

Capitolo X
EFFETTI SULLA SALUTE DA PARTE DELL'ESPOSIZIONE A
SOLVENTI

Pietro U. Capurro, M.D.
Lunedì, 20 novembre 1978, ore 10,30

*Includo questo che è un riassunto del mio lavoro.
Piero Capurro.*

Per un periodo di più di venti anni ho avuto l'opportunità di studiare pazienti che erano vissuti in vicinanza o abbeverano lavorato in fabbriche chimiche nelle quali spesso erano diffuse nell'ambiente miscele di vapori di solventi (1, 2, 3, 4).

Questi pazienti manifestavano diversi sintomi. Il più comune era l'affaticabilità, seguita in molti da irritabilità, in alcuni da aggressività, comportamento simile all'ebbrezza alcolica, eccitabilità, assenza mentale, dolorabilità, confusione, indecisione, depressione, sensazione di testa vuota, cefalea, dolore alle estremità, dolore toracico, dolore intercostale (spesso irradiato al lato sinistro del corpo), sensazione d'amaro in bocca, nausea, vomito, bruciore agli occhi e alla gola, raffreddori persistenti, eruzioni cutanee, perdita di peso. Abbiamo seguito diversi di

questi pazienti mediante curve insuliniche, eseguite insieme con curve di tolleranza al glucosio, ed abbiamo osservato alterazioni alla rievista al glucosio, insieme con un ritardo del picco della concentrazione nella curva dell'insulina. Le concentrazioni della lipasi erano trovate comunemente più alterate delle concentrazioni dell'amilasi. Ritenevo che il dolore alle estremità fosse dovuto a polinevrite tossica. Un paziente, chimico, fu studiato in diversi centri medici. Io trovai un'immagine pancreatica anormale, con bassi livelli di conteggio. Gli fu somministrata difenilidantoina. Infine egli fu licenziato dal suo datore di lavoro. (Forse l'azienda si stancò di sopportare un simile dipendente malato). In pochi mesi, i sintomi dei pazienti scomparvero senza alcun trattamento.

Io trovai regolarmente un'immagine pancreatica anormale nella gente esposta ai solventi.

In alcuni pazienti, trovai microematuria. Diversi pazienti soffrivano di crisi di cambiamenti della pressione sanguigna, con tendenza generale all'ipertensione. I più preoccupanti cambiamenti erano le alterazioni del quadro elettroforetico delle gamma globuline ematiche. Questo effetto mi suggerì che non fosse alterato solo il pancreas, ma che fossero severamente danneggiate anche le cellule connesse con i meccanismi immunitari, ad opera dei solventi.

Erano trovati un incremento dell'escrezione urinaria dello zinco ed un calo della sua concentrazione ematica nella gente esposta ai solventi.

Dai dati raccolti più di recente, sembra che i solventi provochino insorgenza di linfomi e del carcinoma pancreatico.

Nessuno ha necessità che qualcuno gli dica che non è ancora nota la causa del cancro, ciononostante, è stata raccolta una grande quantità di informazioni scientifiche per raggiungere questo scopo. Sembra che esistano diverse cause del cancro, che agiscono forse con meccanismi del tutto differenti. Molti fattori oncogeni possono agire insieme nello stesso tempo oppure in sequenza per un lungo periodo di tempo prima che si possa diagnosticare il cancro. Sono state formulate diverse teorie in proposito.

Il mio interesse sugli effetti dei composti chimici nella cancerogenesi risale agli anni in cui frequentavo la scuola medica quando cominciai a sospettare che la stimolazione chimica fosse la causa più importante del cancro. [Quando io chiesi per la prima volta il permesso di eseguire ricerche sul cancro, la persona a cui lo chiesi era il professor di pediatria presso l'università di Genova, il cui nome era De Toni. Egli era noto per la descrizione della sindrome di DeToni-Fanconi. Egli rispose alla mia richiesta dicendo che riteneva che il cancro derivasse da cellule che rimanevano indifferenziate durante l'embriogenesi in qualche parte del corpo. Solo quando incontrai finalmente il Dr Harry Goldblatt presso l'ospedale del Monte Sinai a Cleveland, Ohio, riuscii a cominciare a provare la mia teoria personale sul cancro. La mia teoria è che la membrana cellulare e il materiale tra i capillari e le cellule possono

essere le aree dove parte l'oncogenesi. Col metilcolantrene (MC), uno dei composti chimici più attivi oncogeni conosciuti, cominciai a produrre cancro nei topi come diversi altri ricercatori avevano fatto. Usando come veicolo del MC acetone, benzene ed altri solventi, notai una differenza nella percentuale degli animali che sviluppavano tumori. (Il benzene mi sembrò particolarmente efficace nel promuovere i tumori). Durante questo periodo riuscii a produrre tumori nella cute e nei tessuti emopoietici. Più tardi, produssi anche cancro del pancreas. Questo lavoro sperimentale non fu pubblicato, dal momento che il mio interesse era rivolto alla prevenzione del cancro.

Infatti i miei dati sembravano indicare che questa prevenzione potesse essere ottenuta aumentando il contenuto d'acqua nei tessuti. Se si praticavano ripetute iniezioni di soluzione fisiologica sotto alla superficie cutanea dove si era introdotto il cancerogeno, l'incidenza del cancro era fortemente diminuita. Nemmeno questi dati furono pubblicati, sebbene avessi ripetuto gli esperimenti in parecchie centinaia di animali. Avevo timore che un vero incidente avesse prodotto risultati errati alla base di un'interpretazione sviante invece che utile nello stabilire la causa e la prevenzione del cancro. Successivamente, eseguii ricerche su lesioni precancerose e sulla metaplasia presso il Collegio di Medicina Albert Einstein. Questo può essere letto nella letteratura medica, ma il risultato più importante (che ancora non pubblicai) nella mia mente, fu che notoriamente il cancro produceva sostanze che provocavano alterazioni manifestate dall'aumento della colorabilità intravitale con Evans-Blue attorno ai capillari dell'area dove una certa sostanza cancerogena era applicata. È interessante il fatto che simile mancanza di Evans-Blue è stata descritta nella reazione allergica.

Quando nei primi anni 1960 entrai in contatto con idrocarburi alchenogenati e non alchenogenati, la precedente ricerca che io iniziai col Dr Goldblatt a Cleveland divenne rilevante. Il mio pensiero fu che questi solventi sono prevalentemente inalati. La maggior parte dei ricercatori proprio si ferma allo studio del polmone, e di conseguenza noi sappiamo molto lavoro eseguito soprattutto dalle agenzie governative che studiano il polmone come l'organo danneggiato, ma i composti chimici volatili sono assorbiti attraverso il polmone tanto rapidamente come se fossero iniettati in vena. Se si dà tetracloruro di carbonio a qualcuno da bere, esso va al fegato, ma se lo si inala, esso va in tutti gli organi prima di passare dal fegato.

L'organo che attirò di più la mia attenzione fu il pancreas, specialmente più tardi quando osservai che la selenometionina è metabolizzata per prima dal pancreas.

L'assunzione per unità di peso dell'organo nel pancreas è otto volte maggiore del fegato. Io cominciai a lavorare sulle tecniche per determinare le alterazioni precoci del pancreas. Trovai che non solo erano utili le determinazioni della lipasi, dell'amilasi, dell'ICD e della GTT,

ma anche il fosforo ematico, le concentrazioni dell'insulina, e la radiografia del pancreas. Trovai curve alterate del fosforo ematico non corrispondenti a quella trovata paragonata con un'anormale GTT nel diabete⁽¹⁾. Nei laboratori delle autorimesse, trovai glucosuria, un aumento della concentrazione della creatinina nel sangue, e radiogrammi abnormi del rene. Osservai direttamente ed indirettamente un'alterazione della secrezione e dell'attività dell'insulina in gente esposta ai solventi. La curva dell'insulina durante la GTT mostrò un ritardo del picco e una diminuzione della concentrazione. Nei primi anni 1960, ancor prima delle determinazioni immunologiche dell'insulina, io iniziai a studiare il pancreas, non solo il fegato, nella gente esposta ai solventi. Talvolta era implicato il monossido di carbonio. In modo tipico, nella pancreatite, un'immagine radiografica mostra una diminuzione dell'opacità nella testa dell'organo con un aspetto a chiazze.

In un gruppo di 180 persone che seguì (nella Valle del torrente Little Helk) su un periodo di sei anni, noi trovammo quattro casi di linfoma e due casi di carcinoma del pancreas. Furono trovati anche due casi di carcinoma della laringe. La gente era esposta ad una miscela di solventi comprendente: metil etil chetone, metil isobutil chetone, acetone, metanolo, alcol isopropilico, benzene, toluene, xilene, fenolo, nitrofenolo, nitroclorobenzene, clorobenzene, etil acetato, etere etilico, furano, tetraidrofurano, metilcloruro, cloruro di metilene, tricloroetilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, tricloroetilene, tricloroetano, tetracloroetano, percloroetilene, acido acetico, acetonitrile, acrilonitrile, e formaldeide. Erano trovati anche altri composti ma non furono individuati. Talvolta la quantità complessiva dei solventi nell'aria era superiore a 500 ppm. L'esposizione ai solventi era provocata da una fabbrica di riciclaggio di solventi. Il meccanismo con cui l'esposizione a solventi potesse promuovere questo effetto è ignoto, ma fu considerata l'eventualità che la membrana cellulare potesse essere alterata da parte dei solventi, e i solventi possono alterare le condizioni immunitarie del paziente con lo stesso meccanismo sui linfociti.

Noi trovammo talvolta più di un tipo di tumore in un paziente. Talvolta i referti di morte dichiaravano arresto cardiaco e non era registrato che la biopsia o l'autopsia mostrava la presenza di un tumore maligno. Nel mio lavoro di ricerca, io trovai che non potevo credere in quello che mi era riferito da esperti; soprattutto c'era una lacuna di conoscenze riguardo al movimento dei vapori nell'aria. Per studiare la presenza dei vapori di solventi nell'aria ed il loro comportamento, io mi servii principalmente di due gascromatografi, uno con rivelatore a cattura di elettroni, ed un altro con rivelatore a ionizzazione di fiamma. Li trasportavo entrambi nel baule della mia automobile per periodi di diversi mesi, quindi li tenni nel mio domicilio per altri mesi. Mediante questa strumentazione, osservai che i vapori dei composti chimici si muovono con determinati comportamenti. Essi

seguono i torrenti e le strade. Il loro andamento può essere modificato dai filari di alberi. Essi seguiranno i corpi idrici in salita od in discesa. Ad un osservatore statico essi danno l'impressione di un effetto "bolla". Soffi di aria od una superficie calda, del tipo di una collina nera, possono sollevare questi vapori. La conclusione è, come stabilito dal Dr Cadle, capo della Fondazione di Chimica e dell'Atmosfera, di Boulder, Colorado, "I COMPOSTI CHIMICI SI TROVANO DOVE LI RINVIENI". Egli si riferiva al fatto che quando loro trovarono tetracloruro di carbonio a 60.000 piedi di altitudine (18.288 m) quando lo determinavano con palloni sonda, si sorpresero. Io non posso sottolineare a sufficienza la difficoltà di conoscere l'esposizione a solventi; questi sospetti dovrebbero essere albergati nella vostra mente anche quando si conoscono i particolari di tale esposizione.

Quando, all'inizio degli anni 1960 eseguii l'autopsia su un paziente che aveva lavorato in una fabbrica di esplosivi nel sud dell'Illinois, trovai solamente un leggero edema polmonare ed un cuore perfettamente normale. Svolsi indagini anamnestiche e mi fu riferito che il paziente beveva due lattine di birra quando rincasava dal lavoro. La mia diagnosi fu fibrillazione cardiaca da esposizione a benzene, seguita da ingestione d'alcol. Il coroner modificò la mia diagnosi. Il giorno dopo venne da me il medico della fabbrica per dirmi che essa doveva negare la presenza di benzene perchè l'informazione era segreta, ma lo pregava di aiutarlo a studiare i loro lavoratori che avevano subito danni da benzene.

Io seguii lavoratori dell'industria che avevano sofferto di polineurite. In tutte queste ricerche, e soprattutto nel campo della medicina, se noi vogliamo progredire, dobbiamo essere capaci di varcare le barriere tra le discipline. Se i patologi rimangono nel loro laboratorio dell'università e non escono per vedere ciò che capita alla gente nel mondo esterno, noi non contribuiamo ad alcun progresso nella medicina. Imparare da questi fatti presenti e dal passato dovrebbe esserci da lezione: un chimico prevenì che la gente morisse di rabbia, e un medico generico divenne un batteriologo tra i migliori. Io ritengo che ciò che forse è sbagliato nella medicina di oggi è che siamo troppo dipartimentalizzati. Questa gente attorno alla fabbrica che io ho citato o altra gente attorno ad altre fabbriche erano trattati dagli allergologi con iniezioni di allergeni ed altri ancora erano trattati con tranquillanti da altri medici. Poichè si lamentavano di dolori alle gambe e prescrivevano loro di metterle nei sali di epsom, poi erano fatte diagnosi di epilessia, eventualmente di tumori cerebrali, artrite, embolia polmonare, ulcera peptica, nefropatie, eventuali tumori epatici, infezioni virali, e pleurite essudativa. Il dolori alle estremità, che era un sintomo comune, erano generalmente spiegati nell'adulto con vasculopatie o artriti e nei bambini come "dolori della crescita". Persino in un famoso centro medico dell'Est, non fu trovata altra spiegazione. Nessuno pareva prestare attenzione all'ambiente.

Più tardi, un carcinoma laringeo fu diagnosticato come laringite cronica da tre medici. La diagnosi di linfoma fu mancata prima dell'autopsia.

Questo è il commento della mia ricerca su 120 persone esposte a solventi che io seguii nella Valle Little Elk, redatto dal Dr N. E. Day, biostatistico, OMS, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro.

“Ora tu hai due linfosarcomi, due sarcomi a cellule reticolari, due casi chiari di carcinoma del pancreas più uno dubbio. L'incidenza grezza annuale di tutti i linfomi nel Registro del Centro del Connecticut è di 9,5 /105 nell'uomo e 6,9 /105 nella donna. I numeri corrispondenti per il cancro pancreatico sono 9,6/105 e 6,3/105. In una popolazione di 120, su 7 anni, ti aspetteresti 0,068 linfomi e 0,067 tumori pancreatici. La probabilità casuale di trovare due tumori del pancreas è di circa 0,006, e di osservare i quattro linfomi è meno di 0,00001, il che è molto poca. Dal momento che entrambi questi due tipi di tumore sono in aumento nei paesi industrializzati, i tuoi dati, insieme con quelli di Li, tra gli altri chimici, mi sembrano molto interessanti”.

In conclusione, io ho trovato che l'esposizione ai solventi altera tutti gli organi, ma i più interessati sono i linfociti e il pancreas. Per questo motivo, alcune autorità attribuiscono i sintomi a fenomeni allergici, però io penso fermamente che non si tratti di allergia, ma di danni tossici sul sistema immune e sul pancreas. Ritengo decisamente che noi non dovremmo parlare di allergia o di ipersensibilità oppure noi dovremmo affermare che quel linfoma sia una malattia allergica.

Tabella I. MORTI CAUSATE DA SARCOMA A CELLULE RETICOLARI E LINFOSARCOMA IN UN PERIODO DI 6 ANNI IN UNA COMUNITA FORTEMENTE ESPOSTA - VALLE DEL TORRENTE LITTLE ELK.

età	numero	Morti nel periodo di 6 anni	
		attese	osservate
0-24	49	0,00144	0
25-44	21	0,00264	1
45-64	37	0,02478	1
65	10	0,01218	1
tutti	117	0,04104	3

Calcolate dalle frequenze annuali di morti specifiche per età su 100.000 (rif. 5, tabella 1). Rapporto osservate/attese 3/0,041 = 73

Durante il periodo di sei anni dall'ottobre 1968, al settembre 1974, ci furono tre morti per sarcoma a cellule reticolari (I.C.D. 200,0) o linfosarcoma (I.C.D. 200,1), una frequenza molto maggiore dell'attesa.

Tab. II MORTI PER CANCRO (DI TUTTI I TIPI) DURANTE UN PERIODO DI SEI ANNI NELLA COMUNITA ESPOSTA GRAVEMENTE

età	numero	Morti nel periodo di 6 anni
-----	--------	-----------------------------

		attese	osservate
0-24	49	0,01920	1
25-44	21	0,03846	1
45-64	37	0,70176	2
65	10	0,52688	3
tutti	117	1.29630*	7*

Rapporto morti osservate/attese = 7 / 1,30 = 5,4

I dati di riferimento usati per entrambe le tabelle I e II sono usate per calcolare i numeri delle morti attese rappresentano la mortalità registrata nella Contea Cecil 5 in cui è localizzata la valle. Sarebbe stato preferibile usare dati per la popolazione della Contea escludendo il gruppo della valle, ma questi non furono disponibili.

Tab. III INCIDENZA DEL CANCRO DEI TESSUTI LINFATICI DURANTE UN PERIODO DI 11 ANNI NELLA PIU' AMPIA POPOLAZIONE DELLA VALLE.

età	numero nella valle*	Nuovi casi in un periodo di 11 anni	
		attese	osservate
0-24	498	0,1780	2
25-44	217	0,1657	2
45-64	204	0,3061	3
65 & oltre	81	0,2559	3
tutte le età	1000	0.9057‡	10‡

* *Estrapolati dal censimento di circa 400 persone nella valle (rif 5, tab IX), ‡ Calcolati dai numeri dell'incidenza annuale (rif. 6, tabelle III e IX, dati per il 1968).*

L'assessore alle tasse della contea stimò la popolazione della più ampia comunità comprendente l'intero villaggio prossimo alla fabbrica e degli insediamenti vicini (come quello del 1966) a non più di 1000. L'area è irregolare ma nessun punto è più lontano di 4 km dalla fabbrica. In questa comunità dieci casi di cancro dei tessuti linfatici (I.C.D. 200, 201, 202) sono stati diagnosticati negli undici anni trascorsi. L'incidenza era undici volte più alta dell'attesa (tab III). I dati di riferimento per il calcolo dell'incidenza attesa non sono disponibili né per la Contea Cecil né per lo Stato del Maryland, cosicché noi usammo i dati del Registro del Cancro del Connecticut 6. Nessuna di queste dieci diagnosi implicava persone che erano vissute nell'area per meno di quattro anni. Quattro di quelli interessati dal cancro erano vissuti entro 0,5 km dalla fabbrica, altri tre erano vissuti a circa 1 km, ed i restanti tre erano vissuti tra 1 e 4 km dalla fabbrica 7, 8, 9

BIBLIOGRAFIA

1. Capurro P.U. The Bulletin of Pathology. The Clinical Pathologist as Hospital Toxicologist, 132 (1966).
2. Capurro P.U., Clin. Toxicol., Effects of Exposure to Solvents Caused by Air Pollution. 3(2), 233-248 (1970).
3. Capurro P. U., Clin. Toxicol., Effects of Exposure to Solvents Caused by Air Pollution with Special Reference to CCl₄ and Its Distribution in Air**, 6(1), 109-124, (1978).
4. Capurro P. U., The Lancet, Hydrocarbon Exposure and Cancer, 253, 11, (1976).
5. Maryland State Department of Health and Mental Hygiene, Final Report on Studies Conducted in Little Elk Valley. During 1974-1976, 35 (1977).
6. Christine B., Flannery J. T., Sullivan P. S., Cancer in Connecticut 1966-1968, Connecticut State Department of Health, Hartford, Connecticut (1971).
7. Haugh T., II, Science, Pollution: Chemical Company's Effort To Sue Its Accuser Falls. 199, 157 (1978).
8. Capurro P. U., Science, Pollution in Maryland Valley 731 (1978).
9. Capurro P. U., Eldridge J. E., The Lancet, Solvent Exposure and Cancer, 942, no. 8070, april 29 (1978).

PROPOSTA PER L'USO DEL TERRITORIO NELL'ERA MODERNA

P.U. Capurro, M.D.

L'attuale generazione di pianificatori è preda di due forze opposte. Da un lato ci sono gli ambientalisti, i quali, pare, vorrebbero che la terra ritornasse ad un'economia agricola, eliminando tutta l'industria con le sue emissioni nocive. Dall'altro lato, ci sono i paesi in via di sviluppo le cui popolazioni si stanno espandendo e che stanno vivendo (o facendo la fame) proprio ora in un'economia agricola. I pianificatori hanno da scegliere un compromesso, mantenere l'industria con i suoi benefici economici, ma in qualche modo minimizzando gli scarti nocivi dell'industria.

A me pare che uno sforzo cosciente dovrebbe essere fatto dal governo e dall'industria, che lavorassero insieme, per usare le limitate aree della terra per il miglior profitto della collettività. In modo specifico, non è logico disperdere gli impianti industriali casualmente, ciascuno produttore di un zona attorno ad esso dove la vita è insalubre. Piuttosto, io suggerisco che gli impianti industriali siano concentrati a gruppi, in posti dove i fattori della natura, i venti, il territorio circostante, lo scorrimento dei corpi idrici, assicurino una diluizione veloce delle emissioni nocive. Strumentazioni di detossificazione dovrebbero essere

posti in opera per servire tutti gli impianti del gruppo in modo più economico rispetto al caso in cui ciascun impianto dovesse provvedere per se stesso, oppure dovesse trasportare i suoi prodotti nocivi verso discariche o impianti di riciclaggio lontani.

Attorno a ciascun gruppo di impianti industriali, vedrei una zona tampone di acque o di zona alberata.

Al di là della zona tampone verrebbero le fattorie agricole, i centri commerciali, e le aree abitative. I lavoratori dovrebbero essere trasportati dentro e fuori dalle aree industriali da mezzi pubblici di trasporto.

Naturalmente, noi non possiamo raggiungere questa sistemazione in un colpo solo. Per esempio, è necessario che le nazioni rinuncino ad una parte della loro sovranità che mantengono gelosamente. Tuttavia, se noi siamo d'accordo che il progetto sia logico per un mondo sempre più affollato, e poi al più presto noi ne riconosciamo lo scopo e cominciamo a lavorare attorno ad esso, diverranno migliori le prospettive di sopravvivenza per i nipoti dei nostri nipoti.

Quaderno n.1 - 2008 di Giancarlo Gallo