

PROTOCOLLO D'INTESA

FINALIZZATO ALL'ADOZIONE DI STRATEGIE CONDIVISE PER LA RILEVAZIONE DI POSSIBILI RISCHI SANITARI RIFERIBILI A CRITICITÀ AMBIENTALI INDIVIDUATE NEI COMUNI COMPRESI NELLA GIURISDIZIONE DELLA PROCURA DELLA REPUBBLICA DI SANTA MARIA CAPUA VETERE

Brevi schede monografiche riferite ad elementi tossici e/o cancerogeni, frequentemente presenti in aree soggette ad inquinamento ambientale. Le schede sono state redatte principalmente sulla scorta delle indicazioni fornite dalla IARC oltre che della bibliografia attualmente disponibile.

1) 1,1 - Dicloroetilene

Descrizione: L'1,1-dicloroetene o dicloruro di vinilidene (o semplicemente cloruro di vinilidene), è un composto organico clorurato con formula molecolare $C_2H_2Cl_2$. In genere si presenta come liquido chiaro con un odore dolce. Il cloruro di vinilidene fu preparato per la prima volta da Regnault nel 1838 dalla reazione di tricloroetano e idrossido di potassio alcolico.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana al dicloruro di vinilidene possono essere sia professionali che ambientali. I lavoratori degli impianti di produzione che utilizzano cloruro di vinile nella polimerizzazione sono esposti al cloruro di vinilidene. Il cloruro di vinilidene può entrare nell'atmosfera come emissioni nella produzione di materie plastiche. È stato rilevato nelle acque reflue della produzione di materie plastiche e della finitura dei metalli.

Matrici ambientali: Il dicloruro di vinilidene può contaminare principalmente l'acqua e l'aria.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee e i terreni sono disciplinate dal D. Lgs. 152/2006 e sono pari a 0,05 ug/l. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (1997) ha raccomandato 20 mg / m³ come valore limite di soglia per le esposizioni professionali a cloruro di vinilidene nell'aria del luogo di lavoro.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine. Il contatto della pelle con il cloruro di vinilidene provoca irritazione. Per inalazione provoca tosse, vertigine, sonnolenza fino alla perdita di conoscenza per esposizioni molto al di sopra del limite raccomandato.

Effetti sulla salute a lungo termine. L'esposizione ripetuta a basse concentrazioni di cloruro di vinilidene può causare disfunzione epatica e renale (Torkelson & Rowe, 1981).

Cancerogenicità e genotossicità:

In uno studio epidemiologico su 138 lavoratori esposti al cloruro di vinilidene negli Stati Uniti, non è stato riscontrato alcun eccesso di cancro, ma il follow-up è stato incompleto e quasi il 40% dei lavoratori ha avuto una latenza inferiore a 15 anni dalla prima esposizione (IARC, 1986). In uno studio nella Repubblica federale di Germania su 629 lavoratori esposti al

vinilidene cloruro, sono stati segnalati solo sette decessi per cancro (cinque carcinomi bronchiali); questo numero non era superiore al valore atteso. Ad oggi non è stata trovata alcuna associazione specifica tra l'esposizione al cloruro di vinilidene e un eccesso di cancro ai polmoni.

Il cloruro di vinilidene è stato testato per la cancerogenicità su animali da laboratorio a cui è stato somministrato in diversi modi (somministrazione per inalazione, applicazione sulla pelle, iniezione sottocutanea). In uno studio di somministrazione per inalazione, il cloruro di vinilidene ha causato un aumento significativo dell'incidenza e un trend positivo nell'incidenza di adenoma tubulare renale, carcinoma tubulare renale e adenoma tubulare renale o carcinoma (combinato) nei maschi e un aumento significativo dell'incidenza e un trend positivo nell'incidenza di adenoma epatocellulare, carcinoma epatocellulare e adenoma o carcinoma epatocellulare (combinato) nelle femmine. In questo stesso studio, sulle femmine, il cloruro di vinilidene ha causato aumenti significativi nell'incidenza e trend positivo nell'incidenza di emangiosarcoma epatico ed emangioma o emangiosarcoma (combinato) del sistema. Il cloruro di vinilidene ha anche causato un aumento significativo dell'incidenza e un trend positivo nell'incidenza del carcinoma bronchioloalveolare del polmone nelle femmine. In un secondo studio sull'inalazione sui topi, comprendente due esperimenti, il cloruro di vinilidene ha causato un aumento significativo dell'incidenza di adenoma polmonare nei maschi e nelle femmine, adenocarcinoma del rene nei maschi e tumori (principalmente carcinomi) della ghiandola mammaria nelle femmine.

In conclusione la cancerogenicità del cloruro di vinilidene su animali da esperimento non è supportata da alcuna prova per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il cloruro di vinilidene come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (1997) 1997 TLVs® and BEIs®, Cincinnati, OH.
- IARC (1986) Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, Vol. 39, Lyon, pp. 195–226.
- IARC (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* Vol. 71, Lyon, pp. 1163–1180.
- IARC (2019) Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, Vol. 119, Lyon, pp. 225–270.
- Torkelson, T.R. & Rowe, V.K. (1981) Halogenated aliphatic hydrocarbons. In: Clayton, G.D. & Clayton, F.E., eds, *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, New York, Wiley Interscience, pp. 3545–3550.
- WHO (1990) Vinylidene Chloride (Environmental Health Criteria 100), Geneva, International Programme on Chemical Safety.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

2) 1,1,2,2-tetracloroetano

Descrizione: L'1,1,2,2-tetracloroetano è un derivato clorurato dell'etano. Ha il più alto potere solvente di qualsiasi idrocarburo clorurato. Come refrigerante, viene utilizzato con il nome R-130. Un tempo era ampiamente utilizzato come solvente e come intermedio nella produzione industriale di tricloroetilene, tetracloroetilene e 1,2-dicloroetilene. Tuttavia, l'1,1,2,2-tetracloroetano non è più molto usato a causa delle incertezze sulla sua tossicità.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a 1,1,2,2-tetracloroetano possono essere:

- Professionali. Molti studi hanno confermato che l'1,1,2,2-tetracloroetano non è molto utilizzato a livello industriale (Nagasawa *et al.*, 2011a, b)
- Ambientali. L'1,1,2,2-tetracloroetano è principalmente rilasciati nell'atmosfera e nelle acque superficiali come emissioni durante la sua produzione o utilizzo come intermedio chimico.

Matrici ambientali: Il cloroformio in generale può contaminare l'acqua e l'aria.

Valori soglia: La soglia di concentrazione di 1,1,2,2-tetracloroetano per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,05 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: La sostanza può essere assorbita dall'organismo per inalazione dei suoi vapori, attraverso la cute e per ingestione e può provocare effetti sul sistema nervoso centrale, sul fegato e sui reni. Ciò può provocare depressione del sistema nervoso centrale. L'esposizione potrebbe provocare perdita di coscienza. Può essere raggiunta abbastanza rapidamente una concentrazione dannosa in aria per evaporazione della sostanza già a 20°C.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'esposizione cronica all'inalazione nell'uomo provoca ittero e ingrossamento del fegato, mal di testa, tremori, vertigini, intorpidimento e sonnolenza.

Cancerogenicità e genotossicità:

Non è disponibile alcun dato sulla cancerogenicità e genotossicità dell'1,1,2,2-tetracloroetano sull'uomo (IARC, 2014).

È stata valutata la cancerogenicità dell'1,1,2,2-tetracloroetano in uno studio sui ratti e in uno studio su topi (NCI, 1978). La sopravvivenza è stata ridotta nei topi maschi e femmine, e nelle femmine di ratto. C'è stato un aumento dell'incidenza del carcinoma epatocellulare sia nei topi maschi che nelle femmine. L'incidenza di tumori epatocellulari nei ratti maschi esposti era maggiore di quello trovato in studi precedenti (Goodman *et al.*, 1980). Negli animali da esperimento, è probabile che 1,1,2,2-tetracloroetano venga assorbito prontamente e distribuito ampiamente in tutto il corpo. Nei roditori, il metabolismo produce acido dicloroacetico e poi acido gliossilico che, insieme con molti altri metaboliti, compresa il CO₂, sono escreti nelle urine e nel respiro. L'1,1,2,2-tetracloroetano è debolmente genotossico. I principali tessuti bersaglio sono quelli del fegato, dei reni e del sistema nervoso centrale. L'1,1,2,2-tetracloroetano è anche tossico per il rene e ha un effetto sedativo negli esseri umani e negli animali.

La cancerogenicità del 1,1,2,2-tetracloroetano su animali da esperimento non è supportata da alcuna prova per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il 1,1,2,2-tetracloroetano come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- Goodman DG, Ward JM, Squire RA *et al.* (1980). Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging Osborne-Mendel rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 55: pp.433-447.
- IARC (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol 106: pp. 491-512.
- Nagasawa Y, Ukai H, Okamoto S *et al.* (2011a). Organic solvent use in enterprises in Japan. *Ind Health*, 49: pp. 534–541.
- Nagasawa Y, Ukai H, Okamoto S *et al.* (2011b). Organic solvent use in research institutions in Japan. *Ind Health*, 49: pp. 421–426.
- NCI. (1978). Bioassay of 1,1,2,2-tetrachloroethane for possible carcinogenicity. *Carcinogenesis Technical Report Series No. 27*. Washington DC, USA: National Cancer Institute, PB2774537, 90.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

3) 1,2 dibromoetano (dibromuro di etilene)

Descrizione: L'1,2-dibromoetano, o dibromuro di etilene, è un alogenuro alchilico di formula $C_2H_4Br_2$, isomero del 1,1-dibromoetano, nella cui struttura una molecola di etano è stata sostituita con un atomo di bromo su ciascun carbonio. Appare come un liquido incolore e dall'odore caratteristico, che imbrunisce se esposto alla luce, poco solubile in acqua ma miscibile con la maggior parte dei solventi organici. Caduto in disuso come pesticida a causa dell'elevata tossicità, la sostanza è utilizzata principalmente nel campo della chimica industriale come intermedio della sintesi di coloranti, resine, cere e gomme. Il dibromuro di etilene veniva utilizzato in passato come additivo nella benzina contenente piombo, utilizzo abbandonato con l'avvento della benzina verde. Fino al 1984, negli Stati Uniti, veniva inoltre utilizzato come fumigante nelle coltivazioni contro insetti, parassiti e nematodi, prima che ne fosse proibito l'uso dall'EPA a causa dell'elevata tossicità del composto, sia per l'uomo che per l'ambiente. La sostanza trova ancora impiego nel trattamento del legname per le disinfestazioni da termiti e scolitidi e come reagente nelle sintesi industriali.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a dibromuro di etilene essere:

- Professionali. Si verificano esposizioni professionali al dibromuro di etilene nelle occupazioni di disinfestazione, raffinazione e impermeabilizzazione del petrolio. Inoltre, i meccanici e altri lavoratori che manipolano benzina contenente piombo possono essere esposti per via cutanea al dibromuro di etilene.
- Ambientali. Il dibromuro di etilene entra nell'atmosfera principalmente attraverso le emissioni di benzina con piombo. Un'altra importante fonte sono le emissioni dei centri di fumigazione di agrumi, cereali e suolo. È stato rilevato a bassi livelli nelle acque sotterranee, in quelle potabili, nei campioni di acque reflue e nell'aria urbana.

Matrici ambientali: Il dibromuro di etilene inquina aria, acqua e suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione di 1,2-dibromoetano per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,001 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: L'esposizione acuta ad alte dosi porta a danni al fegato e ai reni. Ciò può provocare lesioni dei tessuti. L'esposizione ad alte concentrazioni potrebbe provocare attenuazione della vigilanza e morte. Gli effetti possono essere ritardati.

Effetti sulla salute a lungo termine: Contatti cutanei ripetuti o prolungati possono provocare dermatiti. La sostanza può avere effetti sul fegato e sui reni, causando ridotta funzionalità.

Cancerogenicità e genotossicità:

Tre studi di coorte (Ott *et al.*, 1980; Sweeney *et al.*, 1986; Alavanja *et al.*, 1990) hanno incluso lavoratori esposti a dibromuro di etilene, ma a causa del loro scarso potere statistico e/o della mancanza di informazioni sulle singole esposizioni, poco si può concludere sulla cancerogenicità di questo composto negli esseri umani. Il dibromuro di etilene è stato testato per la cancerogenicità mediante somministrazione orale nei topi, ratti e pesci, per inalazione nei

topi e nei ratti e per applicazione cutanea nei topi. A seguito della sua somministrazione orale, ha prodotto carcinomi a cellule squamose del prestomaco nei roditori di entrambe le specie, un'aumentata incidenza di tumori polmonari alveolari/bronchiolari nei topi di entrambi i sessi, emangiosarcomi nei ratti maschi, papillomi esofagei nelle femmine di topo e tumori del fegato e dello stomaco nei pesci. Dopo la sua inalazione, il dibromuro di etilene ha prodotto adenomi e carcinomi della cavità nasale, emangiosarcomi, tumori della ghiandola mammaria, tumori mesenchimali sottocutanei, una maggiore incidenza di tumori del polmone alveolare / bronchiolare negli animali di ogni specie e una maggiore incidenza di mesoteliomi peritoneali nei ratti maschi.

La sua tossicità è legata al metabolismo che subisce nell'organismo. Esso infatti subisce un metabolismo a livello epatico CYP-dipendente attraverso il quale viene coniugato con il Glutazione mediante la Glutazione S-transferasi. Il suo metabolismo porta quindi alla sua coniugazione con S-Glutazione e al distacco dei due alogeni (Br) con formazione di un anello episulfonico. Questa molecola è in grado di attraversare le membrane cellulari e legarsi covalentemente al Dna, con conseguente possibile inizio di processi cancerogenici.

Gli studi condotti, tuttavia hanno evidenziato prove sufficienti in fase sperimentale sugli animali per la cancerogenicità al dibromuro di etilene, non supportate da altrettante evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità sull'uomo. La valutazione complessiva da parte del gruppo di lavoro della IARC (IARC, Volume 71) ha classificato il dibromuro di etilene come probabilmente cancerogeno per gli esseri umani (**Gruppo 2A**). Nell'effettuare la valutazione complessiva, il gruppo di lavoro ha tenuto conto che il dibromuro di etilene è genotossico in un'ampia gamma di saggi in vitro e in vivo e si lega in modo covalente con il DNA in vivo.

Bibliografia:

- Alavanja, M.C., Blair, A. & Masters, M.N. (1990) Cancer mortality in the US flour industry. *J. natl Cancer Inst.*, 82: pp. 840–848
- IARC (1977) Some Fumigants, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 15: pp. 195-209.
- IARC (1999). Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 71: pp. 641-670.
- Ott, M.G., Scarnweber, H.C. & Langner, R.R. (1980) Mortality experience of 161 employees exposed to ethylene dibromide in two production units. *Br. J. ind. Med.*, 37: pp. 163–168
- Sweeney, M.H., Beaumont, J.J., Waxweiler, R.J. & Halperin, W.E. (1986) An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an East Texas chemical plant. *Arch. environ. Health*, 41: pp.23–28

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>

4) 1,2 - Dicloroetano

Descrizione: Il 1,2-dicloroetano (o cloruro di etilene o 1,2-DCE) è un alogenuro alchilico di formula $C_2H_4Cl_2$. A temperatura ambiente si presenta come un liquido incolore e oleoso dall'odore penetrante di solvente. Libera nell'atmosfera acido cloridrico e fosgene durante la combustione. Viene per lo più preparato per sintesi diretta, miscelando nelle giuste proporzioni etilene e cloro gassosi; la reazione avviene a temperatura e pressione standard ed è catalizzata dalla luce o dal cloruro ferrico. Il suo principale utilizzo è come intermedio nella sintesi del cloruro di vinile, a sua volta precursore del PVC.

È un buon solvente apolare, trova quindi uso anche come agente sgrassante e diluente per vernici. È anche usato come intermedio nella sintesi di molecole più complesse. In passato ha trovato uso anche come anti-detonante per carburanti, in associazione con il piombo tetraetile.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a 1,2 - dicloroetano possono essere:

- Professionali. L'esposizione professionale all'1,2-dicloroetano si verifica prevalentemente durante la produzione di altri prodotti chimici, come il cloruro di vinile, dove 1,2- il dicloroetano è usato come intermedio.
- Ambientali. La maggior parte dell'1,2-dicloroetano rilasciato nell'ambiente entra nell'atmosfera dalla sua produzione e utilizzo come intermedio chimico, solvente e come scavenger di piombo nella benzina. È stato rilevato a bassi livelli nell'aria, nelle acque sotterranee e in campioni di acqua potabile.

Matrici ambientali: Il cloroformio in generale può contaminare l'acqua, l'aria e il suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 3 ug/l. La stessa soglia è prevista per le acque destinate al consumo umano (valori di parametro allegato I parte B e C D.Lgs 31/2001 e sm.i).

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: Il 1,2-dicloroetano è fortemente irritante per le vie respiratorie anche a seguito di una breve esposizione. I decessi dovuti all'ingestione o all'inalazione di 1,2-dicloroetano sono avvenuti per insufficienza circolatoria e respiratoria.

Effetti sulla salute a lungo termine: Esposizioni ripetute, soprattutto in ambito lavorativo sono state associate ad anoressia, nausea, dolore addominale, irritazione delle mucose, disfunzione del fegato e dei reni e disturbi neurologici (IARC, 1979).

Cancerogenicità e genotossicità:

La maggior parte degli studi eseguiti per valutare la cancerogenicità del 1,2-dicloroetano sono stati condotti per analizzare la mortalità o l'incidenza del cancro tra i lavoratori di industrie chimiche potenzialmente esposti a 1,2-dicloroetano (Hogstedt *et al.*, 1979; Austin e Schnatter, 1983). In questi studi sono stati evidenziati eccessi di cancro allo stomaco, alla laringe e al cervello e di tumori emopoietici. Non è stato possibile, tuttavia, collegare tali eccessi a una

particolare esposizione chimica, trattandosi di lavoratori esposti a molti agenti potenzialmente nocivi.

L'1,2-dicloroetano è stato testato in esperimenti nei topi e nei ratti (Nagano *et al.*, 1998; Maltoni *et al.*, 1980) per somministrazione per via orale. Nei topi, ha prodotto tumori benigni e maligni del polmone e linfomi maligni negli animali di entrambi i sessi, carcinomi epatocellulari nei maschi e adenocarcinomi mammari e uterini nelle femmine. Nei ratti, ha prodotto carcinomi allo stomaco negli animali maschi, tumori mammari benigni e maligni nelle femmine e emangiosarcomi negli animali di entrambi i sessi (IARC, 1979).

È stato osservato che il 1,2-dicloroetano è facilmente assorbito dall'uomo e dagli animali e viene metabolizzato ampiamente da ratti e topi tramite il citocromo P450. Induce danni al DNA nelle cellule del fegato in vivo e si lega al DNA, RNA e alle proteine negli animali.

La cancerogenicità del 1,2-dicloroetano su animali da esperimento non è supportata da altrettante prove per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il 1,2-dicloroetano come elemento probabilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- Austin, S.G. & Schnatter, A.R. (1983b) A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J. occup. Med.*, 25: pp.313-320.
- Hogstedt, C., Rohlén, O., Berndtsson, B.S., Axelson, O. & Ehrenberg, L. (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. ind. Med.*, 36: pp. 276-280
- IARC (1979) Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 19, Lyon.
- IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 71, Lyon, pp. 501-530.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. & Matsushima, T. (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. & Aizawa, Y., eds, *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Amsterdam, Elsevier, pp. 741-746
- Maltoni, C., Valgimigli, L. & Scarnato, C. (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. In: Ames, B., Infante, P. & Reitz, R., eds, *Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk?* (Banbury Report No. 5), Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 3-33

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

5) 1,2,3-tricloropropano

Descrizione: L'1,2,3-tricloropropano (TCP) è un composto organico con la formula $C_3H_5Cl_3$. È un liquido incolore. Storicamente, l'1,2,3-tricloropropano è stato utilizzato come solvente per pitture o vernici, come agente detergente e sgrassante.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a 1,2,3-tricloropropano possono essere:

- Professionali. Qualsiasi esposizione professionale con l'1,2,3-tricloropropano avviene per inalazione e contatto cutaneo.
- Ambientali. L'1,2,3-tricloropropano non contamina il suolo. Invece, penetra nelle acque sotterranee e si deposita sul fondo è più denso dell'acqua. Questo rende l'1,2,3-tricloropropano nella sua forma pura un DNAPL (Dense Nonaqueous Phase Liquid) ed è quindi più difficile rimuoverlo dalle acque sotterranee.

Matrici ambientali: L'1,2,3-tricloropropano inquina principalmente acqua e aria.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,001 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: Gli esseri umani possono essere esposti all'1,2,3-tricloropropano inalando i suoi fumi o attraverso il contatto con la pelle e l'ingestione. L'esposizione a breve termine all'1,2,3-tricloropropano può causare irritazione alla gola e agli occhi e può influire sulla coordinazione e sulla concentrazione muscolare. La sostanza è blandamente irritante per la cute. La sostanza può provocare effetti sul fegato e sui reni ad alte concentrazioni portando lesioni dei tessuti. L'esposizione ad alti livelli potrebbe provocare attenuazione della vigilanza.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'esposizione a lungo termine all'1,2,3-tricloropropano può influire sul peso corporeo e sulla funzionalità renale.

Cancerogenicità e genotossicità:

Per quanto riguarda la cancerogenicità sull'uomo l'ultimo riferimento IARC per l'analisi dell'1,2,3-tricloropropano (IARC, Volume 63) non presenta alcun dato. L'1,2,3-tricloropropano è stato testato per la cancerogenicità mediante somministrazione orale in uno esperimento sui topi e in un esperimento sui ratti. Ha prodotto tumori della mucosa orale e della l'utero nelle femmine di topo e ha aumentato l'incidenza di tumori del prestomaco e del fegato nei topi di ogni sesso. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori della ghiandola prepuziale, del rene e del pancreas dei maschi, nella ghiandola clitoridea e nella ghiandola mammaria delle femmine e della cavità orale sia dei maschi che delle femmine.

Anche per la genotossicità nell'uomo non sono disponibili dati. È rapidamente assorbito ed escreto dopo somministrazione orale nei ratti e nei topi. L'1,2,3-tricloropropano provoca necrosi tissutale in numerosi organi nei ratti e nei topi; il fegato e reni sono i principali organi bersaglio nel ratto. Non sono disponibili dati sugli effetti dell'1,2,3-tricloropropano sulla riproduzione umana. Studi eseguiti nei ratti non hanno fornito prove di alterazione della fertilità

o di effetti embriotossici. In uno studio su due generazioni di topi ci sono state prove di compromissione della riproduzione femminile.

Gli studi condotti, hanno dunque evidenziato prove sufficienti in fase sperimentale sugli animali per la cancerogenicità dell'1,2,3-tricloropropano, non supportate da altrettante evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità sull'uomo. La valutazione complessiva da parte del gruppo di lavoro della IARC (IARC, Volume 63) ha classificato l'1,2,3-tricloropropano come probabilmente cancerogeno per gli esseri umani (**Gruppo 2A**).

Bibliografia:

- IARC (1995). Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, Vol. 63: pp. 223-244.
- MeITick, B.A., Robinson, M. & Condie, L.W. (1991) Cardiopathic effect of 1,2,3 - trichloropropane after subacute and subchronic exposure in rats. *J. appl. Toxicol.*, 11: pp.179-187.
- Robinson, M., Bull, R.J., Olson, G.R. & Stober, I. (1989) Carcinogenic activity associated with halogenated acetones and acroleins in the mouse skin assay. *Cancer Leu.*, 48: pp.197-203.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

6) 1,2-Dicloropropano

Descrizione: L'1,2-dicloropropano è un composto organico classificato come clorocarburo. È un liquido incolore e infiammabile con un odore dolce. È ottenuto come sottoprodotto della produzione di epicloridrina. L'1,2-dicloropropano è un intermedio nella produzione di percloroetilene e altre sostanze chimiche clorate. Un tempo era usato come solvente industriale e si trovava in sverniciatori, vernici e prodotti per la rimozione di finiture per mobili, ma alcuni di questi usi sono stati interrotti per la sua elevata tossicità.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a 1,2-dicloropropano possono essere:

- **Professionali.** L'esposizione professionale all'1,2-dicloropropano può verificarsi per inalazione e per contatto dermico. La via di ingresso principale è attraverso le vie respiratorie. Uno dei primi studi fatti in Italia sono state analizzati i livelli di 1,2-dicloropropano nelle vie respiratorie e nelle urine in alcuni lavoratori di stabilimenti che producevano plastica, vernici e prodotti chimici industriali (Ghittori et al., 1987). Si è visto che le concentrazioni urinarie erano strettamente correlate con le concentrazioni nell'aria.
- **Ambientali.** L'1,2-dicloropropano non è un elemento presente in natura. L'esposizione può avvenire per inalazione di aria contaminata o per ingestione di acqua contaminata.

Matrici ambientali: L'1,2-dicloropropano in generale può contaminare l'acqua, l'aria e il suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,15 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: L'1,2-dicloropropano può essere assorbito dall'organismo per inalazione e per ingestione. È irritante per gli occhi, la cute e il tratto respiratorio e può provocare effetti sul sistema nervoso centrale. Può essere raggiunta abbastanza rapidamente una concentrazione dannosa in aria per evaporazione della sostanza a 20°C. Se ingerito provoca nausea, mal di testa, sonnolenza, dolori addominali, vomito e diarrea.

Effetti sulla salute a lungo termine: Contatti ripetuti o prolungati con l'1,2-dicloropropano possono provocare sensibilizzazione cutanea. La sostanza sgrassa la cute, quindi può provocare secchezza e screpolature. La sostanza può avere effetto tossico sul fegato e sui reni.

Cancerogenicità e genotossicità:

Dati sull'associazione tra cancro ed esposizione all'1,2-dicloropropano sono disponibili da diversi studi sull'insorgenza di cancro tra i lavoratori impiegati in stamperie in Giappone (Kumagai et al., 2013; Kubo et al., 2014; Yamada et al., 2014). Tali studi hanno avuto inizio dopo l'evidenza di un insolito numero di colangiocarcinomi (cancro del dotto biliare) tra gli operai di una tipografia di Osaka (Kumagai et al., 2013). L'interpretazione dei dati rilevati è stata piuttosto impegnativa per l'esiguo numero di soggetti e perché i lavoratori in questione erano stati esposti non solo a 1,2-dicloropropano, ma anche a più di altri 20 prodotti chimici, compreso il diclorometano, la benzina, il cherosene, e numerosi tipi diversi di inchiostri da stampa. Studi successivi hanno confermato questa associazione. Vlaanderen et al. (2013), ad

esempio, hanno condotto uno studio di coorte utilizzando un database di quattro paesi nordici (Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia) collegando le informazioni professionali ricavate da censimenti ai dati del registro nazionale del cancro utilizzando codici di identità personale. Per gli uomini è stato rilevato un alto rischio di cancro del fegato e di intraepatico colangiocarcinoma intraepatico. Ahrens et al. (2014) hanno riportato inoltre associazioni tra i tumori del dotto biliare extraepatico con le lavorazioni riguardanti i processi di stampa in uno studio multicentrico di tumori rari in Europa.

La forte ed estensiva evidenza sperimentale in molte specie animali, supportata da prove consistenti e coerenti anche sulla specie umana hanno portato la IARC a classificare globalmente l'1,2-dicloropropano come cancerogeno umano (**Gruppo 1**).

Bibliografia:

- Ahrens W, Merletti F, Mirabelli D (2014). Biliary tract cancer in male printers and typesetters in the European rare cancer case-control study. *Occup Environ Med*, 71(8): pp.591–2.
- Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E (1987). The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*, 48(9): pp. 786–90.
- Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, et al. (2014). Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21(7): pp.479–88.
- Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G (2013). Cholangiocarcinoma among offset colour proofprinting workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med*, 70(7): pp.508–10.
- IARC (2016). Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol .110: pp. 141-176.
- Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, Kauppinen T, Pukkala E, Sørensen P, et al. (2013). Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med*, 70(12): pp.828–30.
- Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G (2014). Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J. Occup Health*, 56(5): pp.332–8.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

7) 1,4-diclorobenzene

Descrizione: L'1,4-diclorobenzene (o para-diclorobenzene) è un alogenuro arilico derivato dal benzene. A temperatura ambiente si presenta come un solido (cristallo incolore tendente al bianco dall'odore caratteristico che sublima lentamente. Oggi vietato, veniva utilizzato come conservante nelle collezioni di insetti contro l'attacco di parassiti quali psocotteri e antreni.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a 1,4-diclorobenzene possono essere:

- **Professionali.** I lavoratori potenzialmente esposti al para-diclorobenzene erano custodi e addetti alle pulizie, impiegati mortuari e lavoratori nel controllo dei parassiti. L'esposizione professionale al para-diclorobenzene può avvenire per inalazione e per via oculare o cutanea durante la sua produzione, formulazione e utilizzo come insetticida, come agente antitarpe, fumigante, deodorante e in sintesi organiche per la preparazione di coloranti.
- **Ambientali.** Le principali fonti di para-diclorobenzene nell'atmosfera sono dovute alla volatilizzazione durante il suo uso commerciale e da emissioni dagli impianti di incenerimento dei rifiuti. A causa del suo ampio uso in interni (ad es. deodoranti per ambienti, repellente per tarpe, ecc.), il para-diclorobenzene si trova spesso a concentrazioni più elevate in interni rispetto all'esterno (Barkley *et al.*, 1980). Il para-diclorobenzene è probabilmente il principale diclorobenzene che si trova nell'acqua potabile derivante dal suo rilascio nelle acque superficiali dopo il suo ampio uso come deodorante (WHO, 1991).

Matrici ambientali: L'1,4-diclorobenzene può contaminare principalmente aria e acqua.

Valori soglia: La soglia di concentrazione di 1,4-diclorobenzene per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,5 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: La sostanza può essere assorbita dall'organismo per inalazione e per ingestione. La sostanza è irritante per gli occhi, il tratto respiratorio e la cute. La sostanza può provocare effetti sul sangue con conseguente anemia emolitica. La sostanza può provocare effetti sul sistema nervoso centrale.

Effetti sulla salute a lungo termine: A lungo termine la sostanza può avere effetto sul fegato, sul sistema nervoso centrale, sul sangue e sui polmoni. Ciò può causare danni alle funzioni epatiche, neuropatia e anemia.

Cancerogenicità e genotossicità:

Non c'è alcun dato disponibile riguardo la cancerogenicità e la genotossicità del para-diclorobenzene sull'uomo.

Il para-diclorobenzene è stato testato mediante somministrazione orale e inalazione in topi e nei ratti. Dopo somministrazione orale, ha aumentato l'incidenza di adenomi e carcinomi del fegato

nei topi maschi e femmine e dei carcinomi tubulari renali nei ratti maschi (National Toxicology Program, 1987). Studi nei topi e nei ratti esposti per inalazione sono stati giudicati inadeguati.

Il para-diclorobenzene causa nefrotossicità specifica nel ratto maschio derivante dall'accumulo della proteina α_{2u} -globulina specifica del ratto maschio. Sia il para-diclorobenzene che il suo principale metabolita, il 2,5-diclorofenolo, si lega in modo reversibile all' α_{2u} -globulina. Il para-diclorobenzene provoca un'elevata proliferazione cellulare nelle cellule tubulari renali prossimali. I ratti femmine, i ratti maschi di ceppi che non esprimono questa proteina e i topi non sono sensibili all'azione nefrotossica del para-diclorobenzene.

Il para-diclorobenzene induce danni al DNA nel fegato e nella milza ma non nei reni, nei polmoni o nel midollo osseo dei topi. Nessuna conclusione può essere tratta dai pochi dati sulla genotossicità in vivo. Esistono prove deboli della genotossicità del para-diclorobenzene nei mammiferi nelle cellule in vitro. Nel complesso, i risultati dei test di genotossicità non supportano l'evidenza di un meccanismo di induzione del tumore a cellule renali nei ratti maschi che implica un'interazione diretta tra il para-diclorobenzene o i suoi metaboliti e il DNA.

La cancerogenicità del para-diclorobenzene su animali da esperimento non è supportata da alcuna prova per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il para-diclorobenzene come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**). Nel fare la sua valutazione complessiva della cancerogenicità del para-diclorobenzene per gli esseri umani, il gruppo di lavoro ha concluso che il para-diclorobenzene produce tumore tubulare renale nei ratti maschi attraverso un meccanismo non reattivo al DNA, attraverso la risposta associata alla α_{2u} -globulina. Pertanto, il meccanismo con cui il para-diclorobenzene aumenta l'incidenza di tumori tubulari renali nei ratti maschi non è rilevante per l'uomo.

Bibliografia:

- Barkley, J., Bunch, J., Bursey, J.T., Castillo, N., Cooper, S.D., Davis, J.M., Erickson, M.D., Harris, B.S.H., III, Kirkpatrick, M., Michael, L.C., Parks, S.P., Pellizzari, E.D., Ray, M., Smith, D., Tomer, K.B., Wagner, R. & Zweidinger, R.A. (1980) Gas chromatography mass spectrometry computer analysis of volatile halogenated hydrocarbons in man and his environment—A multimedia environmental study. *Biomed. mass Spectrom.*, 7: pp. 139–147.
- IARC (1999). Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 73: pp. 223-276.
- National Toxicology Program (1987) Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (Tech. Rep. Ser. No. 319; NIH Publ. No. 87-2575), Research Triangle Park, NC.
- WHO (1991) Chlorobenzenes other than Hexachlorobenzene (Environmental Health Criteria 128), Geneva.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

8) Antimonio

Descrizione: L'antimonio (simbolo Sb) è un elemento chimico semimetallico che può esistere in due forme: la forma metallica; luminosa, argentea, dura e fragile e la forma non metallica che assume le sembianze di una polvere grigia. L'antimonio si presenta naturalmente nell'ambiente, ma entra anche nell'ambiente attraverso parecchie applicazioni antropiche. L'antimonio elementare viene utilizzato per formare leghe molto forti con il rame, il piombo e lo stagno. I composti dell'antimonio hanno diversi usi terapeutici (malattie parassitarie).

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: L'antimonio è presente come contaminante nell'aria delle aree urbane (concentrazioni tra 0,42 e 0,85 µg/m³). Il fumo di tabacco può causare un rilascio di antimonio nell'aria indoor. Si trova nelle acque naturali, sia nella forma trivalente che pentavalente e sotto forma di composti metallici. Può raggiungere l'acqua potabile se presente come contaminante negli impianti di distribuzione. Tracce di antimonio si trovano anche negli alimenti. L'esposizione totale da fonti ambientali, alimenti ed acqua potabile è molto bassa se paragonata all'esposizione occupazionale.

L'esposizione occupazionale all'antimonio può verificarsi durante l'estrazione mineraria, fusione o raffinazione; fabbricazione di leghe ed abrasivi. L'antimonio è ampiamente utilizzato nella produzione di leghe, conferendo maggiore durezza, resistenza meccanica, resistenza alla corrosione e un basso coefficiente d'attrito. Composti di antimonio puro sono usati come abrasivi, pigmenti, composti ignifughi, plastificanti e catalizzatori nella sintesi organica. I composti di antimonio puro sono utilizzati anche nella produzione del tartaro emetico, vernici, lacche, vetro, ceramica, smalti, prodotti farmaceutici, pirotecnici, fiammiferi, esplosivi e sono usati anche nella tintura per l'azzurro dell'acciaio. Un gas altamente tossico, la stibina, può essere rilasciato dal metallo in determinate condizioni.

Matrici inquinate: Aria e acqua

Valori soglia:

- ACQUE DESTINATE AL CONSUMO UMANO (valori di parametro allegato I parte B e C D.Lgs 31/2001 e sm.i.): 5 µg/l
- ACQUE SOTTERRANEE Concentrazione Soglia di Contaminazione (tabella 2 allegato 5 titolo V parte quarta D.Lgs 152/06 e s.m.i.): 5 µg/l

Effetti sulla salute:

Cinetica e metabolismo. L'antimonio viene scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale (massimo 15%). La maggior parte della quota assorbita si accumula nella milza, nel fegato e nel tessuto osseo. L'antimonio trivalente, a differenza del pentavalente, penetra nei globuli rossi. La forma trivalente viene eliminata con le feci e le urine, la forma pentavalente solo con le urine. Esiste la possibilità del passaggio dell'antimonio dal sangue materno a quello fetale.

Per quanto riguarda l'acqua potabile la tossicità dell'antimonio dipende dalla sua forma chimica. L'antimonio pentavalente è la forma meno tossica, l'antimonio trivalente, a causa della sua bassa biodisponibilità, è risultato genotossico solo in alcuni test in vitro, ma non in vivo, mentre i suoi sali mostrano effetti genotossici sia in vitro che in vivo.

L'antimonio e i suoi composti sono generalmente considerati irritanti per la pelle. La polvere e i fumi sono anche irritanti per gli occhi, il naso e la gola, e possono associarsi a gengivite, anemia e ulcerazione del setto nasale e della laringe. Il triossido di antimonio provoca una dermatite nota come "macchie di antimonio". Questa forma di dermatite provoca prurito intenso seguito da eruzioni cutanee.

Le lesioni si verificano in ambiente caldo e sono dovute all'accumulo di polvere sulle superfici esposte in zone umide a causa della sudorazione.

L'intossicazione sistemica è rara nell'esposizione occupazionale. Tuttavia sono stati identificati, tra i minatori, casi di pneumoconiosi definiti "silico-antimoniosi".

La polvere metallica di antimonio e i vapori vengono assorbiti dai polmoni nel flusso sanguigno. I principali organi attaccati sono: alcuni sistemi enzimatici (metabolismo delle proteine e carboidrati), cuore, polmoni e la mucosa delle vie respiratorie.

- **Esposizione a breve termine:** il contatto con gli occhi e la pelle può causare irritazione ed eruzione cutanea pruriginosa. L'inalazione può causare irritazione del tratto respiratorio con respiro sibilante e mancanza di respiro. L'esposizione può causare mal di testa, nausea, dolori addominali e perdita di sonno. L'avvelenamento da antimonio può essere ritardato da un'ora e mezza a 2 ore dopo l'ingestione. I sintomi includono nausea, vomito, disidratazione e sete; difficoltà a deglutire; polso rapido; cianosi, feci acquose e crampi; collasso e shock. I sintomi di avvelenamento orale acuto includono violenta irritazione del naso, della bocca, dello stomaco e intestino, vomito, feci sanguinolente, respirazione superficiale lenta, congestione polmonare, coma e talvolta morte a causa di insufficienza circolatoria o respiratoria.
- **Esposizione a lungo termine:** l'esposizione ripetuta può causare lo svilupparsi di ulcere e piaghe del naso, danni ai reni, fegato e cuore, effetti polmonari (radiografia del torace anormale). L'antimonio può causare un aumento del colesterolo nel sangue; una diminuzione della glicemia. L'avvelenamento orale cronico presenta sintomi di gola secca, nausea, mal di testa, insonnia, perdita di appetito e vertigini.

I composti dell'antimonio sono generalmente meno tossici dell'antimonio. Tuttavia, è stato segnalato che l'antimonio trisolfuro (Sb_2S_3) causare cambiamenti miocardici nell'uomo e negli animali da esperimento. Il tricloruro di antimonio ($SbCl_3$) e il pentacloruro ($SbCl_5$) sono altamente tossico e possono irritare e corrodere la pelle. Il fluoruro di antimonio (SbF_5) è estremamente tossico; in particolare al tessuto polmonare ed alla pelle.

Cancerogenicità e genotossicità:

L'antimonio trivalente, a causa della sua bassa biodisponibilità, è risultato genotossico solo in alcuni test in vitro, ma non in vivo, mentre i suoi sali mostrano effetti genotossici sia in vitro che in vivo. Non sono disponibili studi su animali da laboratorio dai quali può essere desunto il potenziale cancerogeno dei composti solubili o insolubili dell'antimonio.

Effetti sull'uomo. Lo IARC ha stabilito che il triossido di antimonio (Sb_2O_3) è un possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B) sulla base di studi inalatori sul ratto.

Il triossido di antimonio è stato testato per la cancerogenicità mediante esposizione inalatoria nei ratti, ed ha prodotto un aumento significativo nell'incidenza di tumori polmonari (carcinomi scirrosi e squamocellulari e tumori bronchioloalveolari).

Nei topi, un'esposizione di 2 anni al triossido di antimonio ha determinato aumenti significativi di adenomi alveolari / bronchiolari, carcinomi o combinazioni a $\geq 2,5$ mg Sb / m³, linfomi maligni nelle femmine esposte a $\geq 2,5$ mg Sb / m³ e istiocitomi fibrosi nella pelle dei maschi esposti a 25 mg Sb / m³ (NTP 2016).

Tre studi epidemiologici hanno valutato la possibile associazione tra antimonio e incidenza del cancro associata all'esposizione ambientale. Colak et al. (2015) hanno trovato un'associazione tra i livelli di antimonio nei campioni di acqua potabile e l'incidenza del cancro tra le popolazioni di tre città turche; i livelli di antimonio nell'acqua erano < 20 μ g / L. Guo et al. (2016) e Mendy et al. (2012) non hanno trovato associazioni tra i livelli di antimonio urinario e il cancro auto-segnalato tra i partecipanti adulti; Guo et al. (2016) inoltre non hanno trovato un'associazione con le morti per cancro.

Il trisolfuro di antimonio, (Sb_2S_3) non è classificabile per quanto riguarda la sua cancerogenicità per l'uomo (Gruppo 3).

Il concentrato di minerale di antimonio (principalmente triolfuro di antimonio) è stato testato per la cancerogenicità per inalazione nei ratti ed ha prodotto un aumento significativo nell'incidenza di tumori polmonari (carcinomi scirrosi e squamocellulari e tumori bronchioloalveolari).

Ci sono evidenze di cancerogenicità per via inalatoria di alcuni composti dell'antimonio (potassio antimonio tartrato), ma non ci sono dati sufficienti per stabilirne la cancerogenicità attraverso ingestione.

L' EPA (Environmental Protection Agency) non ha valutato la cancerogenicità dell'antimonio.

Bibliografia:

- Acque potabili - Parametri - Antimonio 2016. Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria;
- IARC Monographs Volume 47 - Antimony Trioxide And Antimony Trisulfide;
- Pohanish, Richard P._ Sittig, Marshall - Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens-William Andrew is an imprint of Elsevier (2017).
- Toxicological Profile for Antimony and Compounds; Agency for Toxic Substances and Disease Registry - October 2019.

9) Benzene

Il benzene è un composto organico che a temperatura ambiente e a pressione atmosferica si presenta liquido, incolore e dal caratteristico odore pungente. Dal punto di vista della struttura il benzene è un idrocarburo aromatico a sei atomi di carbonio, con formula C_6H_6 . Si tratta di una sostanza con proprietà solventi, infatti, è miscibile con altri solventi organici mentre è poco solubile in acqua. I processi di combustione incompleta di composti ricchi in carbonio generano il benzene. Possiamo distinguere processi di combustione naturale (incendi boschivi, eruzioni vulcaniche) e produzione di origine antropica.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione:

In base ai contesti ambientali, più o meno urbanizzati, possiamo dire che in buona parte dei casi la maggiore fonte emissiva è rappresentata dai gas di scarico dei veicoli a motore, alimentati con benzina. La sua concentrazione è fortemente variabile al cambiare delle stagioni e delle condizioni meteorologiche. Inoltre, il benzene può facilmente penetrare all'interno degli ambienti confinati attraverso finestre e fessure.

L'assorbimento del benzene avviene quasi esclusivamente attraverso le vie respiratorie. Un'ulteriore importante fonte espositiva al benzene è rappresentata dal fumo di sigaretta costituendo la più importante fonte di esposizione a benzene negli ambienti indoor.

Esposizione occupazionale: L'esposizione occupazionale si verifica per via inalatoria e per assorbimento cutaneo nelle industrie della gomma, delle vernici e di altre manifatture di componenti industriali. Inoltre, sono esposti anche i lavoratori coinvolti nel trasporto del petrolio greggio e gli erogatori di benzina nelle stazioni di servizio, così come i lavoratori che svolgono il proprio lavoro nelle strade per esposizione ai gas di scarico dei veicoli a motore.

Esposizione non occupazionale: le maggiori fonti di esposizione non occupazionale sono rappresentate dagli impianti industriali e dall'evaporazione del gasolio. L'esposizione a benzene è più alta nelle aree di traffico veicolare intenso e vicino alle aree di servizio. La principale fonte di esposizione a benzene nella popolazione generale è l'aria ambiente contenente fumo di tabacco, aree contaminate da benzene e l'ingestione di acqua o alimenti contaminati.

Matrici ambientali e valori soglia: Il benzene può contaminare l'aria, l'acqua e il suolo. La soglia di concentrazione in aria del benzene è stabilita dal Decreto Legislativo 155/2010 e calcolata su base temporale annuale. Il valore limite è fissato a $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ media annuale. Per ciò che concerne la concentrazione soglia di contaminazione nel suolo e nel sottosuolo, il limite dipende dalla specifica destinazione d'uso dei siti ed è pari a $0,1 \text{ mg}/\text{Kg}^{-1}$ per i siti ad uso verde pubblico, privato e residenziale e pari a $2 \text{ mg}/\text{Kg}^{-1}$ per i siti ad uso commerciale e industriale. La concentrazione soglia di contaminazione nelle acque sotterranee è pari a $1 \mu\text{l}$.

Effetti sulla salute:

Effetti a breve termine: gli effetti tossici acuti correlati all'esposizione a benzene sono maggiormente legati a fughe o versamenti in ambito professionale. Generalmente, possono essere associati all'inalazione o al contatto per via cutanea. Infatti, brevi esposizioni di 5-10 minuti a livelli molto alti di benzene nell'aria (10000- 20000 ppm) possono condurre alla morte. Livelli di concentrazione più bassi (700-3000 ppm) possono, invece, causare giramenti, sonnolenza, aumento del battito cardiaco, tremori, confusione e perdita di coscienza. Inoltre, il benzene è anche responsabile di disturbi e di un effetto irritante sulla pelle e sulle mucose (oculare e respiratoria in particolare).

L'inalazione del benzene può produrre effetti neurologici ed ematologici. Inoltre, l'inalazione può comportare irritazione delle vie aeree superiori ed inferiori. Per quanto concerne gli effetti neurologici,

possono includere sensazione esagerata di benessere, eccitazione, mal di testa, vertigini, confusione. Per esposizione a livelli elevati si può arrivare a riscontrare sintomi severi di rallentamento dell'attività respiratoria fino alla morte.

Nel caso di esposizione per contatto cutaneo, nelle aree di esposizione possono riscontrarsi irritazione e arrossamento, tuttavia, il benzene è scarsamente assorbito mediante questa via di esposizione. L'ingestione può causare irritazione di bocca, gola e stomaco con sintomi simili a quelli riscontrati per esposizioni inalatorie. L'assunzione di alcolici potenzia gli effetti dannosi dell'esposizione a benzene.

Effetti a lungo termine: oltre agli effetti cancerogeni del benzene, discussi nel paragrafo dedicato, gli effetti a lungo termine includono: perdita di appetito, nausea, perdita di peso, affaticamento, debolezza muscolare, mal di testa, vertigini, nervosismo e irritabilità. Per quanto concerne gli effetti sul tessuto ematopoietico sono stati osservati un ampio spettro di manifestazioni cliniche da stati di lieve anemia fino a gravi alterazioni irreversibili dell'ematopoiesi. Possono, inoltre, verificarsi danni epatici e cardiaci.

Cancerogenicità e genotossicità: Il benzene è stato classificato cancerogeno certo per l'uomo (IARC gruppo 1) sulla base di sufficienti evidenze di eccesso di rischio di leucemia. Questa valutazione è stata definita specificamente per le leucemie mieloidi acute e le leucemie acute non linfoblastiche nel 2009. Inoltre, è stata riscontrata un'associazione positiva per le leucemie linfoblastiche acute, le leucemie linfociti che croniche, il mieloma multiplo e i linfomi non Hodgkin. Nel 2017 un working group IARC ha valutato studi più recenti, confrontando le precedenti osservazioni sull'associazione tra esposizione a benzene e leucemie con una limitata evidenza per le leucemie linfoblastiche croniche, il mieloma multiplo e i linfomi non Hodgkin. Nuovi dati disponibili hanno mostrato un'associazione positiva tra leucemia mielode acuta nei bambini ed esposizione a benzene, oltre ad un'associazione con l'insorgenza delle leucemie mieloidi croniche e il tumore del polmone negli adulti.

In modelli sperimentali animali è stato riportato che l'inalazione di benzene è stata associata all'induzione di tumori ematologici e del tessuto linfatico, carcinomi a cellule squamose. L'esposizione per via orale in modelli animali ha mostrato l'induzione di tumori ematologici e del tessuto linfatico, carcinomi e adenomi del polmone, adenomi e carcinomi epatocellulari, carcinomi a cellule squamose, tumori ovarici, tumori maligni mammari, feocromocitoma e tumori del surrene.

Il benzene è facilmente assorbito, largamente distribuito e estensivamente metabolizzato, producendo in molti tessuti intermedi elettrofoili reattivi attraverso diversi pathway metabolici. In particolare, vi sono forti evidenze che il benzene assorbito è attivato metabolicamente induce stress ossidativo, è genotossico, immunosoppressivo e causa epatotossicità. Inoltre, ulteriori evidenze da studi sperimentali mostrano che il benzene causa instabilità genomica, inibizione della topo isomerasi II e induce apoptosi. In studi occupazionali è stato evidenziato che il benzene nell'uomo induce danni al DNA, mutazioni geniche, aberrazioni cromosomiche e micronuclei. Tra le alterazioni citogenetiche indotte dal benzene, sono state riportate aneuploidia, traslocazioni e altre alterazioni cromosomiche.

Bibliografia:

1. IARC Monograph Working Group. Carcinogenicity of benzene. Lancet Oncol 2017
2. IARC. A Review of Human Carcinogens, Part F: Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 100F, 2012b.
3. U.S. Environmental Protection Agency. Control of Hazardous Air Pollutants From Mobile Sources, pp. 15853. 27 giugno 2008
4. IARC (International Agency for Research on Cancer). 1982. Benzene. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 29:93-148.
5. IARC (International Agency for Research on Cancer). 1987. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl 7:1-440.
6. IARC October 2009: A Review of human carcinogens- Parte F: "Chemical agents and related occupations"
7. Philip M. Parker, The 2007-2012 World Outlook for Benzene, Toluene, Xylene, and Other Aromatics Made in a Refinery for Use As a Chemical Raw Material ICON Group International,

2006

8. Vlaanderen J et al. Occupational Benzene Exposure and the Risk of Lymphoma Subtypes Environmental Health Perspectives. 2011;119(2):159-167

10) Bromodichlorometano

Descrizione: Il bromodichlorometano è un trihalometano di formula CHBrCl_2 . In laboratorio era tradizionalmente utilizzato come solvente per grassi e cere; attualmente è impiegato come reagente o intermedio di reazione nelle sintesi organiche. Industrialmente è utilizzato come ritardante di fiamma. Il bromodichlorometano si trova nell'acqua potabile clorurata come conseguenza della reazione tra cloro, aggiunto durante il trattamento dell'acqua, e sostanze organiche naturali in presenza di bromuro. Il bromodichlorometano è stato rilevato anche in alcune acque non trattate, ma a livelli molto più bassi. È un componente importante degli alogenuri organici prodotti da alghe marine (IARC, 1991).

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a bromodichlorometano possono essere:

- Professionali. Non ci sono evidenze di esposizione strettamente professionale al bromodichlorometano.
- Ambientali. Sono stati rinvenuti livelli medi di bromodichlorometano nei tessuti di un certo numero di microalghe marine. Il rilascio di questo composto da parte delle alghe in acqua di mare causa per evaporazione il rilascio anche nell'atmosfera (Gschwend *et al.*, 1985). In numerosi studi è stato rilevato che la maggior parte dell'assunzione di bromodichlorometano avviene tramite acqua potabile.

Matrici ambientali: Il bromodichlorometano può contaminare in particolar modo l'acqua.

Valori soglia: La soglia di concentrazione di bromodichlorometano per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,17 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: La sostanza può essere assorbita dall'organismo per ingestione o inalazione perché si decompone a contatto con superfici calde o fiamme producendo gas tossici e corrosivi inclusi acido bromidrico e acido cloridrico.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'ingestione ripetuta può provocare effetti sui reni e sul fegato causando ridotta funzionalità degli organi.

Cancerogenicità e genotossicità:

Non è disponibile alcun dato sulla cancerogenicità e genotossicità del bromodichlorometano sull'uomo (IARC, 1999).

Il bromodichlorometano è stato testato per la cancerogenicità in studi di due anni su ratti e topi maschi e femmine mediante sonda gastrica dopo somministrazione di acqua potabile contenente bromodichlorometano. Negli studi con sonda gastrica, il bromodichlorometano ha aumentato l'incidenza di polipi adenomatosi e adenocarcinomi dell'intestino crasso e degli

adenomi tubulo-cellulari e adenocarcinomi del rene nei ratti maschi e femmine, degli adenomi tubulari e adenocarcinomi del rene nei topi maschi e degli adenomi epatocellulari nelle femmine di topo. In un test di screening per gli adenomi polmonari mediante iniezione intraperitoneale, il bromodichlorometano non ha aumentato l'incidenza di tumori polmonari nei topi (IARC, 1991). Dopo somministrazione orale ai ratti, il bromodichlorometano viene assorbito rapidamente e rapidamente eliminato principalmente per espirazione. Dopo ripetute somministrazioni si nota un accumulo abbastanza marcato (1-3% della dose) nel fegato e nel tessuto renale, in particolare nella regione corticale (Mathews *et al.*, 1990).

La cancerogenicità del bromodichlorometano su animali da esperimento non è supportata da alcuna prova per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il bromodichlorometano come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- Gschwend, P.M., MacFarlane, J.K. & Newman, K.A. (1985) Volatile halogenated organic compounds released to seawater from temperate marine macroalgae. *Science*, 227: pp.1033-1035.
- IARC (1991). Chlorinated Drinking-Water; Chlorination By-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 52: pp. 179-212.
- IARC (1999). Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 71: pp. 1295-1304.
- Mathews, J.M., Troxler, P.S. & Jeffcoat, A.R. (1990) Metabolism and distribution of bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *J. Toxicol. environ. Health*, 30: pp. 15-22.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

11) Triclorometano (Cloroformio)

Descrizione: Il triclorometano o più comunemente denominato cloroformio, è un alogenuro alchilico. La struttura chimica della sua molecola è assimilabile a quella di una molecola di metano in cui tre atomi di idrogeno sono stati sostituiti da tre atomi di cloro. A temperatura ambiente è un liquido trasparente, abbastanza volatile, dall'odore caratteristico. Non è infiammabile da solo, ma lo è in miscela con altri composti infiammabili. Il cloroformio, esposto alla luce e in presenza di ossigeno atmosferico si trasforma nel ben più tossico e pericoloso fosgene. Per questo motivo viene conservato in contenitori ambrati e ben chiusi.

Il cloroformio fu prodotto per la prima volta nel 1831 dalla reazione tra ipoclorito di calcio e acetone o etanolo. Nel 1834 il chimico francese Jean-Baptiste Dumas identificò la formula chimica e diede il nome al composto scoperto di cloroformio. Da quel momento il cloroformio venne usato per anestetizzare le pazienti durante il parto; da allora l'uso si estese alla chirurgia, specialmente in Europa. Negli Stati Uniti non rimpiazzò l'etere come anestetico fino all'inizio del XX secolo, tuttavia fu presto abbandonato una volta noti i suoi effetti tossici indesiderati e appurata la sua tendenza a provocare delle fatali aritmie cardiache.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a cloroformio possono essere:

- **Professionali.** L'esposizione professionale al cloroformio può verificarsi durante la sua produzione e durante il suo utilizzo come solvente e prodotto chimico intermedio.
- **Ambientali.** Le concentrazioni di cloroformio trovate negli oceani nelle regioni remote sono tipicamente diversi nanogrammi per litro. Nelle acque costiere, nei fiumi interni, nei laghi e nelle acque sotterranee, le concentrazioni variano da diversi nanogrammi per litro nelle aree rurali e remote fino a 100 µg/L o più in aree direttamente interessate da fonti industrializzate. Nell'acqua potabile trattata con clorurazione, le concentrazioni sono tipicamente 10–100 µg/L (WHO, 1994). Le concentrazioni riportate di cloroformio nell'atmosfera vanno da 1 µg/m³ in regioni remote a circa 10 µg/m³ nelle aree urbane. Il cloroformio è stato rilevato anche in una varietà di alimenti a concentrazioni da 1 a 90 µg/kg (WHO, 1994).

Matrici ambientali: Il cloroformio in generale può contaminare l'acqua, l'aria e il suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,15 µg/l. Il WHO (1993) ha stabilito una soglia internazionale sull'acqua potabile per il cloroformio di 200 µg/L.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: L'inalazione di cloroformio ha un effetto deprimente sul sistema nervoso centrale, da qui il suo effetto anestetico. La respirazione di aria contenente 900 ppm di cloroformio produce in breve tempo confusione, affaticamento e mal di testa. In

alcuni soggetti, l'esposizione può produrre irritazioni alla pelle e reazioni allergiche con febbre fino a 40 °C.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'esposizione prolungata può produrre danni al fegato (dove viene metabolizzato in fosgene) e ai reni.

Cancerogenicità e genotossicità:

Sono stati effettuati numerosi studi per verificare un aumento del rischio di insorgenza del cancro soprattutto associato all'assunzione a lungo termine di concentrazioni di cloroformio presenti nell'acqua potabile (cfr. Wilkins and Comstock, 1981; Brenniman *et al.*, 1980; Gottlieb and

Carr, 1982; Lawrence *et al.*; 1984; McGeehin *et al.*, 1993). Tuttavia la presenza di vari sottoprodotti della clorurazione dell'acqua, inclusi i trihalometani, è probabile che sia altamente correlato all'insorgenza degli stessi tumori. Sebbene il cloroformio sia il più presente nella maggior parte degli studi, c'è un alto rischio che gli altri elementi possano agire da confondenti negli studi sull'esposizione mediata dall'acqua. Sebbene l'evidenza epidemiologica di un'associazione tra il consumo di acqua potabile clorurata e il rischio di alcuni tumori, in particolare quelli della vescica e del retto urinario e in misura minore del colon, sembra favorire un'interpretazione di lieve eccesso, non si può fare un'inferenza causale riguardo al cloroformio a causa di un controllo incompleto per la presenza di tali confondenti e mancanza di concordanza nei risultati per uomini e donne. Non sono disponibili dati sugli effetti genetici del cloroformio sull'uomo. Esistono prove deboli della genotossicità del cloroformio nei sistemi sperimentali in vivo e in cellule di mammifero, funghi e lieviti in vitro.

Il cloroformio è stato testato in vari esperimenti sui topi e sui ratti con somministrazione per via orale. Ci sono state evidenze di eccesso di adenomi epatocellulari e carcinomi nei topi, tumori renali maligni nei ratti maschi e tumori della tiroide nei ratti femmine.

La cancerogenicità del cloroformio su animali da esperimento non è supportata da altrettante prove per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente il cloroformio come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- Brenniman, G.R., Vasilomanolakis-Lagos, J., Amsel, J., Namekata, T. & Wolff, A.H. (1980) *Case-control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or nonchlorinated water*. In: Jolley, R., Brungs, W.A. & Cumming, R.B., eds, *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*, Vol. 3, Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers, pp. 1043-1057
- Gottlieb, M.S. & Carr, J.K. (1982) *Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana*. *Environ. Health Perspectives*, 46, pp. 169-177
- IARC (1999), Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances, *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 73, Lyon, pp. 131-187.
- Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. & Reilly, A.A. (1984) *Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer*. *J. natl Cancer Inst.*, 72, pp. 563-568
- McGeehin, M.A., Reif, J.S., Becher, J.C. & Mangione, E.J. (1993) *Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado*. *Am. J. Epidemiol.*, 138, pp. 492-501
- WHO (1993) *Guidelines for Drinking Water Quality*, 2nd Ed., Vol. 1, *Recommendations*, Geneva, p. 101
- WHO (1994) *Chloroform* (Environmental Health Criteria 163), Geneva, International Programme on Chemical Safety

- Wilkins, J.R., III & Comstock, G.W. (1981) *Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland*. Am. J. Epidemiol., 114, pp. 178–190

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

12) Cloruro di vinile

Descrizione: Il cloruro di vinile (detto anche VCM o CVM, da cloruro di vinile monomero) è un composto organico clorurato. A temperatura e pressione ambiente è un gas incolore dal tipico odore dolciastro, insolubile in acqua.

Il cloruro di vinile è stato sintetizzato per la prima volta nel 1835 da Justus von Liebig e Henri-Victor Regnault, suo studente. Lo prepararono facendo reagire l'1,2-dicloroetano (o cloruro di etilene) con una soluzione di potassio idrato in etanolo.

Di gran lunga l'uso più importante del cloruro di vinile è la sua polimerizzazione per produrre il cloruro di polivinile, più noto come PVC. Quantità minime sono destinate alla sintesi di altri idrocarburi clorurati.

La tossicità del cloruro di vinile ne limita l'uso nei prodotti di consumo, benché fino al 1974 venisse usato come propellente per bombolette spray. Sempre per via della sua tossicità, anche il suo uso come anestetico (similmente al cloruro di etile) è stato abbandonato.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a tricloroetilene possono essere:

- Professionali. La tossicità del cloruro di vinile è stata riscontrata principalmente a seguito di esposizione continuativa alla sostanza, specialmente nei lavoratori impiegati negli impianti di produzione del PVC e dello smaltimento di rifiuti plastici.
- Ambientali. In generale l'esposizione al VCM avviene per inalazione, ingestione di acqua potabile e cibo contaminato o contatto. Per la maggior parte della popolazione tali livelli di esposizione sono piuttosto irrilevanti (NTP, 2005). La popolazione residente nelle vicinanze di impianti di produzione del PVC e dello smaltimento di rifiuti plastici potrebbero essere esposti a concentrazioni relativamente elevate di VCM. In particolare uno studio del 1981 (Dimmick, 1981) riporta un'alta concentrazione di VCM nell'aria minore nelle vicinanze di impianti di lavorazione di VCM e PVC rispetto a quelli di produzione degli stessi.

Matrici ambientali: Il tricloroetilene in generale può contaminare l'acqua e l'aria.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 0,5 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: Il cloruro di vinile deprime il sistema nervoso centrale e può provocare aritmie fatali; l'inalazione dei suoi vapori produce sintomi analoghi a quelli dell'intossicazione da alcol - mal di testa, stordimento, perdita di coordinazione dei movimenti, disturbi della percezione visiva ed uditiva - e nei casi più gravi allucinazioni, perdita di coscienza, paralisi dei centri bulbari e conseguente morte per crisi respiratoria.

Effetti sulla salute a lungo termine: Le manifestazioni dell'intossicazione cronica sono principalmente dovute alla deposizione in circolo di immunocomplessi, con sindromi vasculitiche sistemiche gravi. Si innescano inoltre crisi angiospastiche; tipico è infatti il fenomeno di Raynaud. Il quadro si completa con lesioni cutanee simili alla sclerodermia e con acroosteolisi delle falangi distali, delle ossa del piede e della rotula. Possono inoltre associarsi piastrinopenia, meteorismo ed anoressia, epatomegalia, cefalea, astenia, vertigini, fibrosi polmonare e neuropatia periferica.

Cancerogenicità e genotossicità:

Il cloruro di vinile è stato valutato in precedenza nelle monografie IARC (IARC, 1979, 1987, 2008) ed è stata classificata nel Gruppo 1 sulla base dei maggiori rischi per angiosarcoma del fegato (ASL) e carcinoma epatocellulare (HCC). Un rapporto di tre casi di ASL in uomini impiegati nella produzione di PVC hanno fornito la prima prova di un'associazione tra il cloruro di vinile e il cancro negli esseri umani (Creech & Johnson, 1974). Il caso clinico lo era particolarmente informativo a causa dell'estrema rarità di questo tumore nella popolazione generale. L'evidenza epidemiologica della cancerogenicità di cloruro di vinile nell'uomo deriva principalmente da due grandi studi multicentriche, uno dei quali è stato svolto negli Stati Uniti (Cooper, 1981) e l'altro in Europa (Simonato *et al.*, 1991). Ci sono prove convincenti che l'esposizione al cloruro di vinile è associato ad angiosarcoma del fegato e una forte evidenza che esso è associato a carcinoma epatocellulare. Ci sono tuttavia prove contraddittorie che l'esposizione al cloruro di vinile è associato a neoplasie maligne del connettivo e dei tessuti molli e prove inconsistenti o scarse di associazione a tumori del polmone, del cervello, del sistema linfematoipietico, del seno o a melanoma della pelle.

Numerosi studi sulla genotossicità del cloruro di vinile forniscono una forte evidenza che la cancerogenicità di questa sostanza chimica comporta un meccanismo genotossico meccanismo d'azione, mediato da metaboliti reattivi. Le ampie informazioni sul meccanismo con cui il cloruro di vinile induce la cancerogenicità hanno permesso di stabilire molti eventi chiave nello sviluppo del carcinoma del fegato indotto da questo composto. Questi eventi chiave includono l'attivazione di metaboliti reattivi, il legame dei metaboliti al DNA, l'azione promutagenica di questi addotti che portano alle transizioni G → A e A → T, e gli effetti di tali mutazioni sul funzionamento dei proto-oncogeni con la tumorigenesi come risultato finale. Molti di questi eventi chiave identificati in sperimentazione animale sono stati dimostrati anche nell'uomo.

La forte ed estensiva evidenza sperimentale in molte specie animali, supportata da prove consistenti e coerenti anche sulla specie umana hanno portato la IARC a classificare globalmente il tricloroetilene come cancerogeno umano (**Gruppo 1**).

Bibliografia:

- Cooper WC (1981). Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect*, 41: pp. 101-106.
- Dimmick WF (1981). EPA programs of vinyl chloride monitoring in ambient air. *Environ Health Perspect*, 41: 203-206.
- IARC (1979). Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein.. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 19.
- IARC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, supp. 7.
- IARC (2008). 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 97.
- IARC (2012). Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 100F: pp. 451-478.

- NTP (2005). Vinyl Chloride Report on Carcinogens, Eleventh Edition. *Rep Carcinog*, 11: 1–A32.
- Simonato L, L'Abbè KA, Andersen A *et al.* (1991). A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health*, 17: pp. 159-169.

Sitografia:

International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

13) Diossine

Le Diossine possono essere definite come un gruppo di 210 composti aromatici clorurati classificabili in due grandi famiglie:

- Le PoliCloroDibenzoDiossine PCDD
- I PoliCloroDibenzoFurani PCDF

Queste sostanze presentano analogie nella struttura chimica, nelle proprietà fisiche e nell'azione biologica.

La loro tossicità dipende strettamente dal numero e dalla posizione degli atomi di cloro sull'anello aromatico; i congeneri caratterizzati da una maggiore tossicità possiedono 4 atomi di cloro legati agli atomi di carbonio dell'anello aromatico e pochi o nessun atomo di cloro legato agli atomi di carbonio dell'anello aromatico. Nell'ambiente le diossine hanno un'origine quasi esclusivamente antropica, e vengono emesse come sottoprodotto di processi chimici e/o di combustione.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le sostanze che quando vengono combuste danno origine a diossine vengono denominate “precursori”, invece, le sostanze che contengono residui di diossina in seguito al processo di combustione sono nominate “riserve” in grado di rilasciare diossina nell'ambiente in base alla loro modalità di utilizzo.

Processi chimici che generano diossina: produzione di materie plastiche, composti chimici della carta e degli oli combustibili.

Processi di combustione che generano diossine: a) combustioni incontrollate: incendi accidentali all'aperto (rifiuti urbani, pneumatici); incendi boschivi; eruzioni vulcaniche. B) combustioni controllate: rifiuti solidi urbani (incenerimento); combustione nei processi di fusione dei metalli ferrosi e non ferrosi; combustione nei processi di produzione del cemento.

Attualmente, la principale fonte di produzione di diossine è rappresentata dai processi di combustione di materiali contenenti cloro in difetto di ossigeno e a temperature inferiori a 800°C.

Successivamente all'immissione delle diossine in atmosfera, esse possono essere trasportate anche per grandi distanze e dopo la deposizione è possibile isolarle nelle acque, nel suolo e nei sedimenti.

La deposizione al suolo rende disponibili le diossine all'ingestione da parte di animali da pascolo e da allevamento; possono, inoltre, inquinare le acque superficiali e raggiungere la vegetazione e la fauna ittica.

L'esposizione umana alle diossine può avvenire attraverso:

1. Esposizione ambientale
2. Esposizione occupazionale
3. Esposizione accidentale.

Se l'esposizione accidentale e occupazionale interessa gruppi ristretti di popolazione, l'esposizione ambientale causata da sorgenti diffuse può esporre un gran numero di persone alla contaminazione attraverso: il consumo di alimenti; l'inalazione di particelle contaminate; l'assorbimento dermico.

La maggiore esposizione della popolazione alle diossine si realizza tramite l'ingestione di alimenti (90%), mentre l'inalazione e l'assorbimento dermico contribuiscono solo in piccola parte (10%). Sulla base delle conoscenze disponibili il meccanismo più frequente con cui si realizza la contaminazione degli alimenti avviene tramite l'emissione di diossina da varie fonti (es. incenerimento dei rifiuti,

produzione di prodotti chimici, emissioni dell'industria metallurgica) e la successiva deposizione atmosferica sulle piante e sul terreno; la tappa successiva per l'ingresso delle diossine nella catena alimentare è mediante l'ingestione delle piante contaminate da parte degli animali che tenderanno ad accumulare diossina nel tessuto adiposo. Infatti, gli animali nutrendosi della vegetazione contaminata tenderanno a concentrare tali sostanze nel grasso, nelle loro carni e nel latte.

Con il termine bioaccumulo si indica il fenomeno attraverso il quale una sostanza si concentra irreversibilmente nei tessuti degli organismi viventi: tale concetto viene utilizzato indirettamente per la determinazione degli effetti tossici delle diossine in quanto fornisce una stima del livello di contaminazione degli organismi. Il bioaccumulo può avvenire direttamente o indirettamente dall'ambiente in cui l'organismo vive o attraverso l'ingestione lungo la catena alimentare.

Si parla di bioconcentrazione quando la concentrazione di una sostanza nei tessuti diventa progressivamente più alta di quella presente nell'ambiente da cui è stata assorbita.

Matrici ambientali: Nella rilevazione delle diossine, esse non vengono analizzate nelle diverse matrici come singoli composti ma come miscela di diversi congeneri. Si ricorre, pertanto, al concetto di fattore di tossicità equivalente (TEF) per riuscire ad esprimere la tossicità dei singoli congeneri.

Le diossine persistono a lungo nell'ambiente, contaminando aria, suolo e acqua.

Per ciò che concerne la concentrazione soglia di contaminazione nel suolo e nel sottosuolo, il limite dipende dalla specifica destinazione d'uso dei siti ed è pari a 1×10^{-5} mg/Kg⁻¹ per i siti ad uso verde pubblico, privato e residenziale e pari a 1×10^{-4} mg Kg⁻¹ per i siti ad uso commerciale e industriale. La concentrazione soglia di contaminazione nelle acque sotterranee è pari a 4×10^{-6} µ/l.

Effetti sulla salute: La diossina maggiormente studiata per i suoi effetti tossici è la 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD; sono descritti in letteratura numerosi studi circa gli effetti specie e tessuto specifici a carico del sistema immunitario, del fegato e della cute.

Inoltre, questa sostanza è dotata di un'azione mutagena ed embriotossica. Le manifestazioni acute da diossine descritte, comprendono la cloracne, l'endometriosi, l'infertilità maschile, la disregolazione del sistema immunitario, le alterazioni nervose e comportamentali e le interferenze endocrine.

La cloracne si manifesta con eruzioni cutanee e pustole simili all'acne giovanile con localizzazione estesa all'intera superficie corporea, dolori alle articolazioni, mal di testa ed affaticamento.

L'esposizione a diossina può anche essere responsabile di infertilità maschile, infatti, riduce i livelli di testosterone già a livelli di accumulo bassi rilevabili anche in soggetti non professionalmente esposti. Le diossine esercitano un'azione simil-estrogenica che può anche portare ad una diminuzione del numero di spermatozoi. Le molecole di diossina interagiscono con le cellule del sistema immunitario fino ad una disregolazione dei meccanismi omeostatici. Tali variazioni si presentano già a dosi molto basse con una riduzione della popolazione linfocitaria portando globalmente ad un'azione immunosoppressiva.

Clinicamente ciò è evidenziabile da una parte attraverso una diminuzione della risposta anticorpale ed una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche, virali e parassitarie, dall'altra anche attraverso una minore efficacia dell'immunosorveglianza con conseguente predisposizione allo sviluppo di neoplasie. L'immunotossicità delle diossine sembra essere dovuta al legame diossina-recettore arilico, una proteina citoplasmatica che una volta avvenuto il legame con il proprio ligando trasloca nel nucleo e porta le cellule alla differenziazione e alla divisione cellulare.

In letteratura è stata descritta anche una correlazione tra diossina e diabete, alcuni autori hanno osservato una correlazione positiva tra l'insorgenza di diabete ed esposti dopo l'incidente di Seveso.

Le diossine possono comportarsi come interferenti endocrini attraverso l'interazione diossina-recettore arilico, come testimoniato da alcune evidenze scientifiche. Il legame recettore arilico-diossina può determinare un'alterazione dell'omeostasi del glucosio con aumentata incidenza di diabete tipo II.

Tuttavia i dati sono contrastanti poiché altri studi non hanno evidenziato tale correlazione mostrando livelli di malattia tra esposti e controlli non significativamente differenti. Le diossine possono esercitare la loro azione tossica anche durante lo sviluppo fetale nella differenziazione del tessuto nervoso e del sistema immunitario.

Cancerogenicità e genotossicità: L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), in una monografia del 1997 ha analizzato gli studi epidemiologici e sperimentali pubblicati sull'esposizione umana a diossine ed ha classificato il congenere 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD nel gruppo 1 tra le sostanze con prove certe di cancerogenicità.

L'evidenza più significativa riguarda l'incremento di rischio per "all cancer combined", indicando un aumento di decessi imputabili all'insieme delle patologie tumorali.

L'assenza di una concordanza tra i risultati dei diversi studi per tumori sede specifici in particolare per ciò che concerne i linfomi non Hodgkin ed i sarcomi dei tessuti molli ha spinto la IARC ad un atteggiamento prudente nell'interpretazione della causalità di tali specifici tumori. Pertanto, anche se esistono diversi studi circa la relazione tra cancro del polmone, sarcoma dei tessuti molli e linfoma non Hodgkin ed esposizione a diossine, l'associazione di causalità rimane limitata.

Nella revisione del 2010 della IARC è stata confermata la cancerogenicità certa del congenere 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD per "all cancer combined" estendendola però anche ad altre diossine quali la 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano (2,3,4,7,8-PeCDF), ed al 3,3',4,4',5- pentaclorobifenile (PCB 126) poiché ritenuti in grado di agire con il medesimo meccanismo d'azione della 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD.

La monografia della IARC del 1997 riporta le evidenze sperimentali e la plausibilità biologica dei meccanismi di cancerogenicità della 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD. Sono state analizzate le alterazioni dell'espressione dei geni coinvolti nella differenziazione e crescita cellulare, i danni al DNA e la proliferazione di cellule neoplastiche attraverso meccanismi di inibizione dell'apoptosi. È descritto che la 2,3,7,8 tetracloro-dibenzo-diossina TCDD è un cancerogeno multisito, il meccanismo con cui si esplica il danno neoplastico è mediato dal legame con il recettore arilico.

La revisione della IARC del 2010 conferma il ruolo dell'interazione tra TCDD-recettore arilico ed spiega che tale meccanismo di cancerogenicità sia simile tra le diverse specie.

Un maggior rischio di sviluppare una neoplasia per i soggetti esposti a diossine mediata dal legame diossina-recettore arilico può essere anche spiegato alla luce delle evidenze che tale legame influenza il sistema immunitario provocando immunosoppressione. Infatti, il sistema immunitario esercita un'azione di immunosorveglianza nei confronti delle cellule neoplastiche attraverso i meccanismi di "immunoediting" descritti da Dunn et al.

Altri studi hanno documentato un'interferenza del legame diossina-recettore arilico su cellule del sistema immunitario deputate all'immunoregolazione, con un'inibizione dei meccanismi di controllo sulle cellule neoplastiche. La disregolazione del sistema immunitario può essere anche evidenziata dall'insorgenza di patologie autoimmuni ed allergiche.

È facilmente comprensibile che un'alterazione della risposta immunitaria causata dal legame recettore arilico-diossina possa non riguardare la sola sfera oncologica, ma che questa rappresenti solo una parte del grave problema.

Bibliografia:

9. IARC. A Review of Human Carcinogens, Part F: Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 100F, 2012b.
10. Furst et al. Assessment of human intake of PCDDs and PCDFs from different environmental sources. Toxic Substances Journal – 1992, 12, 133-150
11. Bilau M et al. Dietary exposure to dioxin-like compounds in three age groups: Result from the Flemish environmental health study. Chemosphere 2008; 70: 584-592
12. Bocio A et al. Daily intake of polychlorinated dibenzodioxins / polychlorinated dibenzofurans in food-stuff consumed in Tarragona, Spain: a review of recent studies on human PCDD/PCDF exposure through the diet. Environ Res 2005; 97; 1-9
13. Fattore E et al. Current dietary exposure to polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy Mol Nutr Food Res 2006; 50, 915-921
14. Baccarelli et al. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population based study in Seveso Italy. Toxicology Lett 2004, 149:287-293

14) Etilbenzene

Descrizione: L'etilbenzene è un composto organico aromatico di formula C_8H_{10} , costituito da un gruppo benzenico al quale è legato un gruppo etilico. Sebbene esso sia presente in piccole quantità nel greggio, l'etilbenzene viene prodotto principalmente dalla reazione di alchilazione tra benzene e etilene. Viene impiegato nell'industria petrolchimica come intermedio di reazione per l'ottenimento di stirene, che a sua volta è utilizzato per produrre polistirene e ABS (materie plastiche). Dalla deidrogenazione catalitica dell'etilbenzene si formano idrogeno e stirene.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a etilbenzene possono essere:

- **Professionali.** L'esposizione all'etilbenzene si verifica nelle industrie di trasformazione chimica, inclusi gli impianti di produzione della gomma e delle materie plastiche. Il petrolio greggio non frazionato contiene l'1–2,5% in peso di composti organici aromatici C_6 - C_8 , principalmente toluene, xilene ed etilbenzene e quindi gli impianti di raffinazione del petrolio sono luoghi di potenziale esposizione professionale (Fishbein, 1985). L'etilbenzene è stato rilevato nei fumi di bitume durante la pavimentazione stradale (Norseth *et al.*, 1991). Un'altra fonte di esposizione professionale all'etilbenzene è la produzione e manipolazione di benzina e altri combustibili di cui è un componente (Backer *et al.*, 1997).
- **Ambientali.** L'etilbenzene può essere presente in natura: stato trovato nella buccia d'arancia, nelle foglie di prezzemolo e nei legumi secchi. L'esposizione umana all'etilbenzene avviene principalmente per inalazione di vapori e, in misura minore, per contatto cutaneo o ingestione. L'etilbenzene viene prodotto anche dalla combustione incompleta di materiali naturali, rendendolo un componente del fumo da incendi boschivi e da sigarette. È anche un costituente dell'asfalto e della nafta. I livelli più alti di etilbenzene presenti nell'ambiente sono spesso associati agli smaltimenti di rifiuti industriali e si trova anche nelle emissioni dei veicoli a motore.

Matrici ambientali: L'etilbenzene può contaminare principalmente aria, acqua e suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione di etilbenzene per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 50 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: La sostanza può essere assorbita dall'organismo per inalazione dei suoi vapori e per ingestione. La sostanza è irritante per gli occhi, la cute e il tratto respiratorio. Se viene ingerito, l'aspirazione nei polmoni può portare a polmonite chimica. La sostanza può provocare effetti sul sistema nervoso centrale. L'esposizione al di sopra del limite di esposizione professionale potrebbe provocare attenuazione della vigilanza.

Effetti sulla salute a lungo termine: Esposizioni a lungo termine possono provocare ridotta funzionalità di reni e fegato.

Cancerogenicità e genotossicità:

I due studi principali disponibili per la valutazione della cancerogenicità dell'etilbenzene riguardano lavoratori potenzialmente esposti all'etilbenzene in uno stabilimento di produzione (Bardodej & Círek, 1988) e in un impianto di polimerizzazione dello stirene (Nicholson *et al.*, 1978). Nel primo studio, non è stato riscontrato nessun eccesso di incidenza del cancro. Nel secondo studio, non è stata osservata nessun eccesso di mortalità durante il follow-up di 15 anni.

L'etilbenzene è stato testato mediante esposizione per inalazione in esperimenti su topi e ratti. Nei topi, ha aumentato l'incidenza di adenomi polmonari nei maschi e adenomi epatici nelle femmine. Nei ratti maschi, ha aumentato l'incidenza di adenomi tubulari renali e carcinomi.

Per quanto riguarda la genotossicità dell'etilbenzene non sono disponibili risultati sull'uomo e in vari esperimenti si è dimostrato non mutageno nei batteri, nei lieviti e insetti. Non ha inoltre causato aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi.

La cancerogenicità dell'etilbenzene su animali da esperimento non è supportata da alcuna prova per la cancerogenicità nell'uomo: la IARC ha valutato globalmente l'etilbenzene come elemento possibilmente cancerogeno per l'uomo (**Gruppo 2B**).

Bibliografia:

- Bardodej, Z. & Círek, A. (1988) Long term study on workers occupationally exposed to ethylbenzene. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 32, 1–5
- Barker, J.F. (1987) Volatile aromatic and chlorinated organic contaminants in ground water at six Ontario landfills. *Water Pollut. Res. J. Canada*, 22, 33–48
- Fishbein, L. (1985) An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. IV. Ethylbenzene. *Sci. total Environ.*, 44, 269–287
- IARC (2000). Some Industrial Chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 77: pp. 227-266.
- Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. & Seidman, H. (1978) Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 4 (Suppl. 2), 247–252
- Norseth, T., Waage, J. & Dale, I. (1991) Acute effects and exposure to organic compounds in road maintenance workers exposed to asphalt. *Am. J. ind. Med.*, 20, 737–744

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

15) Idrocarburi policiclici aromatici

Descrizione: Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) sono un gruppo di sostanze chimiche presenti diffusamente nell'ambiente, tali sostanze sono simili per struttura chimica e caratterizzati dalla presenza di un numero variabile di anelli aromatici condensati; attualmente sono noti più di 100 IPA, il più semplice è il naftalene con due soli anelli. Gli IPA generalmente vengono riscontrati come miscele prodotte nella maggior parte dei casi da attività antropiche ad esempio in seguito alla combustione (per pirolisi o alle alte temperature) di sostanze organiche quali carbone, petrolio e suoi derivati, rifiuti; la composizione qualitativa delle miscele dipende dal tipo di fonte emittente. Tali miscele sono presenti nell'aria sia nella fase gassosa sia adsorbiti al particolato.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a IPA possono essere:

professionale. E' stata descritta un'esposizione lavorativa in numerosi contesti dovuta alla combustione di derivati del petrolio e del carbone (oli minerali, catrame, pece, bitume, carburanti) soprattutto in ambito industriale.

ambientale. Si tratta di contaminanti largamente diffusi nell'ambiente, i livelli di esposizione ambientale differiscono significativamente a seconda se consideriamo aree urbane o extraurbane e soprattutto in rapporto al grado ed al tipo di industrializzazione insistente nel territorio. Il fumo di sigaretta contiene elevate concentrazioni di IPA. L'assorbimento degli IPA è estremamente rapido e avviene generalmente per via inalatoria sia come fase gassosa sia come molecole adsorbite al particolato. In alcuni contesti lavorativi anche l'assorbimento per via dermica è rilevante.

Dopo l'assorbimento, gli IPA vengono rapidamente distribuiti a livello epatico, intestinale, polmonare e nel tessuto adiposo e mammario nonché a livello splenico, surrenalico e delle gonadi. Passano prontamente la placenta in seguito a esposizione inalatoria, cutanea e orale.

Matrici ambientali: Il BP e gli IPA in generale possono contaminare l'acqua, l'aria, il suolo e i sedimenti.

Valori soglia: La soglia di concentrazione in aria degli IPA è stabilita dal D.Lgs. 155/2010 e calcolata su base temporale annuale rispetto alla concentrazione di BP. Il valore limite è fissato pari ad una media mobile pari a 0,001 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Per ciò che concerne le concentrazioni soglia di contaminazione per le acque sotterranee e i terreni sono disciplinate dal D. Lgs. 152/2006 e riportate nella tabella allegata.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: Il BP e gli IPA possono causare esposizione per inalazione e passaggio attraverso la pelle integra. Possono causare irritazione alla pelle con eruzioni cutanee e/o sensazioni di bruciore. L'esposizione alla luce solare può aumentare questi effetti. Il contatto con gli occhi può provocare irritazioni e ustioni.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'esposizione ripetuta può causare alterazioni cutanee, come ispessimento, perdita di colore, aree rossastre, assottigliamento della pelle e verruche. La luce solare può causare lo sviluppo di eruzioni cutanee e un aumento del rischio di cancro della pelle. Gli IPA, inoltre hanno un ulteriore effetto sulla salute, allo stato delle conoscenze attuali queste sostanze sono considerate anche distruttori endocrini. La loro struttura chimica ha delle somiglianze con quella degli ormoni steroidei e in particolare con quella degli estrogeni. Studi condotti in animali hanno mostrato che gli IPA sono in grado di indurre un rapido catabolismo degli estrogeni e ad una azione antiestrogenica finale.

L'esposizione a IPA produce in animali da esperimento diminuzione della fertilità, con riduzione del numero degli oociti e degli spermatozoi e malformazioni fetali.

Il meccanismo patogenetico degli IPA interferisce anche con il sistema immunitario. Dati sperimentali mostrano che l'esposizione a IPA riduce le risposte tutti i meccanismi di difesa delle cellule dell'immunità provocando sia una diminuzione della risposta anticorpale sia dei sistemi di difesa cellulo-mediata.

Gli IPA hanno anche un effetto adiuvante sulla sintesi di IgE provocando negli esposti un aumento di asma⁵⁸

rinite allergica. L'esposizione sperimentale a IPA provoca una severa depressione del sistema emopoietico con azione sui precursori delle cellule ematopoietiche e linfoidi, conducendo ad una progressiva pancitopenia. Alla stato attuale delle conoscenze appare che gli effetti degli IPA sulla salute sono molto complessi ed importanti, non solo per le patologie tumorali che sono associate ma anche per il coinvolgimento della fisiologia di molti organi ed apparati provocando gravi danni allo stato di salute degli esposti.

Cancerogenicità e genotossicità:

La forte ed estensiva evidenza sperimentale in molte specie animali, supportata da prove consistenti e coerenti anche sulla specie umana hanno portato la IARC a classificare globalmente il BP come cancerogeno umano (Gruppo 1). Gli altri IPA sono stati inclusi tra i possibili cancerogeni per l'uomo (benzo(a)antracene, dibenzo(a,h)antracene) e numerosi altri in tra i probabili cancerogeni umani (fluorantene, benzo(b)fluorantene, benzo(k)fluorantene, benzo(j)fluorantene, crisene e alcuni metilcrisene, indeno(1,2,3, c,d)pirene, dibenzopireni, nitro e dinitropireni, nitro e dinitrofluoranteni).

I meccanismi di genotossicità si esplicano attraverso la formazione di metaboliti altamente reattivi che formano addotti al DNA. In particolare è stato evidenziato che gli addotti al DNA inducono mutazioni dell'oncogene K-RAS e del gene oncosoppressore TP53 nei tumori del polmone nell'uomo.

Uno degli aspetti fondamentali della cancerogenesi è che il danno al DNA avvenga in cellule in attiva replicazione; il rischio di sviluppare tumore è correlato direttamente al tasso di replicazione cellulare. Gli IPA cancerogeni sembrano comportarsi da cancerogeni completi inducendo non solo danno genetico, ma anche agendo da promotori della proliferazione cellulare. Il BP è uno dei più noti IPA cancerogeni e viene utilizzato come riferimento per la potenza oncogena degli altri IPA.

Studi condotti in diversi animali da esperimento hanno dimostrato che gli IPA sono in grado di indurre l'insorgenza di tumori mammari, adenomi e carcinomi polmonari, tumori del tratto digestivo superiore e tumori cutanei. Il BP è un cancerogeno completo e anche un iniziatore dei tumori cutanei. Lesioni preneoplastiche quali proliferazione epiteliale e iperplasia cellulare sono descritte a livello del tratto respiratorio per esposizione subacuta a IPA.

Alcuni studi epidemiologici hanno riportato un aumento del rischio di cancro in associazione con attività professionali e l'esposizione ambientale agli IPA come gruppo. Associazioni tra esposizione e cancro sono stati trovati per i tumori della mammella (White et al., 2016; Shen et al., 2017; Lee et al., 2019) e della laringe (Wagner et al., al., 2015).

Bibliografia:

- International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Supplement 7 Lyon 1987)
- Baan R et al. WHO International Agency for Research on Cancer – Monograph Working Group A review of human carcinogens – Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncology* 2009; 10: 1143-44
- Pratt M et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health* – 2011; 8; 2675-2691
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100F 2012

Concentrazione soglia di contaminazione nel suolo, nel sottosuolo e nelle acque sotterranee in relazione alla specifica destinazione d'uso

	Sostanze	Siti ad uso verde pubblico, privato e residenziale (mg kg ⁻¹ espressi come ss)	Siti ad uso commerciale e industriale (mg kg ⁻¹ espressi come ss)
1	Benzo(a)antracene	0.5	10
2	Benzo(a)pirene	0.1	10
3	Benzo(b)fluorantene	0.5	10
4	Benzo(k,)fluorantene	0.5	10
5	Benzo(g, h, i,)terilene	0.1	10
6	Crisene	5	50
7	Dibenzo(a,e)pirene	0.1	10
8	Dibenzo(a,l)pirene	0.1	10
9	Dibenzo(a,i)pirene	0.1	10
10	Dibenzo(a,h)pirene	0.1	10
11	Dibenzo(a,h)antracene	0.1	10
12	Indenopirene	0.1	5
13	Pirene	5	50
	Sommatoria policiclici aromatici (da 1 a 10)	10	100

Concentrazione soglia di contaminazione nelle acque sotterranee

	Sostanze	Valore limite (µl)
1	Benzo(a)antracene	0.1
2	Benzo(a)pirene	0.01
3	Benzo(b)fluorantene	0.1
4	Benzo(k,)fluorantene	0.05
5	Benzo(g, h, i,)perilene	0.01
6	Crisene	5
7	Dibenzo(a,h)antracene	0.01
8	Indeno (1,2,3 - c, d) pirene	0.1
13	Pirene	50
	Sommatoria policiclici aromatici (3, 4, 5, 8)	0.1

16) Policlorobifenili

I policlorobifenili (PCB) sono una serie di composti aromatici comprendenti 209 congeneri (alcuni diossina simili), tutti contenenti un anello bi fenilico a cui sono legati da uno a dieci atomi di cloro. Questi composti sono stati sintetizzati e ampiamente utilizzati dagli anni trenta del novecento soprattutto nel comparto elettrico, come fluidi dielettrici, e in minor misura nel settore edile come componenti dei materiali da costruzione.

L'utilizzo dei PCB nell'industria è stato vietato nella maggior parte dei paesi a partire dagli anni ottanta con l'acquisizione di evidenze scientifiche sugli effetti tossici determinati dall'esposizione a queste sostanze.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione:

L'esposizione a PCB generalmente oggi si realizza attraverso miscele complesse provenienti da prodotti commerciali alterati da processi ambientali (agenti atmosferici, trasporto, bioaccumulo). Le miscele di PCB e polibromobifenili (PBB) differiscono dai prodotti commerciali ai quali provengono, poiché dopo il rilascio nell'ambiente, la composizione dei congeneri cambia attraverso il partizionamento, la trasformazione chimica e il bioaccumulo. Alcuni congeneri tendono a volatilizzarsi e a disperdersi in forma di aerosol, tale processo può portare a contaminazioni di aree anche molto distanti dal punto di produzione. Alcuni congeneri vengono adsorbiti su materiali organici nei sedimenti e nei terreni. L'adsorbimento tende ad aumentare con il contenuto di cloro e bromo del congenere. A questo livello possono verificarsi trasformazioni chimiche come la dechlorazione e la de bromurazione dei congeneri.

Il bioaccumulo si verifica per assorbimento dai pesci e da altri animali e per l'elevata solubilità nei lipidi; attraverso la catena alimentare il bioaccumulo tende a concentrare congeneri con contenuto di cloro e bromo più elevato.

Gli studi epidemiologici occupazionali generalmente hanno stimato gli effetti sulla salute di esposizione per inalazione o contatto dermico, mentre negli studi sulla popolazione generale sono state spesso valutate le esposizioni individuali primariamente attraverso l'ingestione di alimenti contaminati.

Matrici ambientali e valori soglia: I PCB e i PBB possono contaminare l'aria, l'acqua, il suolo e i sedimenti. I PCB tendono a concentrarsi nella matrice suolo e sedimento, ma trovano nell'acqua un'ottima via di diffusione una volta adsorbiti sulle particelle minerali ed organiche presenti in sospensione. Le loro caratteristiche chimico-fisiche, consentono i PCB di essere trasportati dalle correnti atmosferiche, dai fiumi e dalle correnti marine, rendendo così possibile la contaminazione di luoghi lontani dalle sorgenti di emissione.

A causa della loro persistenza e liposolubilità, i PCB tendono, nel tempo, ad accumularsi negli organismi viventi, si accumulano cioè nei tessuti ed organi dell'uomo e degli animali. Inoltre, salendo nella catena trofica (alimentare), la concentrazione di PCB può aumentare (biomagnificazione), giungendo ad esporre a rischio maggiore il vertice di detta catena.

Per ciò che concerne la concentrazione soglia di contaminazione nel suolo e nel sottosuolo, il limite dipende dalla specifica destinazione d'uso dei siti ed è pari a 0,06 mg/Kg-1 per i siti ad uso verde pubblico, privato e residenziale e pari a 5 mg Kg-1 per i siti ad uso commerciale e industriale. La concentrazione soglia di contaminazione nelle acque sotterranee è pari a 0,01µ/l.

Effetti sulla salute:

Effetti a breve termine: l'esposizione acuta per inalazione di PCB può produrre effetti irritativi a livello del naso, delle vie aeree superiori ed inferiori. I vapori possono determinare anche difficoltà della funzione respiratoria.

Effetti a lungo termine: gli effetti a lungo termine descritti per esposizione a PCB includono alterazioni cutanee, immunodeficienza, alterazioni del sistema nervoso centrale, stati morbosi dell'apparato endocrino e riproduttivo, oltre ad un aumento del rischio di insorgenza di neoplasie.

Cancerogenicità e genotossicità:

È stato documentato un eccesso di rischio per melanoma in molti studi epidemiologici, soprattutto in coorti di lavoratori dell'industria elettrica e di componentistica industriale. A tal proposito, è stato riscontrato **61** trend lineare nella curva dose-risposta. Tali evidenze sono state confermate anche in studi epidemiologici di

popolazione che hanno valutato esposizioni individuali a PCB, misurando anche la concentrazione sierica. La IARC ha concluso che ci sono sufficienti evidenze di cancerogenicità dei PCB definendoli cancerogeni certi e includendoli nel gruppo 1. Inoltre, è stato riportato anche un aumento del rischio di insorgenza dei linfomi non Hodgkin e dei tumori della mammella. Tuttavia per tali associazioni, per le quali è stata anche valutata positivamente la plausibilità biologica, le prove sono limitate.

La cancerogenicità per l'uomo per i tumori di altre sedi non è conclusiva per le prove non consistenti fino ad ora pubblicate.

La cancerogenicità dei PCB nei modelli sperimentali animali è stata valutata sia per i singoli congeneri che per miscele di essi, le prove sostengono un eccesso di rischio per i tumori benigni e maligni del fegato, del polmone e della mucosa orale nei ratti; questi studi hanno mostrato una sufficiente evidenza di cancerogenicità nei modelli sperimentali animali.

I PCB una volta assunti vengono rapidamente assorbiti, distribuiti nel corpo e accumulati nel tessuto adiposo. La biotrasformazione di tutti i PCB inizia con il citocromo P450 che metabolizza i PCB in specie elettrofili che altamente reattive che, oltre a produrre addotti al DNA e ROS, sono direttamente genotossiche e mutagene.

I PCB ad alto contenuto di cloro sono poco metabolizzati, ma attraverso un meccanismo di induzione enzimatica possono generare ROS, per ossidazione di lipidi e alchilazione del DNA, oltre ad avere eventualmente effetti genotossici. Con meccanismi diossino-simili, i PCB possono attivare numerosi recettori, come il recettore arilico AhR, che rappresenta uno dei meccanismi cancerogeni dei PCB. I meccanismi non diossino-simili modificano la comunicazione, l'adesione cellulare e, inoltre, favorisce l'insorgenza dei tumori, compromettendo la funzione oncosoppressiva della sorveglianza immunitaria.

Bibliografia:

1. IARC Monograph Working Group. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013
2. IARC. A Review of Human Carcinogens, Part F: Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 100F, 2012b.
3. Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK et al. Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer*. 2011; 128: 1872-1880
4. Luecke S, Backlund M, Jux B et al. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23: 828-833
5. Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol*. 1990; 20: 440-496.

17) Stirene

Descrizione: Lo stirene (noto anche come stirolo, feniletilene o vinilbenzene) è un idrocarburo aromatico. Il gruppo vinile legato all'anello aromatico è caratterizzato da un'elevata reattività, in quanto l'anello aromatico è in grado di delocalizzare cariche elettriche e elettroni radicalici mediante diverse forme di risonanza. Per questo motivo lo stirene ha facilità a polimerizzare. Data la facilità con cui polimerizza, al punto che è necessario stabilizzarlo con sostanze capaci di bloccare la formazione di radicali liberi, il suo principale impiego è come monomero per la produzione di numerose materie plastiche, tra cui il polistirene (o polistirolo), l'ABS, ovvero il polimero acrilonitrile-butadiene-stirene, la gomma SBR, ovvero stirene-butadiene-rubber, il copolimero stirene-divinilbenzene, sostanze che trovano applicazione in innumerevoli prodotti e applicazioni – plastiche, gomme, schiume isolanti, fibre, eccetera.

A temperatura ambiente è un liquido oleoso trasparente dal caratteristico odore dolciastro; è tossico e infiammabile. Insolubile in acqua, si scioglie nei più comuni solventi organici.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a stirene essere:

- **Professionali.** L'esposizione professionale allo stirene si verifica in impianti di produzione di plastica rinforzata con fibra di vetro, di polistirolo e di materie plastiche a base di stirene e gomma. Le esposizioni professionali sono tipicamente molto superiori a quelle misurate in generale nella popolazione. Sono disponibili metodi affidabili e sensibili per la misurazione dello stirene nell'ambientali e biomarcatori negli esseri umani esposti a tale sostanza. Le concentrazioni di stirene misurate in aria e le concentrazioni di stirene e dei suoi biomarcatori nelle urine e nel sangue sono fortemente correlati.
- **Ambientali.** La principale via di esposizione nell'uomo è per inalazione. Nella popolazione generale, l'esposizione allo stirene a bassa concentrazione è molto diffusa principalmente a causa della sua presenza nel fumo da sigaretta. Altre fonti includono inquinamento atmosferico (sia in spazi aperti che in spazi chiusi) e inquinamento da imballaggi alimentari a base di stirene (smaltimento, dispersione nell'ambiente, ecc.).

Matrici ambientali: Lo stirene inquina principalmente aria e acqua.

Valori soglia: L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito un'assunzione giornaliera tollerabile di $7,7 \mu\text{g} / \text{kg pc}$ per lo stirene con un valore guida di $20 \mu\text{g} / \text{L}$ nell'acqua potabile (WHO, 2004). Nell'Unione Europea, il Regolamento della Commissione n. 10/2011 ha disciplinato la quantità di materiali e oggetti di plastica destinati a venire a contatto con gli alimenti

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: L'esposizione a concentrazioni superiori (200-400 ppm) causa irritazione transitoria delle mucose congiuntivali e nasali e frequentemente cefalea, vertigini, sonnolenza, turbe della memoria diminuzione dei riflessi; a 500 ppm è costante l'irritazione congiuntivale delle prime vie aeree ed è frequente la tosse.

Lo stirene liquido, essendo una sostanza molto irritante, può causare eritema, xerosi e delle fissurazioni; l'insorgenza di dermatiti può essere facilitata dal contemporaneo uso di altri solventi.

Effetti sulla salute a lungo termine: Una sintomatologia irritativa a carico delle congiuntive si manifesta per un'esposizione a 800ppm; la permanenza a queste concentrazioni causa svogliatezza, sonnolenza, astenia muscolare e depressione. Per esposizioni ripetute, lo stirene può determinare alterazioni a carico del sangue caratterizzate da riduzione dei globuli bianchi con linfocitosi relativa e alterazioni della funzionalità epatica.

Cancerogenicità e genotossicità:

Esiste un considerevole corpus bibliografico riguardante lo studio della cancerogenicità dello stirene negli esseri umani, soprattutto studi di coorte (Bertke *et al.*, 2018; Hodgson & Jones, 1985; Loomis *et al.*, 2019; Sathiakumar *et al.*, 2009) in industrie di plastiche rinforzate (industrie con le più alte esposizioni), di gomma sintetica e di monomeri e polimeri dello stirene, così come una serie di studi caso-controllo basati sulla popolazione generale (Heck *et al.*, 2014; Cocco *et al.*, 2010). Le prove più forti e più coerenti per il cancro sono state trovate per le leucemie e, in misura minore, per i linfomi.

Numerosi sono anche gli studi su animali da esperimento. In studi mediante sonda gastrica su topi, lo stirene ha aumentato significativamente l'incidenza del carcinoma (combinato) del polmone nei maschi, e c'è stata una significativa tendenza positiva nell'incidenza dell'adenoma epatocellulare nelle femmine. L'esposizione allo stirene ha aumentato significativamente anche l'incidenza di adenocarcinoma polmonare sia nei maschi che nelle femmine in studi per inalazione.

Ci sono prove evidenti che lo stirene è genotossico e questo meccanismo può anche operare sugli esseri umani. Nei lavoratori esposti allo stirene, numerosi studi (Buschini *et al.*, 2003) hanno mostrato un aumento dei livelli di danno al DNA come evidenziato dal test della cometa (elettroforesi su singola cellula). Tuttavia, i risultati sono risultati negativi negli studi che utilizzano il test della cometa per la valutazione del danno ossidativo al DNA e, nei pochi studi sulla mutazione genetica, non è stata trovata alcuna relazione chiara con l'esposizione professionale allo stirene.

Gli studi condotti hanno evidenziato prove sufficienti in fase sperimentale sugli animali per la cancerogenicità dello stirene, non supportate tuttavia da altrettante evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità sull'uomo. La valutazione complessiva da parte del gruppo di lavoro della IARC (IARC, Volume 121) ha classificato lo stirene come probabilmente cancerogeno per gli esseri umani (**Gruppo 2A**). Nell'effettuare la valutazione complessiva, il gruppo di lavoro ha tenuto conto che gli studi esaminati forniscono alcune prove credibili che l'esposizione allo stirene causa tumori maligni negli esseri umani ed è probabilmente genotossico, ma i risultati non sono sufficienti per escludere del tutto l'associazione e l'eccesso di incidenza casuale.

Bibliografia:

- Bertke SJ, Yiin JH, Daniels RD (2018). Cancer mortality update with an exposure response analysis among styrene-exposed workers in the reinforced plastics boatbuilding industry. *Am J Ind Med*, 61(7): 566–71.
- Buschini A, De Palma G, Poli P, Martino A, Rossi C, Mozzoni P, et al. (2003). Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes and styrene-induced DNA damage. *Environ Mol Mutagen*, 41(4): 243–52.
- Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjosé S, et al. (2010). Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*, 67(5): 341–7.

- Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B (2014). Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health*, 217(6): 662–8.
- EU (2011). Commission Regulation (EU) No. 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food.
- Hodgson JT, Jones RD (1985). Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand J Work Environ Health*, 11(5): 347–52.
- IARC (2019) Styrene, Styrene-7,8-Oxide, and Quinoline. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, Vol. 121: 37-295.
- Loomis D, Guha N, Kogevinas M, Fontana V, Gennaro V, Kolstad HA, et al. (2019). Cancer mortality in an international cohort of reinforced plastics workers exposed to styrene: a reanalysis. *Occup Environ Med*, 76(3): 157– 62.
- Sathiakumar N, Brill I, Delzell E (2009). 1,3-butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. *J Occup Environ Med*, 51(11): 1326–32.
- WHO (2004). Recommendations. Guidelines for drinking-water quality. Volume 1. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

18) Tetracloroetilene

Descrizione: Il tetracloroetene è un alogenuro organico. La sua struttura è assimilabile a quella di una molecola di etene i cui quattro atomi di idrogeno sono stati sostituiti da altrettanti atomi di cloro. A temperatura ambiente si presenta come un liquido incolore dall'odore di cloro, più denso dell'acqua e come molti alogenuri organici è scarsamente biodegradabile. Non è infiammabile. Viene utilizzato nelle lavanderie a secco, come solvente per lo sgrassaggio dei metalli, nell'industria chimica e farmaceutica, nell'uso domestico.

In Italia, la legge considera i rifiuti contenenti tetracloroetene come "rifiuti pericolosi", tali rifiuti non devono essere smaltiti in fognatura.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a cloroformio possono essere:

- Professionali. La maggior parte delle esposizioni professionali a tetracloroetilene avvengono per lavoratori impiegati nei negozi di lavaggio a secco, nelle industrie di produzione e lavorazione di tessuti, metalli, automobili e in molti cicli produttivi relativi alla stampa.
- Ambientali. Il tetracloroetilene si presenta a basse concentrazioni nelle forniture di acqua potabile e frequentemente si presenta come un contaminante delle acque sotterranee, a causa del suo uso diffuso e delle specifiche caratteristiche fisiche.

Matrici ambientali: Il tetracloroetilene inquina aria, acqua piovana, acque superficiali e acqua potabile. La tendenza alla divisione del tetracloroetilene nell'ambiente è stato calcolato come segue: aria, 99,7%; acqua, 0,3%; suolo, <0,01%; sedimento, <0,01% (Boutonnet et al., 1998).

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in 1,1 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: La sostanza può essere assorbita dall'organismo per inalazione, per ingestione e attraverso la cute. La sostanza è irritante per gli occhi, la pelle e il tratto respiratorio. L'esposizione al tetracloroetilene può infatti causare irritazioni cutanee in quanto dissolve i tessuti adiposi, e può inoltre agire come depressivo del sistema nervoso centrale in caso di inalazione. Se ingerita può causare malessere e provocare il vomito. L'esposizione ad alti livelli potrebbe provocare sonnolenza e perdita di coscienza

Effetti sulla salute a lungo termine: Contatti cutanei ripetuti o prolungati possono provocare dermatiti. La sostanza può avere effetto sul fegato, sui reni e sul sistema nervoso centrale.

Cancerogenicità e genotossicità:

Il tetracloroetilene agisce attraverso due importanti vie metaboliche, evidenziate sia negli esseri umani che in animali da esperimento. La via principale è l'ossidazione mediata del CYP450, con conseguente formazione di una varietà di metabolizzatori lenti o rapidi. La coniugazione GSH è un altro percorso metabolico importante per il tetracloroetilene, risultante nella formazione di metaboliti reattivi di breve durata. La reazione iniziale si verifica principalmente nel fegato, con successiva elaborazione da parte del rene. Il tetracloroetilene e molti dei suoi metaboliti sono stati valutati per essere potenzialmente genotossici. Il tetracloroetilene stesso è stato analizzato in un

gran numero di test per la genotossicità in vitro, tuttavia i risultati non indicano chiaramente che è direttamente mutageno.

Il tetracloroetilene è stato associato con cancro del rene, del fegato e del sistema nervoso centrale e immunitario. Sono state osservate anche importanti relazioni con l'insorgenza del cancro alla vescica. Gli studi condotti, tuttavia hanno evidenziato prove sufficienti in fase sperimentale sugli animali per la cancerogenicità del tetracloroetilene, non supportate da altrettante evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità sull'uomo. La valutazione complessiva da parte del gruppo di lavoro della IARC (IARC, Volume 63) ha classificato il tetracloroetilene come probabilmente cancerogeno per gli esseri umani (**Gruppo 2A**).

Bibliografia:

- Boutonnet JC, De Rooij C, Garny V et al. (1998). Euro Chlor risk assessment for the marine environment OSPARCOM region: North sea-trichloroethylene. *Environ Monit Assess*, 53: pp. 467-487.
- IARC (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, Vol. 106: pp. 35-2018.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

19) Tricloroetilene

Descrizione: Il tricloroetilene, noto anche col nome commerciale di trielina, è un alogenuro alchilico la cui struttura chimica è quella di una molecola di etene in cui tre atomi di idrogeno sono sostituiti da tre atomi di cloro. È un prodotto sintetico e a temperatura ambiente si presenta come un liquido non infiammabile, incolore e dall'odore caratteristico (dolciastro).

Il tricloroetilene è un ottimo solvente per molti composti organici. Al picco della sua produzione, negli anni venti, il suo impiego principale era l'estrazione di oli vegetali da piante quali la soia, il cocco e la palma. Tra gli altri usi nell'industria alimentare si annoveravano la decaffeinazione del caffè e l'estrazione di essenze. Ha trovato uso anche come solvente per il lavaggio a secco, fino a quando non è stato soppiantato negli anni cinquanta dal tetracloroetilene. Ancora tutt'oggi però è possibile reperirlo in alcuni negozi di tipo ferramenta, ed è usato come smacchiatore. Se ne consiglia l'uso soltanto indossando appositi DPI (Dispositivi di Protezione Individuali) quali mascherina, guanti e occhiali protettivi, per evitarne ogni possibile contatto.

Per via della sua tossicità e cancerogenicità, non è più impiegato nell'industria alimentare e farmaceutica dagli anni settanta praticamente in tutto il mondo.

Fonti di contaminazione e vie di esposizione: Le modalità di esposizione umana a tricloroetilene possono essere:

- Professionali. La maggior parte dell'esposizione a tricloroetilene è avvenuta nelle industrie che producono prodotti in metallo e nella fabbricazione delle attrezzature di trasporto. Una notevole esposizione è avvenuta anche per i lavoratori impiegati in cantieri edili, nel commercio all'ingrosso e al dettaglio, in ristoranti e hotel, e nel personale dei negozi di lavaggio a secco. La maggior parte di questi lavori comportano lo sgrassaggio dei metalli. Tale esposizione è diminuita notevolmente negli ultimi 10 anni per la sostituzione del tricloroetilene con altre sostanze (ad esempio è stato ampiamente sostituito da alcool isopropilico per lo sgrassaggio di metalli).
- Ambientali. L'esposizione della popolazione è generalmente veicolata da aria, acqua e cibo.

Matrici ambientali: Il tricloroetilene in generale può contaminare l'acqua, l'aria e il suolo.

Valori soglia: La soglia di concentrazione per le acque sotterranee è disciplinata dal D.Lgs 152/06 ed è fissata in ,1,5 ug/l.

Effetti sulla salute:

Effetti sulla salute a breve termine: Inalato, il tricloroetilene deprime il sistema nervoso centrale e produce sintomi simili a quelli dell'ubriacatura da alcol: mal di testa, confusione, difficoltà nella coordinazione motoria. Un'esposizione prolungata può portare all'incoscienza e alla morte. Particolare attenzione va posta nei luoghi dove è possibile avere alte concentrazioni di suoi vapori; il tricloroetilene desensibilizza rapidamente il naso e diviene impercettibile all'olfatto, aumentando il rischio di inalare dosi elevate. L'esposizione ai suoi vapori può provocare un prolungato bruciore agli occhi.

Effetti sulla salute a lungo termine: L'esposizione prolungata può provocare turbe del ritmo e della conduzione cardiaca, dermatiti, turbe dell'equilibrio per alterazione della funzione vestibolare.

psicosindrome organica, alcol intolleranza per interferenza su enzimi dell'ossidazione dell'etanolo (acetaldeide deidrogenasi).

Cancerogenicità e genotossicità:

Nella sua valutazione dei dati epidemiologici, il gruppo di lavoro della IARC ha riconosciuto le associazioni positive tra tricloroetilene e cancro del rene, linfoma non Hodgkin e cancro del fegato. Il più grande insieme di prove riguardanti la cancerogenicità del tricloroetilene viene da studi sul cancro del rene (IARC, Volume 63).

La forte ed estensiva evidenza sperimentale in molte specie animali, supportata da prove consistenti e coerenti anche sulla specie umana hanno portato la IARC a classificare globalmente il tricloroetilene come cancerogeno umano (**Gruppo 1**). Nel raggiungere un accordo unanime, il gruppo di lavoro della IARC ha preso in considerazione le seguenti prove a sostegno:

- L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione di tricloroetilene sono ben caratterizzate in animali da esperimento e negli esseri umani;
- Negli animali da esperimento e nell'uomo, il metabolismo ossidativo del tricloroetilene è catalizzato dagli enzimi del citocromo P450 e la coniugazione GSH del tricloroetilene è catalizzata dagli enzimi GST;
- La formazione di metaboliti reattivi del tricloroetilene nel rene da elaborazione dei metaboliti di coniugazione GSH in situ è stato osservato in via sperimentale negli animali e nelle cellule renali umane;
- I metaboliti reattivi della coniugazione GSH del tricloroetilene sono genotossici sulla base di risultati coerenti in diversi studi.

Bibliografia:

- IARC (1995). Dry-cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 63.
- IARC (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 106: pp. 35-2018.

Sitografia:

- International Chemical Safety Cards (ICSCs) disponibili all'indirizzo <<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3>>

