

590

INFORMATION INTERSCIENCE INCORPORATED

Folia Medica XLVIII (7): 544-556, 1965

A FURTHER CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE BEHAVIOR OF SERUM
AND URINARY δ -ALA IN SUBJECTS EXPOSED TO THE PROLONGED TOXIC
ACTION OF LEAD

W. Balbo, G. Gualdi, V. Marucci

N 27039

COMPANY

4806

Folia Medica XLVIII (7): 544-556, 1965

Institute of Legal Medicine and Insurances of the University of Rome
Director: Prof. C. Gerin

A FURTHER CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE BEHAVIOR OF SERUM AND URINARY
5-ALA IN SUBJECTS EXPOSED TO THE PROLONGED TOXIC ACTION OF LEAD (*)

W. Balbo, G. Gualdi, V. Marucci

(*) A communication on the subject was presented at the VI International Congress of the Academy of Legal Medicine and of Social Medicine (Parigi, September 22-26, 1964).

The importance of delta-aminolevulinic acid (δ -ALA) as an intermediate stage in the synthesis of the porphyrin ring has been demonstrated for some time by several authors. As is well-known, this compound derives from the synthesis of glycine with succinyl- coenzyme A and is the precursor of protophobilinogen. Many investigators, therefore, have studied the behavior of δ -ALA in the alterations of porphyrin metabolism which lead to the elimination of both coproporphyrin and protophobilinogen.

Because lead exerts its toxic action by producing, among other things, an increase of the porphyrins in every stage of their biosynthesis, it has been possible even in an experimental way, to show the significance of the level of hematic and urinary δ -ALA for the diagnosis of saturnism.

Several investigations have been conducted by Italian and foreign authors on the urinary elimination of δ -ALA. A constant increase of the level of this metabolite in subjects affected by acute or chronic lead poisoning has been observed unanimously (Chiesura and Brugnone; Griggs and Harris; Haeger-Aronsen; Rubino, Teso and Rasetti; Saia and Morco; Schwartz; Tishkoff, Graville, Rosen and Dameshek) as well as in subjects simply exposed for professional reasons, but not poisoned (Balbo and Marucci).

Concerning the normal values of hematic δ -ALA, the following are data which are inferable from the literature.

In 50 male blood donors Haeger-Aronsen observed an average value of 19 ± 4 $\mu\text{g \%}$ /cc of serum.

Rasetti and Parigi have taken a concentration of 20-30 $\mu\text{g \%}$ /cc of serum as the normal value.

Danielli, Sangiorgi and Masetti found a quantity of δ -ALA equal to 24 ± 4.6 $\mu\text{g \%}$ /cc in the serum of normal subjects (the number of observations is not specified).

In 20 normal subjects Chiesura and Brugnone observed an average concentration of serum δ -ALA equal to 7.95 $\mu\text{g } \%$, with a maximal value of 10.60 $\mu\text{g } \%$ /cc and a minimal value of 4.25 $\mu\text{g } \%$ /cc.

Pecora, Fati, Mole, Balletta and Daniele have taken 46 $\mu\text{g } \%$ /cc of plasma as the maximal normal value. This value was deduced after having assayed δ -ALA in 20 normal subject and repeating the investigation some days later.

Saita and Morco, found values of serum δ -ALA up to 0.026 mg $\%$ /cc. in a group of normal subjects (the number was not stated).

These values of hematic δ -ALA have consistently turned out to be increased in acute and chronic lead poisoning.

In a study carried out on 34 workers who were exposed to the risk of saturnism, Haeger-Aronsen found an elevation of the serum δ -ALA level with values up to 0.048 mg $\%$ /cc in 12 of them. In addition, he found a parallel trend between the concentrations of serum and urinary δ -ALA. The same author also observed elevated levels of δ -ALA, from 0.025 mg to 0.200 mg $\%$ /cc of serum in 20 rabbits acutely poisoned with lead acetate (100-200 mg per Kg of body weight).

In all 28 subjects affected by saturnism, Danieli, Sangiorgi and Masetti noted an increase of the serum δ -ALA with values ranging from 33 μg to 152 $\mu\text{g } \%$ /cc. At the same time, increased urinary excretion of the metabolite with values between 3.8 and 58.0 mg in 24 hours was found in 26 of the subjects. The aforesaid authors also assayed serum and urinary δ -ALA in patients affected by carcinoma, idiopathic porphyria, hepatic cirrhosis, chronic and acute phlogosis, chronic renal insufficiency, collagenopathies, or erythropathies. They found a simultaneous increase of serum and urinary levels in 11% of the cases. According to the authors, this finding, places some restriction on the asserted

specificity of elevated δ -ALA levels in saturnism. Previously, Danieli, in collaboration with Gajdos and Gajdos-Török, pointed out the early, constant and considerable increase of serum and urinary values of δ -ALA in human and experimental saturnism.

Pecora, Fati, Mole, Balletta and Daniele observed an increase in urinary δ -ALA in 30 of 36 subjects affected by chronic lead poisoning. In 29 of these 30 cases, there was an elevation of plasma δ -ALA at the same time. The authors noted that the only subject with plasma δ -ALA level within normal limits presented only slightly increased urinary excretion of the metabolite. These authors also studied the behavior of other fractions of porphyrin metabolism, of lead in the blood and urine, and have observed a clear parallelism only between the increase of urinary and plasma δ -ALA and that of the erythrocytic free protoporphyrins. On the other hand, in experimental poisoning, they found an increase in all values; especially elevated were the urinary and plasma δ -ALA, the erythrocytic free protoporphyrins and the urinary coproporphyrins.

The experimental part was conducted on a group of 20 rabbits which were administered 2 cc of 20% lead acetate by gastric route every day for 52 days.

In 20 subjects exposed to lead, Rasetti and Parigi observed an average concentration of serum δ -ALA equal to 83 $\mu\text{g \%}/\text{cc}$. with a minimum of 31 $\mu\text{g \%}/\text{cc}$ and a maximum of 148 $\mu\text{g \%}/\text{cc}$. They also found a close correlation between serum and urinary levels of δ -ALA. The authors explain the high serum and urinary levels as a consequence of an accumulation of the metabolite through the enzymatic blockage exerted by lead on ALA-dehydrase.

Chiesura and Brugnone observed a considerable increase of serum δ -ALA in 23 subjects affected by saturnism and 18 workers exposed to the toxic action

of lead (in the former maximal values were greater than 90 $\mu\text{g \%cc}$ and in the latter the values were up to 60 $\mu\text{g \%cc}$). The increase usually was directly proportional to the urinary elimination of δ -ALA. Bearing this result in mind, the authors maintain that the kidney does not seem to play an active role in the urinary elimination of δ -ALA, verifying this through glomerular filtration with little or no tubular reabsorption. It should be mentioned incidentally that similar behavior is typical of porphobilinogen also (Goldberg and Rimington).

Saita and Morco assayed serum and urinary δ -ALA in 19 subjects with saturnism (8 in the florid phase) both before and during several cycles of chelant therapy with CaNa_2EDTA . They found clearly elevated values of serum δ -ALA in saturnine subjects in the florid phase (from 0.055 mg $\text{\%cc}$ to 0.128 mg $\text{\%cc}$, with an average value of 0.097 mg $\text{\%cc}$). Values higher than normal - but less elevated than the preceding ones - were found for the remaining subjects (from 0.037 mg to 0.096 mg $\text{\%cc}$ with an average value of 0.050 mg $\text{\%cc}$). A rapid and clear reduction of the serum δ -ALA level during the chelant therapy was observed in the cases of florid saturnism. This reduction was less marked in the other cases. The behavior of urinary δ -ALA turned out to be similar. However, it should be noted that the drop in serum δ -ALA values during treatment with CaNa_2EDTA , was more rapid compared to the urinary δ -ALA. The authors believe that this occurs through the resolution of the renal arteriolar spasm which is caused by lead, with the consequent elimination of serum δ -ALA through the urine; through the partial yielding of the enzymatic block at the expense of ALA-dehydrase as a result of the chelation of the circulating lead; through normalization of the permeability of the erythrocytic membrane produced by the removal of the lead ions.

PERSONAL OBSERVATIONS

We assayed the serum and urinary δ -ALA in 50 workers exposed, for professional reasons, to the prolonged toxic action of lead (foundrymen, printers) and in 30 male control subjects who were not exposed.

The aforesaid workers were subjected to clinical verifications for suspected saturnism at the near-by Medico-legal Center of Occupational Toxicology, annex of the Institute of Legal Medicine and Insurances of the University of Rome. Our study involved male persons varying in age from 22 to 60 years. In the data of the verifications all of the workers explained their normal occupational activities.

In addition, we took into account the values of lead in the blood, and in the urine, and the values of the coproporphyrinuria; these factors indicated the degree of toxic impregnation in the organism.

The determination of lead in the blood was done by the method of Sandell from the finger.

Lead in the urine was assayed polarographically by the method of Proctor and Oester.

The level of coproporphyrinuria was determined spectrophotometrically by the method of Schwartz, Zieve and Watson.

The values usually found by these methods in subjects not exposed to the toxic substance, vary from 0.600 mg %/g for lead in the blood, up to 0.095 mg/liter for lead in the urine, and up to 0.160 mg/liter for coproporphyrinuria.

For the determination of urinary δ -ALA, the method of Mauzerall and Granick was used. As the average normal value we took the figure indicated by our preceding study (Balbo and Marucci), to be exact, 0.235 mg of δ -ALA per 100 cc of urine which equals an average daily elimination of 3.425 mg.

For the determination of serum δ -ALA, the method described by Haeger - Aronsen in Supplement 47 of Scan. J. Clin. Lab. Invest., 12, 1960 was used.

The values for serum δ -ALA of each of the 30 control subjects and the total average concentration of the metabolite are reported in Table I.

In Table II are shown the number of the series, the number of the clinical chart, the name and age of the individuals exposed to the action of lead, their profession, the duration of exposure, the serum and urinary values of δ -ALA, the levels of lead in the blood and urine and urinary coproporphyrins.

As regards the urinary δ -ALA, for both the control subjects and those exposed to lead, the assay was carried out on 24 hour urine specimens.

CONSIDERATIONS AND CONCLUSIONS

The data obtained from our study of 30 control subjects who were not exposed to lead, allow us to indicate a figure of 0.0293 mg %/cc as an average normal value of serum δ -ALA.

As we have already said, we will assume 0.235 mg %/cc of urine as the average normal value for urinary δ -ALA.

With regard to the studies conducted on 50 exposed subjects, the level of lead in the blood exceeded normal values in 4 cases (32, 34, 42 and 45); values for lead in the urine were higher than normal in 4 cases (34, 35, 42 and 45); and for coproporphyrinuria in 21 cases (1, 6, 8, 9, 15, 16, 32, 34, 35, 36, 38, 40-49).

Urinary δ -ALA exceeded the average normal values in 40 cases (1, 3, 5-12, 14-16, 17, 19, 21-27, 29-38, 40-49) while in 48 cases (23 and 26 excluded) the concentrations of serum δ -ALA exceeded the normal.

It appears from a comparison of the aforesaid data that in subjects exposed to the prolonged toxic action of lead, the increase of serum δ -ALA (96% of the cases) and urinary δ -ALA (80% of the cases) shows a considerably greater frequency

Table I. Control subjects not exposed to lead.

Number	Name	Serum δ -ALA mg %/cc.
1	M.T.	0.034
2	S.V.	0.026
3	R.S.	0.031
4	G.G.	0.019
5	M.G.	0.021
6	C.N.	0.037
7	P.T.	0.026
8	A.M.	0.015
9	A.S.	0.010
10	S.C.	0.021
11	F.A.	0.031
12	P.A.	0.005
13	M.S.	0.024
14	D.A.S.	0.037
15	N.T.	0.005
16	G.C.	0.010
17	A.M.	0.028
18	B.R.	0.026
19	A.G.	0.028
20	B.P.	0.053
21	D.D.S.	0.071
22	R.Q.	0.023

Table I (cont'd)

Number	Name	Serum δ -ALA mg %/cc.
23	S.O.	0.063
24	C.V.	0.024
25	S.G.C.	0.021
26	C.P.	0.023
27	L.L.	0.055
28	O.G.	0.060
29	B.C.	0.024
30	B.N.	0.028

Average concentration

0.0293 mg %/cc of serum

than the increase of the levels of lead in the blood (8% of the cases) and of lead in the urine (8% of the cases).

Of particular significance is a clear relationship between the levels of coproporphyrinuria and those of serum and urinary δ -ALA. In fact, in 21 subjects who presented with hypercoproporphyrinuria, an increase of serum δ -ALA. This fact, already absorbed by us in previous researches (Balbo and Marucci) confirms the idea that lead exerts its toxic action at the level of various fractions of porphyrin metabolism, causing accumulation and elimination in every stage of their biosynthesis.

Then by comparing the number of subjects who showed increased urinary and serum δ -ALA (40 and 48 cases) with those with elevated coproporphyrinuria (24 cases), it appears that delta-aminolevulinic acid is more sensitive to lead toxicity than are the coproporphyrins.

Table II. Subjects exposed to the action of lead.

Number	Chart Number	Name, age	Occupation	Duration of exposure to the toxic substance, years	Serum δ -ALA, mg %/cc	Urinary δ -ALA, mg %/cc	Lead in blood, mg %/g	Lead in urine, mg/l	Coprotophyrinuria, mg/l
1	3692	P.G. 34	helper	5	0.035	0.427	0.528	0.070	0.420
2	3661	C.G. 45	linotypist	20	0.012	0.199	0.320	0.035	0.140
3	3690	M.D. 30	linotypist	16	0.037	0.749	0.348	0.031	0.138
4	3691	N.D. 29	helper	11	0.032	0.223	0.183	0.015	0.015
5	3672	A.D. 25	linotypist	8	0.041	0.403	0.377	0.022	0.019
6	2164	C.A. 51	type-setter	18	0.032	0.265	0.470	0.038	0.175
7	3174	F.E. 36	linotypist	10	0.064	0.545	0.461	0.026	0.031
8	2701	C.N. 34	linotypist	17	0.048	0.246	0.481	0.050	0.170
9	3684	M.V. 49	type-setter	31	0.058	0.408	0.350	0.025	0.310
10	3695	M.A. 42	helper	17	0.050	0.308	0.307	0.020	0.060
11	3696	S.G. 40	linotypist	20	0.061	0.340	0.476	0.015	0.061
12	3700	G.A. 60	helper	10	0.042	0.270	0.502	0.022	0.150
13	3699	S.G. 51	linotypist	27	0.048	0.205	0.230	0.030	0.095

Table II. (cont'd)

Number	Chart Number	Name, age	Occupation	Duration of expo- sure to the toxic substance, years	Serum δ-ALA, mg %/cc	Urinary δ-ALA, mg %/cc	Lead in blood, mg %/g	Lead urine, mg/l	Copropor- phylinu- ria, mg/l
14	3706	D.N.R. 22	helper	2	0.042	0.284	0.201	0.033	0.110
15	3707	D.S.A. 24	helper	5	0.042	0.223	0.193	0.025	0.195
16	3712	S.S. 42	linotypist	38	0.058	0.483	0.278	0.020	0.195
17	3713	R.E. 25	helper	3	0.034	0.246	0.275	0.005	0.061

It should be observed that in 48 subjects with elevated serum δ -ALA an increase of urinary δ -ALA was simultaneously present in 38 of them. We believe that the lower frequency of increased urinary δ -ALA compared to serum δ -ALA is due to the renal arteriolar spasm caused by lead and this hinders the elimination of the metabolite through the urine. This hypothesis of ours is supported by investigations carried out by Saita and Morco in 1963 on 19 saturnine subjects treated with chelant therapy; the authors attributed the more rapid fall of serum δ -ALA values compared to urinary δ -ALA to the resolution of the renal arterial spasm which had been produced by the toxic substance.

No relationship was observed between the course of urinary and serum δ -ALA and the years of exposure to lead.

In summary, the researches conducted by us allow us to state the following conclusive data:

- 1) an increase of serum and urinary δ -ALA levels has been absorbed in 96% and 80%, respectively, of subjects exposed to the toxic action of lead;
- 2) no parallelism was observed between the course of levels of serum and urinary δ -ALA and levels of lead in the blood and urine;
- 3) in 38% of those exposed to saturnine risk, the simultaneous increase in the levels of serum and urinary δ -ALA and in coproporphyrinuria was observed; this is an expression of the toxic action of lead at the level of more fractions of porphyrin metabolism;
- 4) a greater frequency of elevated values of serum δ -ALA (96% of the cases) and of urinary δ -ALA (80% of the cases) compared to coproporphyrinuria values (42% of the cases) was shown; this indicates a greater sensitivity on the part of δ -ALA to the action of lead;

5) finally, a more frequent increase in the level of serum δ -ALA (96% of the cases) compared to urinary δ -ALA (80% of the cases) was noted; this is referable to an obstacle for the elimination of the metabolite at the renal level (arteriolar spasm).

SUMMARY

The authors assayed the serum and urinary δ -ALA levels in 40 subjects exposed, for professional reasons, to the prolonged toxic action of lead. They also assayed the serum δ -ALA level in 30 control subjects who were not exposed. In addition, they determined the levels of lead in the blood and urine, and of coproporphyrinuria, which are indicative of the degree of toxic impregnation of the organism.

The results of the investigations carried out on the unexposed group of persons allow us to state the figure 0.0293 mg as the average normal value of δ -ALA per 100 cc of serum.

As concerns the average normal value of urinary δ -ALA, the authors took the figure 0.235 mg/100 cc of urine; this value was determined in a previous study (Balbo and Marucci).

In 4/50 exposed subjects the level of lead in the blood appeared to be increased; coproporphyrinuria was found in 21/50 cases, while concentrations of serum and urinary δ -ALA exceeded the norm in 48 and 40 cases, respectively.

No relationship was observed between the course of serum and urinary δ -ALA and the years of exposure to the toxic action of lead. Neither was a parallel course found between serum and urinary levels of δ -ALA and the levels of lead in the blood and urine.

On the other hand, evidence was presented for a simultaneous increase of

coproporphyrinuria and serum and urinary δ -ALA values in 38% of the cases; this is referable to the toxic action exerted by lead at the level of more fractions of porphyrin metabolism.

In addition, a greater frequency of increased urinary and serum δ -ALA values compared to coproporphyrinuria values was observed. This is an index of the greater sensitivity of the metabolite to the action of lead.

Finally, a greater frequency of elevation of serum δ -ALA levels compared to levels of urinary δ -ALA was found. The authors maintain that this is due to the renal arteriolar spasm caused by lead which hindered the elimination of the metabolite through the urine.

CREATIVE INFORMATION SERVICES

2101 WALNUT STREET, PHILADELPHIA, PA. 19103
1611 NORTH KENT STREET, ROSSLYN PLAZA, ARLINGTON, VA. 22209
KIRKEBY CENTER, 10869 WILSHIRE BLVD., SUITE 868, LOS ANGELES, CALIF. 90024

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE E DELLE ASSICURAZIONI
DELL'UNIVERSITA' DI ROMA

Direttore: Prof. C. GERIN

CENTRO MEDICO-LEGALE DI TOSSICOLOGIA DEL LAVORO SOTTO IL PATRONATO DELL'IN.A.I.L.

ULTERIORE CONTRIBUTO ALLO STUDIO DEL COMPORTAMENTO
DEL δ -ALA SIERICO ED URINARIO IN SOGGETTI ESPOSTI
ALL'AZIONE TOSSICA PROTRATTA DEL PIOMBO (*)

W. BALBO

G. GUALDI

V. MARUCCI

L'importanza dell'acido delta-amino-levulinico (δ -ALA) come tappa intermedia nella sintesi dell'anello porfirinico è stata da tempo messa in evidenza da numerosi Autori. Tale composto, come noto, deriva dalla sintesi della glicocola con il succinil-coenzima A ed è il precursore del porfobilinogeno; molti ricercatori hanno studiato, pertanto, il comportamento del δ -ALA nelle alterazioni del metabolismo porfirinico che portano alla eliminazione sia di coproporfirine sia di porfobilinogeno.

Poichè il piombo esercita la sua azione tossica determinando, tra l'altro, un aumento delle porfirine in ogni stadio della loro maturazione, è stato possibile dimostrare, anche in via sperimentale, l'importanza del dosaggio della δ -ALA ematico ed urinario ai fini della diagnosi di saturnismo.

Sulla eliminazione urinaria del δ -ALA numerose ricerche sono state condotte da Autori italiani e stranieri. E' stato concordemente rilevato un costante aumento del tasso di tale metabolita in soggetti affetti da intossicazione acuta o cronica da piombo (Chiesura e Brugnone; Griggs e Harris; Haeger-Aronsen; Rubino, Teso e Rasetti; Saia e Moreo; Schwartz; Tishkoff, Graville, Rosen e Dameshick) ovvero in soggetti semplicemente esposti, per ragioni professionali, ma non intossicati (Balbo e Marucci).

Per quanto riguarda i valori normali del δ -ALA ematico i dati desumibili dalla letteratura sono i seguenti.

(*) Una comunicazione sull'argomento è stata presentata al VI Congresso dell'Accademia internazionale di medicina legale e di medicina sociale (Parigi, 22-26 settembre 1961).

67A2776

Haeger-Aronsen ha osservato, in 50 donatori di sangue di sesso maschile, un valore medio di $\mu\text{g } 19 \pm 4\%$ cc di siero.

Rasetti e Parigi hanno assunto come valore normale una concentrazione di $\mu\text{g } 20-30\%$ cc di siero.

Danieli, Sangiorgi e Masetti hanno trovato, nel siero di soggetti normali, una quantità di δ -ALA pari a $\mu\text{g } 24 \pm 1,6\%$ cc (non è precisato il numero delle osservazioni).

Chiesura e Brugnone, in 20 soggetti normali, hanno osservato una concentrazione media di δ -ALA nel siero pari a $\mu\text{g } 7,95\%$ cc, con valore massimo di $\mu\text{g } 10,60\%$ cc e minimo di $\mu\text{g } 4,21\%$ cc.

Pecora, Fati, Molè, Balletta e Daniele hanno assunto come valore massimo normale $\mu\text{g } 46\%$ cc di plasma. Questo valore è stato desunto dopo aver dosato il δ -ALA in 20 soggetti normali, ripetendo l'indagine a distanza di alcuni giorni.

Saita e Morco, in un gruppo di soggetti normali (non è precisato il numero), hanno riscontrato valori di δ -ALA sierico fino a $\mu\text{g } 0,026\%$ cc.

Tali valori di δ -ALA ematico sono risultati costantemente aumentati nella intossicazione acuta e cronica da piombo.

Haeger-Aronsen, in una indagine svolta su 31 operai esposti a rischio saturnino, ha trovato, in 12 di essi, un innalzamento del tasso di δ -ALA sierico con valori fino a $\text{mg } 0,043\%$ cc ed ha riscontrato, inoltre, un andamento parallelo tra le concentrazioni di δ -ALA sierico ed urinario. La stessa Haeger-Aronsen ha osservato tassi elevati di δ -ALA, da $\text{mg } 0,025$ a $\text{mg } 0,200\%$ cc di siero, in 20 coniugli intossicati acutamente con acetato di piombo ($\text{mg } 100-200$ pro kg di peso corporeo).

Danieli, Sangiorgi e Masetti, in 23 soggetti affetti da saturnismo, hanno notato — in tutti i casi — aumento del δ -ALA sierico con valori oscillanti da $\mu\text{g } 33$ a $\mu\text{g } 152\%$ cc, ed in 26 di essi contemporaneo aumento dell'escrezione urinaria del metabolita, con valori oscillanti da $\text{mg } 3,8$ a $\text{mg } 58,0$ nelle 24 ore. I suddetti Autori hanno dosato il δ -ALA sierico ed urinario anche in soggetti affetti da carcinoma, porfiria idiopatica, cirrosi epatica, flogosi acute e croniche, insufficienza renale cronica, collagenopatie, eritropatie: hanno riscontrato un aumento contemporaneo dei tassi sierici ed urinari nell'11% dei casi. Tale dato, secondo gli Autori, pone qualche limitazione alla asserita specificità della elevazione dei tassi del δ -ALA nel saturnismo. In precedenza lo stesso Danieli, in collaborazione con Gajdos e Gajdos-Török, aveva segnalato il precoce, costante e notevole aumento dei valori sierico ed urinario del δ -ALA nel saturnismo umano e sperimentale.

Pecora, Fati, Molè, Balletta e Daniele, su 36 soggetti affetti da intossicazione cronica da piombo, hanno osservato, in 30 casi, aumento del δ -ALA urinario e, in 29 di questi ultimi, contemporaneo innalzamento del tasso di δ -ALA plasmatico. Gli Autori fanno notare che l'unico soggetto con δ -ALA plasmatico nei limiti della norma, presentava una escrezione urinaria del metabolita solo lievemente aumentata. I medesimi Autori hanno studiato il comportamento anche di altre frazioni del metabolismo porfirina, della piombemia e della piomburia, ed hanno osservato un chiaro parallelismo soltanto tra l'aumento del δ -ALA plasmatico ed urinario e quello delle protoporfirine libere eritrocitarie. Nell'intossicazione sperimentale, invece, hanno riscontrato un aumento di tutti i valori: particolarmente elevati il δ -ALA plasmatico e urinario, le protoporfirine libere eritrocitarie e le coproporfirine urinarie.

La parte sperimentale è stata condotta su di un gruppo di 20 conigli a cui erano somministrati quotidianamente, per via gastrica, 2 cc di acetato di piombo al 20% per un periodo di 52 giorni.

Rasetti e Parigi hanno notato, in 20 soggetti esposti al piombo, una concentrazione media di δ -ALA sierico pari a μg 83% cc, con un minimo di μg 31% cc e un massimo di μg 148% cc, ed inoltre una stretta correlazione tra i tassi sierico ed urinario del δ -ALA. Gli Autori spiegano gli alti livelli sierici ed urinari come conseguenza di un accumulo del metabolita per il blocco enzimatico esercitato dal piombo sull'ALA-deidrase.

Chiesura e Brugnone hanno constatato, in 23 soggetti saturnini ed in 18 operai esposti all'azione tossica del piombo, un aumento notevole del δ -ALA sierico (nei primi con valori massimi superiori a μg 90% cc e nei secondi con valori sino a μg 60% cc); l'aumento era di solito direttamente proporzionale all'eliminazione urinaria del δ -ALA stesso. Tenuto presente tale dato, gli Autori affermano che il rene non sembra intervenire con ruolo attivo nell'eliminazione urinaria del δ -ALA, verificandosi, questa, per filtrazione glomerulare, con scarso o nullo riassorbimento tubulare. Da ricordare — sia detto per inciso — che un comportamento analogo è proprio anche del porfobilinogeno (Goldberg e Rimmington).

Saita e Moreo hanno dosato il δ -ALA sierico ed urinario in 19 soggetti saturnini (di cui 8 in fase florida), sia prima sia durante più cicli di terapia chelante con CaNa_2EDTA . Essi hanno riscontrato valori nettamente elevati di δ -ALA sierico nei soggetti saturnini in fase florida (da mg 0,055 a mg 0,128% cc, con valore medio di mg 0,097% cc); valori superiori alla norma — ma meno elevati dei precedenti — nei re-

stanti soggetti (da mg 0,037 a mg 0,096% cc, con valore medio di mg 0,050% cc). Nei casi di saturnismo florido si è verificata una rapida e netta diminuzione del tasso di δ -ALA sierico durante la terapia chelante; tale diminuzione è stata meno marcata negli altri casi. Analogo è risultato il comportamento del δ -ALA urinario. Da notare, però, che la caduta dei valori di δ -ALA sierico, durante il trattamento con CaNa_2EDTA , è stata più rapida rispetto al δ -ALA urinario. Gli Autori ritengono che ciò avvenga per risoluzione dello spasmo arteriolare renale provocato dal piombo, con conseguente eliminazione del δ -ALA sierico attraverso le urine; per parziale cedimento del blocco enzimatico a carico dell'ALA-deidrase in seguito alla chelazione del piombo circolante; per normalizzazione della permeabilità della membrana eritrocitaria determinata dall'allontanamento degli ioni piombo.

OSSERVAZIONI PERSONALI

Abbiamo dosato il δ -ALA sierico ed urinario in 50 operai esposti, per ragioni professionali, all'azione tossica protratta del piombo (fonditori e tipografi) ed in 30 soggetti di controllo, di sesso maschile, non esposti.

I suddetti operai sono stati da noi sottoposti ad accertamenti clinici, per sospetto saturnismo, presso il Centro medico-legale di tossicologia del lavoro, annesso all'Istituto di medicina legale e delle assicurazioni dell'Università di Roma. Si trattava di individui di sesso maschile e di età variabile dai 22 ai 60 anni. L'esposizione al tossico era compresa tra 2 e 40 anni. Alla data degli accertamenti tutti gli operai esplicavano la loro normale attività lavorativa.

Inoltre abbiamo preso in considerazione i valori piombemia, della piombiuria e della coproporfirinuria, quali elementi indicativi del grado di impregnazione tossica dell'organismo.

La piombemia è stata determinata con il metodo di Sandell al ditizone.

La piombiuria è stata dosata polarograficamente con il metodo di Proctor e Oester.

Il tasso della coproporfirinuria è stato determinato allo spettrofotometro con il metodo di Schwartz, Zieve e Watson.

I valori comunemente riscontrabili con queste metodiche, in soggetti non esposti al tossico, oscillano fino a mg 0,600% g per la piombemia.

95100000

TABELLA 1. — Soggetti di controllo non esposti al piombo.

N°	Nome	β -ALA sierico mg % cc
1	M. T.	0,034
2	S. V.	0,020
3	R. S.	0,031
4	G. G.	0,019
5	M. G.	0,021
6	C. N.	0,037
7	P. I.	0,020
8	A. M.	0,015
9	A. S.	0,010
10	S. C.	0,021
11	F. A.	0,031
12	P. A.	0,005
13	M. S.	0,021
14	D. A. S.	0,037
15	N. T.	0,005
16	C. C.	0,010
17	A. M.	0,028
18	B. R.	0,020
19	A. G.	0,028
20	B. P.	0,053
21	D. D. S.	0,071
22	R. Q.	0,023
23	S. O.	0,063
24	C. V.	0,024
25	S. G. C.	0,021
26	C. P.	0,023
27	L. L.	0,055
28	O. G.	0,060
29	B. C.	0,024
30	B. N.	0,028

Concentrazione media

mg 0,0293% cc di siero

mia, fino a mg 0,095/litro per lap iomburia e fino a mg 0,160/litro per la coproporfirinuria.

Per la determinazione del δ -ALA urinario è stato adoperato il metodo di Mauzerall e Granick. Come valore medio normale abbiamo assunto la cifra indicata in una nostra precedente indagine (Balbo e Marucci), e precisamente mg 0,235 di δ -ALA per 100 cc di urine pari ad una eliminazione media giornaliera di mg 3,425.

Per la determinazione del δ -ALA sierico è stato usato il metodo descritto di Haeger-Aronsen nel supplemento 47 dello Scan. J. Clin. Lab. Invest., 12, 1960.

Nella Tabella I sono riportati i valori del δ -ALA sierico per ciascuno dei 30 soggetti di controllo e la concentrazione media globale del metabolita.

Nella tabella II sono indicati il numero d'ordine, il numero della cartella clinica (CC), il nome e l'età degli individui esposti all'azione del piombo, il loro mestiere, la durata dell'esposizione, i valori sierici ed urinari del δ -ALA, i tassi della piombemia, della piomburia e delle coproporfirine urinarie.

Per quanto riguarda il δ -ALA, i tassi della piombemia, della piomburia e delle coproporfirine urinarie.

Per quanto riguarda il δ -ALA urinario, il dosaggio, sia per i soggetti di controllo sia per quelli esposti, è stato eseguito su urine delle 24 ore.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

I dati da noi riscontrati nei 30 soggetti di controllo, non esposti al piombo, consentono di indicare, come valore medio normale di δ -ALA sierico, la cifra di mg 0,0293% cc.

Come abbiamo già detto, per il δ -ALA urinario assumiamo il valore medio normale di mg 0,235% cc di urine.

Per quanto riguarda le ricerche praticate nei 50 soggetti esposti, la piombemia ha superato i valori normali in 4 casi (32, 34, 42, 45); la piomburia in 4 casi (34, 35, 42, 45); la coproporfirinuria in 21 casi (1, 6, 8, 9, 15, 16, 32, 34, 35, 36, 38, 40-49).

Il δ -ALA urinario ha superato il valore medio normale in 40 casi (1, 3, 5-12, 14-16, 17, 19, 21-27, 29-38, 41-49), mentre in 48 casi (eccezzuati, cioè, i nn. 23 e 26) sono state osservate concentrazioni di δ -ALA sierico eccedenti la norma.

TABELLA II. — Soggetti esposti all'azione del piombo.

N°	CO	Nome, età	Mestiere	Distanza dell'esposit. al tossico anni	δ -ALA sterico mg % co	δ -ALA urinario mg % co	Piombemia mg % S	Piomburia mg/litro	Coproporfir. urinario mg/litro
1	3692	P. G.	34 Ausiliario	5	0,035	0,427	0,528	0,070	0,440
2	3661	C. G.	45 Linotipista	20	0,012	0,199	0,320	0,035	0,140
3	3690	M. D.	30 Linotipista	16	0,037	0,749	0,348	0,031	0,130
4	3691	N. D.	29 Ausiliario	11	0,032	0,223	0,183	0,015	0,015
5	3672	A. D.	25 Linotipista	8	0,012	0,103	0,377	0,022	0,019
6	2164	C. A	51 Compositore	18	0,032	0,205	0,470	0,038	0,175
7	3174	F. E.	36 Linotipista	10	0,064	0,545	0,401	0,026	0,031
8	2701	C. N.	34 Linotipista	17	0,118	0,246	0,481	0,050	0,170
9	3684	M. V.	49 Compositore	31	0,038	0,408	0,350	0,025	0,310
10	3695	M. A.	42 Ausiliario	17	0,050	0,308	0,307	0,020	0,060
11	3696	S. G.	40 Linotipista	20	0,061	0,340	0,476	0,015	0,061
12	3700	G. A.	60 Ausiliario	10	0,012	0,270	0,502	0,022	0,150
13	3699	S. G.	51 Linotipista	27	0,012	0,205	0,230	0,030	0,095
14	3706	D. N. R.	22 Ausiliario	2	0,042	0,284	0,201	0,033	0,110
15	3707	D. S. A.	24 Ausiliario	5	0,042	0,223	0,193	0,025	0,195
16	3712	S. S.	42 Linotipista	38	0,054	0,483	0,278	0,020	0,195
17	3713	R. E.	25 Ausiliario	3	0,034	0,246	0,275	0,005	0,061

segue TABELLA II.

N°	CO	Nome, età	Mestiere	Durata dell'esposiz. al tossico anni	β-AIA sierico mg % co	β-AIA urinario mg % co	Piombeuria mg % g	Piombeuria mg/litro	Coproporfir. urinarie mg/litro	
18	3715	B. U.	58	Monotipista	40	0,034	0,197	0,329	0,062	0,050
19	1578	M. V.	37	Linotipista	21	0,039	0,246	0,378	0,070	0,011
20	3718	M. F.	51	Stereotipista	7	0,103	0,223	0,380	0,020	0,014
21	3716	G. L.	28	Compositore	13	0,050	0,264	0,324	0,065	0,096
22	3280	C. E.	42	Linotipista	26	0,064	0,664	0,262	0,045	0,037
23	1765	P. V.	40	Linotipista	14	0,019	0,275	0,304	0,025	0,029
24	3097	C. G.	60	Linotipista	40	0,037	0,216	0,512	0,028	0,010
25	3739	D. C. S.	45	Linotipista	20	0,037	0,246	0,375	0,075	0,121
26	3201	N. G.	33	Linotipista	15	0,019	0,332	0,515	0,058	0,150
27	3742	S. S.	33	Linotipista	13	0,066	0,417	0,285	0,038	0,003
28	3762	N. A.	41	Compositore	15	0,058	0,221	0,506	0,043	0,148
29	3760	S. A.	28	Compositore	10	0,090	0,261	0,219	0,030	0,160
30	2228	P. P.	34	Linotipista	16	0,098	0,308	0,288	0,023	0,054
31	3763	M. E.	35	Auxiliario	3	0,058	0,332	0,211	0,020	0,080
32	2923	Z. L.	50	Fonditore	5	0,120	1,739	0,770	0,058	0,715
33	3774	D. V.	47	Linotipista	33	0,048	2,370	0,450	0,035	0,053
34	9910	V. A.	58	Fonditore	27	0,098	2,038	0,610	0,200	0,334

segue TABELLA II.

N°	C.O.	Nome, età	Mestiere	Durata dell'esposiz. al tossico anni	p-ALA sierico mg % co	p-ALA urinario mg % co	Piombaria mg % F	Piombaria mg/litro	Copropror. urinaria mg/litro
35	3777	M. L.	Fonditore	3	0,083	4,266	0,554	1,200	2,310
36	3784	M. A.	Ausiliario	16	0,056	0,275	0,173	0,012	0,310
37	1915	S. M.	Fonditore	2	0,067	0,341	0,181	0,050	0,098
38	3783	S. E.	Compositore	19	0,032	0,441	0,598	0,040	0,320
39	3785	M. P.	Rotativista	40	0,032	0,221	0,161	0,040	0,129
40	2828	G. C.	Stereotipista	25	0,042	0,221	0,259	0,050	0,330
41	3798	F. F.	Linotipista	30	0,053	0,357	0,103	0,030	0,064
42	3799	F. B.	Linotipista	10	0,072	0,701	0,679	0,120	0,498
43	3573	V. A.	Monofonditore	31	0,056	0,341	0,376	0,040	0,196
44	3800	V. R. E.	Compositore	3	0,039	0,287	0,539	0,035	0,196
45	2813	C. L.	Fonditore	17	0,162	1,990	1,150	0,120	1,160
46	3066	D. A.	Compositore	38	0,074	0,332	0,423	0,050	0,252
47	3813	V. B.	Linotipista	34	0,085	0,379	0,408	0,050	0,230
48	2373	G. P.	Stereotipista	25	0,050	0,286	0,307	0,050	0,232
49	3816	M. G.	Linotipista	26	0,048	0,265	0,307	0,028	0,196
50	3815	B. B.	Linotipista	12	0,037	0,198	0,133	0,040	0,195

Dal confronto dei dati suddetti risulta che nei soggetti esposti all'azione tossica protratta del piombo l'aumento del δ -ALA sierico (96% dei casi) e di quello urinario (80% dei casi) presenta una frequenza notevolmente superiore rispetto all'aumento dei tassi della piombemia (8% dei casi) e della piomburia (8% dei casi).

E' di particolare importanza il rilievo di un chiaro rapporto tra i livelli della coproporfirinuria e quelli del δ -ALA sierico ed urinario. Infatti, nei 21 soggetti che presentavano ipercoproporfirinuria è stato riscontrato costante aumento del δ -ALA sierico ed in 19 di essi aumento del δ -ALA urinario. Questo dato, già da noi rilevato in precedenti ricerche (Balbo e Marucci), conferma la nozione che il piombo esercita la sua azione tossica a livello di varie frazioni del metabolismo porfirinico, determinandone l'accumulo e la eliminazione in ogni loro stadio di maturazione.

Dal confronto, poi, tra il numero dei soggetti che presentavano aumento del δ -ALA sierico ed urinario (18 e 10 casi) e quelli con coproporfirinuria elevata (21 casi) si rileva la maggiore sensibilità dell'acido delta-amino-levulinico alla tossicità del piombo rispetto alle coproporfirine.

Da rilevare che nei 18 soggetti con δ -ALA sierico elevato era presente un contemporaneo aumento del δ -ALA urinario in 38 di essi. Riteniamo che la minore frequenza dell'aumento del δ -ALA urinario rispetto a quello sierico sia dovuta allo spasmo arteriolare renale provocato dal piombo e che ostacola la eliminazione del metabolita attraverso le urine. Questa nostra ipotesi è confortata dalle ricerche effettuate da Saita e Moreo nel 1963 in 19 soggetti saturnini trattati con terapia chelante; gli Autori attribuirono la più rapida caduta dei valori di δ -ALA sierico rispetto a quelli di δ -ALA urinario alla risoluzione dello spasmo arteriolare renale che era stato provocato dal tossico.

Non è stato osservato alcun rapporto tra l'andamento del δ -ALA sierico ed urinario e gli anni di esposizione al piombo.

In definitiva, le ricerche da noi effettuate ci permettono di enunciare i seguenti dati conclusivi:

1) si è constatato l'aumento dei livelli del δ -ALA sierico nel 96% e del δ -ALA urinario nell'80% dei soggetti esposti all'azione tossica del piombo;

2) non è stato rilevato un parallelismo tra l'andamento dei tassi del δ -ALA sierico ed urinario e quelli della piombemia e della piomburia;

3) nel 38% degli esposti al rischio saturnino si è osservato l'au-

mento contemporaneo dei tassi del δ -ALA sierico, del δ -ALA urinario e della coproporfirinuria, quale espressione dell'azione tossica del piombo a livello di più frazioni del metabolismo porfirinico;

4) è stata messa in evidenza una maggiore frequenza di valori elevati del δ -ALA sierico (96% dei casi) e del δ -ALA urinario (80% dei casi) rispetto ai valori della coproporfirinuria (12% dei casi): indice, questo, di una maggiore sensibilità del δ -ALA all'azione del piombo;

5) si è notato, infine, un più frequente aumento del tasso del δ -ALA sierico (96% dei casi) rispetto a quelli del δ -ALA urinario (80% dei casi), riferibile ad un ostacolo alla eliminazione del metabolita a livello renale (spasmo arteriolare).

RIASSUNTO

Gli Autori hanno dosato il δ -ALA sierico ed urinario in 40 soggetti esposti, per ragioni professionali, all'azione tossica protratta del piombo ed il δ -ALA sierico in 30 soggetti di controllo, non esposti. Inoltre hanno determinato i tassi della piombemia, della piomburia e della coproporfirinuria, quali elementi indicativi del grado di impregnazione tossica dell'organismo.

I risultati delle ricerche eseguite sul gruppo di individui non esposti hanno permesso di assumere, come valore medio normale, la cifra di mg 0,0293 di δ -ALA per 100 cc di siero.

Per quanto riguarda il valore medio normale del δ -ALA urinario, gli autori hanno assunto la cifra di mg 0,235 per 100 cc di urine; tale valore era stato determinato in una precedente indagine (Balbo e Marucci).

Nei 50 soggetti esposti la piombemia è risultata aumentata in 4 casi, la piomburia in 4 casi, la coproporfirinuria in 21 casi, mentre sono state osservate concentrazioni di δ -ALA sierico ed urinario eccedenti la norma in 48 e, rispettivamente, in 40 casi.

Non è stato notato alcun rapporto tra l'andamento del δ -ALA sierico ed urinario e gli anni di esposizione all'azione tossica del piombo. Neppure è stato riscontrato un andamento parallelo tra i tassi del δ -ALA sierico ed urinario e quelli della piombemia e della piomburia.

E' stato messo in evidenza, invece, un contemporaneo aumento dei valori della coproporfirinuria e del δ -ALA sierico ed urinario nel 38% dei casi, riferibile dell'azione tossica esercitata dal piombo a livello di più frazioni del metabolismo porfirinico.

E' stata osservata, inoltre, una maggiore frequenza dell'aumento dei valori del δ -ALA sierico ed urinario rispetto a quelli della coproporfirinuria; questo fatto è indice di una maggiore sensibilità del metabolita all'azione del piombo.

E' stata rilevata, infine, una maggiore frequenza nell'innalzamento dei tassi del δ -ALA sierico rispetto a quelli del δ -ALA urinario. Gli autori ritengono che ciò sia dovuto allo spasmo arteriolare renale provocato dal piombo che ostacola la eliminazione del metabolita attraverso le urine.