

0000100

G. F. FENZI C. CECCARELLI E. MARTINO
L. GRASSO P. L. VIOLA L. BASCHIERI

**LA FUNZIONE TIROIDEA NELL'ESPOSIZIONE CRONICA
A CLORURO DI VINILE. STUDIO CLINICO E
SPERIMENTALE**

R&S 107004

Estratto dagli
**ATTI DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI MEDICINA DEL LAVORO**
35° Congresso Nazionale
Pisa 1-3 Novembre 1972

LA FUNZIONE TIROIDEA NELL'ESPOSIZIONE CRONICA A CLORURO DI VINILE. STUDIO CLINICO E SPERIMENTALE

G. F. FENZI C. CECCARELLI E. MARTINO
L. GRASSO P. L. VIOLA L. BASCHIERI *

Il cloruro di vinile (CV) è un composto organico costituito da un radicale vinilico legato ad un atomo di cloro. In presenza di adatti catalizzatori questa sostanza forma resine macromolecolari a lunga catena che trovano un larghissimo impiego nell'industria delle materie plastiche.

In questi ultimi anni numerosi Autori hanno riconosciuto nei lavoratori esposti per lungo tempo a cloruro di vinile una sindrome clinica caratterizzata prevalentemente da un'acroosteolisi associata a disturbi neurovascolari tipo Raynaud, sclerodermia, disturbi nervosi e della funzione epatica (1-13).

Indagini sperimentali hanno dimostrato che è possibile riprodurre nel ratto lesioni analoghe a quelle umane con un'esposizione sufficientemente prolungata a cloruro di vinile (9, 13).

Nel 1962 in un'indagine condotta su operai esposti ad alte concentrazioni di cloruro di vinile, Suciù e coll. rilevarono, oltre ai disturbi nervosi ed epatici e alla sclerodermia, segni clinici compatibili con un lieve ipotiroidismo (2). Questi autori rilevarono inoltre una ridotta captazione tiroidea del radioiodio ed attribuirono il fenomeno ad un'alterazione dell'asse diencefalo-ipofiso-tiroideo. A nostra conoscenza non sono stati riportati altri rilievi sull'argomento.

Al fine di meglio precisare gli effetti dell'esposizione al CV sulla funzione tiroidea abbiamo condotto uno studio clinico su un largo gruppo di lavoratori esposti a questo rischio ed uno studio sperimentale sul ratto.

Materiali e metodi

Studio clinico. Il presente studio è stato condotto su 130 lavoratori di sesso maschile di uno stabilimento industriale, esposti a diverse concentrazioni di CV. Tutti sono stati sottoposti ad esame clinico, con particolare attenzione all'esame obiettivo della tiroide. Le dimensioni della ghiandola venivano valutate in base alla classificazione di Kilpatrick e coll. (1963).

In 24 lavoratori, per i quali era possibile valutare con sufficiente precisione il grado di esposizione a CV per due anni consecutivi, è stata

(*) Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Pisa, Pisa.

eseguita la iodoprotidemia (PBI) e il dosaggio degli anticorpi antitireoglobulina (TRC) al momento del primo controllo e a distanza di un anno.

Studio sperimentale. Questo studio è stato condotto su 20 ratti di sesso maschile, di razza Wistar, del peso iniziale medio di 120 grammi e di 12 mesi di età. Nove di questi ratti sono stati esposti per 10 mesi ai vapori di CV in concentrazione di 10.000 p.p.m. per 6 ore al giorno, per 5 giorni alla settimana. Gli altri 11 venivano tenuti per lo stesso periodo di tempo in ambiente normale fungendo da controlli. Tutti gli animali venivano alimentati con purina ad libitum.

Dopo 10 mesi i ratti erano pesati e veniva loro somministrata una dose di ^{125}I per via intraperitoneale. Sei ore dopo l'iniezione del tracciante era eseguito un prelievo di 8 ml di sangue mediante puntura cardiaca. I ratti erano quindi sacrificati e veniva loro asportata la tiroide. Ciascuna ghiandola era pesata e ne veniva misurata la radioattività, che veniva espressa come captazione tiroidea del ^{125}I alla 6^a ora. Sul siero di ciascun ratto era valutata la radioattività totale e quella legata alle proteine (PB ^{125}I).

Risultati e discussione

Studio clinico. La presenza di tumefazione tiroidea è stata riscontrata in 26 su 130 soggetti (20%). In 25 aveva i caratteri dell'iperplasia diffusa, in 1 quelli del gozzo nodulare. In 5 casi la tumefazione tiroidea raggiungeva il grado 2 (tiroide visibile e palpabile ma con peso inferiore a 40 g), negli altri si trattava di una lieve tumefazione di grado 1 apprezzabile soltanto alla palpazione. Va però rilevato che né la frequenza né il volume del gozzo avevano alcuna correlazione con il grado di esposizione a CV. È tuttavia da segnalare che i soggetti esaminati non provenivano da zona di endemia gozzigena. In nessuno dei soggetti osservati erano presenti segni manifesti di ipotiroidismo. Un soggetto risultava affetto da gozzo diffuso tossico senza esoftalmo.

Sei soggetti presentavano anticorpi antitireoglobulina con titoli non elevati ($\leq 1:20$); in un solo caso il titolo era di $1:160$. Anche in questo caso non vi era alcuna correlazione tra la presenza di anticorpi antitiroide circolanti e il grado di esposizione a CV.

Nella fig. 1 è riportato il valore medio del PBI in 24 soggetti prima (1969) e dopo (1970) l'adozione di adeguate misure di igiene industriale che permisero di ridurre notevolmente la concentrazione ambientale di CV. Entrambi i valori risultavano nei limiti della norma; tuttavia la iodoprotidemia media rilevata nel 1969 era significativamente inferiore a quella rilevata nel 1970.

I valori della iodoprotidemia nei 24 soggetti esaminati sia il primo che il secondo anno sono stati raggruppati a seconda del livello di esposizione a CV al momento del prelievo. I livelli di esposizione considerati erano: 0 — 200 p.p.m.; 200 — 2000 p.p.m.; > 2000 p.p.m. Come si può

orpi antitireo-
a di un anno.
u ratti di
120 grammi
er 10 mesi ai
il giorno, per
tesso periodo
i gli animali

inistrata una
one del trac-
puntura car-
ta la tiroide.
attività, che
ra. Sul siero
a legata alle

ta riscontra-
erplasia dif-
one tiroidea
so inferiore
lo l apprez-
requenza né
o di esposi-
ion diveni-
sservati era-
tava affetto

a titoli non
ie in questo
i antitiroide

soggetti pri-
ie industria-
mbientale di
via la iodo-
inferiore a

ia il primo
llo di espo-
considerati
ome si può

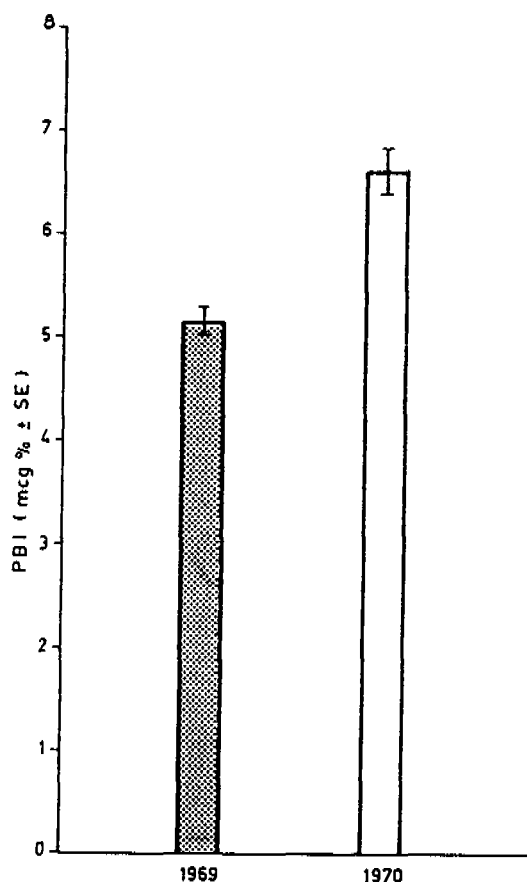


Fig. 1 Valore della iodoprotidemia in 24 soggetti esposti a cloruro di vinile. La prima colonna si riferisce all'anno 1969 nel quale non erano state adottate, come invece avvenne l'anno successivo, misure igieniche atte a ridurre la concentrazione ambientale del tossico. (PBI medio nel 1969: 5.2 ± 1.2 mcg%; nel 1970: 6.6 ± 2.1 mcg%).

rilevare dalla fig. 2 ad una esposizione a concentrazioni di CV superiori a 2000 p.p.m. corrispondeva un PBI medio (5.2 ± 0.3 mcg%) significativamente inferiore a quello dei soggetti esposti a concentrazioni minori di 200 p.p.m. (6.2 ± 0.4 mcg%). Anche i soggetti esposti da 200 a 2000 p.p.m. presentavano un PBI medio chiaramente inferiore al primo gruppo, ma la differenza non risultava statisticamente significativa.

I risultati di questo studio clinico suggeriscono che l'esposizione a CV può determinare una riduzione dell'ormone tiroideo circolante. La prova della fissazione su resina della triiodotironina eseguita sul siero di alcuni dei soggetti studiati mostrava valori corrispondenti a livelli della iodoprotidemia, e consentiva quindi di escludere un'alterazione a carico delle proteine vettrici dell'ormone tiroideo.

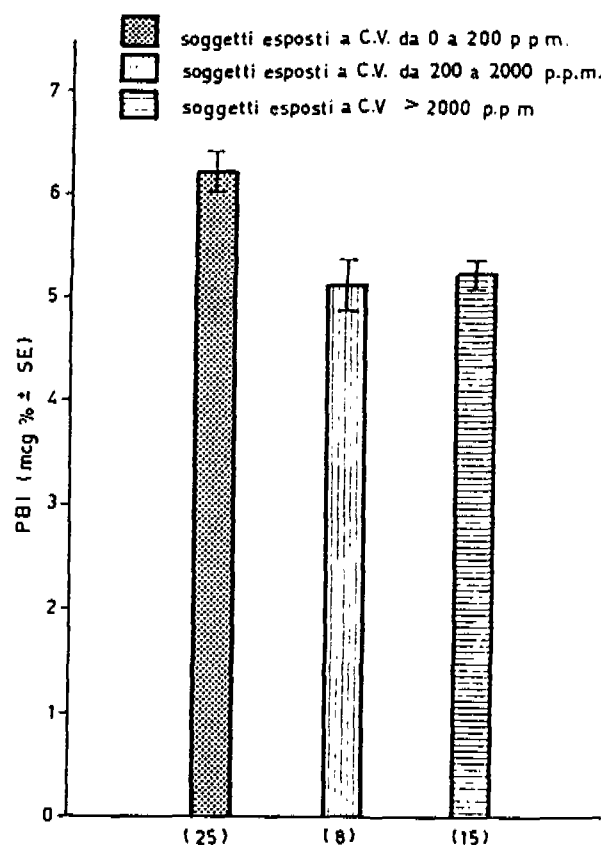


Fig. 2 Valori della iodoprotidemia rilevati nei due controlli del 1969 e 1970 in 24 soggetti esposti a cloruro di vinile, raggruppati a seconda del grado di esposizione al CV al momento del prelievo. I numeri fra parentesi al di sotto di ogni colonna si riferiscono al numero dei soggetti esaminati.

Studio sperimentale. I risultati dell'indagine condotta sui ratti esposti cronicamente a CV sono illustrati nella tabella.

Il peso corporeo degli animali al termine dell'esperimento non presentava variazioni significative fra i ratti esposti e i controlli. Analogo rilievo può essere fatto per il peso assoluto della tiroide e per il peso della ghiandola rapportato al peso corporeo. La captazione tiroidea del radioiodio misurata alla 6° ora risultava essere negli animali esposti $4,4 \pm 1,3\%$, mentre nei controlli era di $7,8 \pm 2,0\%$. La differenza fra i due gruppi risultava quindi statisticamente significativa. Una riduzione significativa era anche osservata considerando i valori del PB ^{125}I espressa in percentuale della dose per litro. La valutazione dell'indice plasmatico di conversione risultava di $6,4 \pm 1,3$ nei ratti trattati ed era significativamente inferiore a quella rilevata nei controlli.

Questi risultati indicano quindi che l'esposizione prolungata ad alte

Effetti dell'esposizione cronica a cloruro di vinile sulla funzione tiroidea nel ratto

	Esposti (9)	Controlli (11)	P
Peso corporeo (g)	416,6 ± 51,9	358,5 ± 71,7	NS
Peso tiroide	24,3 ± 2,8	23,0 ± 5,8	NS
Peso tiroide (mg) × 100 Peso corporeo (g)	5,8 ± 0,8	6,4 ± 0,9	NS
Captazione tiroidea del ¹²⁵ I (6 ^a h % dose)	4,4 ± 1,3	7,8 ± 2,0	< 0,01
Indice plasmatico di conversione (PCR)	6,4 ± 1,3	10,0 ± 3,6	< 0,02
PB ¹²⁵ I % dose/litro	7,0 × 10 ⁻² ± 3,6 × 10 ⁻²	3,8 × 10 ⁻² ± 1,0 × 10 ⁻²	< 0,05

concentrazioni di CV interferisce sull'ormonogenesi tiroidea. Non è possibile però precisare quali e quante siano le tappe del metabolismo intra-tiroideo dello iodio interessate dal CV.

Considerazioni conclusive

Le indagini cliniche e sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione cronica a cloruro di vinile può portare ad una ridotta funzione tiroidea. Questi rilievi concordano con le osservazioni preliminari di Suciu e coll. (2), tuttavia non abbiamo osservato nei laboratori soggetti a questo rischio professionale alcun segno clinico o di laboratorio riferibile a ipotiroidismo. Tale discrepanza può essere riferita al diverso grado di esposizione al tossico.

Riassunto

Il presente studio riporta i risultati di due indagini, una clinica e l'altra sperimentale, condotte allo scopo di precisare gli effetti dell'esposizione cronica al cloruro di vinile (CV) sulla funzione tiroidea.

A tal fine 130 operai di uno stabilimento industriale esposti a diverse concentrazioni di CV nell'aria ambiente venivano esaminati con particolare riguardo all'esame obiettivo della tiroide. Nel 20% dei casi si rilevava una modesta tumefazione tiroidea non riferibile al grado di esposizione. La iodoprotidemia fu determinata in 24 soggetti per i quali si poteva stabilire con maggiore precisazione la concentrazione alla quale erano esposti. I valori della iodoprotidemia apparivano significativamente ridotti per alti livelli di esposizione al CV.

0 in 74 sog-
ziosi CV
si riconoscono

ratti espo-

non pre-

Analogo
peso della
el radioio-
± 1.3%.
ue gruppi
gnificativa
a in per-
o di con-
mente in-

a ad alte

R&S
107009

La parte sperimentale di questo studio veniva condotta su 9 ratti maschi di razza Wistar esposti per 10 mesi a concentrazione dell'1% di CV nell'aria ambiente. Undici ratti mantenuti per lo stesso periodo di tempo nelle identiche condizioni ma non esposti a CV venivano usati come controlli. Alla fine dell'esperimento i ratti venivano iniettati con una dose di ^{125}I per via intraperitoneale e sacrificati dopo 6 ore. Si procedeva quindi alla determinazione della captazione tiroidea del radioiodio e del PB ^{125}I . Entrambi i valori risultavano nettamente inferiori nei ratti trattati rispetto ai controlli.

Dai dati clinici e di laboratorio si poteva pertanto concludere che l'esposizione cronica a cloruro di vinile può portare ad una ridotta funzione tiroidea.

BIBLIOGRAFIA

1. FILATOVA, V. S.; L. I. BALAKONOVA; E. S. GRONBERG: Caractéristiques hygiéniques de la production de Chlorure de Vinyle. *Gig. Truda. Prof. Zabolev*; 1: 6, 1958.
2. SUCIU, L., I. DREJMAN; M. VALASKAI: Contributii studiul Imolnavilriol produce de clorura de vinil. *Med. int.* 15: 967, 1963.
3. CORDIER, T. M.; C. FIEVEZ; M. J. LEFÈVRE; A. SEVRIN: Acroostéolyse et lésions cutanées chez deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves. *Cah. de Med. du Trav.*, 4: 3, 1966.
4. WILSON, R. H.; W. E. MC CORMICK; C. F. TATUM; J. L. GREECH: Occupational Acroosteolysis. Report of 31 cases. *The J. of the Amer. Med. Assoc.*, 201: 577, 1967.
5. MARIN, A.; I. STRAUSS; R. MICHIELS; J. A. BENOIT; R. BALTIÉ; C. PIERRE: Acroostéolyse d'origine professionnelle. *Rev. di Rhumat.*, 6: 340, 1967.
6. HARRIS, D. K.; W. G. F. ADAMS: Acroosteolysis occurring in men engaged in the polymerization of Vinyl Chloride. *Br. Med. J.*, 3: 712, 1967.
7. CHATELEIN, A.; P. MOTILLON: Un syndrome d'acroostéolyse d'origine professionnelle et de constatation nouvelle en France. *Jour. Radiol. et Electrol.*, 5: 277, 1967.
8. DINMAN, B. D.: Occupational Acroosteolysis. A new disease of Polyvinyl Chloride synthesis workers. XVII Int. Congr. on Occupational Health. Tokyo 1969.
9. VIOLA, P. L.: Pathology of Vinyl Chloride. XVII Int. Congr. on Occupational Health. Tokyo 1969.
10. DINMAN, B. D.; W. A. COOK; W. M. WHITEHOUSE; H. J. MAGNUSON; A. ARBOR; T. DITCHECK: Occupational Acroosteolysis. An Epidemiological study. *Arch. Env. Health*, 22: 61, 1971.
11. COOK, W. A.; P. M. GIEVER; B. D. DINMAN; H. J. MAGNUSON; A. ARBOR: Occupational Acroosteolysis. An industrial Hygiene study. *Arch. Env. Health*, 22: 61, 1971.
12. DODSON, V. N.; B. D. DINMAN; W. M. WHITEHOUSE; A. N. M. NASR; H. J. MAGNUSON; A. ARBOR: Occupational Acroosteolysis. A clinical study. *Arch. Env. Health*, 22: 83, 1971.
13. VIOLA, P. L.: Pathology of Vinyl Chloride. *Med. Lav.*, 3: 174, 1970.