

Corso Regionale di Aggiornamento per Medici Competenti

IL RISCHIO CHIMICO nel SETTORE CERAMICO

AUDITORIUM ASSOPIASTRELLE, SASSUOLO (MO), V. Monte Santo, 40

Venerdì, 12 Novembre 2004

**LE PATOLOGIE CORRELATE
ALLA ESPOSIZIONE A SILICE**

Relazione di Fulvio Ferri, SPSAL AUSL di RE

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health

Niosh Hazard Review HEALTH EFFECTS OF OCCUPATIONAL
EXPOSURE TO RESPIRABLE CRYSTALLINE SILICA April 2002

B.Fubini, I.Fenoglio

“QUESTIONI APERTE SULLA CANCEROGENESI DA
QUARZO DOPO IL GIUDIZIO DELLA IARC : RUOLO
DELLA CHIMICA DI SUPERFICIE NELLA VARIABILITA’
DEL RISCHIO DA SILICE CRISTALLINA”

Atti Seminario di Studio “PATOLOGIE DA SILICE: SILICOSI, CANCRO ED
ALTRE MALATTIE” Trento , 8 maggio 2001 , INAIL Direzione Regionale per il
Trentino

LE PATOLOGIE CORRELATE ALLA ESPOSIZIONE A SILICE

SILICOSI

Insorge di solito come una **diffusa fibrosi nodulare** del polmone, indotta da inalazione e deposizione di SiO_2 cristallina formata da particelle di diam. inferiore a i $10\ \mu\text{m}$.

Probabilmente il fattore piu' importante nello sviluppo della Silicosi e' la dose di polvere respirabile contenente SiO_2 che l'individuo ha respirato.

Altri elementi importanti : -la dimensione delle particelle; -la natura cristallina o non cristallina della silice;- la durata dell'esposizione a polvere , - il tempo intercorso tra la prima esposizione e la diagnosi.

Sempre maggiore importanza viene data alle caratteristiche (citotossiche) della superficie delle particelle di silice.

Si possono sviluppare tre tipi di silicosi ($\geq 1/1$ categoria ILO) in relazione alla concentrazione di SiO₂ cristallina nell'aria respirata .

1 - Silicosi cronica che interviene dopo c.a. 10 anni o piu' di esposizione a concentrazioni relativamente basse di SiO₂;

2 - Silicosi accelerata che si sviluppa dopo 5 –10 anni di esposizione;

3 - Silicosi acuta . dopo esposizione ad alte concentrazioni di SiO₂ crist. respirabile (sabbiatura, perforazione di rocce e macinazione di silice) ; determina sintomi in un periodo compreso da poche settimane a 5 anni dall'iniziale esposizione. Progressione clinica e radiologica molto piu' rapida. La fibrosi puo' non presentarsi o essere piu' irregolare e diffusa. Caratteristiche analoghe a quelle della proteinosi alveolare (detta anche silicoproteinosi)

TUBERCOLOSI

La riduzione delle difese cellulari del polmone del lavoratore silicotico o da anni esposto a SiO_2 favorisce lo sviluppo di Micobatteri della TBC e di altre malattie micotiche (da Nocardia, Cryptococco,..) .

L'ATS consiglia il test alla tubercolina sia ai silicotici che a persone con piu' di 25 anni di esposizione a SiO_2 .

Stretta associazione tra Silicosi e TBC nei lavoratori appartenenti a classi sociali, etniche o economiche piu' sfavorite (ridotta qualita' della vita e / o piu' spesso impiegate in mansioni comportanti una piu' elevata esposizione al rischio.

Anche per la TBC , l'insorgenza della malattia puo' verificarsi a distanza di anni dalla fine dell'esposizione.

CANCRO DEL POLMONE

Primi studi su SiO_2 e Cancro negli anni '80 con gli studi di Goldsmith et Al., Westerholm, e Finkelstein e altri.

Nel '96 la IARC conferma (a maggioranza) la affidabilità degli studi che depongono per una attività cancerogena della silice cristallina respirabile in particolari comparti produttivi

Viene osservato un potenziamento dell'effetto del fumo , in quanto l'evidenza epidemiologica è maggiore tra i silicotici fumatori .

Anche l'American Thorax Society , nel '97, descrive, tra gli effetti avversi della SiO_2 , il tumore polmonare dicendo:

- che i dati attuali giustificano la conclusione che la silicosi e' responsabile dell'incremento del rischio cancerogeno e in particolare del carcinoma bronchiale;
- che comunque poche informazioni sono disponibili sul rischio di tumore polmonare tra i silicotici che non hanno mai fumato
- che non e' ancora chiarito se esista una associazione tra esposizione a silice e tumore in assenza di silicosi.

Anche il NIOSH americano concorda con le conclusioni della IARC.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva

La “malattia ostruttiva cronica polmonare” (COPD negli USA) comprende quattro processi patologici tra loro collegati:

1. Bronchite cronica,
2. Enfisema,
3. Asma
4. Malattia delle vie aeree periferiche

Il fumo di sigaretta e' la causa principale della COPD ma l'associazione con l'esposizione a polvere, a SiO_2 in particolare, contribuisce significativamente alla sua insorgenza.

PATOLOGIE A CARATTERE AUTOIMMUNE

In tutto il 20[^] secolo sono stati descritti casi di varie malattie autoimmuni insorte in lavoratori o pazienti che erano stati esposti a silice cristallina

Le malattie di questo genere piu' frequenti sono state

SCLERODERMIA,

LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMICO

ARTRITE REUMATORIDE (S.me di CAPLAN)

ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE,

DERMATOMIOSITE .

Altre forme patologiche connesse ad alterazioni immunologiche di pazienti ESPOSTI A SILICE sono state:

- INSUFFICIENZA RENALE CRONICA ,
- NEUROPATIA SENSORIALE ATASSICA,
- TIROIDITE CRONICA,
- IPERTIROIDISMO (M. DI GRAVES)
- GAMMOPATIA MONOCLONALE,
- POLIARTERITE NODOSA.

MECCANISMI D'AZIONE ALLA BASE DELLA TOSSICITA' DELLA SILICE (Fubini e coll. 2001)

Nelle peculiarità della silice sono individuabili le cause della complessità del meccanismo della sua tossicità.
in particolare :

- 1) la covalenza del legame Si-O comporta che
 - la SiO_2 si presenti in una grande varietà di forme (stati metastabili),
 - l'origine della polvere condizioni lo stato della superficie delle particelle di polvere,
 - sia un solido scarsamente solubile in acqua
- b) l'agente tossico agisce sotto forma di particolato: quindi è la superficie delle particelle ad essere in contatto con le cellule e i tessuti, non una singola e unica molecola.

LE CARATTERISTICHE CHIMICO FISICHE DELLA SILICE CHE NE DETERMINANO LA TOSSICITA' (1)

1. diversa cristallinità
2. diversa origine della polvere (stessa forma cristallina ma differente origine)
3. diversa idrofilia (stesso campione ma variamente riscaldato)
4. superfici fresche confrontate con polveri invecchiate
5. superfici fresche ma con diversi livelli di contaminanti.

LE CARATTERISTICHE CHIMICO FISICHE DELLA SILICE CHE NE DETERMINANO LA TOSSICITA' (2)

LA STRUTTURA CRISTALLINA

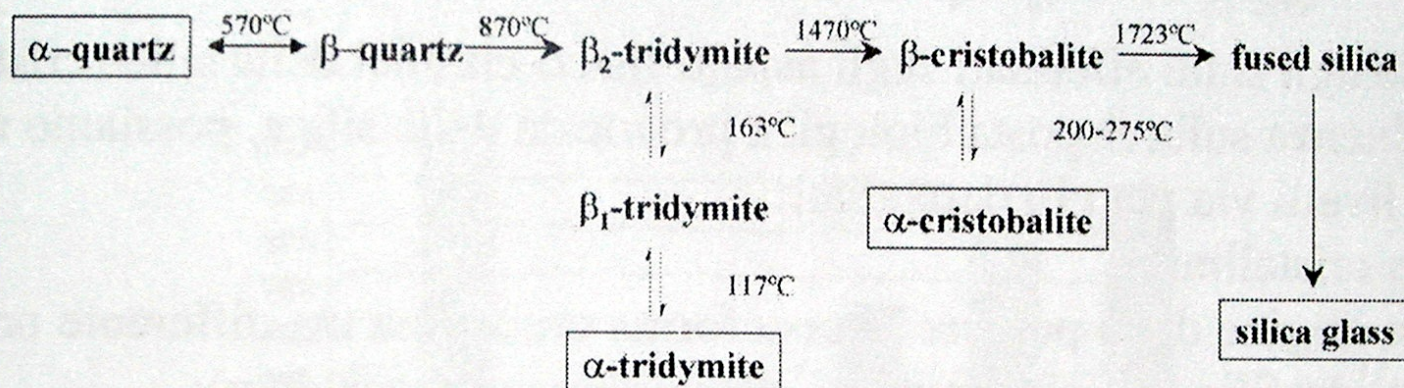
Silice naturale			Silice artificiale	
Cristallina		Amorfa	Cristallina	amorfa
Quarzo	a	Origine biologica (terra di diatomee) origine vulcanica (silice vetrosa)	porosils	silice preparata chimicamente vetro di terre silicee
Tridimite	a			
Cristobalite	a			
Coesite	d			
Stishovite	i			
				d

**** tossicità:** **a** accertata, **d** dibattuta, **i** considerata inerte.

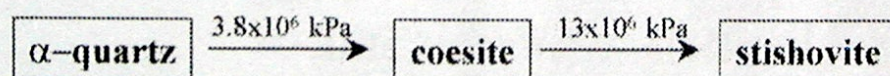
La diversa reattività dei cinque polimorfi cristallini della silice si osserva anche in esperimenti di citotossicità su cellule macrofagiche.

silicas in nature: the mineralogical world

effect of temperature



effect of pressure



particulate sources $\Rightarrow$

Ground minerals
Volcanic ashes

ORIGINE DELLA POLVERE (STESSA CRISTALLINITÀ MA DIFFERENTE ORIGINE)

polveri dello stesso polimorfo silice cristallina, ma originatesi in modo diverso hanno notevoli differenze nell'attività biologica

Ad Es.:

le polveri di cristobalite formatesi per riscaldamento di polveri di quarzo non determinano trasformazioni cellulari, mentre quelle ottenute per macinazione di cristobalite e per trasformazione di terra di diatomee (calcinazione) determinano invece notevoli trasformazioni in cellule di coltura.

EFFETTO DEI TRATTAMENTI TERMICI SULL'IDROFILIA / IDROFOBICITÀ DELLA SUPERFICIE

La diversa affinità con l'acqua (idrofilia - idrofobia) della silice condiziona un diverso comportamento nell'attività biologica

E' stato riscontrato un aumento di caratteristiche idrofobe della silice ottenute con il riscaldamento; ciò determina minore reattività, cioè minore produzione di radicali liberi.

E' stato verificato sperimentalmente che la stessa silice scaldata a 500 °C risulta citotossica, mentre non lo è più se scaldata a 800-1300 °C .

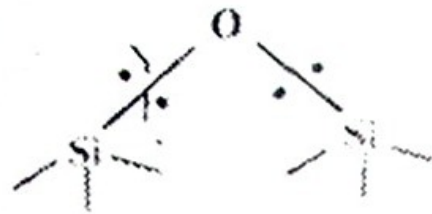
SUPERFICI FRESCHE CONFRONTATE CON POLVERI VECCHIE

Nelle fasi di frantumazione della silice cristallina si possono generare radicali per rottura dei legami covalenti Si-O generando radicali di superficie.

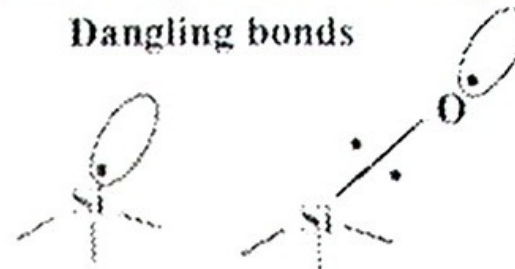
Gli studi finora eseguiti hanno evidenziato che le superfici fresche, o superfici di rottura recenti, sono molto più patogene in quanto più attive per quanto riguarda questo aspetto, cioè la formazione di radicali liberi.

fractured surfaces, grinding and milling

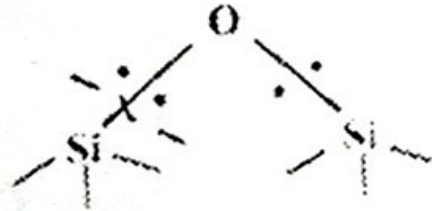
Homolytic cleavage



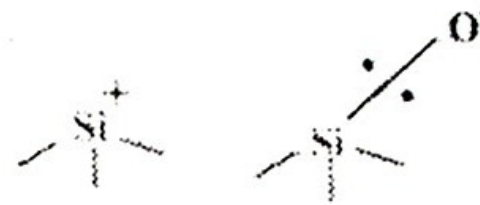
Dangling bonds



Heterolytic cleavage



Surface charges



Homolytic cleavage:

sfaldatura del cristallo che determina una rottura simmetrica del legame covalente

Heterolytic cleavage :

sfaldatura del cristallo che determina una rottura asimmetrica del legame covalente

SUPERFICI FRESCHE MA CON DIFFERENTI LIVELLI DI CONTAMINANTI.

L'attività dannosa o patogena è legata alla formazione dei **radicali liberi (ROS: Reactive Oxydative Species)**. Se non eliminati i ROS si accumulano producendo un ambiente potenzialmente nocivo ("oxidative stress").

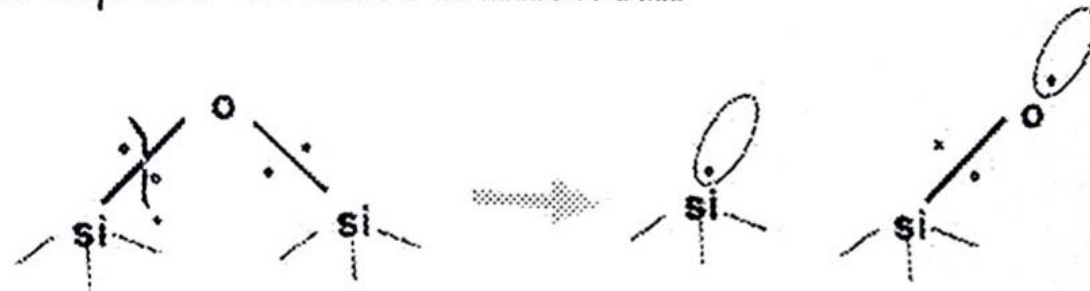
La superficie della silice può catalizzare la formazione con

- radicali di superficie che si possono generare durante le operazioni di frantumazione e macinazione
- ioni di transizione, quali il ferro, con un alto grado di insaturazione .

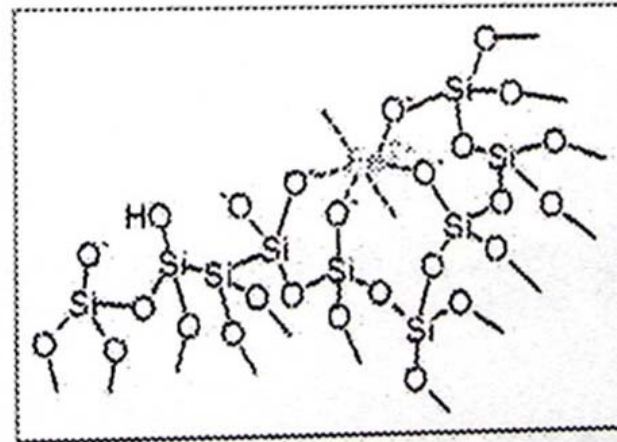
Entrambi questi siti superficiali (radicali di superficie e ioni metallici) possono costituire centri capaci di generare radicali liberi in un mezzo acquoso.

how crystalline silica may generate free radicals

homolytic rupture of silica framework



iron ions trapped at surface defects



La generazione di radicali liberi varia in funzione delle caratteristiche specifiche dei metalli presenti in tracce come contaminanti nella polvere di quarzo (max per carburo di Tungsteno e Ferro).

La contaminazione può essere dovuta alla natura stessa del minerale o può avvenire nelle fasi successive della sua lavorazione, in particolare durante la macinazione.

Il quarzo, essendo un materiale molto duro, provoca infatti un' erosione del materiale metallico con cui viene lavorato.

I metalli rilasciati possono reagire con i centri radicalici e le cariche che si formano durante la macinazione, diventando reattivi.

PATOGENESI DEL PARTICOLATO INALATO

Alcune cellule distinguono tra le diverse facce cristallografiche di un certo materiale particolato con cui vengono in contatto.

Su alcune di queste le cellule proliferano (reazione da corpo estraneo) su altre avviene l'apoptosi (Kam *et al.* 1994)

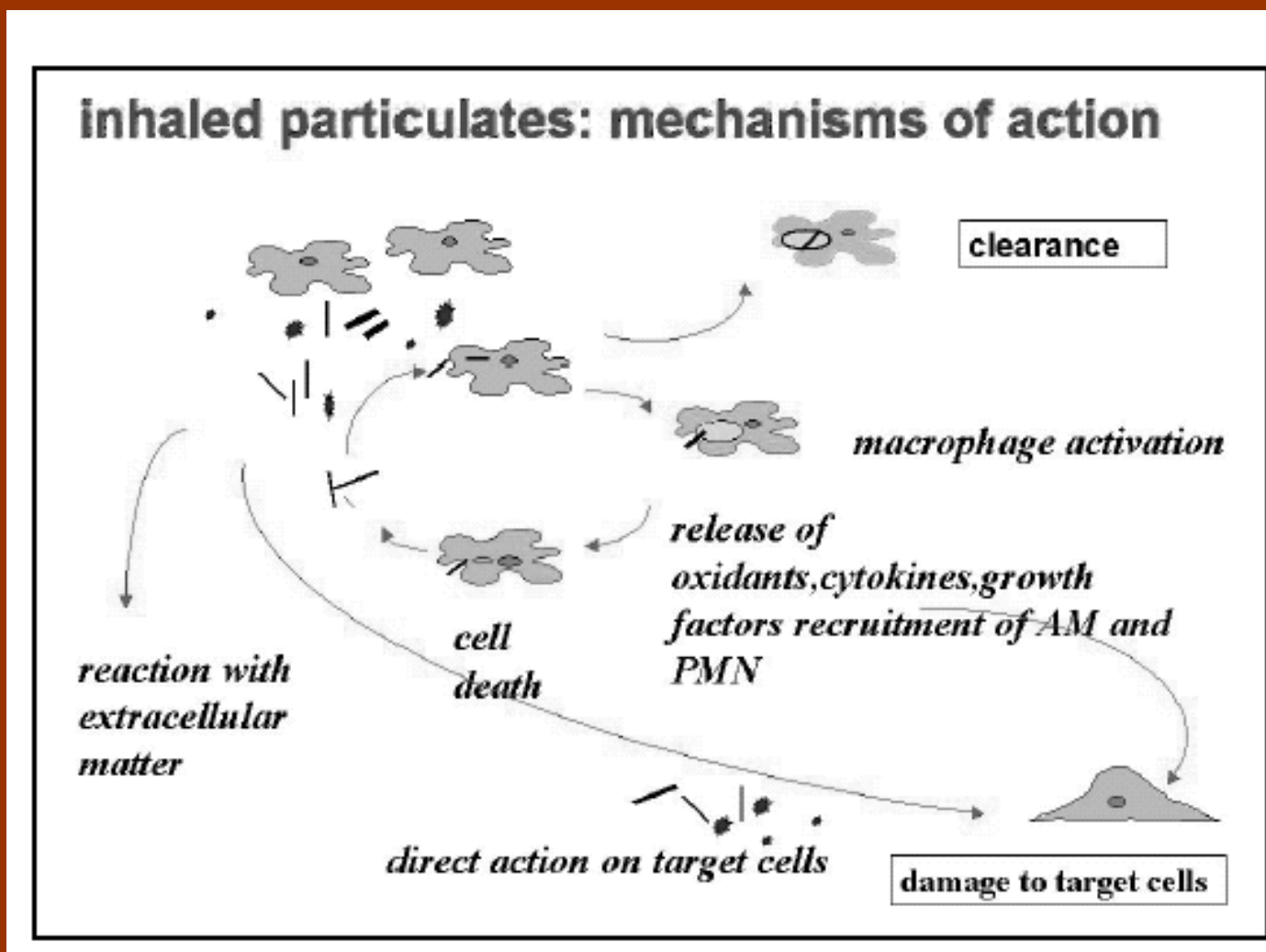
La cellula apoptotica perde rapidamente volume condensandosi, si stacca dalle cellule vicine perdendo altresì le specializzazioni di membrana ed esponendo componenti, normalmente nascosti o poco espressi, della membrana plasmatica. Questi vengono riconosciuti dalle cellule vicine, che operano la fagocitosi della cellula morente.

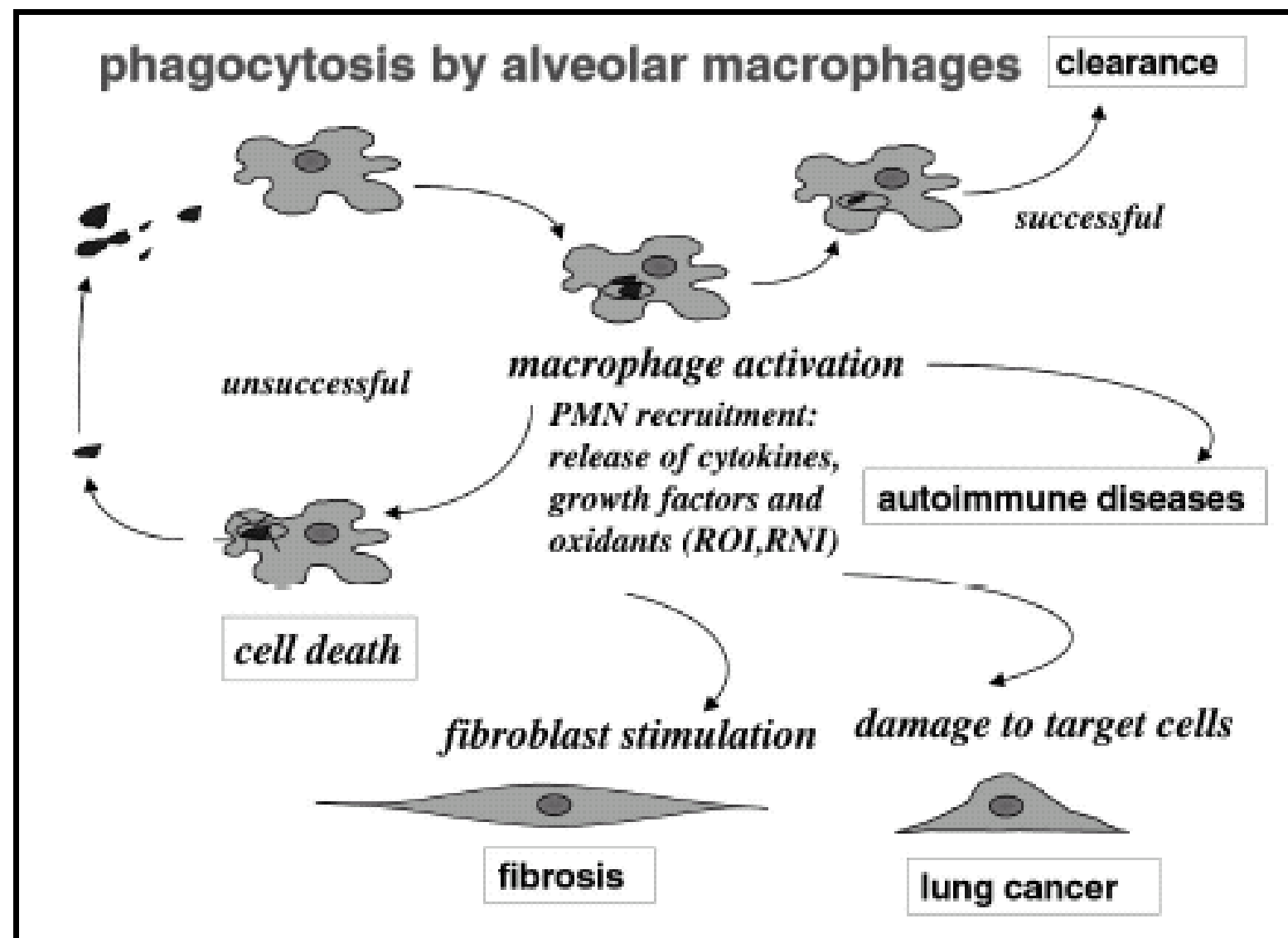
Per l'attivazione del macrofago bastano piccole quantità di silice ed un insuccesso nel meccanismo di clearance può portare a varie patologie:

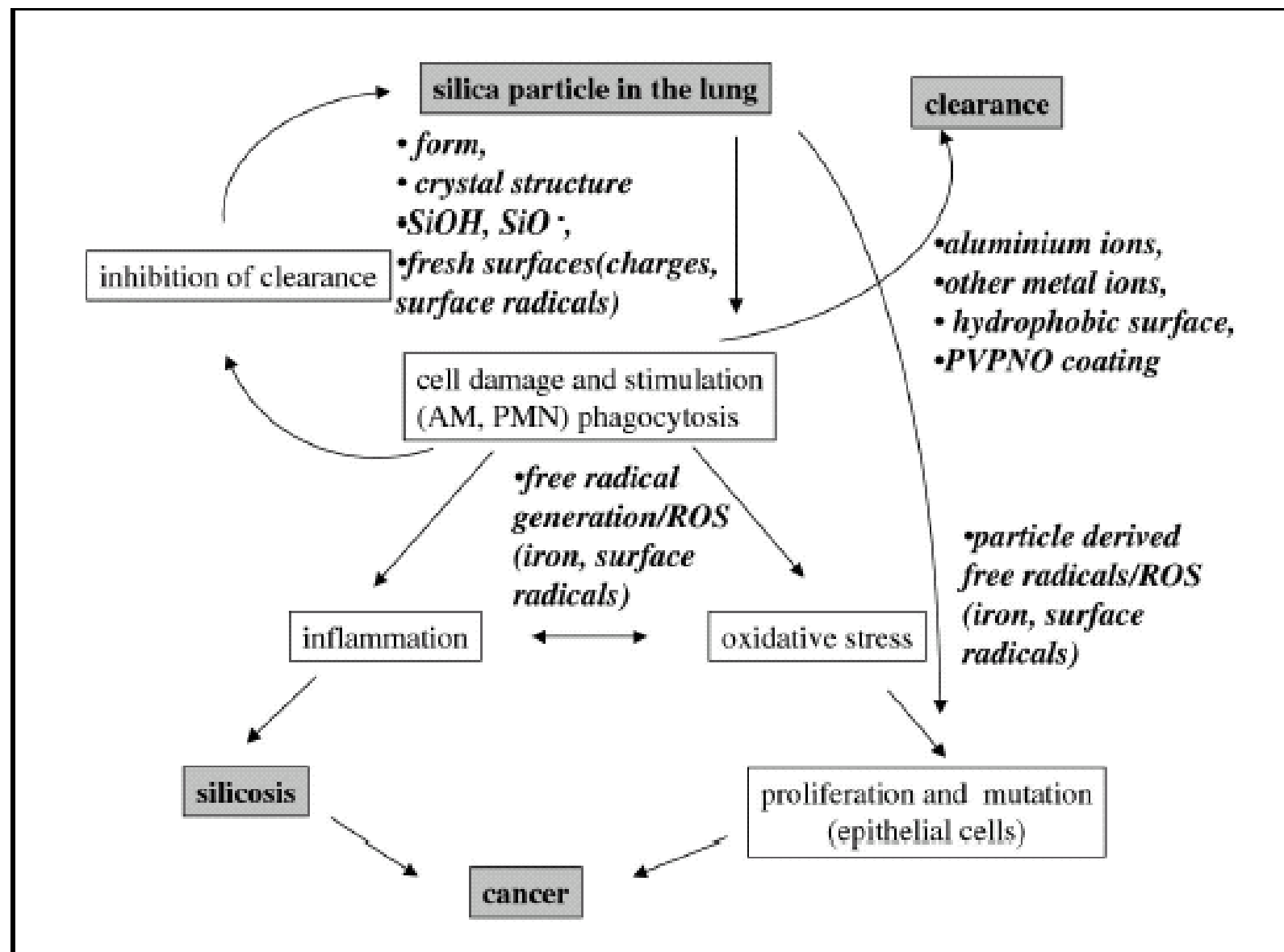
malattie autoimmuni, fibrosi e cancro al polmone.

Dato che le malattie autoimmuni si hanno per la sola attivazione del macrofago, i TLV per tali patologie sono bassi.

Schema del meccanismo di azione del particolato inalato nelle sue possibili interazioni con le cellule viventi :







PVPNO = Polyvinilpyridina N ossido ROS= Reactive Oxygen Species AM = Macrofagi Alveolari PMN: Cellule PolimorfoNnucleate

La sorveglianza sanitaria negli esposti a SiO_2

Si e' basata fino ad alcuni anni fa su quanto stabilito dal DPR 1124/'65 "Testo Unico per l'assicurazione obbligatoria contro gli inf.ni e mal. prof.li " artt. 157 e segg.

- visita medica preventiva

- Visite periodiche a periodicit  non superiore all'anno

La visita medica comprendeva l'esame clinico e una radiografia o una schermografia .

Previsti appositi registri su cui riportare gli estremi dei lavoratori e degli esami radiografici eseguiti tramite specifiche schede. Previste altre schede da compilare in caso di riscontrata silicosi.

OGGI c'e' una normativa nuova (il D.L.vo 626/'94) e il D.L.vo 187/2000 che, pur non abrogando il DPR 1124/'65, impone un approccio piu' responsabile e meno legato a scadenze e procedure obbligate.

La V.M. valuta le condizioni generali del paziente (anche segni di malattie autoimmuni). L'evoluzione delle condizioni respiratorie del soggetto va valutata attraverso un corretto esame funzionale respiratorio.

Rimane "l'obbligo" di eseguire i controlli radiologici per i lavoratori prima di adibirli alle lavorazioni che possono esporli a polveri contenenti Silice e , solo se giustificati da un reale vantaggio per la loro salute, dopo vario tempo dall'inizio dell'esposizione. I controlli RX vanno eseguiti secondo procedure di buona tecnica radiologica (ILO/BIT) per consentire l'eventuale classificazione delle opacita' polmonari rilevate.

Radiografie con Raggi Duri e schermi ad alta definizione

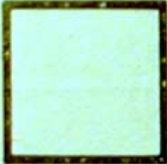
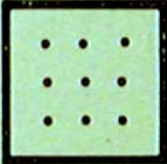
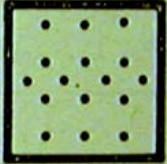
Classificazione ILO BIT 1971 dei referti radiologici inerenti le pneumoconiosi (Silicosi in particolare)

Doppia distinzione delle opacita': una qualitativa (op. rotonde / irregolari) e una quantitativa (opacita' Piccole e Grandi)

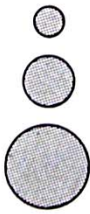
Le piccole opacita' (sia rotonde che irregolari) sono catalogate a seconda della

- PROFUSIONE (4 categorie, ognuna 3 sottocategorie)
- TIPO,
- ESTENSIONE

Le grandi opacita' : si descrivono diffusione e dimensioni

PICCOLE OPACITA' profusione (numero per cm ²)											
C A T E G O R I A											
0 			1 			2 			3 		
assenti			rare			numerose			fitte		
0/-	0/0	0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/2	3/3	3/4
S O T T O C A T E G O R I E											

PICCOLE OPACITA': PROFUSIONE

P I C C O L E O P A C I T A'					
T I P O					
r o t o n d e			i r r e g o l a r i		
p  f i n o a 1.5	q  d a 1.5 a 3	r  d a 3 a 10	s 	t 	u 
d i a m e t r o m m			f i n i	m e d i e	g r o s s e

PICCOLE OPACITA' : TIPO E DIMENSIONI

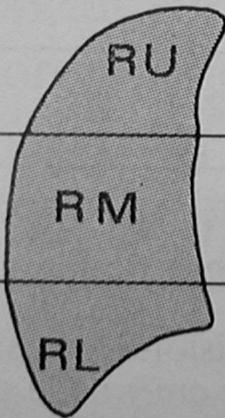
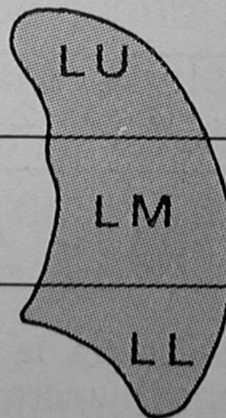
P I C C O L E O P A C I T A'			
E S T E N S I O N E			
c a m p o		simboli	c a m p o
superiore	D		superiore S
medio	D		medio S
inferiore	D		inferiore S

fig. 4-15. — Figura schematica per illustrare la estensione delle piccole opacità.

PICCOLE OPACITA': ESTENSIONE

Categoria	GRANDI OPACITA'	Dimensioni
A	UNA OPACITA'	DIAMETRO MASSIMO 1-5cm
	PIU' OPACITA'	SOMMA DIAMETRI OPACITA' ≤ 5 cm
B	PIU' OPACITA', PIU' GRANDI E NUMEROSE DI A	SUPERFICIE COMPLESSIVA
		MINORE
C	NUMEROSE OPACITA'	MAGGIORE
		CAMPO SUP. DX

4-16. — Caratteri descrittivi e relativi simboli delle categorie delle grandi opacità.

GRANDI OPACITA': PROFUSIONE E DIMENSIONI

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ESPOSTI A FIBRE CERAMICHE REFRATTARIE (FCR)

Il medico competente deve:

- **considerare come esposti a sostanze cancerogene tutti i lavoratori a contatto con FCR**, redigendo l'apposito registro degli esposti,
- **eseguire una visita preventiva, integrata da un esame radiologico del torace** eseguito in modo idoneo a mettere in evidenza eventuali condizioni di fibrosi polmonari e di preesistenti placche pleuriche e **da prove di funzionalità respiratoria** complete di Esame del Volume Residuo e di Test di Diffusione del CO.

- **Periodicamente, condurra' una visita di controllo all'anno**, salvo disturbi che richiedano una visita immediata; in tale occasione l'esame radiologico viene sostituito da test funzionali respiratori e da un accurato E.O. alla ricerca dei seguenti indicatori:
- insufficienza ventilatoria restrittiva,
- compromissione della diffusione alveolo-capillare dei gas,
- rantolini crepitanti basilari, molto fini e persistenti nel tempo (alcuni autori li ritengono presenti solo al risveglio) .

Un **esame radiologico**, in accordo con quanto previsto dal D.L.vo n°187 / 2000, andra' previsto **solo** se ritenuto effettivamente utile a definire lo stato di salute del lavoratore, tenuto conto degli esiti degli altri e precedenti accertamenti (v. Linee guida Network Italiano Silice)

Nel corso della visita medica vanno periodicamente registrati:

- ultimi livelli di esposizione conosciuti,
- disturbi collegati agli effetti irritativi delle FCR (cute, rinofaringe, apparato respiratorio, congiuntive, ...),
- alterazioni della funzionalità respiratoria (volumi, volume residuo, curva flusso / volume, indici di diffusione alveolare)