



La contaminazione da organoclorurati. I risultati delle indagini più recenti sulla valutazione dell'esposizione e sugli effetti sulla salute

FRANCESCO DONATO e CLAUDIA ZANI

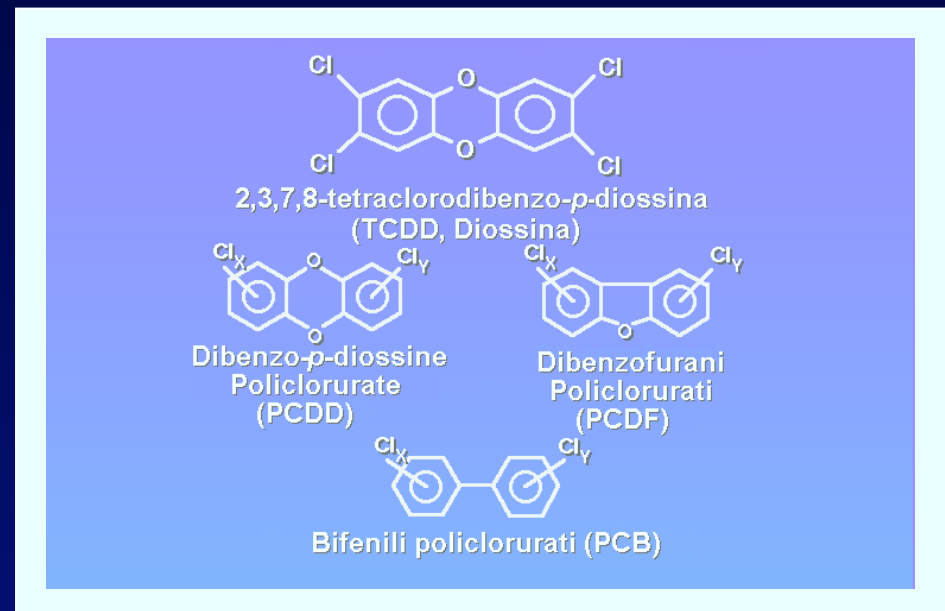
*Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica; Dipartimento di
Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi di Brescia*

Gli organoclorurati più diffusi sono:

-insetticidi (aldrin, clordani, DDT, dieldrin, endrin, eptaclor, esaclorobenzene, taxafene, ecc.)

- policlorobifenili (PCB), utilizzati in svariate applicazioni industriali (conduttori dielettrici, plastiche, prodotti della gomma, ecc.)

-diossine (PCDD) e furani (PCDF) da processi di combustione e smaltimento rifiuti



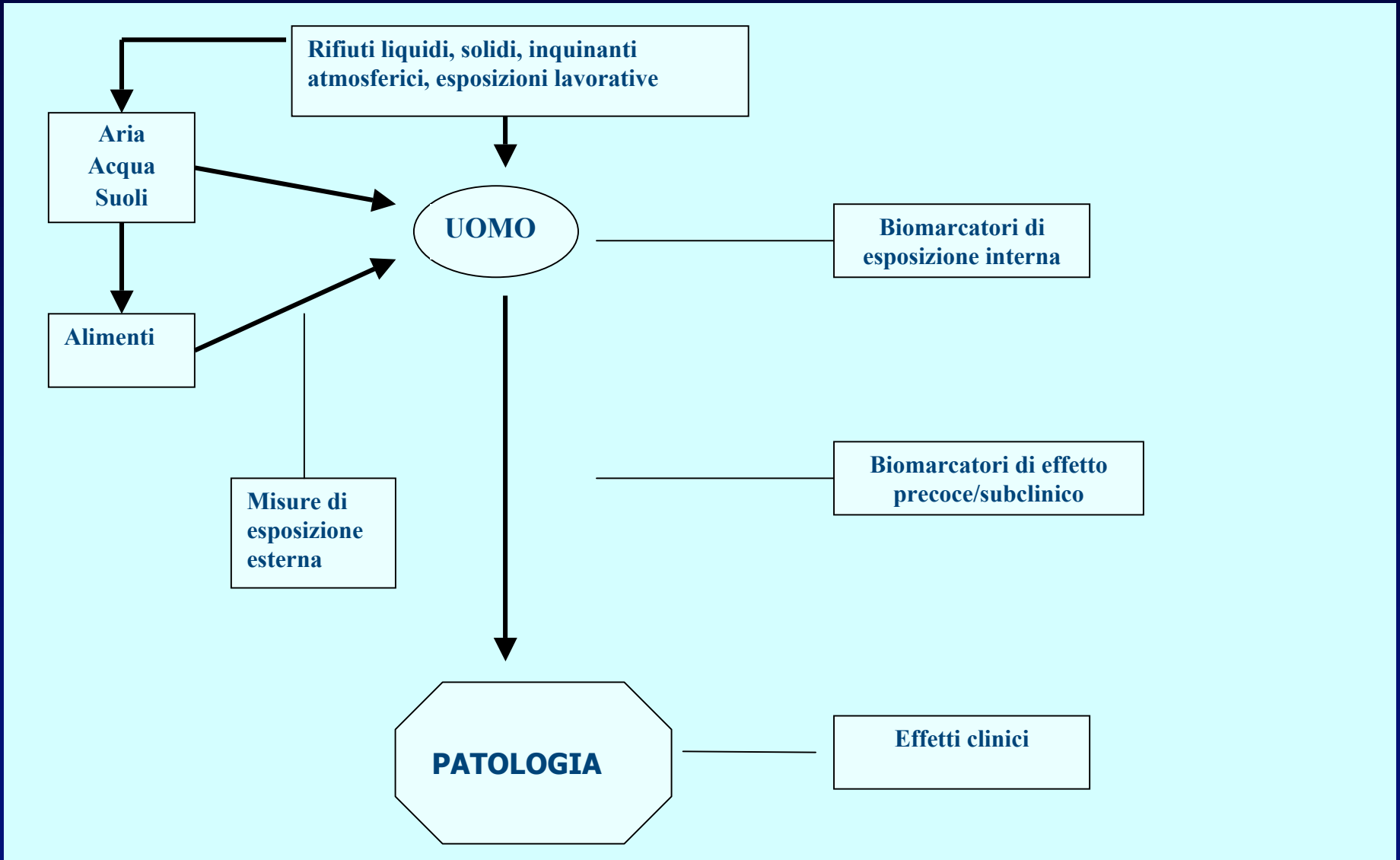
POPs (persistent organic pollutants)

- si accumulano lungo la catena alimentare soprattutto nell'ambiente acquatico
- sono diffusi in tutto il mondo, in relazione all'uso industriale
- tra gli esseri umani, i valori più elevati si riscontrano in :
 1. lavoratori di industrie con presenza di organoclorurati nel ciclo di produzione
 2. forti consumatori di pesce di acque ad elevato livello di inquinamento (pescatori svedesi e norvegesi, Inuit)
 3. abitanti di aree contaminate

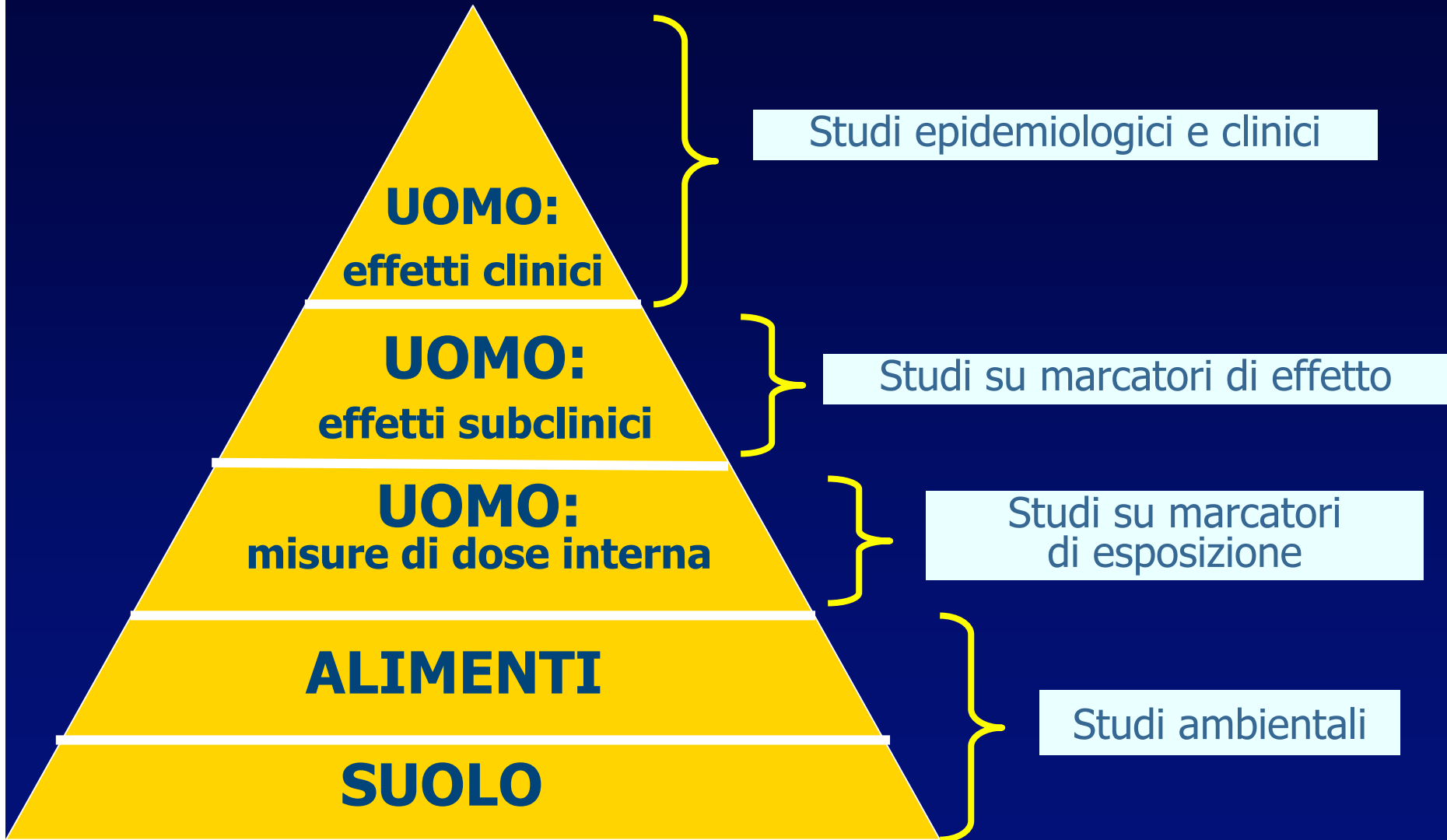
POP

- **Assorbimento:** per via respiratoria, cutanea e digestiva
- **Penetrazione:** diffondono in tutto l'organismo accumulandosi nei tessuti ricchi di lipidi
- **Distribuzione:** penetrano attraverso le membrane cellulari ed endocellulari, attraversano la placenta e giungono nel latte materno
- **Biotrasformazione:** sono forti induttori degli enzimi microsomiali (citocromo P450)
- **Escrezione:** avviene principalmente tramite le feci e in parte le urine

Modalità di esposizione a POP e misure di esposizione e di effetto a livello individuale



Piramide degli studi





Obiettivi del lavoro

Revisione dei risultati delle indagini sugli effetti sulla salute da esposizione a composti organici persistenti, soprattutto diossine, furani e PCB, nell'individuo adulto

Metodi:

criteri di selezione degli studi della presente revisione

1. misure di esposizione individuale
2. soggetti adulti
3. patologie: tumori (linfomi non Hodgkin), malattie della tiroide e diabete.



Gli incidenti di Yusho (Giappone) e Yucheng (Taiwan)

- Nel 1968 (Yusho) e nel 1979 (Yucheng) alcune migliaia di persone hanno consumato olio di riso contaminato da una miscela di PCB e PCDF
- Molti soggetti presentarono segni di intossicazione acuta (cloracne, edema palpebrale, cianosi labiale e ungueale, nausea e vomito)
- Negli anni successivi all'incidente di Yusho ci furono 149 morti per cirrosi, HCC e patologie respiratorie
- I figli di madri intossicate presentano un basso peso alla nascita e ritardi nello sviluppo fisico e psichico (Yucheng)
- A distanza di anni si sono riscontrati disturbi neurologici, respiratori (quadro ostruttivo) e alterazioni epatiche (Yucheng)

Dopo 40 anni dall'incidente di **Yusho** si è osservato un aumento significativo di morti nei maschi per tumore al fegato (SMR=1.8) e al polmone (SMR=1.7)

Dopo 24 anni dall'incidente di **Yucheng** non si è osservato nessun aumento di morti per tumore, ma un eccesso di morti per cirrosi (SMR=1.7)

L'incidente di Seveso

- Nel 1976 il guasto a una valvola dell'impianto di raffreddamento della fabbrica chimica ICMESA ha causato la fuoriuscita di una nube tossica, contenente 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD)
- Molti soggetti presentarono i segni dell'intossicazione acuta: cloracne, edema palpebrale, cianosi labiale e ungueale, nausea e vomito e alterazioni dei valori epatici
- Vennero definite 3 aree a diversa esposizione sulla base dei livelli di diossina nel suolo: zona A (elevata contaminazione) zona B (media contaminazione) zona R (bassa contaminazione)
- Lo studio di coorte principale (tutti gli esposti) ha utilizzato il domicilio al momento dell'incidente come variabile di esposizione



L'incidente di Seveso: risultati

- Dopo 20 anni dall'incidente, non si è osservato un aumento di mortalità per tutti i tumori, ma un eccesso di morti per tumore al retto (SMR=1.8) e tumori all'apparato linfatico ed emopoietico (SMR=1.7) nei residenti nella zona contaminata
- Dopo 25 anni dall'incidente, non si è osservato un aumento di mortalità per tutti i tumori, ma un eccesso di morti per linfoma non Hodgkin (SMR=3.3) e mieloma (SMR=4.3) nei residenti nella zona contaminata

In un piccolo gruppo di donne con misure di esposizione individuali si è riscontrato un rischio relativo di 2.2 (IC 95% 1.0-4.6) di sviluppare tumore alla mammella per un incremento di 10 volte della concentrazione di TCDD nel siero

Gli studi di tossicologia hanno evidenziato un rapporto M/F alla nascita invertito



Coorti occupazionali

- 16 studi condotti su lavoratori di fabbriche elettriche, di produzione di condensatori o di erbicidi: molti di piccole dimensioni, senza misure precise dell'esposizione
- composti esaminati: TCDD; PCB; PCDD e PCDF
- occupazione come unica misura di esposizione
- mortalità come misura di effetto

Coorti occupazionali: risultati

Nella maggior parte degli studi **non si osserva un aumento** della frequenza dei tumori maligni nel loro insieme

Si osservano eccessi di tumori in sedi diverse o di diverso tipo, senza relazione con la durata (dose dell'esposizione) e la latenza (anni all'inizio dell'esposizione)

Lo studio di maggiori dimensioni (ma con bassi livelli medi di esposizione) condotto su circa 140000 lavoratori delle centrali elettriche nord-americane mostra un modesto aumento, dose-correlato, della mortalità per **melanoma** maligno (SMR=4.2) per esposizioni >20 anni, ma non per tutti i tumori.

Uno studio multinazionale su circa 22000 lavoratori di fabbriche produttrici di erbicidi mostra un aumento della mortalità per tumore ai **reni** (SMR=1.6) e **organi respiratori** (escluso polmone) (SMR=3.2)



Tumori

- Per la loro proprietà di interferenti endocrini i composti organoclorurati sono stati associati a diversi tumori, specialmente in quelle sedi/tessuti che sono sotto l'influenza ormonale, come il tumore alla mammella, all'endometrio, all'ovaio, ai testicoli, alla prostata.
- Sono stati effettuati diversi studi analitici (coorte e caso-controllo) con misure di esposizione individuale



Tumori: risultati

Il tumore alla mammella, è il più studiato ma le indagini presentano risultati contraddittori

In donne professionalmente esposte ad elevate concentrazioni non si è osservato alcun aumento di incidenza di tumore mammario (OR=0.97)

La relazione tra POP e sarcoma dei tessuti molli è stata evidenziata in coorti occupazionali e in alcuni studi caso controllo su popolazioni esposte, ma i risultati non sono ritenuti conclusivi.

Gli studi occupazionali evidenziano un aumento di mortalità per tumore in sedi diverse, ma non per tutti i tumori

Linfomi non-Hodgkin



- 16 studi di coorte sui lavoratori
- Studio di coorte dei veterani americani del Vietnam esposti all'agente Orange (TCDD)
- Coorte di Seveso
- 11 studi caso-controllo e coorte di popolazione generale

Linfomi non-Hodgkin (LNH): risultati



- Gli studi di coorte occupazionali e quello sui veterani americani esposti all'agente Orange hanno mostrato **solo deboli e inconsistenti evidenze di associazione**
- nella coorte di Seveso è stato evidenziato un aumento della mortalità per LNH a distanza di 20 anni, non significativo (RR= 1.5; 0.7-3.2), che è diventato più forte, statisticamente significativo, a distanza di 25 anni (RR= 3.3; 1.0-10.4)
- gli studi caso controllo e coorte sulla popolazione generale hanno mostrato nel complesso **un'associazione positiva con i PCB con una relazione dose-risposta** anche se vi sono studi negativi
- per altri organoclorurati i risultati **non sono concordanti** nell'evidenziare un'associazione tra i diversi inquinanti studiati e l'insorgenza di LNH

Tiroide: meccanismi d'azione



Molti composti organoclorurati sono inclusi tra i cosiddetti "interferenti endocrini"

Gli organoclorurati hanno effetti immunotossici, per cui sono possibili cause di sviluppo di patologie tiroidee (iper/ipotiroidismo, tiroiditi) con meccanismo autoimmune.

I PCB possono intervenire nella sintesi degli ormoni tiroidei a diversi livelli, con effetti sinergici o antagonisti, attraverso il legame del TSH al suo recettore o con il trasporto di proteine.

Alcuni congeneri di PCB hanno una struttura simile a quella del T3 e del T4

Malattie della tiroide: risultati



Nello studio di popolazione di Brescia, zona industriale ad elevata contaminazione da PCB, nessuna associazione tra ormoni tiroidei e concentrazioni ematiche di PCB, a parte una relazione diretta con il T3 libero

Studi condotti a Michalovce (Est Slovacchia), area fortemente contaminata in vicinanza di una azienda produttrice di PCB:

- lavoratori dell'azienda: aumento del volume della tiroide, ma nessuna malattia tiroidea;
- popolazione generale: aumento di volume della tiroide nei soggetti con le maggiori concentrazioni ematiche di PCB e nessuna variazione del TSH

Sette studi su soggetti esposti per via alimentare per il consumo di pesce pescato in acque contaminate (pescatori norvegesi, Inuit e pescatori dei grandi laghi americani) hanno mostrato risultati discordanti

Nell'incidente di Yucheng e Yusho si è evidenziato un rischio più elevato di sviluppare gozzo nei soggetti esposti, pur senza evidenziare aumenti significativi di iper o ipotiroidismo



T3/T4

Su 21 studi analizzati:

- 4 hanno riportato un aumento del T3 o T4, liberi o totali;
- 6 una riduzione del T3 o T4;
- 4 un andamento discordante tra i due ormoni
- 7 nessun effetto

TSH

Dei 16 studi con valutazione del TSH, la maggior parte dei lavori riporta una mancanza di effetto (10), 4 riportano una riduzione del TSH e due un aumento.

Diabete



Il meccanismo d'azione mediante il quale i POP possono contribuire all'insorgenza del diabete non è chiaro, ma sembra che essi possano interferire con la funzionalità dei geni che controllano la sensibilità all'insulina

- studi sulla popolazione generale esposta per via alimentare o per esposizione ambientale
- studi occupazionali
- studio di coorte dei veterani americani del Vietnam esposti all'agente Orange (TCDD)
- Coorte di Seveso
- Incidente di Yucheng

Diabete: risultati degli studi sugli esposti



Lo studio dei veterani del Vietnam che hanno sparso agente Orange, ha evidenziato un rischio più elevato di sviluppare il diabete rispetto a veterani non esposti. Questi risultati non sono però stati confermati da un secondo studio su un numero ristretto di veterani

Uno studio su operai addetti alla produzione di triclorofenolo non ha trovato associazione con il diabete, ma con la **glicemia**, evidenziando valori medi più elevati nei soggetti con concentrazioni più elevate di TCDD.

Nell'incidente di **Yucheng** l'aumento di rischio di diabete rispetto alla popolazione di controllo si è evidenziata solo nelle donne

Nella coorte di **Seveso**, non è stata valutata l'incidenza di diabete, ma solo la mortalità, riportando un ecceso di mortalità per diabete solo nelle donne residenti nell'area contaminata.

Diabete: risultati degli studi di popolazione



- 12 studi hanno trovato una correlazione positiva tra la concentrazione sierica degli organoclorurati e il diabete
- 3 sono risultati negativi
- otto studi su soggetti con consumo elevato di pesce contaminato hanno evidenziato un'associazione tra diabete e organoclorurati, tranne uno, che però ha rilevato una diminuita secrezione di insulina al crescere delle concentrazioni di POP
- dei 7 lavori che hanno valutato la relazione tra glicemia a digiuno e livelli sierici di organoclorurati 4 hanno mostrato un risultato positivo

Diabete: risultati degli studi di popolazione



In uno studio trasversale su popolazione generale si è visto che le persone obese avevano una frequenza più elevata di resistenza all'insulina rispetto alle persone magre, ma che l'associazione tra obesità e resistenza all'insulina era presente solo nelle persone con livelli elevati di POP.

Questi dati indicano la possibilità che i POP immagazzinati nel tessuto adiposo, e non l'obesità in sé stessa, possano essere il fattore determinante per lo sviluppo del diabete.



CONCLUSIONI: TUMORI - 1

Nel 1997 la IARC ha classificato la TDCC nel gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo). Le evidenze di cancerogenicità erano limitate nell'uomo ma sufficienti nell'animale, e la decisione si è basata sul meccanismo d'azione che coinvolge l'Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR), presente sia nell'animale che nell'uomo. La TCDD è stata considerata come un cancerogeno "totipotente", cioè non associato ad una specifica sede o tipo di tumore.

Le altre diossine e i furani non sono stati classificati, in mancanza di evidenze scientifiche.

I PCB sono classificati come probabili cancerogeni (gruppo 2A).



Dioxin and cancer: a critical review

Philip Cole,^a Dimitrios Trichopoulos,^b Harris Pastides,^c
Thomas Starr,^d and Jack S. Mandel^{e,*}

2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxin (TCDD) would not have been designated as a Group 1 carcinogen by IARC had there not been a change in the criteria used for inclusion in this category. Furthermore, there is no precedent for indicating, as did IARC, that a single chemical acts as a pluripotential carcinogen by modestly increasing human risk for all cancer while not increasing the risk for any single cancer at least moderately. IARC moved TCDD to Group 1 based on mechanistic considerations focusing on the *Ah* receptor. However, while occupancy of the *Ah* receptor by TCDD may be necessary for its toxicity, it is not sufficient for toxicity or for potential carcinogenicity. Animal evidence relating TCDD exposure to cancer is much stronger than that for humans. However, the large inter-species variation in the relevant dose–response slopes severely limits generalizations from animals to humans. The epidemiologic studies of occupational exposures, pesticide applicators, and community exposures following industrial accidents, notably Seveso, have generated overall relative risks of all cancer of about 1.0. Only case-control studies of soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma, all by the same investigator, reported elevated risk from TCDD exposure. However, these results have not been replicated. The representation that a chemical compound (TCDD) would be a late-stage carcinogen for all types of cancer has no precedent and lacks biological foundation. Virtually all late-stage or promoting carcinogens (e.g., hepatitis-C virus, asbestos, and estrogens) cause a very limited number of forms of cancer. The exposure–response meta-analysis of TCDD and cancer developed by the United States Environmental Protection Agency (USEPA) is seriously compromised by its failure to adequately fit the data. The studies used by the USEPA also likely underestimate TCDD body burdens and may be confounded by smoking and other occupational exposures. Furthermore, the use of a linear dose–response model by the USEPA is scientifically unjustified since the underlying model of TCDD as a human carcinogen is based primarily on its supposed receptor-mediated, non-genotoxic (or promotional) mode of action. There are few examples of an agent being suspected as a human carcinogen for decades and then eventually moving into the category of “known” human carcinogens. In contrast, there are hundreds of compounds that remain for decades on lists of “suspected” human carcinogens despite the lack of confirming evidence. The long-term accumulation of negative, weak, and inconsistent findings suggests that TCDD eventually will be recognized as not carcinogenic for humans.

Dioxin Revisited: Developments Since the 1997 IARC Classification of Dioxin as a Human Carcinogen

Kyle Steenland,¹ Pier Bertazzi,² Andrea Baccarelli,² and Manolis Kogevinas³

¹Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA; ²Department of Occupational and Environmental Health, EPOCA Research Center for Occupational, Clinical, and Environmental Epidemiology, University of Milan, Milan, Italy; ³Respiratory and Environmental Health Research Unit, Municipal Institute of Medical Research, Barcelona, Spain

In 1997 the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; the most potent dioxin congener) as a group 1 carcinogen based on limited evidence in humans, sufficient evidence in experimental animals, and extensive mechanistic information indicating that TCDD acts through a mechanism involving the aryl hydrocarbon receptor (AhR), which is present in both humans and animals. The judgment of limited evidence in humans was based primarily on an elevation of all cancers combined in four industrial cohorts. The group 1 classification has been somewhat controversial and has been challenged in the literature in recent years. In this article we review the epidemiologic and mechanistic evidence that has emerged since 1997. New epidemiologic evidence consists primarily of positive exposure-response analyses in several of the industrial cohorts, as well as evidence of excesses of several specific cancers in the Seveso accident cohort. There are also new data regarding how the AhR functions in mediating the carcinogenic response to TCDD. The new evidence generally supports the 1997 IARC classification. *Key words:* carcinogen, dioxin, TCDD. *Environ Health Perspect* 112:1265–1268 (2004). doi:10.1289/ehp.7219 available via <http://dx.doi.org/> [Online 10 June

response for all cancers. Confounding by smoking or by other chemicals was judged to be unlikely to explain the observed consistent all-cancer excess.

Evidence Published after 1997

New exposure-response analyses. Since the IARC monograph on dioxins (IARC 1997), there have been several new exposure-response analyses using the industrial cohorts (Table 1). These analyses have used similar techniques to develop estimates of serum TCDD levels for all workers in the cohort.

Using a newly developed job-exposure matrix (JEM) (Piacitelli et al. 2000), Steenland



CONCLUSIONI: TUMORI - 2

1. le coorti occupazionali o ambientali mostrano risultati discordanti, probabilmente a causa della variabilità dell'esposizione dei singoli individui, con conseguente diluizione dell'effetto
2. ad oggi non ci sono evidenze conclusive di una relazione tra POP e una sede tumorale specifica
3. gli studi mostrano risultati contraddittori per il cancro alla mammella, per il sarcoma dei tessuti molli e per altri tumori
4. per i LNH la maggior parte dei lavori mostra un'associazione con PCB

CONCLUSIONI: ALTRE PATOLOGIE DELL'ADULTO

- funzionalità e patologie della tiroide: le ricerche forniscono risultati contraddittori, con una correlazione positiva in alcuni studi, negativa o assente in altri, tra uno o più ormoni tiroidei e/o TSH
- per il diabete si osserva un'associazione con il diabete e/o con la glicemia in quasi tutte le ricerche, per lo più
- altre patologie degenerative a carico del sistema cardiocircolatorio, nervoso e legate a squilibri ormonali e riproduttivi (es. endometriosi): vi sono pochi studi, di piccole dimensioni, con risultati non conclusivi