. Il quadro è irreversibile. È importante l'utilizzazione di una tecnica radiologica adeguata, come nelle pneumonosi; in particolare, di scarsa utilità risulta l'esame schermografico.

L'alveolite allergica è più rara della forma asmatica: la sua incidenza e il tempo di esposizione necessario per la sua insorgenza non risultano da studi epidemiologici. In analogia con quanto è riferito per il più noto «farmer's lung» [109], il cui quadro è analogo per patogenesi e clinica, potrebbe essere necessario un periodo di almeno 2-4 anni.

4.1.2. - *Prove funzionali respiratorie.*

Nelle forme asmatiche gli esami eseguiti al di fuori della crisi possono dare risultati negativi. Durante l'accesso asmatico sono presenti i segni dell'ostruzione bronchiale, che regrediscono dopo broncodilatazione.

Nei casi di alveolite allergica si ha insufficienza ventilatoria restrittiva, raramente associata ad ostruzione; diminuita può essere la diffusione alveolo-capillare e la elasticità polmonare.

4.1.3. - *Esami di laboratorio.*

Metodi immunologici di diagnosi:

4.1.3.1. - *Identificazione delle immunoglobuline.* — Nei soggetti atopici è possibile mettere in evidenza un tasso elevato di IgE con metodica radio-immunologica (radio-allergo-sorbent-test o RAST). È un test alla portata di pochi laboratori, costoso e di delicata esecuzione. Più semplice risulta la determinazione elettroforetica delle IgG e IgM, che non permette però la identificazione degli anticorpi specifici.

4.1.3.2. - *Test di Prausnitz-Kustner.* — Evidenzia il trasporto passivo di anticorpi. Nelle forme di asma bronchiale allergico conferma la diagnosi di sensibilizzazione, ma richiede l'iniezione del siero del soggetto in esame in uno di controllo.

Sia nell'asma allergico che nell'alveolite allergica estrinseca può essere presente eosinofilia ematica e delle secrezioni bronchiali e nasali. Altre prove sono scarsamente usate.

Per una completa ed aggiornata trattazione si rimanda a Nava e Briatico-Vangosa [77].

4.1.4. - *Test di provocazione.*

4.1.4.1. - *Test cutanei.* — La metodica più corretta è quella che utilizza l'introduzione per via intradermica degli allergeni, dopo aver saggiato la reattività cutanea aspecifica con istamina e soluzione salina. La lettura va eseguita dopo 10 minuti, 6 ore e 24 ore, per cogliere sia le reazioni immediate che quelle ritardate, particolarmente importanti nelle alveoliti allergiche. In questi casi la reazione ritardata consiste in una infiltrazione perivascolare, dapprima di granulociti, poi di linfociti e monociti.

Tuttavia è stata segnalata la negatività delle prove cutanee anche nei casi in cui l'anamnesi e le prove di provocazione per via inalatoria hanno dimostrato la avvenuta sensibilizzazione.

4.1.4.2. - *Test inalatori.* — La provocazione del broncospasmo dopo inalazione dell'allergene sospettato ha grande valore diagnostico nei casi di asma allergico estrinseco.

La sua dimostrazione può farsi:

1) eseguendo l'esame spirometrico in condizioni di base, alla fine dell'orario di lavoro e dopo altre 6 ore. Viene considerata positiva la prova in cui si verifichi una diminuzione del VEMS (volume espiratorio massimo al secondo) pari o superiore al 10 %;

2) facendo inalare la polvere con apparecchio di aerosol, secondo la tecnica di Hargreave e Pepys [110]. Tale metodica va eseguita in ambiente ospedaliero, perché può scatenare un attacco asmatico grave;

3) facendo ripetere, in laboratorio, l'attività lavorativa, a somiglianza di quanto realizzato da Zedda per lo studio degli effetti del TDI (toluendiisocianato) [111]. Nei casi di alveolite allergica estrinseca l'inalazione dell'allergene può determinare la comparsa della sintomatologia generale (febbre, malessere, leucocitosi neutrofila), una diminuzione della diffusione alveolo-capillare e della capacità vitale. La dose di allergene deve essere, in questi casi, piuttosto elevata.

4.1.5. - *Visite preventive.*

Devono essere individuati i soggetti con storia di allergia. Si può anche ipotizzare il saggio della reattività bronchiale con acetilcolina, ma va tenuto presente che, per i legni che si sono dimostrati altamente allergizzanti, la prevenzione secondaria sembra avere scarso valore.

4.2. - *Dermatosi allergica eczematosa*

Gli allergeni presenti nelle polveri di legno possono provocare una dermatosi eczematosa con un meccanismo allergico di tipo ritardato (tubercolinico), senza anticorpi circolanti e con anticorpi legati ai linfociti [7, 81]. Le lesioni sono quelle tipiche dell'eczema. Istologicamente sono caratterizzate da edema dello strato malpighiano dell'epidermide, con stiramento e successiva rottura dei ponti intercellulari. Da qui la formazione di vescicole microscopiche che, confluenndo, danno origine a quelle macroscopiche. Nel derma è presente iperemia, edema, infiltrazione linfomonocitaria. Le vescicole evolvono o verso la rottura o verso l'essiccamento, con formazione di una piccola crosta lenticolare. Può aversi infezione secondaria.

Nelle fasi di riacutizzazione si ha disepitelizzazione; quando invece la malattia regredisce si ha la paracheratosi: presenza di cellule cornee nucleate con scarsa quantità di cheratoialina, intimamente legate tra loro, che si distaccano in lembi estesi.

Nella cronicizzazione della malattia si ha ispessimento *in toto* dell'epidermide, con allungamento delle papille, approfondimento degli zaffi interpapillari e limite dermo-epidermico molto sinuoso.

4.2.1. - *Quadro clinico.*

Il soggetto presenta, nelle parti esposte, prurito, eritema, edema con successiva formazione di vescicole che si rompono e si ricoprono poi di croste. Quando la malattia si cronicizza la pelle diventa scura, ispessita e pruriginosa.

L'eczema insorge dopo almeno 10-15 giorni di esposizione e scompare lentamente con l'allontanamento dal lavoro, riapparendo immediatamente ad ogni ripresa del lavoro. In alcuni casi tende a cronicizzarsi e a diffondersi.

4.2.2. - *Esami di laboratorio.*

La diagnosi, sospetta in base all'anamnesi e al quadro clinico, viene confermata con i test cutanei (patch-test): l'allergene, opportunamente diluito, viene posto a contatto con la cute ricoperta poi da una strisciolina di plastica. La risposta va letta dopo 24 e 48 ore ed è positiva quando si manifesti edema, eritema o vescicolazione. Può anche essere utilizzato il test di linfoblastizzazione.

4.3. - *Prevenzione delle manifestazioni allergiche*

Le misure di protezione individuale risultano di scarsissima utilità. Va invece controllato l'ambiente di lavoro, diminuendo la polverosità e la concentrazione di sostanze irritanti che favoriscono l'allergizzazione.

L'unica misura valida resta l'allontanamento dal lavoro del soggetto.

5. - CANCRO E INDUSTRIA DEL LEGNO

Lo studio dell'incidenza dei tumori fra i lavoratori del legno è stato affrontato da numerosi autori. Milham [112] ha studiato le cause di morte di circa 300.000 soggetti, di sesso maschile ed età superiore ai 20 anni, deceduti nello stato del Washington fra il 1950 e il 1971, ponendole in rapporto con la professione. Standardizzando i dati in base all'età e all'anno di morte, sono stati ricavati i numeri di morti attesi per gruppo professionale e per causa di morte. Per quanto riguarda le lavorazioni connesse al legno, si è trovato:

1) eccessi di cancro dello stomaco e della prostata e di leucemia linfatica fra i taglialegna;

2) eccessi di cancro dell'apparato digerente (varie sedi) e del peritoneo fra i forestali;

3) eccessi di cancro dell'intestino tenue e dei tessuti linfatici ed emopoietici fra i lavoratori della carta;

4) eccessi di cancro dello stomaco e dei tessuti linfatici ed emopoietici fra i lavoratori del legno compensato;

5) eccessi di cancro del pancreas e del testicolo fra i lavoratori delle segherie (e altri tipi di lavorazione meccanica del legno);

6) eccessi di cancro dello stomaco e morbo di Hodgkin fra i carpentieri.

Gli eccessi di morte per cancro descritti sono di solito dell'ordine di 1,5-2 volte; fanno eccezione, per i lavoratori della carta, il cancro dell'intestino tenue (circa 5 volte) e il mieloma multiplo (circa 2,5 volte), e, per i lavoratori del compensato, la leucemia acuta (circa 3 volte) e la leucemia mieloide (circa 3 volte). Queste differenze sono risultate statisticamente significative ($p \leq 0,05$).

Milham e Hesser [113] hanno documentato, con uno studio di tipo «case-control», l'eccedenza di lavoratori del legno fra i decessi dovuti a morbo di Hodgkin in 1549 casi registrati nel corso di 20 anni nello stato del New York, e relativi a soggetti di sesso maschile di età superiore ai 25 anni.

In base a questi dati gli autori suggeriscono l'esistenza di un fattore carcinogeno ambientale legato all'esposizione al legno, e che esercita la sua azione soprattutto a carico dell'apparato digerente e dei sistemi linfatico ed emopoietico.

Acheson [114, 115] ha condotto un'indagine sull'incidenza dell'adenocarcinoma della cavità nasale e dei seni paranasali nel Buckinghamshire e nell'Oxfordshire. Ha utilizzato il registro dei tumori di Oxford per il periodo 1956-1965; la popolazione complessiva era di circa 1.000.000 di persone. I lavoratori del legno costituivano il 3,3 % della popolazione attiva e il 37,2 % dei casi di tumore in membri della popolazione attiva. I casi in questione erano soprattutto adenocarcinomi originati nell'area dei turbinati e del seno etmoidale, a carico di fabbricanti di mobili concentrati nella zona di High Wycombe. Essi avevano lavorato nel settore del legno per la durata di almeno 5 o 10 anni, e il tempo medio di latenza dei tumori era di circa 39 anni. L'incidenza annuale di questi adenocarcinomi era circa $0,6 \times 10^{-6}$ nella popolazione generale e $0,7 \times 10^{-3}$ fra i fabbricanti di mobili di High Wycombe.

Negli anni fra il 1920 e il 1939 (periodo in cui avvenne presumibilmente l'esposizione al fattore cancerogeno nella maggior parte dei casi considerati in questo lavoro) le industrie di questa zona erano caratterizzate da elevata polverosità, in quanto la lavorazione del legno era già ampiamente meccanizzata, ma i sistemi di aspirazione delle polveri non erano ancora stati introdotti.

Le polveri cui erano stati esposti questi lavoratori erano soprattutto quercia, faggio e mogano.

Ricerche analoghe, condotte nuovamente in Inghilterra [116], in Francia [117, 118], in Danimarca [119, 120], in USA [121] e in Australia [122], confermarono l'associazione fra esposizione a polveri di legno e cancro delle cavità nasali e paranasali. Andersen ad esempio mostrò che in Danimarca negli anni 1965-1974 la frequenza annuale dell'adenocarcinoma del naso era circa $0,9 \times 10^{-6}$ nella popolazione generale e $0,5 \times 10^{-3}$ negli addetti alla fabbricazione di mobili; osservò inoltre che anche i tumori ectodermici diversi dall'adenocarcinoma erano in eccesso fra i lavoratori del legno [119].

Alla lavorazione del legno risultano dunque indiscutibilmente associati i tumori del naso e dei seni paranasali (in particolare l'adenocarcinoma).

In Inghilterra i tumori dell'etmoide sono considerati malattia professionale per i lavoratori del legno dal 1969 e in Francia una misura analoga è stata proposta [117].

Mentre è indispensabile un'opera tempestiva di prevenzione primaria, intesa come rimozione delle polveri di legno mediante impianti di aspirazione nei luoghi di lavoro [123], va anche considerata l'utilità della prevenzione secondaria, intesa come diagnosi precoce di questi tumori.

A questo fine va ricordato che:

- il tumore si origina in una cavità ossea chiusa e si esteriorizza più o meno lentamente: è a quel momento che si manifestano di solito i sintomi iniziali: ostruzione nasale unilaterale, rinorrea sierosa e poi purulenta unilaterale, epistassi. Possono anche esserci segni oculorbitari: lacrimazione, esoftalmia, diplopia, abbassamento dell'acutezza visiva. Nella fase iniziale il dolore è raro;

- il tumore tende successivamente a sorpassare i limiti dell'etmoide, causando una deformazione facciale che è segno di uno stadio ormai molto avanzato;

- questi tumori tendono a svilupparsi in soggetti con infezioni pregresse del naso e, secondo Curtes e Coll. [118], sono fattori di rischio: il traumatismo facciale, il fumo di tabacco e l'etilismo. Tra i fattori di rischio professionale, oltre alle lavorazioni del legno, si considerano rilevanti certe lavorazioni del cuoio e della industria calzaturiera [124] e alcune lavorazioni del settore tessile;

- per la diagnosi, oltre all'ispezione e alla palpazione, occorrono la rinoscopia anteriore e posteriore, l'esame radiografico e la biopsia.

In conclusione si può considerare provata l'associazione fra certe lavorazioni del legno e il cancro del naso e dei seni paranasali, e si hanno serie indicazioni di eccessi di tumori degli apparati digerenti, linfatico ed emopoietico fra i lavoratori del legno.

Sono auspicabili studi sperimentali su animali per individuare gli agenti causali di queste neoplasie, e, contemporaneamente, vanno praticate le misure di prevenzione primaria e secondaria citate prima (*).

6. - CONCLUSIONI

In Italia, considerando l'importanza dell'occupazione nei settori « legno » e « mobili », si rendono necessari studi che permettano di valutare la incidenza di questa patologia nella popolazione esposta: infatti i lavori finora pubblicati sono spesso limitati alla descrizione di casi clinici.

(*) Recentemente Gerosa ha effettuato l'esame citologico del secreto nasale in lavoratori esposti a polveri di legno, dimostrando alterazioni irritative croniche. Tale metodica appare importante sia come mezzo precoce di diagnosi di eventuali neoplasie, sia soprattutto come indice di esposizione. [A. GEROSA. *Tesi di specializzazione in Medicina del Lavoro*. Università di Bologna, Anno Accademico 1977-78].

Si impone inoltre la pronta adozione di alcune misure preventive, che devono comprendere:

1) più estesi e puntuali interventi di bonifica ambientale per ridurre i livelli di polverosità e per evitare lo sviluppo di miceti;

2) « screening » immunologico degli esposti per individuare precocemente i soggetti sensibilizzati e quindi per allontanarli dalla fonte sensibilizzante;

3) identificazione precoce di altre forme patologiche.

Appare poi opportuno estendere il riconoscimento di malattia professionale ai tumori del naso e delle fosse paranasali. Inoltre sembra logico eliminare dalla tabella delle malattie professionali la dizione « legno esotico », essendo dimostrato il ruolo eziopatogenetico anche di legni di produzione nazionale.

Ricevuto il 20 novembre 1978.

Accettato il 19 dicembre 1978.

BIBLIOGRAFIA

1. RAMAZZINI, B., 1700. *De morbis artificum diatriba*, tr. it. E. Zerboni, Milano, 1908.
2. WOODS, B. & CALNAN, C. D. 1976. Toxic woods. *Br. J. Dermatol.* **94**: suppl. n. 13: 1-97.
3. RECORD, S.J. & HESS, R. W. 1943. *Timbers of the New World*, Yale, New Haven.
4. SANDERMANN, W. & BARGHOORN, A. W. 1956. Gesundheitsschädigende Nutzhölzer. *Holz als Roh und Werkst.* **14**: 37-40.
5. SANDERMANN, W. & BARGHOORN, A. W. 1956. Gesundheitsschädigende Hölzer. **14**: 87-94.
6. HAUSEN, B. M. 1973. Holzarten mit Gesundheitsschädigenden Inhaltsstoffen, DRW-Verlag Gmb H, Stuttgart.
7. SCHULZ, K. H. 1962. Untersuchungen über die sensibilisierende Wirkung von Inhaltsstoffen Hölzer. *Berufsdermatosen.* **10**: 17-27.
8. SANDERMANN, W. & DIETRICH, H. H. 1959. Chemische Studien an Tropenhölzern. 3) Über die Inhaltsstoffen von *Mansonia altissima* und ihre gesundheitsschädigende Wirkung. *Holz als Roh und Werkst.* **17**: 88-97.
9. SANDERMANN, W. & BARGHOORN, A. W. 1955. Über die Inhaltsstoffe von Makoré und Peroba-Holz sowie ihre gesundheitsschädigende Wirkung. *Holzforschung* **9**: 112-122.
10. CHAN YEUNG, M., BARTON, G. M., MC LEAN, L. & GRZYBOWSKI, S. 1971. Bronchial reactions to Western Red Cedar (*Thuja plicata*) *Canad. Med. Assoc. J.* **105**: 56-61.
11. SCHLUETER, D. P., FINK, J. N. & HENSLEY, G. T. 1972. Wood-pulp workers' disease: a hypersensitivity pneumonitis caused by *Alternaria*. *Ann. Intern. Med.* **77**: 907-911.
12. HORAND, R. 1907. Mains de crocodile: dermatose professionnelle produite par le bois de châtaigner. *Gaz. Hôp. Civ. Mil.* **80**: 255-259.
13. LE COULANT, P., TEXIER, L. & MALEVILLE, J. 1966. L'allergie au *Fraxania*; son rôle dans la dermite du bois de chêne. *Bull. Soc. Franc. Dermatol. Syphiligr.* **73**: 440-443.

14. KNOCHE, H., OURISSON, G. & PEROLD, G. W. 1969. Allergenic component of a liver-worth: a sesquiterpene lactone. *Science*, **166**: 239-240.
15. GELLIN, G. A., WOLF, C. R. & MILBY, T. H. 1971. Poison ivy, poison oak and poison sumac: common causes of occupational dermatitis. *Arch. Environ. Health*, **22**: 280-286.
16. BEHRBOHM, P. 1957. Allergisches Kontakt-Ekzem durch chromathaltige Holzschutzmittel. *Berufsdermatosen*, **5**: 271-283.
17. LEVIN, J. O., RAPPE, C. & NILSSON, C. A. 1976. Use of chlorophenols as fungicides in sawmills. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **2**: 71-91.
18. CIRLA, A. M. & ZEDDA, S. 1974. Patologia da prodotti vernicianti. *Med. Lav.*, **65**: 8-18.
19. ISTAT. 1976. *Censimento generale dell'industria e commercio del 1971*.
20. ACGIH. 1976. TLV's for chemical substances adopted by ACGIH for 1976.
21. ILO. 1974. *Occupational health and safety*. ILO, Geneva, p. 1507.
22. STANZANI, C. 1977. Per una tabella italiana di valori limite ambientali per inquinanti chimici e polveri. *Med. Laboratori*, **9**: 343-369.
23. HOFFMANN, H. 1926. Über Hautentzündungen nach Teakholzbearbeitung. *Zentrbl. Gewerbehyg.*, **3**: 333-339.
24. SALAMONE, L., DI BLASI, S. & CONIGLIO, L. 1969. Rilievi sulla patologia da legno di *Mansonia*. *Folia Med.*, **52**: 427-449.
25. FREISE, F. W. 1932. Gesundheitsschädigungen durch Arbeiten mit giftigen Hölzern. Beobachtungen aus brasilianischen Gewerbebetrieben. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, **3**: 1-7.
26. MUE, S., ISE, T., ONO, W. & AKASAKA, K. 1975. A study of western red cedar sensitivity: workers' allergy reactions and symptoms. *Ann. Allergy*, **35**: 148-152.
27. BISSET, I. J. W. 1949. Irritant properties of Miva mahogany. *Forest Products News Letter*, n. 178, p. 3.
28. MAIDEN, J. H. 1909. On some plants which cause inflammation or irritation of the skin. *Agr. Gaz. N. S. W.*, **20**: 1073-1085.
29. TURC, H., BRUNEL, R. & TOLOT, F. 1950. Accidents allergiques dus au bois de makoré. *Arch. Mal. Prof. Trav. Secur. Soc.*, **11**: 490-492.
30. NAVA, C., MARCHISIO, M., BRIATICO-VANGOSA, G. & ARBOSTI, G. 1975. Aspetti della malattia da *Mansonia altissima*. *Med. Lav.*, **66**: 574-576.
31. GAFFURI, E., BONINO, R., TERRIBILE, P. M. & REGGIANI, A. 1968. Patologia professionale del legno di *mansonia*. *Folia Med.*, **51**: 569-579.
32. OLIVER, T. 1902. *Dangerous trades*. Murray, London.
33. CORNEVIN, C. 1887. *Des plantes vénéneuses*. Firmin Didot, Paris.
34. FREISE, F. W. 1936. Vergiftungen durch Brasilianische Werkhölzer. I. II. *Sammlung der Vergiftungsfällen*, **7**: 1-61.
35. McLEAN, S. & MURRAY, D. G. 1970. Isolation of indole (beta-carboline) pyridine and indole-pyridine alkaloids from *Nauclea diderrichii*. *Can. J. Chem.*, **48**: 867-868.
36. FREISE, F. W. 1937. Vergiftungen durch Brasilianische Werkhölzer III. *Sammlung der Vergiftungsfällen*, **8C**: 13-21.
37. MASCRE, M. & PARIS, R. 1939. Sur l'écorce de dô et des propriétés digitaliques. *Bull. Sci. Pharmacol.*, **46**: 145-149.
38. FRÈREJACQUE, M. 1951. La mansonine, hétéroside digitalique de *Mansonia alissima*. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **233**: 1220-1224.

39. UFFER, A. 1952. Über die Inhaltsstoffe von *Mansonia altissima* A. Chev. *Helv. Chim. Acta*. **35**: 528-553.
40. ALLGEIER, H., WEISS, E. K. & REICHSTEIN, T. 1967. Die Cardenolide der Samen von *Mansonia altissima* A. Chev. *Helv. Chim. Acta*. **51**: 431-455.
41. CARPI, A. comunicazione personale.
42. KNAFFL-LENZ, E. 1926. The physiological assay of preparations of digitals. *J. Pharmacol.* **29**: 407-425.
43. CARPI, A. & OLIVERIO, A. 1965. Effects of reserpine on the heart-lung preparation of guinea pig. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **157**: 470-486.
44. LEGGE, T. M. 1905. *Reports of the Chief Inspector of Factories and Workshops*. London p. 380.
45. LEGGE, T. M. 1907. *Reports of the Chief Inspector of Factories and Workshops*. London. p. 248.
46. HAY, J. 1907. *Report of the Chief Inspector of Factories and Workshops*, London. p. 266-268.
47. ALLEN, P. H. 1943. Poisonous and injurious plants of Panama. *Am. J. Trop. Med.* **23**: 1-76.
48. BEHL, P. N. & CAPTAIN, R. H. 1966. Skin irritant and sensitizing plants found in India. Behl, New Dehli.
49. BARNET, G. P. 1948. *Reports of the Chief Inspector of Factories*. London, p. 94.
50. DE JONG, J. C., LENSTRA, J. B. & VERMEER, J. H. 1951. Eczema due to the wood of peroba de campos; isolation of the allergen. *Acta Derm. Venereol.* **31**: 108-113.
51. MARKIN, L. E. 1930. Boxwood sensitiveness. *J. Allergy*. **1**: 346-349.
52. OEHLING, A. 1963. Berufs-allergie in Holzgewerbe. *Allerg. Asthma*. **9**: 312-322.
53. BLEUMINK, E., MITCHELL, J. C., & NATER, J. P. 1973. Allergic contact dermatitis from cedar wood (*Thuja plicata*). *Br. J. Dermatol.* **88**: 499-504.
54. MUE, S., ISE, T., ONO, W. & Akasaka K. 1975 A study of western red cedar induced asthma. *Ann. Allergy*. **34**: 296-304.
55. CHAN YEUNG, M. 1973. Maximal expiratory flow and airway resistance during induced bronchoconstriction in patients with asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am. Rev. Respir. Dis.* **108**: 1103-1110.
56. CHAN YEUNG, M., BARTON, G. M., McLEAN L. & GRZYBOWSKI, S. 1973. Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am. Rev. Respir. Dis.* **108**: 1094-1102.
57. MILNE, J. & GANDEVIA, B. 1969. Occupational asthma and rhinitis due to western (canadian) red cedar (*Thuja plicata*). *Med. J. Austr.* **2**: 741-744.
58. GANDEVIA, B. & MILNE, J. 1970 Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*) with special reference to bronchial reactivity *Br. J. Ind. Med.* **27**: 235-244.
59. NICOLAS, J. & PETOURAUD, C. 1935. Dermatite eczematiforme du bras à la suite du port d'un bracelet d'ébène. *Bull. Soc. Franc. Dermatol. Syphiligr.* **42**: 27-28.
60. NAVA, C. 1974. Patologia da polveri di legno. *Med. Lav.* **65**: 1-7.
61. CASH, J. T. 1911. The dermatitis produced by East indian satin wood (*Chloroxylon swietenia*). *Br. Med. J.* **ii**. 784.

62. DE SOUSA, J. R., GOTTLIEB, O. R. & MEGALHAES, M. T. 1967. Neoflavenoides nos gêneros *Goniorrhachis* e *Pelogyne*. *An. Acad. Brasil. Cienc.* **39**: 227-236.
63. SCHROPL, E. 1935. Eczema from granadilla wood. *Urol. Cutaneous Rev.* **39**: 571-571.
64. HEYL, U. 1966. Kontaktekzem bei Überempfindlichkeit gegen *Sucupira*- und Palisanderholz. *Berufsdermatosen*. **14**: 239-244.
65. EATON, K. K. 1973. Respiratory allergy to exotic wood dust. *Clin. Allergy*, **3**: 307-310.
66. GRONEMEYER, W. & FUCHS E., 1967. Krankheiten durch inhalative Allergen-Invasion. In: *Lehrbuch der Klinischen Allergie*. K. Hansen and M. Werner (Eds.) Thieme, Stuttgart.
67. DONNELLY, D. M. X., NANGLE, B. J., PRENDERGAST J. P. & O'SULLIVAN, A. M. 1968. Isolation of R-5-0-methylatfolin from *Dalbergia cochinchinensis* Pierre. *Phytochemistry*. **7**: 647-649.
68. FINDLEY, L. J. 1972. An unusual case of rosewood dermatitis of the genus *Dalbergia* (East Indian rosewood). *Br. J. Ind. Med.* **29**: 343-344.
69. MORGAN, J. W. W., OSLER, R. J. & WILKINSON, D. J. 1968. Dermatitis due to the wood dust of *Khayaanthotheca* and *Machaerium schleroxylon*. *Br. J. Ind. Med.* **25**: 119-125.
70. ORDMAN, D. 1949. Wood dust as inhalant allergen. Bronchial asthma caused by kejaat wood (*Pterocarpus angolensis*). *S. Afr. Med. J.* **23**: 973-983.
71. SOSMAN, A. J., SCHLUETER, D. P., FINK, J. N. & BARBORIAK, J. J. 1969. Hypersensitivity to wood dust. *N. Engl. J. Med.* **281**: 977-980.
72. STEINER, S. D. & SCHWARTZ, L. 1944. Dermatitis from mahogany wood (*Swietenia macrophylla*). *Ind. Med.* **13**: 234-236.
73. Forest Products Research Laboratory. 1964. *Unpublished circulars on irritant timbers*. Princes Risborough. England.
74. VAN GANSE, W. 1968. Allergies respiratoires d'origine professionnelles provoquées par les bois exotiques. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.* **1**: 205-212.
75. SCHULZ, K. H. 1957. Allergische Kontaktdermatitis durch exotische Hölzer, insbesondere durch Kambala Teakholz. *Berufsdermatosen*. **5**: 238-244.
76. NOLL, R. 1931. Citronenholzmehl-Überempfindlichkeit. *Zentralbl. Haut-Geschlechtskrankheiten*. **38**: 437-440.
77. NAVA C. & BRIATICO-VANGOSA, G. 1975. Metodi di diagnosi immunologici e criteri di valutazione delle broncopneumopatie allergiche. *Riv. IVA e CPA*. **25**: 156-172.
78. HORNER, S. & WIGLEY, J. E. M. 1936. A case of dermatitis venenata due to mansonia wood (*Sterculiaceae altissima*). *Br. J. Derm.* **48**: 26-28.
79. SENEAR F. E. Dermatitis due to woods. *J. Am. Med. Assoc.* **101**: 1527-1532.
80. HOWIE A. D., BOYD G., & MORAN F., 1976. Pulmonary hypersensitivity to ramin (*Gonystylus bancanus*). *Thorax*. **31**: 585-587.
81. SCHULZ, K. H. 1965. Allergische kontaktdermatitis durch tropische Hölzer. *Dermatol. Int.* **4**: 121-124.
82. SANDERMANN, W., SIMATUPANG, M. H. & WENDERBORN, W. 1968. Neue Chinone aus dem Kernholz von *Paratecoma peroba* Kuhl. *Naturwissenschaften*. **55**: 38-42.
83. SCHULZ K. H. & DIETRICH, H. H. 1962. Chinone als sensibilisierende Bestandteile von Rio-Palisander (*Dalbergia nigra*) und Cocobolo (*Dalbergia retusa*) Holz. *Allerg. Asthma*. **8**: 125-131.

84. POLONSKY, J. & LEDERER, E. 1959. Note sur l'isolement de la dimethoxy-2, 6-benzo-quinone des écorces et du bois de quelques Simaroubaceae et Meliaceae. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **59**: 1157-1158.
85. COCKER, W., DAHL, T., DEMPSEY, C. & McMURRAY, T. B. H. 1962. Extractives from woods. Part I. Extractives from *Andira inermis*. *J. Chem. Soc.* 4906-4909.
86. MARINI-BETTOLO, G. B., CASINOVI, C. G. & GALEFFI, C. 1965. A new class of quinones, sesquiterpenoid quinones of *Mansonia altissima*. *Tetrahedron Lett.* **E52**: 4857-4864.
87. MARINI-BETTOLO, G. B., CASINOVI, C. G., GALEFFI, C. & DELLE MONACHE, E. 1966. Sui chinoni sesquiterpenici della *Mansonia altissima* Chev. *Ann. Ist. Super. Sanità.* **2**: 327-341.
88. GALEFFI, C., CASINOVI, C. G., MIRANDA DELLE MONACHE, E. & MARINI-BETTOLO, G. B. 1968. Chinoni sesquiterpenici della *Mansonia altissima* Chev. - Nota II. *Ann. Ist. Super. Sanità.* **4**: 305-316.
89. GALEFFI, C., MIRANDA DELLE MONACHE, E., CASINOVI, C. G., & MARINI-BETTOLO, G. B. 1969. A new quinone from the heartwood of *Mansonia altissima* Chev.; Mansonone L. *Tetrahedron Letters*, **40**: 3583-3584.
90. HAUSEN, B. M., SIMATUPANG, M. H. & KINGREEN, J. C. 1972. Untersuchungen zur Überempfindlichkeit gegen *Sucupira* und Palisanderholz. *Berufsdermatosen.* **20**: 1-7.
91. KING, F. E. & GRUNDON, M. F. 1949. The constitution of chlorophorin, a constituent of Iroko, the timber of *Chlorophora excelsa*. *J. Chem. Soc.* **iii**: 3348-3351.
92. KING, F. E. & GRUNDON, M. F. 1950. The constitution of chlorophorin. Part II. Further oxidation experiments, and the completion of the structural problem. *J. Chem. Soc.* **iii**: 3547-3552.
93. KING, F. E. 1953. The chemistry of wood extractives. *Chem. Ind.* **ii**: 1325-1328.
94. PIRILÄ, V., SILTANEN, E. & PIRILÄ, I. 1964. On the chemical nature of the eczematogenic agent in oil of turpentine. *Dermatologica.* **128**: 16-21.
95. KING, F. E., HOUSLEY, J. R. & KING, T. J. 1954. Coumarin constituents of *Fagara macrophylla*, *Zanthoxylum flavum* and *Chloroxylon swietenia*. *J. Chem. Soc.* **ii**: 1392-1399.
96. COHEN, H. I., MERIGAN, T. C., KOSEK, J. C. & ELDRIDGE, F. 1967. Sequoiosis. *Am. J. Med.* **43**: 785-794.
97. CHAN YEUNG, M. & ABOUD, R. 1976. Occupational asthma due to California redwood (*Sequoia sempervirens*) dusts. *Am. Rev. Respir. Dis.* **114**: 1027-1031.
98. AVILA, R. & VILLAR, T. G. 1968. Suberosis. Respiratory disease in cork workers. *Lancet.* **i**: 620-621.
99. AVILA, R. 1972. Some aspects of suberosis. *Les Bronches.* **22**: 121-130.
100. VILLAR, T. G. 1973. Suberose. Enquête épidémiologique dans une fabrique de produits du liège. *Arch. Monaldi.* **28**: 261-276.
101. DE CANCELLA, L. 1963. Suberosis: a pneumoconiosis due to cork dust. The present stage of the problem. *Ind. Med. Surg.* **32**: 435-451.
102. CARAPELLA, C. & MAZZELLA DI BOSCO, M. 1976. Patologia respiratoria da polvere di legno. *Riv. Inf. Mal. Prof.* **63**: 81-86.
103. GIALDRONI GRASSI, G. & GRASSI, C. 1975. Inquadramento etiopatogenetico e clinico delle broncopneumopatie su base immunologica. *Riv. IVA e CPA.* **25**: 116-134.
104. CIRILA, A. M., ZEDDA, S. 1975. Broncopneumopatie allergiche di natura professionale. *Riv. IVA e CPA.* **25**: 185-198.

TABELLA 1

Tensione di vapore dell'acrilonitrile a diverse temperature

Temperatura °C	Tensione di vapore mm Hg
0	31
10	51
20	83
25	105
30	130
40	200
50	298

TABELLA 2

Temperatura di ebollizione dell'acrilonitrile a diverse pressioni atmosferiche

Pressione atmosferica mm Hg	Temperatura di ebollizione °C
50	8.7
100	23.6
250	45.6
500	64.7
760	77.3

L'acrilonitrile, inoltre, viene usato nella fabbricazione di alcune materie plastiche: SAN (stirene-acrilonitrile), ABS (acrilonitrile-butadiene-stirene), nella fabbricazione del caucciù nitrile e nella produzione del nitron; infine viene impiegato anche come insetticida, come fumigante e nelle sintesi organiche. Inoltre, il 15 % della produzione europea delle plastiche contenenti acrilonitrile, che è di 350.000 t/anno (dati CEE), è destinato all'uso alimentare (contenitori, macchinari, utensili da cucina) (*)

ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ESCREZIONE

L'assorbimento dell'acrilonitrile può avvenire per inalazione, per contatto cutaneo e, accidentalmente, per ingestione; la via inalatoria è la più importante nel campo industriale, sebbene anche l'assorbimento cutaneo sia pericoloso, anche perché più insidioso.

Il tossico, una volta penetrato nell'organismo, viene in parte scisso producendo acido cianidrico e ioni cianuro, in parte passa attraverso l'organismo senza subire modificazioni e quindi viene eliminato con le urine. Nel primo caso l'acido cianidrico e i cianuri prodotti si ritrovano poi nel plasma e nelle cellule del sangue. L'azione tossica è quindi dovuta sia alla presenza dei suddetti metaboliti nel sangue, sia alla molecola intera dell'acrilonitrile. Quanto a quest'ultimo la presenza di un radicale CN - rende molto attivo chimicamente il doppio legame del gruppo etilenico. Ciò comporta che l'acri-

(*) Dal settembre del 1977 negli USA è proibita la produzione di bottiglie in resine contenenti acrilonitrile per bevande gassate e birra.

lonitrile può reagire, mediante reazione di alchilazione, con gruppi solfidrilici [1,2]. Come è noto, questi ultimi sono presenti in diverse molecole organiche che esercitano una funzione determinante per lo svolgimento di molti processi biologici; si ritrovano, infatti, in alcuni enzimi, in proteine tissutali e del siero, peptidi, coenzimi e singoli aminoacidi.

Diversi autori hanno inoltre ipotizzato un ulteriore meccanismo d'azione tossica dell'acrilonitrile, mediante la formazione di un epossido. Questo, infatti, è un composto che si forma, di frequente, da composti insaturi [3, 4], (vedi più avanti per la mutagenicità dell'eossido). Questi vari meccanismi possono spiegare la diversa forma in cui si manifesta l'intossicazione da acrilonitrile rispetto a quella tipica dei cianuri [1, 5].

Gli ioni cianuro vengono trasformati in tiocianato, eliminato poi con le urine, in presenza di solfuri riducenti e dell'enzima rodanasi; questo enzima, detto anche tiosolfato solfurtransferasi (2. 8. 1. 1.) si trova prevalentemente nei mitocondri delle cellule epatiche e, per mezzo di un gruppo disolfuro nella sua molecola, trasporta un atomo di zolfo dal solfuro al cianuro.

EFFETTI SULL'UOMO

La sintomatologia dell'intossicazione da acrilonitrile è stata descritta principalmente in forma acuta.

Una esposizione a basse concentrazione è seguita da arrossamento del viso e da un aumento della salivazione [6]; irritazione delle mucose congiuntivali e oculari (sternuti, lacrimazione, fotofobia) con possibilità di danno alla cornea [7]; irritazione del naso; la respirazione si fa più profonda. Se la esposizione continua compaiono: cefalea, astenia, nausea, vomito, dispnea e senso di oppressione al torace, cianosi, collasso, respiro irregolare, convulsioni [6]; questi disturbi, in caso di assorbimento di quantità notevoli, evolvono fino a perdita di conoscenza, blocco respiratorio e morte. Negli intossicati per via orale sono molto più accentuati i disturbi a carico dell'apparato gastro-enterico con crampi addominali, mentre negli intossicati per assorbimento percutaneo, oltre ai suddetti sintomi, sono presenti, nelle zone cutanee venute a contatto del tossico, eritema più o meno intenso e, più raramente, formazioni vescicolari [7]. Sono stati riportati diversi casi di ittero accompagnati da anemia moderata e leucocitosi [6].

Due sono i casi mortali riportati dalla letteratura: questi riguardano un bambino di tre anni che dormiva in un luogo insufficientemente aerato, dopo una disinfestazione con Ventox (a base di acrilonitrile) [8], ed una ragazza alla quale era stato cosparsa sul capo, a scopo parassitocida, un liquido contenente forti quantità di acrilonitrile [9]. L'esame anatomico-patologico ha rivelato iperemia e congestione a carico di tutti gli organi, presenza di

Tab. 3

Tossicità acuta dell'acrilonitrile

DL ₅₀ topo orale 27 mg/kg	DL ₅₀ cavia orale 90 mg/kg
DL ₅₀ topo s.o. 35 mg/kg	DL ₅₀ cavia s.c. 130 mg/kg
DL ₅₀ topo i.p. 44 mg/kg	DL ₅₀ coniglio i.v. 69 mg/kg
DL ₅₀ ratto orale 78 mg/kg	CL ₅₀ ratto digiuno 150 ppm
DL ₅₀ ratto s.c. 80 mg/kg	CL ₅₀ ratto aliment. 425 ppm
DL ₅₀ ratto i.p. 100 mg/kg	CL ₁₀₀ ratto digiuno 275 ppm

A livello dei liquidi biologici, si sono riscontrate un'alta concentrazione di cianuro nel sangue, legato per la maggior parte alla frazione cellulare, con presenza di cianometemoglobina e una certa quantità di tiocianato, in concentrazione inversamente proporzionale a quella del cianuro. Sempre a livello del sangue, si è osservato che un'atmosfera contenente 0,007 mg/l di acrilonitrile provoca nel topo alterazioni della formula leucocitaria [17].

Dal punto di vista anatomico-patologico, le più frequenti alterazioni sono rappresentate da notevole congestione del fegato, dei polmoni e del rene [7] e da lesioni cellulari gravi (picnosi, degenerazione cellulare) a livello delle cellule piramidali della corteccia cerebrale e, in modo meno intenso, a livello dei nuclei grigi centrali e dei centri bulbo-protuberanziali [5]. Altri effetti istologici sono stati osservati in ratti a livello delle ghiandole surrenali: l'esame di ratti uccisi da una singola iniezione di acrilonitrile ha rivelato, infatti, una estesa emorragia nella corteccia e, occasionalmente, anche nella midollare, con segni di necrosi nelle zone corticali più interne. Pur non escludendo altri meccanismi d'azione, si presume che il danno vascolare locale sia di primaria importanza [18].

Riguardo alla tossicità cronica è stato osservato che ripetute esposizioni a 153 ppm di acrilonitrile in gatti, scimmie, cavia, ratti, conigli, provocano: irritazioni degli occhi e del naso, perdita dell'appetito, disturbi gastro-enterici e una transitoria diminuzione della motilità degli arti posteriori [19]. Effetti cronici più gravi sono stati dimostrati nel sistema nervoso centrale di ratti in seguito a trattamento per 6 mesi con 0.25 mg/l di acrilonitrile.

nitrile in aria per 3h-giorno, con alterazioni della capacità di apprendimento e dei riflessi condizionati in rapporto al cibo [20]. A ciò si aggiungono alterazioni nel quadro sanguigno e danni funzionali nei sistemi cardiovascolare ed escretorio, osservati in ratti e conigli [21]. Con studi di EPR è stato provato che una esposizione cronica di ratti all'acrilonitrile fa aumentare il contenuto in radicali liberi, soprattutto nel fegato, ma anche nella milza e, in minor quantità, nel sangue e nel cervello, con una punta massima dopo 1-2 settimane di esposizione [22].

Infine, Szabò e Coll. [3] hanno osservato come la somministrazione cronica di acrilonitrile nell'acqua da bere alla concentrazione di 0.05 % per 21 giorni determina, nei ratti, un aumento della concentrazione di glutathione ridotto (GSH) epatico, mentre la somministrazione di una dose acuta ne provoca la diminuzione. Ciò perché, probabilmente, il trattamento cronico, determinando una continua richiesta di GSH epatico per la detossificazione, provoca un aumento della sua concentrazione. Gli autori, tra l'altro, interpretano l'aumento della quantità di GSH epatico come una alterazione precancerosa da parte dell'acrilonitrile, poiché la stessa alterazione è stata descritta per alcuni cancerogeni chimici come il 3'-metil-4-dimetil-aminoazobenzene [23].

B) Effetti cancerogeni

Finklea [15] riferisce circa alcuni studi compiuti dalla Dow Chemical Company su ratti, somministrando in acqua da bere acrilonitrile alle concentrazioni di 0.35, 100 e 300 ppm (corrispondenti alle dosi 0, 4, 10 e 30 mg/kg di peso corporeo/di); gli animali che avevano ingerito le varie dosi del tossico per 12 mesi hanno mostrato papillomi dello stomaco (1 su 20 ratti a 100 ppm, 12 su 20 a 300 ppm), tumori del SNC (2 su 20 a 35 ppm, 6 su 20 a 100 ppm, 3 su 20 a 300 ppm) e carcinomi della ghiandola di Zimbal (2 su 20 a 100 ppm, 2 su 20 a 300 ppm); negli animali di controllo tali tumori non comparivano affatto. Ugualmente viene riferito di esperimenti di inalazione di 0, 20, 80 ppm di acrilonitrile per 6 ore/di e per 5 giorni settimana sempre su ratti: dopo un anno di esposizione a 80 ppm 26 ratti sono stati sacrificati e di essi 3 hanno mostrato tumori del SNC simili a quelli riscontrati nelle prove di ingestione; l'esame di altri animali con la stessa esposizione ha rilevato un'aumentata incidenza di tumori del canale uditivo e di masse nella regione mammaria. Nei ratti esposti a 20 ppm si è osservato un apparente aumento di masse sottocutanee nella regione mammaria.

Molto recentemente, Maltoni [24], con dosi anche più basse, somministrate per inalazione (40, 20, 10, 5 ppm) e per ingestione (5 mg/kg) a ratti per un anno, ha osservato un aumento moderato dei tumori mammari e dei papillomi dello stomaco e qualche carcinoma della pelle.

C) Effetti mutageni, embriotossici e fetotossici

La mutagenicità dell'acrilonitrile è stata dimostrata nella *Salmonella typhimurium* (ceppi TA 1535, TA 1538, TA 1978) in presenza di omogenato di fegato di topo, con diversi metodi: con quello basato sulla esposizione dell'omogenato e del batterio ad atmosfera contenente acrilonitrile, effetti mutageni si sono osservati con una concentrazione di 57 ppm [25]. L'effetto mutageno potrebbe essere messo in relazione con la possibile formazione

dell'eossido nel metabolismo dell'acrilonitrile. Tale eossido $\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CN}$

è strutturalmente simile alla glicidaldeide $\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CHO}$ che è stato dimostrato essere mutagena nel test *Salmonella* [26].

Inoltre, un effetto embriotossico dell'acrilonitrile è stato descritto da Scheufler [27], dopo somministrazione del tossico nei topi. Successivamente, Murray e Coll. [28] hanno mostrato come dosi di 25 e 65 mg/kg/giorno somministrate in ratte nei giorni 6-15 di gestazione, provocano effetti teratogeni.

ASPETTI BIOCHIMICI

L'acrilonitrile esercita una azione sulla respirazione dei tessuti, mediante l'inibizione della citocromossidasi [29]. Il meccanismo di inibizione è quello tipico dei cianuri, per cui gli ioni cianuro si combinano con il ferro presente nella molecola dell'enzima, formando un complesso stabile che impedisce il trasporto degli elettroni all'ossigeno. Data la ben nota sensibilità dei neuroni e, in particolare, di quelli di determinati centri nervosi a carenze di ossigeno anche minime, questi effetti inibitori possono spiegare i sintomi neurologici di cui sopra.

A livello cerebrale sono stati riscontrati una inibizione della ossidasi del piruvato, con accumulo del piruvato e lattato, una diminuzione del contenuto di alcuni aminoacidi e un aumento dell'attività della acetilcolinesterasi [30-32].

NORMATIVA INTERNAZIONALE RELATIVA ALL'AMBIENTE DI LAVORO

MAC	URSS	0,5 mg/m ³
TLV-TWA	USA	45 mg/m ³
TLV-STEL	USA	68 mg/m ³

MAC - «Limiti assoluti» che non dovrebbero essere superati in nessun momento della giornata lavorativa. Questi limiti vengono fissati ad

un valore tale da non produrre in nessuna persona esposta alcuna deviazione dal normale o alcun danno che possa essere rivelato con i più moderni metodi di ricerca.

TLV-TWA - Concentrazione media ponderata nel tempo, riferita ad un turno lavorativo di 8 ore giornaliere e di 40 ore settimanali, alla quale si ritiene che quasi tutti i lavoratori possano essere esposti ripetutamente, giorno dopo giorno, senza effetti nocivi.

TLV-STEL - Valore limite di esposizione per brevi periodi (fino a 15 minuti).

Accanto alla normativa internazionale, Knobloch e Coll. [21] e Orusev e Coll. [33] raccomandano rispettivamente MAC di $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ e di $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$.

DOSAGGIO DELL'ACRILONITRILE

A) Metodologie di analisi

Le tecniche d'analisi più comunemente usate per la determinazione dell'acrilonitrile nell'ambiente sono gas-cromatografiche e colorimetriche.

Tra i metodi gas-cromatografici, quelli per adsorbimento hanno avuto un maggior sviluppo. Parson e Coll. [34] utilizzano tubi campionatori in pirex, riempiti con Tenax G.C.; segue poi il desorbimento termico della sostanza direttamente, tramite una valvola per gas, in una colonna di Chromosorb 101. La rivelazione, infine, è effettuata con detector a fiamma.

Un altro metodo usa tubi campionatori in acciaio, impaccati con Parapak N (polimero poroso), che vengono inseriti direttamente nel gas-cromatografo, fungendo essi stessi da colonne gas-cromatografiche. Questo sistema assicura un recupero quantitativo ($100 \pm 3 \%$), una maggiore stabilità del campione e comodità di campionamento. L'analisi viene condotta a 200°C , usando detector a fiamma o termionico. La sensibilità è dell'ordine dei ppb [35].

Korzhova e Coll. [36] descrivono un metodo che utilizza la cromatografia gas-liquido: esso consiste in un campionamento automatico, con adsorbimento del gas in trappola riempita con Silochrom — 2 e raffreddata a 50°C con azoto liquido, desorbimento del gas a 200°C in una colonna riempita col 10 % di neopentilglicol succinato su supporto K-2 del tipo Celite 545.

Sono stati descritti due metodi colorimetrici, nei quali il campionamento avviene per adsorbimento in acqua. In uno dei due [37], si aggiunge alla soluzione un reattivo acido contenente bromo. Il composto formatosi si fa reagire con una soluzione di benzidina-piridina e quindi si misura l'intensità

del colore formato, a 535 nm. La sensibilità di questo metodo è di 0,25 mg/l soluzione.

Nell'altro metodo, dopo l'adsorbimento su acqua, si idrolizza la sostanza con soda, formando così sali di ammonio che si determinano colorimetricamente per reazione con NaOCl e salicilato di sodio in presenza di nitroferrocianuro di sodio. La sensibilità di questo secondo metodo è di 0,5 mg/m³ aria [38].

Dato il tipo di metabolismo a cui l'acrilonitrile va incontro nell'organismo, un metodo proposto per il controllo dell'intossicazione nell'uomo è la determinazione dell'acrilonitrile stesso, del cianuro e del tiocianato nel sangue e nelle urine, rispettivamente per gas-cromatografia, con il metodo di Epstein, e il metodo di Aldridge (citati da Sato e Coll. [39]). Il recupero dell'acrilonitrile e del tiocianato nelle urine è, rispettivamente, dell'89,4-98,4 % e del 96,9-116,4 % e quello del cianuro nel sangue è del 94,5-108 %. Il monitoraggio dei livelli di tiocianato urinario è stato proposto anche per la diagnosi precoce dell'intossicazione da acrilonitrile, dato che, in condizioni sperimentali, anche un avvelenamento subacuto con la sostanza fa aumentare per un giorno la concentrazione di tiocianato nelle urine [40].

BIBLIOGRAFIA

1. CHIRINGHELLI, L. 1954. Nitrile acrilico: tossicità e meccanismo d'azione. *Med. Lav.* **45**, 305-312.
2. CHIRINGHELLI, L. 1956. Studio comparativo sulla tossicità di alcuni nitrili e di alcune amidi. *Med. Lav.* **47**: 192-199.
3. SZABO, S., BAILEY, K. A., BOOR, P. J. & JAEGER, R. J. 1977. Acrylonitrile and tissue glutathione: differential effect of acute and chronic interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **79**: 32-37.
4. VAINIO, H. & MÄKINEN, A. 1977. Styrene and acrylonitrile induced depression of hepatic nonprotein sulphhydryl content in various rodent species. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **17**: 115-124.
5. PAULET, G. & DESNOS, J. 1961. L'acrylonitrile toxicité mecanisme d'action thérapeutique. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **131**: 54-83.
6. SAX, N. I. 1975. *Dangerous properties of Industrial Materials*. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
7. DUBLEY, H. C. & NEAL, P. A. 1912. Toxicology of acrylonitrile; I. A study of acute toxicity. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **24**: 27-36.
8. GRUNSKEL, F. 1949. Ventox und Ventox Vergiftung. *Leut. Med. Wochenschr.* **74**: 1081-1083.

9. LÖRZ, H. 1950. Über perkutane Vergiftung mit Akrylnitril (Ventox). *Leut. Med. Wochenschr.* **75**: 1087-1088.
10. KHROMOV, V. E. 1974. Detection of circulating and fixed antibodies in the diagnosis of allergies of chemical etiology. *Vrach. Delo* **12**: 115-116.
11. STANOVA, N., GHINCHEVA, N., SPASOVSEIL, K., BAIKOVA, A., IVANOVA, S., KURKCHIEV, S., KHRISTEVA, V., MUHARTOVA, K., KARADZHIOVA, N. & al. 1976. Labor hygiene during the production of Bulana synthetic fibres. *Khig. Zdravopazvane* **19**: 134-140.
12. DOVZHANSKII, I. S. 1976. Dermatoses sickness rate of workers having contact with acrylates. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **1**: 40-41.
13. SHUSTOV, V. Ya. & MAVRINA, E. A. 1975. Clinical picture of chronic poisoning in the production of nitron. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **3**: 27-29.
14. OSTROVSKAYA, R. S., PODREZ, Z. G., BRAGINSKAYA, J. L., BOKLAG, E. P., EFREMOV, A. M., & VOLKOVA, G. A. 1976. Health status of workers currently engaged in the production of acrylonitrile. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **6**: 8-12.
15. FINKLEA, J. F. 1977. Acrylonitrile. *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.* **38**: 417-422.
16. HIMWICH, W. A. & SAUNDERS, J. P. 1948. Enzymic conversion of cyanide to thiocyanate. *Amer. J. Physiol.* **153**: 348-354.
17. TIMOFIEVSKAYA, L. A. 1968. Toxic properties of 1,3-butadiene-nitrile rubber and product of its oxidative thermal degradation. *Toxikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv.* n. **10**, 100-110.
18. SZABO, S. & SELYE, H. 1971. Adrenal aplasia and necrosis produced by acrylonitrile. *Endokrinologie* **57**: 405-408.
19. DUDLEY, H. C., SWEENEY, T. R. & MILLER, J. W. 1942. Toxicology of acrylonitrile: II. Studies of effects of daily inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **24**: 255-260.
20. KRISIAK, B. & KNOBLOCH, H. 1971. Effect of acrylonitrile on the central nervous system. *Med. Pracy.* **22**: 601-610.
21. KNOBLOK, K., SZENIKOWSKI, S. & CZAIKOWSKA, T. 1972. Chronic toxicity of acrylonitrile. *Med. Pracy.* **23**: 243-257.
22. EFREMOV, A. M. 1976. Study of the free radicals of the blood, brain, liver and spleen of white rats subjected to chronic acrylonitrile poisoning. *Zdravookhr. Beloruss.* **6**: 86.
23. FIALA, S., MOHINDRU, A., KETTERING, W. G., FIALA, A. E. & MORRIS, H. P. 1976. Glutathione and gamma glutamyl transpeptidase in rat liver during chemical carcinogenesis. *J. Nat. Cancer Inst.* **57**: 591-598.
24. MALTONI, C. 1978. Up to date conclusions and comments on the long term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile, performed at the tumour center and Institute of oncology of Bologna, Italy (non pubbl.).
25. MILVY, P. & WOLFF, M. 1977. Mutagenic studies with acrylonitrile. *Mutat. Res.* **48**: 271-278.
26. MCCANN, J., CHOI, B., YAMASAKI, E. & AMES, B. 1975. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* **72**: 5135-5139.
27. SCHEUFLER, H. 1976. Die Experimentelle Prüfung chemischer Substanzen auf Embryotoxizität, Teratogenität, und Mutagenität. *Biol. Rundsch.* **14**: 227-229.

28. MURRAY, F. J., NITSCHKE, K. D., JOHN, J. A., SMITH, F. A., QUAST, J. P., BLOGG, C. D. & SCHWETZ, B. A. 1976. Teratologic evaluation of acrylonitrile monomer given to rats by gavage. Preprint available from Manufacturing Chemists Association, 1825 Connecticut Ave, N. W., Washington D. C.
29. TARKOVSKI, S. 1968. Effect of acrylonitrile on certain properties of cytochrome oxidase. *Med. Pracy* **19**: 525-531.
30. HASHIMOTO, K. & KANAI, R. 1972. Effect of acrylonitrile on sulphhydryls and piruvate metabolism in tissues. *Biochem. Pharmacol.* **21**: 635-640.
31. MOVSUMZADE, K. M. 1970. State of free amino acids in the brain and liver of a rabbit under the effect of acrylonitrile. *Ser. Biol. Nauk.* **4**: 128-132.
32. KLIMINA, G. M. 1974. Study of the single dose effect of high concentrations of α -methylstyrene and acrylonitrile on the cholinergic mediation system. *Narusheniya Metab., Tr. Nauch. Konf. Med. Inst. Zapadn. Sib.*, 1st, 46-48.
33. ORUSEV, T., BAUER, S. & POPOVSKI, P. 1973. Occupational exposure to acrylonitrile in a plant for production of acrylic synthetic fibers. *God. Zb. Med. Fak. Skopje*, **19**: 445-449.
34. PARSON, J. S. & MITZNER, S. 1975. Gas chromatographic method for concentration and analysis of traces of industrial organic pollutants in environmental air and stocks. *Environ. Sci. Technol.* **9**: 1053-1058.
35. RUSSELL, J. W. 1975. Analysis of air pollutants using sampling tubes and gas-chromatography. *Environ. Sci. Technol.* **9**: 1175-1178.
36. KORZHOVA, I. T., KLESCHIEVA, M. S., PORODINA, M. N., KORZHOVA, R. I., BALANDINA, V. A. & KHOKHLOV, V. A. 1974. Gas-chromatographic determination of toxic concentrations of styrene and acrylonitrile vapors during the synthesis of polystyrene plastics. *Plast. Massy.* **5**: 67-69.
37. RUSSKIKH, A. A. 1973. Photometric determination of acrylonitrile and methacrylonitrile in air. *Zavod. Lab.* **39**: 5-6.
38. ROGACZEWSKA, T. 1976. Acrylonitrile determination in air. *Med. Pracy*, **27**: 115-126.
39. SATO, M., ISHIZU, S. & MOMOTANI, H. 1975. Determination of acrylonitrile, cyanide and thiocyanate in blood and urine. *Sangyo Igaku*, **17**: 99-105.
40. EFREMOV, A. M. 1976. Study of the biotransidration of acrylonitriles in animals. *Zdruvookhr. Beloruss.* **7**: 85-86.