

W.N. ROM,

L'asbesto è stato adeguatamente rappresentato come "minerale magico" perché la sua refrattarietà termica e la possibilità di essere filato hanno portato ad una miriade di impieghi. Le vergini vestali usavano l'asbesto negli stoppini delle loro lampade; Carlomagno stupiva i suoi commensali buttando nel fuoco il suo moccichino fatto di amianto e riprendendolo intatto e pulito; perfino Marco Polo si imbatté negli usi dell'asbesto nel corso dei suoi viaggi nelle steppe dell'Asia. Esso fu impiegato come un cemento per il vasellame in Finlandia secoli fa. Beniamino Franklin ebbe un portamonete fatto di asbesto proveniente dall'America settentrionale. L'uso commerciale, iniziato a metà del diciottesimo secolo, crebbe rapidamente quando la lavorazione meccanica soppiantò quella manuale.

L'asbesto è recuperato da giacimenti a cielo aperto in queste nazioni: U.R.S.S., Canada, Sudafrica, Rhodesia, Cina popolare, Australia, Cipro, ed U.S.A. Gli Stati Uniti usano ogni anno circa 600.000 tonnellate di asbesto nell'industria, e recuperano circa 100.000 tonnellate – principalmente da miniere in California, Vermont, ed in Arizona. Più di 30 milioni di tonnellate di asbesto sono state impiegate negli Stati Uniti dall'inizio del secolo.

Tabella 1

PROPRIETÀ TIPICHE DELL'ASBESTO
1) isolamento per caldo, freddo e rumore
2) incombustibilità
3) buone proprietà dielettriche
4) grande resistenza alla trazione
5) flessibilità
6) resistenza alla corrosione alcali-acidi
7) l'asbesto crisotilo può essere facilmente filato

L'asbesto è un minerale fibroso di due tipi principali: l'**anfibolo** ed il **serpentino**. Entrambi sono silicati idrati di magnesio con una formula teorica  $MgSi_4O_{10}(OH)_8$ ; essi differiscono nella struttura chimica tanto da condizionare le proprietà fisiche e biologiche. Una fibra è definita quando la formazione è lunga tre volte la larghezza.

Negli Stati Uniti, il 95% dell'impiego commerciale dell'asbesto interessa il crisotilo, un tipo di serpentino; la rimanenza è costituita da diversi tipi di anfibolo: 4% crocidolite, 0,5% amosite, e 0,5% antofillite. Il crisotilo spesso è sotto forma di una spirale tubolare serrata, ma essa può rompersi longitudinalmente in sottili fibrille. E' stato osservato che col tempo il magnesio può diffondersi nei tessuti circostanti (42). La crocidolite è fatta da lunghe fibrille aghiformi, mentre l'amosite e l'antofillite sono rettangolari. Le figure da 14.1 a 14.3 sono immagini di microscopia elettronica a scansione dei tre principali tipi di asbesto (campioni di riferimento della *International Union Against Cancer*).

figura 1

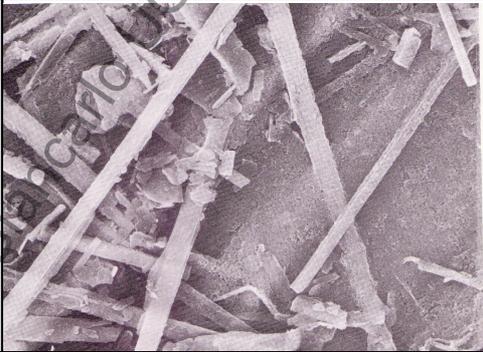
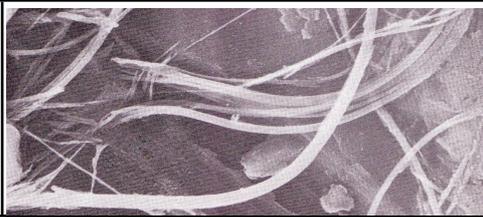
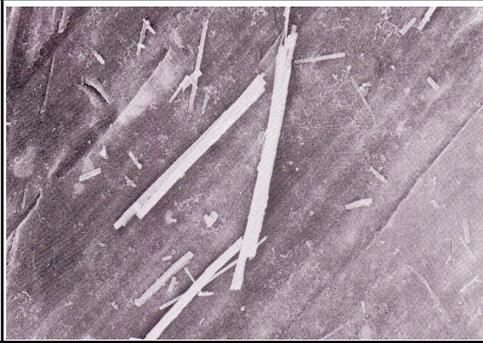
<b>Denominazione</b> <b>Gruppo e tipo cristallografico</b> <b>Formula</b>	<b>[% di impiego]</b>	<b>Aspetto morfologico</b> <b>(Microscopia Elettronica)</b>
ACTINOLITE <i>Anfibolo monocline</i> $\text{Ca}_2(\text{Mg,Fe})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$		
AMOSITE <i>Anfibolo monocline</i> $(\text{Mg,Fe})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	[0,5%]	
ANTOFILLITE <i>Anfibolo ortorombico</i> $(\text{Mg,Fe})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	[ 0,5%]	
CRISOTILO <i>Serpentino</i> $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_2$	[95%]	
CROCIDOLITE - ASBESTO BLU <i>Anfibolo monocline</i> $\text{Na}_2(\text{Mg,Fe})_6\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	[4%]	
TREMOLITE <i>Anfibolo monocline</i> $\text{Ca}_2(\text{Mg,Fe})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$		

Tabella 2

PRINCIPALI IMPIEGHI DELL'ASBESTO			
25%	tubature di cemento-asbesto	21%	pavimentazioni
14%	mezzi per frizione	10%	soffittature
5%	lastre di cemento-asbesto	5%	rivestimenti
5%	componenti vari	5%	cartoni
4%	imballi e contenitori	2,5%	isolanti termici
1%	plastiche	1%	tessuti
0,5%	isolanti elettrici	6%	altri tipi di manufatti

L'edilizia è il maggior consumatore dell'asbesto negli Stati Uniti. Elencate secondo l'impiego, le percentuali di distribuzione sono: 25% per tubature di cemento-asbesto, 21% per pavimentazioni, 14% per mezzi di frizione, 10% per soffittature, 5% ciascuno per lastre di cemento-asbesto, rivestimenti, componenti vari e cartoni, 4% per imballi e contenitori, 2,5% per isolanti termici, 1% ciascuno per plastiche e tessuti, 0,5% per isolanti di elettricità e 6% per altri tipi di materiali. Ci sono forse fino a 3.000 impieghi per l'asbesto. Negli Stati Uniti sono posti in opera più di 200.000 miglia di tubature di cemento-asbesto per il trasporto di acqua da bere ed altri liquidi. Altri impieghi fondamentali (con possibilità di esposizione da tenere in conto quando si compila una storia clinica lavorativa) comprendono: le pastiglie dei freni e gli elementi della frizione, i filtri, le guarnizioni ed i materiali per frizione, i filati, i fili, i feltri, le corde, le stoffe ed altri tessuti, i tubi di sfogo per vapori e per fumi, le pareti, i pavimenti, le piastrelle dei soffitti, e gli isolamenti elettrici, le forme di asbesto applicate a spruzzo per isolamento acustico, i filtri per maschere antigas, le pitture e gli stucchi.

Tabella 3

IMPIEGHI FONDAMENTALI DELL'ASBESTO DI RILEVANZA ANAMNOSTICA
(1) fabbricazione delle pastiglie dei freni e degli elementi della frizione
(2) produzione di filtri, guarnizioni, e materiali per frizione
(3) fabbricazione di filati, fili, feltri, corde, stoffe ed altri tessuti
(4) fabbricazione e posa in opera di tubi di sfogo per vapori e per fumi
(5) fabbricazione e posa di pareti, pavimenti, piastrelle di soffitti, e isolanti elettrici
(6) fabbricazione e posa in opera di mezzi di isolamento acustico
(7) produzione e manutenzione di filtri per maschere antigas
(8) produzione, applicazione e rimozione delle pitture e degli stucchi

I lavoratori dell'asbesto sono stati nominati isolatori, o isolanti, perché essi producono, montano e rifiniscono materiali isolanti che un tempo contenevano dal 10 al 100% di asbesto. Materiali sostitutivi stanno rapidamente rimpiazzando gli asbesti, ma il processo di eliminazione dei vecchi materiali contenenti asbesto può essere rischioso. Il lavoro dei cantieri navali può implicare l'esposizione all'asbesto, poiché molte tubature e condutture richiedono di regola l'isolamento con asbesto, il montaggio di questi materiali in spazi angusti espone non solo gli addetti ma anche molte altre persone non direttamente operanti. La rimozione dell'asbesto nel corso di restauri delle navi senza appropriate precauzioni prolungherà i rischi in futuro. Gli effetti biologici dell'asbesto differiscono non solo a seconda del tipo dell'asbesto ma anche dal tipo di esposizione occupazionale – per esempio, l'attività mineraria e quella di lavorazione del minerale, di produzione dei manufatti, e del lavoro di isolamento.

PERSONE ESPOSTE ALL'ASBESTO NEGLI U.S.A. (1978)	
NUMERO	MANSIONI
> 37.000	fabbricazione di prodotti primari
300.000	fabbricazione di prodotti secondari
parecchi milioni	impieghi terminali del minerale: riparazione freni, cantieri navali

Tabella 4

Più di 37.000 persone sono occupate nella fabbricazione di prodotti primari di asbesto; 300.000 sono impiegate nelle fabbriche di prodotti secondari di asbesto, i quali sono prodotti per la fabbricazione di altri manufatti di asbesto; e parecchi milioni sono esposti all'asbesto nelle industrie che impiegano il minerale, quali le riparazioni dei freni ed i cantieri navali (56).

L'asbesto è un contaminante ubiquitario della nostra società industrializzata. Esso può essere trovato nell'aria urbana, nell'acqua da bere, negli edifici adibiti ad uffici, e dentro lo strato di ghiaccio della Groenlandia. Corpuscoli dell'asbesto sono stati trovati nel 48,3% dei polmoni di 3.000 autopsie consecutive da tre ospedali di New York. Risultati simili sono stati ottenuti in altre città, quali Londra, Montreal, Belfast, Pittsburgh e Città del Capo. Circa il 90% delle fibre di asbesto trovate nei polmoni di abitanti di città senza esposizione occupazionale all'asbesto sono di crisotile corto (< 5 µm di lunghezza), e la quantità è generalmente meno di un milione per grammo di peso umido di polmone. Generalmente, sono trovati meno di 50 corpuscoli dell'asbesto per grammo; questi sono usualmente anfiboli. Queste quantità sono sostanzialmente meno di quelle trovate negli individui esposti in condizioni lavorative e non sono considerate provviste di significato patologico o clinico. I corpuscoli dell'asbesto sono stati trovati ampiamente diffusi in tessuti diversi dal polmone in lavoratori all'autopsia: questi organi comprendono la tiroide, la milza, il pancreas, il cuore, i surreni, i reni, la prostata, il cervello ed il fegato.

#### ASBESTOSI POLMONARE

L'asbestosi polmonare viene definita come fibrosi parenchimale con o senza fibrosi pleurica. Nel 1906, il Dr H. Montagne Murray riferì sul primo caso di asbestosi testimoniando davanti al Comitato Dipartimentale per le Malattie Industriali in Inghilterra (100). Un uomo di 33 anni aveva lavorato in un ufficio di schedatura di una fabbrica di asbesto per 10 anni e nel 1899 fu osservato nell'ospedale Charing Cross. Ad un esame *post-mortem* eseguito nel 1900, furono osservate fibrosi polmonare e "corpuscoli dell'asbesto". Nel 1924, W.E. Cooke riferì, in una lettera indirizzata al *British Medical Journal*, un altro caso in cui egli osservò un ispessimento della pleura e attribuì il suo nome alla malattia (16, 17).

**Fisiopatologia.** La lesione iniziale è una fibrosi peribronchiale causata dalle fibrille di asbesto localizzate negli alveoli e nei bronchioli respiratori terminali. I macrofagi alveolari inghiottono molte fibrille, con la conseguenza della morte cellulare e dell'attrazione di una rete di fibrille di reticolina. Talora, diversi macrofagi possono tentare di digerire una fibra di lunghe dimensioni. Il liquido di lavaggio broncoalveolare mostra un aumento del contenuto di cellule, con incremento della percentuale di neutrofili. Si attivano i fibroblasti e si deposita del collagene. Gli aspetti macroscopici implicano polmoni piccoli e fibrotici, spesso con formazioni a favo osservate nei lobi inferiori. Microscopicamente, le pareti alveolari appaiono ispessite; ci possono essere aree di fibrosi diffusa; i corpuscoli dell'asbesto sono comuni; e sono visibili detriti cellulari in posizione intra-alveolare. La figura 2 illustra le alterazioni patologiche dell'asbestosi.

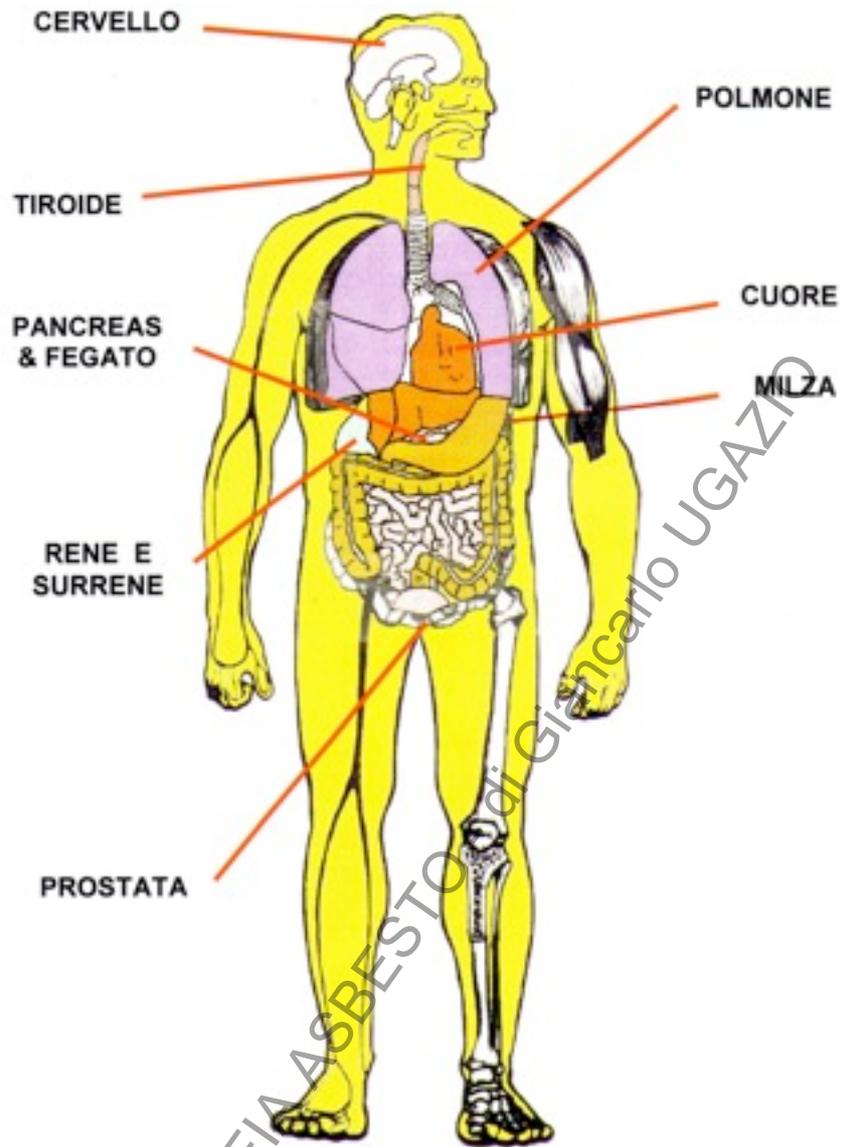
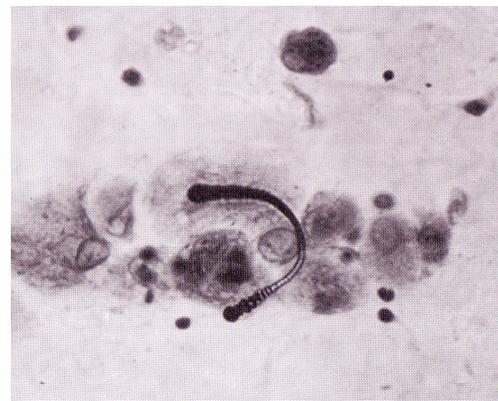


Figura 2. Localizzazione dei corpuscoli dell'asbesto negli organi dei lavoratori dell'asbesto (reperto autoptico)

Corpuscoli dell'asbesto - polmone e escreato



La classificazione patologica dell'asbestosi si basa sull'estensione e la gravità del coinvolgimento del parenchima polmonare. L'estensione viene graduata come segue: A) implicazione occasionale degli alveoli respiratori; B) maggiore che occasionale, ma meno del 50%; C) più del 50% di coinvolgimento sul preparato istologico. La gravità viene graduata in questo modo:

- 1) fibrosi peribronchiale che interessa la parete alveolare;
- 2) interessante anche i dotti alveolari o due o più setti alveolari;
- 3) densa fibrosi di tutti gli alveoli tra due bronchioli adiacenti.

*Sintomi.* I sintomi principali dell'asbestosi sono: **dispnea**, che può essere una variabile ma con decorso progressivo. La dispnea collegata al salire due piani di scale è un segno caratteristico; tuttavia, quando compare la dispnea da sforzo, la malattia ha già raggiunto una fase progressiva. **Tosse** con escreato è segno comune, e può esserci un dolore toracico di tipo pleurítico insieme con una costrizione toracica. Questi sintomi, tuttavia, possono anche preannunciare una malattia concomitante, quale il cancro polmonare od un versamento pleurico. Nelle regioni postlaterali delle basi polmonari del torace, alla fine dell'inspirazione, possono essere uditi con lo stetoscopio **rantoli secchi**, a scroscio, che non scompaiono per un colpo di tosse. Nelle fasi avanzate si può osservare **le dita a bacchetta da tamburo**.

*Corpuscoli dell'asbesto.* I corpuscoli dell'asbesto possono essere osservati nel tessuto polmonare e nell'escreato. Essi sono presenti in grande quantità in individui affetti da asbestosi e si considera che rappresentino l'esposizione, al minimo: Coke e coll. nelle loro pubblicazioni iniziali li chiamano "corpiccioli curiosi". Le fibrille dell'asbesto possono essere ricoperte da mucopolisaccaridi e da proteine con granuli di ferritina per formare il corpuscolo dell'asbesto. Essi possono avere una superficie granulata e terminare come bacchette da tamburo. Il nucleo centrale è generalmente fatto di asbesto anfibolo, ed una minoranza (forse meno dell'1%) di tutte le fibrille di asbesto sono così ricoperte. Altri tipi di fibrille, come il vetro fibroso e la grafite, possono formare simili corpiccioli, tanto da suggerire il termine più generico di *corpiccioli ferruginosi*. I corpuscoli dell'asbesto possono essere trovati nel parenchima, nella pleura, nell'escreato, nel versamento pleurico, come anche in altri organi distanti. Il numero dei corpuscoli dell'asbesto corrisponde poco all'estensione della malattia.

*Funzione polmonare.* La funzione polmonare è caratterizzata da un difetto costrittivo con riduzione della **capacità forzata totale (FVC)**, della **capacità polmonare totale (TLC)** e della **capacità diffusiva (DL)**. Nelle fasi avanzate della malattia può esserci ipossiemia arteriosa in seguito ad attività fisica od anche durante il riposo.

Una diminuzione della FVC può comparire prima che siano rilevate alterazioni del quadro radiologico, e la FVC è più utile della DL per valutare i cambiamenti nel tempo. Al contrario, ci possono essere alterazioni radiologiche in presenza di normalità della funzione polmonare. Sia la FVC sia la DL sono ridotte in modo caratteristico quando l'aspetto radiologico del torace raggiunge la categoria 1/1. La fibrosi peribronchiolare può provocare una componente ostruttiva: Harless e coll. riferirono sull'ostruzione del flusso d'aria scoperta con prove sulle piccole vie aeree in 17 da 23 giovani maschi che erano stati esposti pesantemente per cinque mesi ad asbesto crisotilo. Rodriguez-Rosin *et al.*, impiegando la curva del volume massimo del flusso espiratorio, avallarono il dato del deficit ostruttivo. Zedda *et al.* hanno dimostrato che 161 lavoratori dell'asbesto le cui radiografie erano classificate da 0/0 a 0/1 che erano stati operativi per meno di 10 anni, mostravano una prevalenza di deficit ostruttivo del 5,6% paragonato alla prevalenza del 10,1% in 228 soggetti esposti per più di 10 anni. Anche la DL media declinava per quelli esposti per più di 10 anni.

*Radiografia toracica.* L'aspetto radiologico dell'asbestosi è caratterizzato da opacità irregolari nei due terzi inferiori di entrambi i campi polmonari. Quando sono diffuse in modo denso, queste opacità possono oscurare i margini dell'area cardiaca (da cui il termine di *cuore ombreggiato dell'asbestosi*) oppure anche la cupola del diaframma. Un aspetto di "vetro smerigliato" può essere notato, soprattutto quando la fibrosi polmonare si accompagna ad una placca pleurica posta in corrispondenza di essa. Possono essere osservate linee B di Kerley. Le ampie opacità visibili in una fibrosi massiva in via di progressione (PMF) di una silicosi o in una pneumoconiosi nei lavoratori del carbone sono poco comuni. La progressione è osservata anche se l'esposizione viene interrotta. Gregor *et al.* osservarono che un terzo dei lavoratori dell'asbesto seguito per almeno sei anni mostrava una progressione radiologica. La dimostrazione radiografica di asbestosi dovrebbe indurre ad un approccio negativo per proseguire l'esposizione a polvere di asbesto.

*Pleuropatia benigna.* L'ispessimento e la calcificazione della pleura sono caratteristici dell'asbestosi e possono capitare in assenza di alterazioni del parenchima polmonare. Un'esposizione di breve durata ma

intensa può portare ad un'asbestosi pleurica dimostrata radiologicamente 20 o 30 anni dopo l'esposizione. Le alterazioni pleuriche possono essere diffuse o più circoscritte, come in una placca posta in corrispondenza o sul diaframma. Le placche pleuriche sono comuni alla sommità della cupola diaframmatica, soprattutto nell'angolo cardio-frenico; le fibrille dell'asbesto possono accumularsi in questa posizione come relitti galleggianti spostati dalle pulsazioni del cuore. Le placche pleuriche osservate di fronte hanno un aspetto a margini arrotondati e somigliano a foglie di agrifoglio: sono osservate più frequentemente sulla superficie pleurica parietale, specialmente lungo la parte inferiore delle costole latero-posteriori. Le calcificazioni sono irregolari ma, quando sono osservate nelle placche diaframmatiche, sono altamente caratteristiche. E' comune l'obliterazione degli angoli costofrenici. L'ispessimento della pleura può occludere lo spazio pleurico ed è meno specifico per l'esposizione all'asbesto rispetto alle placche pleuriche, che non occludono lo spazio pleurico. Le placche sono costituite da fasci di fibre collagene separati da spazi disposti irregolarmente. Esposizioni maggiori sono associate con fibrosi e calcificazioni più estese, ma esposizioni apparentemente non consequenziali possono portare a un ispessimento più limitato. Jones *et al.* hanno riferito che opacità parenchimali irregolari progrediscono a seconda dell'esposizione cumulativa o media, e che le alterazioni pleuriche progrediscono in relazione con la lunghezza dell'esposizione o con la distanza dalla prima esposizione, piuttosto che con l'esposizione cumulativa o media. Churg ha osservato che soggetti con placche pleuriche hanno quantità di crisotile nel tessuto polmonare paragonabili a quelle dei controlli, ma più numerosi corpuscoli dell'asbesto rispetto ai controlli (1,675 in confronto con i 33 corpuscoli dell'asbesto per grammo di peso umido di tessuto). Inoltre, c'era una maggiore ritenzione di anfibolo del commercio, e queste erano fibrille lunghe, riguardo all'aspetto (a proposito del rapporto tra lunghezza e larghezza).

L'ispessimento della pleura ventrale è stato osservato in radiografia postero-anteriore (PA) lungo la fessura minore. La pleurosi endemica è stata descritta nelle aree rurali in Finlandia ed in Bulgaria, dove ci sono affioramenti naturali di asbesto dal suolo. Il fondamento naturale dell'ispessimento della pleura è di poco in eccesso (meno dell'1%) e può corrispondere ad altre cause cosicché ogni aumento oltre questo livello dovrebbe suggerire la ricerca dell'eziologia ambientale. E' stato descritto un versamento pleurico che consiste generalmente in un essudato sterile. Si dovrebbe condurre un'attenta valutazione di altre cause del versamento pleurico, come il mesotelioma, il cancro polmonare e la tubercolosi.

*Epidemiologia dell'asbestosi.* La prevalenza dell'asbestosi aumenta con l'allungamento dell'attività lavorativa tra coorti di operatori dell'asbesto. In uno studio su 1.117 lavoratori dell'isolamento da New York e dal New Jersey, Selikoff e collaboratori trovarono evidenza radiologica del 10,4% di quelli che avevano lavorato per meno di 1 anno fino a 9 anni. Essi trovarono il 44,1% in quelli che avevano lavorato da 10 a 19 anni, il 72,8% in quelli che avevano lavorato da 20 a 29 anni, e il 94,2% in quelli che avevano lavorato per 40 e più anni. Rossiter e collaboratori trovarono livelli di prevalenza di asbestosi più bassi nei minatori e nei macinatori di asbesto presso le miniere Thetford nel Quebec. Essi trovarono il 4,3% di opacità classificate come profusioni di categoria 1 o più elevata in soggetti con 41-45 anni di età, e il 14,8% in quelli d'età compresa tra 61 e 65 anni. In aggiunta, una maggiore dose di esposizione porterà ad un'asbestosi che si manifesterà più precocemente e sarà più grave. Diverse ricerche hanno dimostrato che la prevalenza di alterazioni pleuriche e parenchimali rivelate dalla radiografia era maggiore nei soggetti fumatori rispetto a coloro che non fumavano.

Un eccesso di mortalità, che si aggira sul 10% di tutte le morti, è stato riferito da virtualmente tutte le coorti di lavoratori dell'asbesto. Selikoff e Hammond hanno osservato anche che la mortalità per asbestosi per gli uomini che avevano fumato un pacchetto di sigarette al giorno o più fu 2,8 volte più elevata della mortalità degli uomini che non avevano mai fumato regolarmente.

Per far diagnosi di asbestosi, il paziente deve avere una storia di esposizione e la dimostrazione radiologica di fibrosi parenchimali; una biopsia del polmone può fornire una dimostrazione di rinforzo o di evidenza. La dispnea da sforzo, i rantoli polmonari, le alterazioni delle funzioni polmonari, e l'ispessimento della pleura, le placche e le calcificazioni sono evidenze aggiuntive.

## ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE E CELLULARI

Possono essere osservate anche alterazioni immunologiche: dal 25 al 30% dei pazienti affetti da asbestosi hanno anticorpi verso il nucleo cellulare o fattori reumatoidi. C'è stata un'associazione tra questi dati sierologici e la gravità delle alterazioni radiologiche: soggetti con esposizione all'asbesto ma con una normale immagine radiologica del torace o un'afezione pleurica hanno una bassa prevalenza (3-4%) di anticorpi anti-nucleo. Si possono trovare in circolo concentrazioni elevate di immunocomplessi, e in genere sono IgA.

Sono stati riferiti diversi casi della sindrome di Caplan. Ci può essere una riduzione del numero dei linfociti T e della loro risposta ai mitogeni sintetici, ma il significato di questi dati in rapporto con il cancro non è stato ancora chiarito. Kang e collaboratori notarono una diminuzione dei linfociti ematici ed essi paragonarono 40 adulti normali (la media fu di 2.175/cm<sup>3</sup>) con 29 pazienti affetti da asbestosi ( la media fu di 1.499/cm<sup>3</sup>). Tuttavia, essi trovarono una diminuzione ancor maggiore nei linfociti T in 10 pazienti affetti sia da asbestosi sia da cancro polmonare (la media fu di 1.100/cm<sup>3</sup>).

In uno studio di 26 pazienti con asbestosi, Kagan e collaboratori estesero queste osservazioni trovando una percentuale più alta di impoverimento della risposta cutanea al richiamo con antigeni rispetto ai controlli, un deficit quantitativo delle cellule T, una riduzione della proliferazione dei linfociti stimolata dalla fitoemoagglutinina con gli inibitori sierici in molti pazienti, e concentrazioni elevate di immunoglobuline sieriche.

Il sistema HL-A è stato valutato per identificare la suscettibilità all'ospite, ma un rapporto iniziale sull'associazione tra l'anormalità radiologica con l'antigene W27 non è stato confermato. Alte concentrazioni di asbestosi in vitro comportano la morte cellulare, ma più basse concentrazioni possono indurre la liberazione selettiva di enzimi lisosomali dai fagociti mononucleati. Di recente, prove in vitro sono state impiegate per dimostrare che l'asbesto provoca alterazioni cromosomiche. Huang evidenziò mutagenesi nelle cellule polmonari di criceto cinese da parte di amosite, crisotilo, e crocidolite; Lavappa *et al.* dimostrarono un aumento di aberrazioni cromosomiche correlato con la dose di crisotilo, impiegando colture di cellule embrionali di criceto siriano, ma non trovarono aberrazioni cromosomiche nelle cellule di midollo osseo impiegando topi e scimmie in vivo. Sincock e Seabright osservarono alterazioni cromosomiche in vitro in cellule di criceto cinese, mentre tali cambiamenti non avvengono in presenza di fibre di vetro. Livingston *et al.* mise in evidenza un aumento dello scambio di cromatidi sorelle con asbesti del tipo crocidolite ed amosite: quell'attività fu più pronunciata nei cromosomi di maggiori dimensioni.

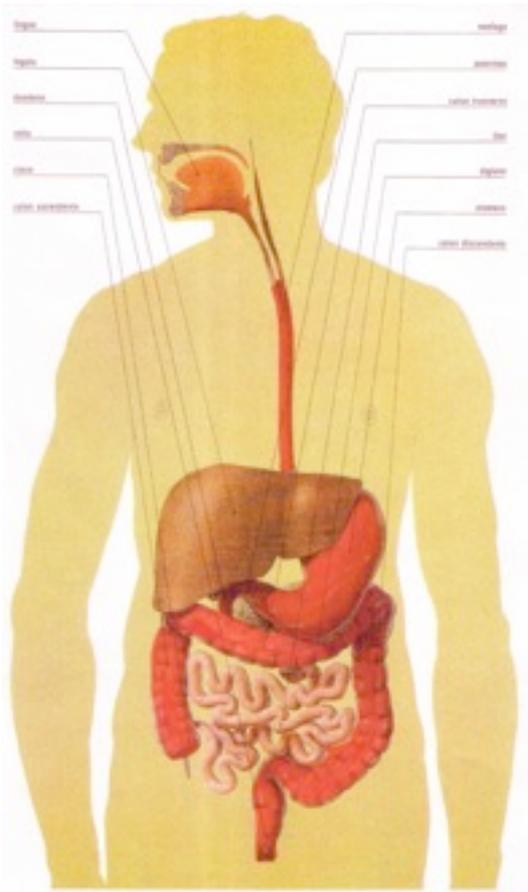
## ASBESTO E CANCRO

L'asbesto è stato associato con il cancro polmonare e il cancro di altri organi, inclusi quelli della bocca, della faringe, della laringe, del tubo gastroenterico, e del rene. Nel 1935, Lynch e Smith descrissero un cancro polmonare in un soggetto affetto da asbestosi. Nel 1947, l'ispettore capo delle fabbriche britanniche, E.R.A. Merewether, riferì che cancro polmonare fu trovato in 31 (il 13,2%) di 235 soggetti con asbestosi morti tra il 1924 ed il 1946. Nel 1951, S.R. Gloyne riferì di 17 cancri polmonari in 121 lavoratori dell'asbesto affetti da asbestosi. Nel 1955, Doll pubblicò il primo studio retrospettivo della mortalità in una coorte su questo tema. Tra 113 lavoratori dell'asbesto di sesso maschile che avevano più di 20 anni di esposizione e che tutti avevano sintomi dell'asbestosi, egli trovò 11 morti per cancro polmonare invece dell'attesa di 0,8. Selikoff e collaboratori, studiando tre coorti di lavoratori dell'asbesto, trovarono che circa il 20% erano morti per cancro polmonare: tra 632 addetti all'isolamento con asbesto, seguiti dall'1 gennaio 1943 al 31 dicembre 1976, 93 erano morti per cancro polmonare, contro un'attesa di 13,3; (2) 933 uomini impiegati in una fabbrica di asbesto amosite dal 1941 al 1945, e seguiti fino al 31 dicembre 1973, ebbero 84 morti per cancro polmonare contro l'attesa di 13,4; e 17.800 addetti all'isolamento con asbesto negli Stati Uniti ed in Canada che erano seguiti dall'1 gennaio 1967 al 31 dicembre 1976, ebbero 486 morti per cancro polmonare contro l'attesa di 105,6.

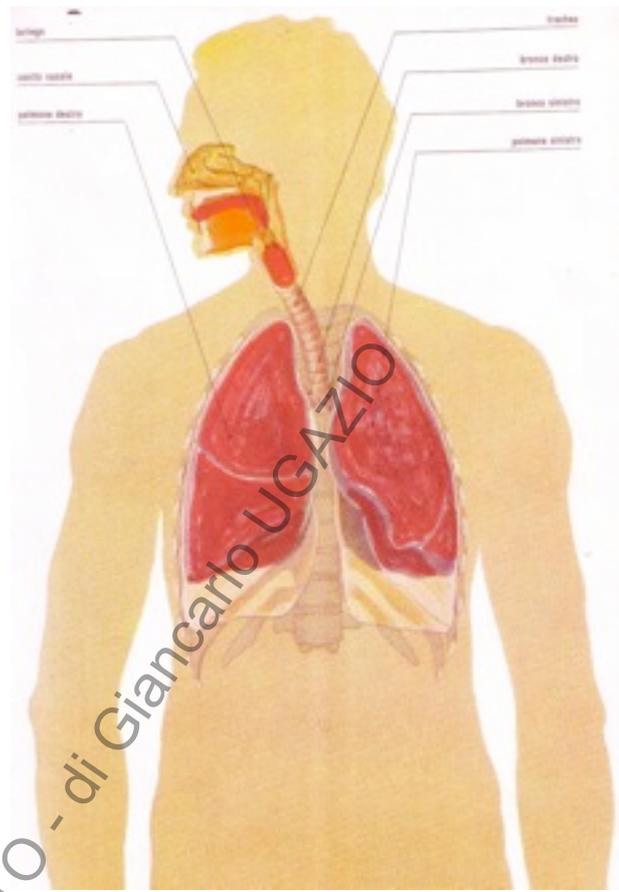
Questi studi illustrarono diversi punti importanti:

- 1) c'era un periodo di latenza di circa 20 anni prima che si potesse osservare l'aumento del cancro;
- 2) quanto più grave fosse la dose o più lungo fosse il periodo di esposizione, tanto maggiore sarebbe stato il rischio di sviluppare il cancro polmonare (dose-risposta);
- 3) quanto più grave fosse la dose od il tempo di esposizione, tanto più breve sarebbe il periodo di induzione prima dello sviluppo di un tumore (dose-periodo di induzione).

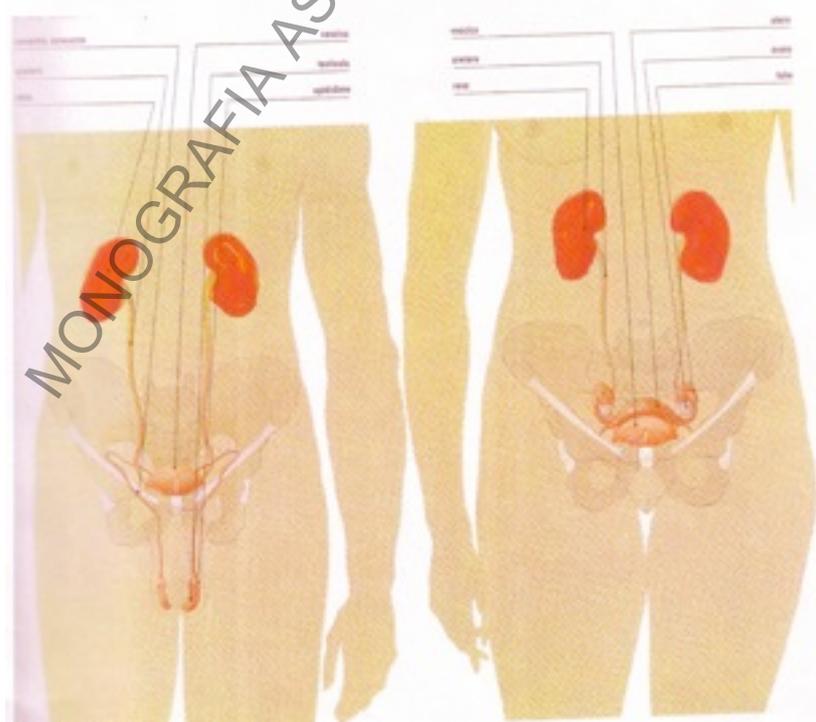
figura 3 - ASBESTO E CANCRO



**APPARATO GASTRO-INTESTINALE:  
ESOFAGO, STOMACO, COLON, RETTO**



**APPARATO RESPIRATORIO: BOCCA,  
FARINGE, LARINGE, POLMONE**



**APPARATO UROGENITALE E RENE**

McDonald e Liddell osservarono una differenza di tre volte nel cancro dell'apparato respiratorio tra i minatori e gli addetti alla macinazione dell'asbesto crisotile del Quebec che erano esposti al massimo grado se paragonati con quelli esposti in grado minimo. In aggiunta, Nicholson *et al.* osservarono 28 casi di morte per cancro (contro l'attesa di 11,1) tra 544 minatori dell'asbesto del Quebec che, nel 1951, avevano avuto 20 anni di esposizione e che erano stati seguiti fino al 1977. Newhouse e Berry riferirono la mortalità al 31 dicembre 1975, da una fabbrica di tessuti e di isolanti che era stata aperta nel 1913. Essi studiarono 4.600 uomini lavoratori e 922 donne lavoratrici in una coorte ben delimitata che era stata operante per gli anni dal 1933 al 1964 per gli uomini e dal 1936 al 1942 per le donne. Tra quelli impiegati per meno di 2 anni e quelli che avevano un'esposizione tra bassa e moderata, fu osservata un'eccedenza della mortalità da cancro polmonare; quella mortalità aumentò ad un eccesso di cinque volte in coloro che avevano avuto un'esposizione più grave e che erano stati impiegati per più di due anni. Henderson e Enterline osservarono un rapporto standard di mortalità per cancro dell'apparato respiratorio di 270,4 tra 1.075 soggetti andati in pensione dall'azienda che lavorava asbesto tra il 1941 ed il 1967 e che erano seguiti clinicamente fino al 1973. Peto e collaboratori stabilirono che un rischio di cancro polmonare persisteva (31 morti mentre l'attesa era di 19,3) tra i lavoratori occupati dopo il 1933 in un'azienda tessile britannica che applicava i Regolamenti dell'industria tessile britannica. Un eccesso di mortalità per cancro polmonare è stato pubblicato da Kogan et al. (52) dai monti Urali nell'U.R.S.S., da Meurman e collaboratori tra i minatori finlandesi di antofillite, da Mancuso e El-Attar e da altri. Liddell ha trovato che il rischio di cancro polmonare è maggiore se è presente anche l'asbestososi.

#### **Il rischio di cancro polmonare è moltiplicato se i lavoratori esposti all'asbesto anche fumano.**

All'inizio, Selikoff e collaboratori notarono un rischio novanta volte maggiore tra i lavoratori dell'asbesto nella pratica dell'isolamento in paragone con i controlli non-fumatori; però essi revisionarono la stima verso il basso in una ricerca più estesa, la quale evidenziò un **rapporto di 10,4** riguardo ai lavoratori addetti all'asbesto per isolamento più di 20 anni dopo l'inizio dell'esposizione occupazionale e che avevano fumato **più di 20 sigarette al giorno**, in paragone con lavoratori addetti all'asbesto per isolamento che non avevano **mai fumato regolarmente**. Newhouse e Berry e Saracci confermarono l'effetto moltiplicativo. Un effetto interattivo fu anche osservato tra i minatori ed i macinatori del crisotilo nel Quebec, ma il rischio di cancro polmonare tra i fumatori fu di tipo tra additivo e moltiplicativo. McDonald concludeva che il rischio relativo per i non fumatori esposti all'asbesto è tanto grande quanto quello per i fumatori e che, in termini assoluti, la maggior parte dei cancri polmonari dovuti all'asbesto si verificano in soggetti che hanno fumato. La somma del numero dei morti per cancro polmonare (la differenza della mortalità sottraendo il valore di fondo o l'incidenza nei controlli) tra i controlli non fumatori è inferiore di un terzo del numero dei morti dei lavoratori dell'asbesto fumatori, il che dimostra **l'effetto sinergistico del fumare e del lavoro con l'asbesto**. Tuttavia, Selikoff e Hammond hanno trovato che la mortalità per cancro polmonare era circa un terzo per gli addetti alle operazioni di isolamento con asbesto che avevano **smesso di fumare** rispetto ai loro compagni di lavoro che avevano continuato a fumare dopo 10 anni di controllo a seguire.

Tra i lavoratori dell'asbesto, possono anche esser osservati tumori multipli; per esempio, il 2,1% dei morti verificati tra i lavoratori dell'asbesto usato per isolamento studiati da Selikoff e colleghi **avevano tumori multipli**, ed essi erano più comuni tra quelli la cui causa di morte fu il cancro. Il cancro del cavo orale e della faringe è stato collegato con l'esposizione all'asbesto. Il cancro della laringe è stato collegato sia con studi caso-controllo sia con studi di coorti di lavoratori esposti all'asbesto. **E' stata anche individuata la presenza di asbesto nel tessuto della laringe**. Tuttavia, Newhouse e collaboratori non hanno scoperto un collegamento tra il carcinoma della laringe e l'esposizione all'asbesto in uno studio prospettico, cieco, in pazienti che si erano presentati a diversi ospedali per essere sottoposti ad endoscopia della laringe. Un numero elevato di tumori dell'apparato gastroenterico (esofago, stomaco, colon, e retto) è stato trovato in diversi studi ma non in tutti. L'effetto del fumo di sigaretta è stato trovato essere interattivo con l'asbesto per il cancro dell'esofago, della laringe, e dell'orofaringe; di recente, un ricerca ha aggiunto il rene all'elenco. La più importante sorgente di esposizione per l'apparato gastrointestinale è costituita dal muco e dalle particelle rimosse dall'apparato ascensionale mucociliare e quindi ingerite. Asbesto è stato trovato nell'urina di soggetti che non avevano lavorato con l'asbesto ma **che avevano ingerito acqua contaminata da asbesto**. L'asbesto pare capace di attraversare le membrane e di diffondersi in tutto l'organismo, sebbene a basse concentrazioni.

L'anfibolo è più gravemente patogeno, fatto che può dipendere dalla maggior polverosità di questi tipi di fibre e, forse, in aggiunta, alle differenze nella localizzazione e nella ritenzione nei tessuti. La crocidolite può comportare un rischio minore per il cancro polmonare rispetto agli altri tipi di asbesto ma pare rappresentare il rischio più grave per il mesotelioma.

I lavoratori del cemento-asbesto, studiati da Weill e collaboratori, erano suddivisi in due gruppi, a seconda dei due tipi di fibre di asbesto a cui erano stati esposti – la crocidolite ed il crisotilo. I lavoratori esposti alla crocidolite affrontavano un rischio maggiore per il cancro dell'apparato respiratorio, per una maggiore prevalenza di opacità piccole ed irregolari, e per la riduzione del volume del polmone rispetto ai dati trovati nei soggetti esposti al crisotilo. Il rischio di affezioni collegate con l'asbesto a bassi livelli di esposizione fu minimo, ma gli effetti biologici dell'asbesto nella polvere di cemento-asbesto possono essere differenti perché **le proprietà di superficie dell'asbesto sono alterate dal calcio nel cemento**. In modo simile, l'eccesso della mortalità dovuta al cancro polmonare è quasi due volte nei **minatori dell'asbesto crocidolite nell'Australia** occidentale se paragonata a quella trovata nei **minatori del crisotilo del Quebec**.

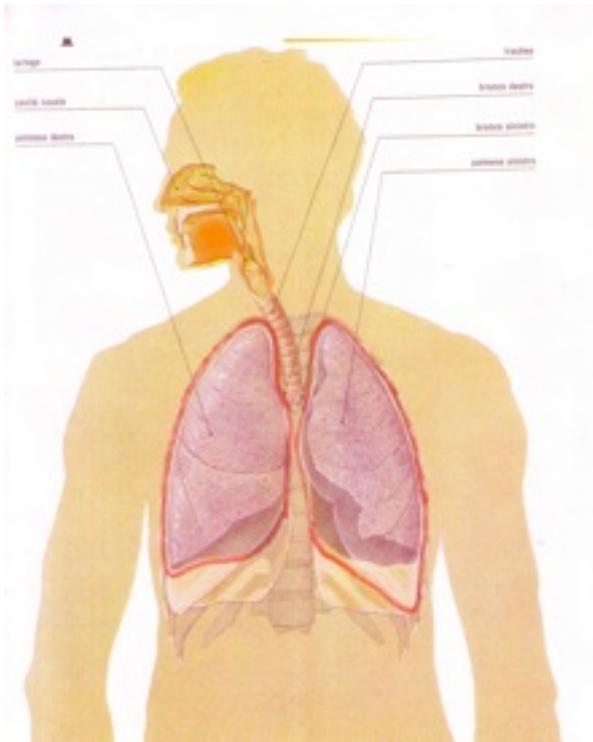
**Se l'asbesto presente nell'acqua da bere erogata dagli acquedotti può essere cancerogeno**, rimane un problema controverso. L'asbesto e le fibre asbestiformi sono state trovate nell'acqua potabile d'acquedotto, ma ricerche eseguite nel Quebec e nel Connecticut, e prove sull'acqua del Lago Superiore (immissioni di fibre asbestiformi erano state operate da aziende minerarie di taconite nel Lago Superiore tra il 1955 ed il 1978) erano negative od inconcludenti. Hilding *et al.* trovarono un aumento insignificante nell'incidenza di tumori maligni in ratti abbeverati per l'intero arco vitale con acqua del Lago Superiore, che aveva subito l'immissione della taconite da parte dell'azienda, o di asbesto amosite, comparato con un gruppo controllo non esposto. Di recente, Kanarak *et al.* **trovarono correlazioni significative tra il contenuto di asbesto crisotilo nell'acqua da bere nell'area della Baia di San Francisco e il cancro del polmone** e del peritoneo nei maschi, e della colecisti, del pancreas e del peritoneo nelle femmine, **indipendentemente dall'occupazione con l'asbesto**. Meno significativi erano i casi di cancro dell'esofago, della pleura, e del rene nelle femmine, e di cancro dello stomaco in entrambi i sessi.

#### ASBESTO E MESOTELIOMA MALIGNO DIFFUSO

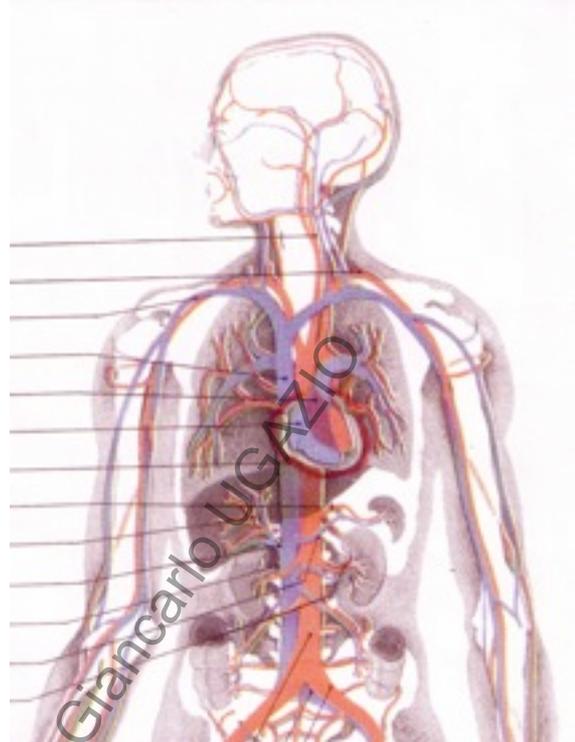
E' stato dimostrato che l'asbesto provoca il mesotelioma maligno diffuso (DMM). Per la sua rarità, si afferma che questo tumore è patognomonico dell'esposizione ad asbesto. Il termine *mesotelioma* fu reso popolare da Klemperer e Rabin nel 1931. Essi distinsero anche il DMM dal tipo di tumore solitario benigno che rimane localizzato e che non è stato associato con l'esposizione ad asbesto. Nel 1943, Wedler fu il primo ad associare il DMM con l'esposizione ad asbesto e nel 1947 il primo caso in un lavoratore dell'asbesto degli Stati Uniti fu descritto nel Registro dei Casi dell'Ospedale Generale del Massachusetts. McDonald e McDonald riportarono un'entità di incidenza del DMM dello 0,24% tra 69.302 autopsie (165 mesoteliomi) rappresentanti di sei serie da otto città tra il 1950 ed il 1970. Il Registro dei Tumori del Connecticut riporta che l'entità corretta per l'età è stata in aumento durante gli ultimi quattro decenni, corrispondenti parzialmente all'aumento della consapevolezza del tumore, ma più verosimilmente corrispondente al rapido aumento dell'impiego dell'asbesto.

Il DMM più comunemente interessa la pleura ed il peritoneo, ed è caratterizzato da dolore e da versamento essudativo. Dispnea da sforzo e perdita di peso sono frequenti. Il versamento pleurico è generalmente un essudato e cellule maligne possono essere trovate nei pazienti, fino a due terzi di essi. Sintomi tardivi possono comprendere febbre, la sindrome che corrisponde alla secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, artralgie, trombocitosi e dita a bacchetta di tamburo. La malattia può progredire infiltrando le strutture contigue oppure può metastatizzare attraverso i linfatici o il circolo ematico. Sebbene le metastasi siano di rado identificate clinicamente, quasi il 50% hanno metastasi evidenziate all'autopsia. Il mesotelioma pleurico può diffondersi al peritoneo, e viceversa. La radiografia al torace rivela comunemente un ampio versamento pleurico, accompagnato frequentemente da un addensamento pleurico lobulato che avvolge l'intero polmone. L'asbestosi parenchimale è presente in una minoranza di casi ed è meglio osservabile nel polmone non avvolto. Una tomografia assiale computerizzata (TAC) può mettere in evidenza il tumore ispessito nel contesto della parete toracica. L'ecografia al citrato di gallio può identificare il tumore ed aiutare a individuare la fase di progressione del tumore. La biopsia pleurica a cielo aperto è preferibile per ottenere una sufficiente quantità di tessuto per la diagnosi, dal momento che una considerevole quantità di tessuto fibroso può esserci nel tumore.

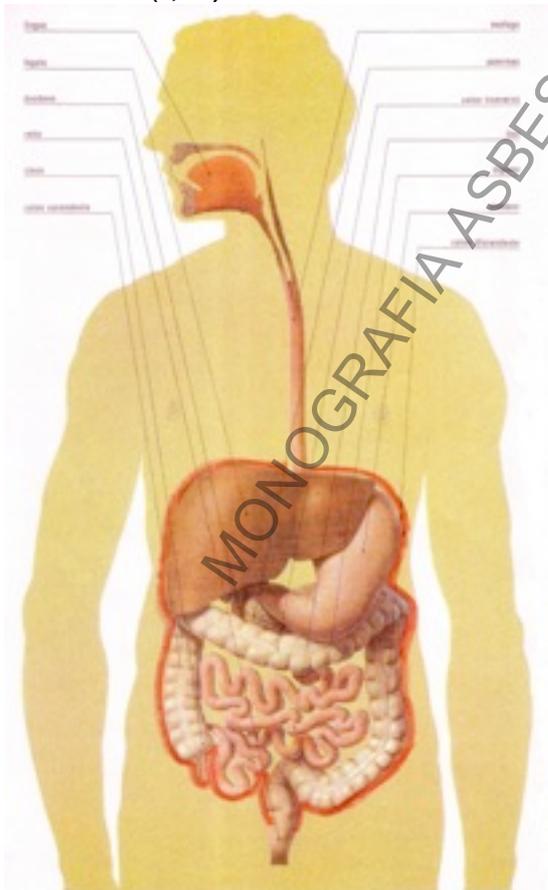
**PLEURA (76%)**



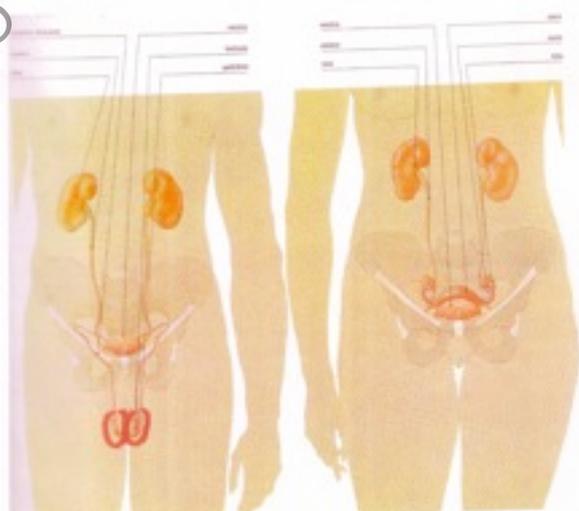
**PERICARDIO (14%)**



**PERITONEO (4,5%)**



**TONACA VAGINALE E DEL TESTICOLO (5,5%)**



*figura 4 - ASBESTO E MESOTELIOMA MALIGNO*

I tipi istologici comprendono l'epiteliale (40%), il mesenchimale (20%), e il misto (40%). Ultrastrutturalmente, le cellule sono rivestite da microvilli irregolari visibili anche all'interno di cripte citoplasmatiche. Corpuscoli dell'asbesto possono essere trovati nel polmone ma raramente nel tumore; fibrille di asbesto, specialmente corte fibre di crisotilo, possono essere individuate nella pleura ispessita mediante microscopio elettronico. Come in quelli con placche pleuriche, i pazienti affetti da DMM mostrano una ritenzione preferenziale di asbesti amosite e crocidolite rispetto ai controlli. Gli anfiboli, particolarmente l'amosite, sono stati trovati più comunemente nel tessuto polmonare essiccato da pazienti affetti da mesotelioma dal Quebec che di crisotilo è stata simile in entrambi i gruppi. Si può trovare acido ialuronico nelle forme di DMM ben differenziate, tanto da permettere la colorazione con il ferro colloidale di Hale. La colorazione con l'acido periodico di Schiff è positiva dopo digestione con diastasi per l'adenocarcinoma e può essere usata per distinguere questo tumore dal mesotelioma. Il trattamento implica la pleurectomia, l'irradiazione, e la chemioterapia, con una ragionevole attesa di un'azione palliativa. **Tuttavia, pochi pazienti sopravvivono per più di un anno dal momento della diagnosi.**

**Scarsa attenzione fu dedicata** ai primi rapporti di casi clinici che collegavano l'asbesto al mesotelioma fino al 1960, quando Wagner, Sleggs e Marchand riferirono su 33 casi di DMM, in precedenza un tumore raro; 32 di questi pazienti avevano un'anamnesi con esposizione certa o presunta all'asbesto molti anni prima. Le occupazioni svolte dai pazienti al momento non riportavano alcun rapporto con esposizione ad asbesto, illustrando ciò che Milne sottolineò successivamente, che fosse un'interpretazione dell'occupazione finale errata per il 66% dei casi.

Nel 1965, Newhouse e Thompson revisionarono 83 casi comprovati dell'Ospedale di Londra, ottenendo adeguate anamnesi occupazionali e di residenza per 76 dei casi. Un'esposizione lavorativa od abitativa fu trovata in 40 (52,6%) contro 9 (11,8%) nei controlli ( $p = 0,001$ ). C'erano 11 soggetti che abitavano entro mezzo miglio dalla fabbrica di asbesto, rispetto a 5 tra i controlli ( $p = 0,01$ ). Anderson e collaboratori riportarono 5 casi di DMM con contatto in ambiente domiciliare, nei quali l'esposizione si realizzò attraverso abiti da lavoro contaminati di lavoratori dell'asbesto e descrissero alterazioni radiologiche corrispondenti a esposizione ad asbesto nel 35% di 678 contatti domiciliari.

In generale, quasi l'85% dei casi di DMM hanno un'anamnesi che riporta l'esposizione ad asbesto. In una serie di 668 casi dal Canada e dagli Stati Uniti, quasi la metà dei casi negli uomini ed il 5% dei casi nelle donne avevano esposizione occupazionale all'asbesto. Circa un quinto avevano lavorato nei cantieri navali, mentre il più alto rischio relativo fu trovato per il lavoro con l'isolamento. Il periodo di latenza (**da 35 a 40 anni**) pare più lungo di quello del cancro polmonare, e pare non ci sia relazione col fumo di tabacco. Il mesotelioma peritoneale non fu trovato in tutte le coorti di lavoratori dell'industria esposti ad asbesto. Newhouse e Berry dimostrarono un aumento del rischio per il DMM dovuto alla maggior intensità o durata dell'esposizione. Whitwell e collaboratori estesero queste osservazioni sulla relazione dose-risposta determinando il contenuto di fibre di asbesto di 1 grammo di polmone dopo digestione con potassio idrato, usando la microscopia in contrasto di fase. Essi trovarono che l'83% di 100 pazienti affetti da DMM pleurico avevano più di 100.000 fibre per grammo di tessuto polmonare, l'80% di 100 pazienti affetti da cancro avevano meno di 20.000 fibre per grammo, e il 71% di 100 soggetti controllo avevano meno di 20.000 fibre per grammo.

Questo appare come una relazione tra il rischio di DMM ed il tipo dell'esposizione; l'elenco allegato dei tipi di esposizione è graduato secondo la diminuzione del rischio: crocidolite > amosite > isolatori con crisotilo e asbesto > lavoratori di fabbriche di asbesto > minatori e macinatori di asbesto. Questa scala può essere impiegata per altri tipi di malattie da asbesto, dal momento che il crisotilo del Quebec è stato correlato con prevalenze maggiori di asbestosi nell'industria tessile del Quebec, in rapporto con quelle trovate nelle industrie minerarie e di macinatura del Quebec. Sia Fletcher che Edge e Choudhurg, da Barrow-in-Furness, una comunità britannica di costruzione navale, hanno riferito frequenze elevate di DMM tra i lavoratori interessati da placche pleuriche. Inizialmente le placche pleuriche erano considerate un marcatore di esposizione e probabilmente non una fase premaligna.

Tabella 5.

Rischio di mesotelioma diffuso maligno da esposizione all'asbesto (In ordine decrescente in base alle mansioni)	
CROCIDOLITE >	AMOSITE >
ISOLANTI CON CRISOTILO >	FABBRICHE DI MANUFATTI D'ASBESTO >
MINATORI-MACINATORI D'ASBESTO	

## RICERCHE SU ANIMALI SPERIMENTALI

Gli studi eseguiti su animali sperimentali hanno dimostrato che la presenza di fibre fini, lunghe, durature correlano positivamente con la cancerogenicità. Stanton e collaboratori impiantarono fibre di diverse dimensioni e tipi nella cavità pleurica di ratti per osservare l'incidenza del DMM. Quattro tipi di asbesto – fibre di vetro, ossido d'alluminio, carburo di silicone, titanato di potassio – tutti provocavano mesotelioma pleurico. Egli stabilì che le fibrille con diametro inferiore a  $0,25 \mu\text{m}$  e con lunghezza maggiore di  $8 \mu\text{m}$  erano fortemente correlate con la cancerogenesi e non erano annullate dall'attività fagocitaria, mentre quelle considerevolmente più corte o più lunghe erano o ingerite o sequestrate dai fagociti (ipotesi di Stanton). Le ricerche sugli animali hanno confermato le proprietà nocive dell'asbesto. Reeves e collaboratori hanno osservato una risposta fibrogenica in cinque specie (ratti, conigli, cavie, gerbilli, e topi) dopo inalazione di crisotilo, amosite, e crocidolite per due anni. Una risposta cancerogena, comprendente sia il cancro polmonare sia il mesotelioma, a tutti i tre tipi di fibre fu osservata nei ratti. Wagner *et al.* esposero ratti Wistar SPF, mediante inalazione di campioni standard di riferimento di asbesto dell'*International Union Against Cancer* per periodi da un giorno a due anni. Tutti i campioni provocarono fibrosi e cancro polmonare, con un'associazione positiva tra i due. Sia il crisotilo che la crocidolite provocarono l'insorgenza di mesotelioma e **due tumori comparvero dopo l'esposizione ad asbesto di un solo giorno.**

## STANDARD DELL'ASBESTO

Nel 1972, la NIOSH raccomandò e l'OSHA promulgò uno standard di asbesto di non più di 5 (cinque) fibrille per centimetro cubico di aria e non più lunghe di  $5 \mu\text{m}$  durante una media ponderata nel tempo di otto ore, impiegando la microscopia in contrasto di fase. Lo standard dovette essere abbassato nel 1976 a 2 (due) fibrille per centimetro cubico di aria. Cinque fibrille per  $\text{cm}^3$  equivalgono a 5 milioni di fibre per metro cubo di aria.

Una successiva causa legale (*Industrial Union Department, AFL-CIO contro Hodgson, 1974*) rinviò lo standard all'OSHA perché fossero considerati gli effetti cancerogeni dell'asbesto – lo standard originario era stato stabilito sulla base della sola asbestosi. Il NIOSH pubblicò uno standard riveduto e raccomandato di 0,1 fibrille per centimetro cubico e l'OSHA propose uno standard per un valore medio ponderato col tempo di otto ore di 0,5 fibrille per centimetro cubico nell'ottobre 1975. **Poiché questa proposta non è ancora diventata esecutiva, lo standard che prescrive un massimo di 2 (due) fibre per centimetro cubico è ancora in vigore.** Quello standard è basato sulla dimostrazione che solo l'un per cento dei lavoratori esposti a questa concentrazione manifesterà crepitii respiratori all'esame del torace dopo 50 anni di esposizione.

Si pensa che la curva dose-risposta per la cancerogenesi dovuta all'asbesto sia lineare, e non è stato determinato per ora alcun valore soglia. Futuri controlli per l'asbesto comprendono la sostituzione con materiali alternativi che siano sicuri e pratici, l'eliminazione di usi non essenziali dell'asbesto, e fabbricazione di prodotti di asbesto con il minerale "chiuso dentro in modo stagno" se non siamo per ora capaci di sostituire il minerale. Lo standard non considera le fibrille più corte di  $5 \mu\text{m}$ . Però fibre corte di asbesto possono essere patogene – per esempio, Wong e collaboratori studiarono fibrille di asbesto di corto intervallo del *National Institute del Environment Health Sciences (NIEHS)* e trovarono un aumento dello spessore per deposizione di collagene simile a quello dovuto alle fibrille di crisotilo di intervallo intermedio.