



Corso di aggiornamento ECM - Roma, 7 dicembre 2019

### Sangue ed emopoiesi in medicina del lavoro

Stefano M. Candura









- malattie professionali
- work-related diseases







- midallo esseo

  callula staminale
  midallo contant
  callula staminale
  midallo contant
  callula staminale
  midallo contant
  collula staminale
  midallo contant
  contant
- idoneità alla mansione
- ritorno al lavoro

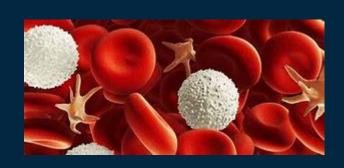






# emopatie professionali

malattie del sangue e dei tessuti emopoietici causate da agenti di natura fisica, chimica o biologica presenti nell'ambiente di lavoro



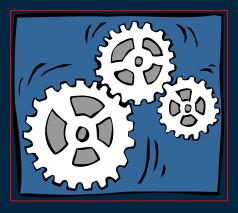




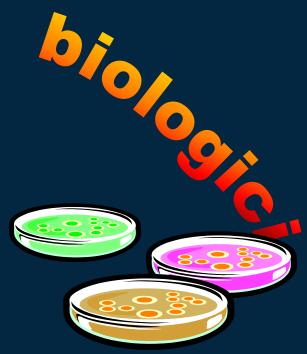


# fattori di rischio













### classificazione con criterio patogenetico

#### azione su:

- tessuti emopoietici (RI, benzene, Pb)
- elementi circolanti (veleni emolitici)
- emoglobina (CO, metemoglobinizzanti)







### anamnesi lavorativa

- cronologia
- mansioni
- ambiente di lavoro
- descrizione giornata lavorativa
- pericoli e fattori di rischio
- misure preventive, tecniche e mediche
- test arresto-ripresa
- salute compagni di lavoro
- questioni medico-legali e assicurative













### anamnesi ambientale

- area di residenza
- dati ambientali
- incidenti ambientali
- lavoro del coniuge
- lavoro domestico
- giardinaggio e orticoltura
- presenza d'animali
- bricolage, attività hobbistiche e ricreative
- questioni medico-legali e assicurative



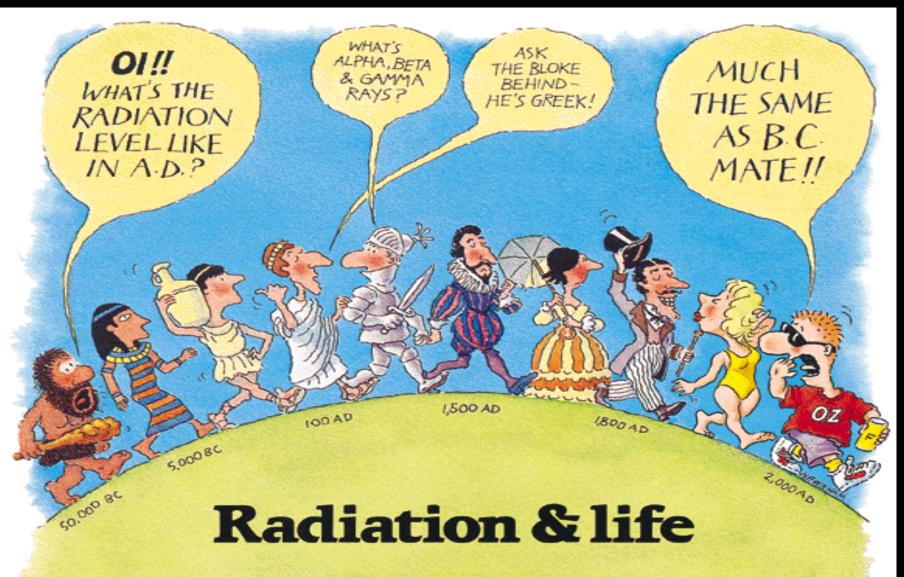












"Life on earth has developed with an ever present background of radiation. It is not something new, invented by the wit of man; radiation has always been there."

Eric J Hall, Professor of Radiology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, "Radiation and Life".

# Esposizione EXTRAPROFESSIONALE

- Sorgenti naturali (~2,4 m5v/anno)
  - > raggi cosmici
  - > radiazione terrestre
  - > radon
  - > radioisotopi della dieta



- > esposizione iatrogena (< 1 mSv/anno)
- > fall-out esplosioni/incidenti nucleari
- > contaminazione ambientale (attività industriali, impieghi sanitari)
- viaggi aerei
- > abitazioni (granito, tufo litoide, gesso fosfatico)
- > [prodotti di consumo (orologi luminescenti, televisori)]



# Esposizione PROFESSIONALE

### Attività industriali

- > attività minerarie
- > impianti nucleari



- produzione tubi radiogeni, valvole a raggi catodici, microscopi elettronici
- > controlli non distruttivi di qualità
- > sterilizzazione (ind. alimentare, farmaceutica etc.)
- > produzione e applicazione vernici luminescenti
- > trasporto e smaltimento rifiuti radioattivi



# Esposizione PROFESSIONALE

## Applicazioni sanitarie

- >radiodiagnostica
- >radioterapia
- > medicina nucleare (radioisotopi)
- >emodinamica cardiovascolare
- > endoscopia
- > odontoiatria
- >ortopedia-traumatologia (sala gessi e sala operatoria)
- > laboratorio di analisi e di ricerca





# Principio di Bergonié e Tribondeau (1906)

I tessuti a elevato turn-over (es. cute, mucose, midollo osseo, testicolo, tessuti fetali) sono maggiormente radiosensibili (eccezioni: linfociti, oociti)

A parità di dose e di altri parametri, il danno è minore per esposizioni frazionate nel tempo, piuttosto che per un'unica somministrazione (per l'intervento di meccanismi riparativi a livello cellulare e tissutale)

### Effetti biologici genetici/somatici

### deterministici (o graduati)

- > esistenza di dose-soglia
- > effetto dose-dipendente

esempi: eritema, ipoplasia midollare

### stocastici (o statistici)

- assenza di dose-soglia
- > rischio dose-dipendente
- > effetti mutageno, leucemogeno, cancerogeno

# Sindrome acuta da panirradiazione

#### descritta in seguito a:

- > eventi bellici (Hiroshima e Nagasaki, 1945)
- > incidenti nucleari (Chernobyl, 1986)
- > infortuni sul lavoro, eventi criminosi (molto rari)
- > soglia: 0,5-1 Gy
- > una vera e propria malattia compare attorno a 2 Gy
- 4,5 Gy è la DL<sub>50-30</sub> per l'uomo
- > oltre 5-6 Gy sopravvivenza virtualmente impossibile

# Panirradiazione acuta: manifestazioni cliniche

- fase prodromica (1-2 gg)
- > periodo di latenza (2-3 sett.)
- > stadio acuto (2a 6a sett.)
  - > dominato dalla sindrome ematologica con alterazioni cutanee (eritema, alopecia) e mucose (orofaringiti, disturbi digestivi)
- miglioramento e ripresa (qualche mese)
- > possibili effetti tardivi (leucemie, tumori, danni genetici)

per dosi > 4 Gy: sindrome gastrointestinale (2a - 6a giornata)

per dosi > 30 Gy: sindrome cerebrale (ore o giorni), mortale

# Sindrome da panirradiazione cronica

- senescenza precoce
- accorciamento vita media
- ipotrofia cutanea
- ipoplasia midollare ("sangue del radiologo")
- rischio leucemogeno e oncogeno
- riduzione fertilità e rischio genetico



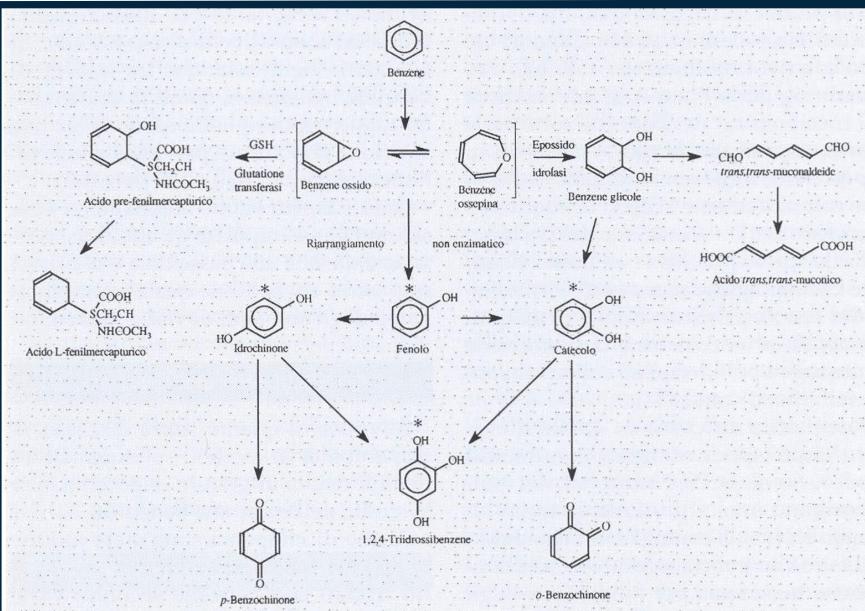
# Quadro normativo della radioprotezione medica

In Italia le attività con radiazioni ionizzanti sono disciplinate dai decreti legislativi 230/1995 e 241/2000.

La normativa stabilisce che, ove le suddette attività comportino la classificazione degli ambienti in zone controllate o sorvegliate e la classificazione degli addetti in lavoratori esposti, venga effettuata una sorveglianza medica da un Medico Autorizzato e/o Competente.

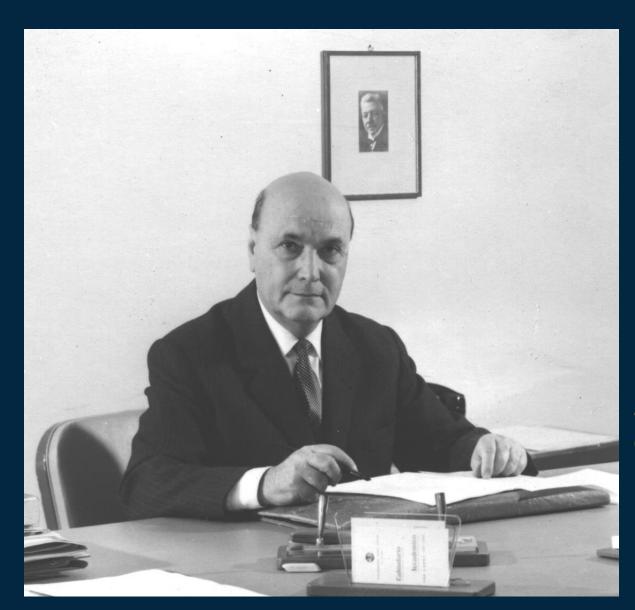












Salvatore Maugeri

(Acicatena 1905 - Milano 1985)





### "emopatia benzolica"

- storicamente: industria calzaturiera
- lesioni radiomimetiche midollari
- anemia, leucopenia (granulocitopenia), piastinopenia
- possibile aplasia midollare con pancitopenia
- leucemia mieloide acuta a rapida evoluzione (DD)
- altre emopatie
   (LLA, leucemie croniche, Hodgkin, mieloma multiplo, altri linfomi)





### normativa



#### Legge 5 marzo 1963, n. 245

Limitazione dell'impiego del benzolo e suoi omologhi nelle attività lavorative

#### DM 10 dicembre 1996, n. 707

Regolamento concernente l'impiego del benzene e suoi omologhi nelle attività lavorative

#### DM 2 aprile 2002, n. 60

Recepimento della direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo e della direttiva 2000/69/CE relativa ai valori limite di qualità aria ambiente per il benzene ed il monossido di carbonio





settori e lavorazioni	materiali e prodotti
estrazione e "prima fusione"	minerali contenenti piombo, principalmente galena (solfuro di Pb)
"seconda fusione" (riciclo)	rottami recuperati
tralicci e fili elettrici – munizioni - guaine e cavi - leghe – tubazioni - caratteri tipografici - batterie	piombo metallico
autofficine	parti e accessori di motoveicoli
	(es., batterie, radiatori)
vetri speciali	tetrossido di Pb (minio)
pitture, vernici, smalti	tetrossido di Pb (minio)
(es., produzione di vasellame e ceramica)	monossido di Pb (litargirio)
	carbonato basico di Pb (biacca)
	cromato di Pb (cromo giallo e arancione)
semiconduttori, cellule fotoelettriche	solfuro di Pb
	seleniato di Pb
oli lubrificanti	naftenato di Pb
additivi per materie plastiche e gomma	stearato di Pb
	oleato di Pb



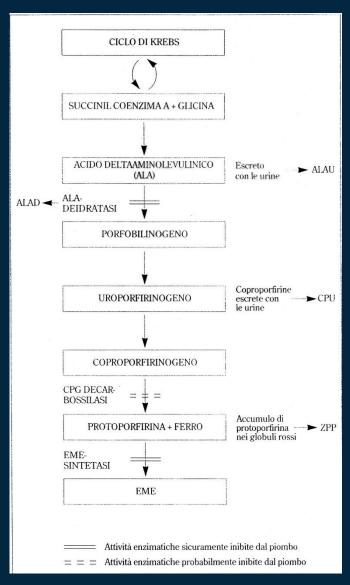


fonte	modalità d'esposizione
emissioni industriali	contaminazione aria/alimenti/acqua/suolo
emissioni veicolari, pesticidi (storicamente)	contaminazione aria/alimenti/acqua/suolo
serbatoi, contenitori, tubature, vasellame, ceramica, scatolame contenenti piombo	contaminazione alimenti/bevande (es., vino)
hobby, bricolage, ristrutturazioni	contaminatione aria indoor
medicina alternativa/etnica	ingestione
vernici deteriorate	ingestione (bambini)





### biosintesi eme



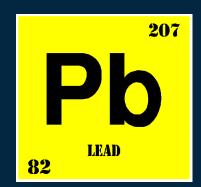




### biomarker

#### di esposizione

- piombemia (Pb-B)
- piomburia (Pb-U)



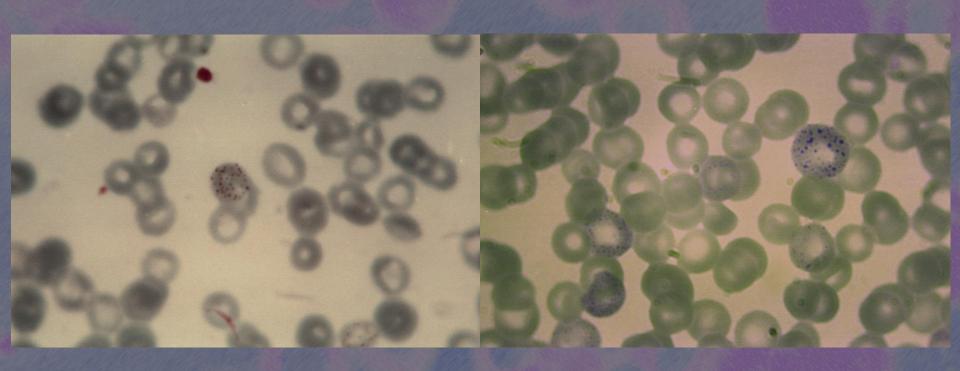
#### di effetto

- deidratasi eritrocitaria (ALA-D)
- acido delta-aminolevulinico urinario (ALA-U)
- porfirine urinarie
- protoporfirina libera eritrocitaria (dosata come zinco-protoporfirina : ZP o ZPP)

### saturnismo

- > fase preclinica o d'impregnazione
  - · può durare mesi o anni
  - positività indicatori biologici
- > saturnismo florido
  - · turbe gastroenteriche, stipsi, coliche saturnine
  - · ipertensione arteriosa (modica)
  - anemia saturnina (normocromica iporigenerativa con screzio emolitico, reticolocitosi, punteggiature basofile)
  - nefropatia (oliguria, iperazotemia, albuminuria)
  - · neuropatia motoria periferica (n. radiale, n. ulnare)
  - · orletto gengivale di Burton
  - · problemi diagnostico-differenziali (anamnesi lavorativa, biomarker)
- > saturnismo cronico
  - · gastroenteropatia
  - · cronicizzazione anemia (senza componente emolitica)
  - · nefroangiosclerosi con IRC
  - · complicanze ipertensione arteriosa (cardiache, encefaliche)
  - · danni neurologici permanenti

# punteggiatura basofila



May-Grünwald-Giemsa

Manson-Schwartz





# seconda fusione del piombo







### **DESCRIZIONE DEI CASI**

TUTTI hanno segnalato cattive condizioni igieniche sul posto di lavoro con importante esposizione a fumi e vapori di Pb.



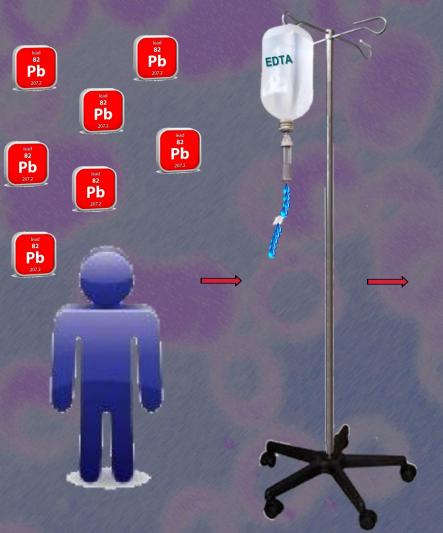
### DATI EMATOLOGICI E TOSSICOLOGICI

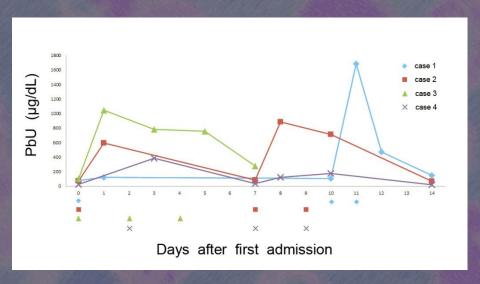
Temporal aspects of exposure and main results of lab tests				
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years)	40	35	54	35
Pb exposure (months)	7	5	13	4
Time since last exposure (weeks)	6	9	5	11
Erythrocytes (10 <sup>6</sup> /μL) (normal: 4.5 ÷ 6.3)	3.8	4.9	4.2	4.3
Haemoglobin (g/dL) (normal: 14 ÷ 18)	12.7	15.2	13.3	13.8
Haematocrit (%) (normal: 38 ÷ 52)	37.3	43.9	38.3	40.4
Mean corpuscolar volume (fL) (normal: 77 ÷ 91)	90.5	89.5	89.3	89.9
Reticulocytes (%) (normal: 0.5 ÷ 1.5)	1.9	1.0	1.8	1.3
Pb-B (µg/dL)	76	60	38	16
Pb-U (µg/24 hr)	81	74	101	25
ALA-D (U/L) (normal: > 25)	1.5	10	12	34
ALA-U (mg/dL) (normal: < 0.45)	0.76	0.77	0.16	0.20
(normal: < 20)	37	21	15	17
Coproporphyrins (µg/24 hr) (normal: < 100)	614	117	108	80
(normal < 40)	275	236	163	121

- ✓ tre pz con anemia normocromica, normocitica; due con modica reticolocitosi
- ✓ diagnosi confermata da Pb-B, Pb-U e indicatori d'effetto



### **TERAPIA**





Interruzione esposizione

Cicli di chelazione

Normalizzazione dati laboratorio





# arsina (AsH<sub>3</sub>)

- gas incolore, inodore o agliaceo, infiammabile
- non irritante, assai tossico
- As: estrazione, trattamento, trasporto
- industria chimica
- metallurgia e metalmeccanica















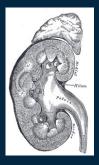


## tossicocinetica AsH<sub>3</sub>



- rapido assorbimento respiratorio
- distribuzione ematica e tissutale (AsH<sup>III</sup>; AsH<sup>IV</sup>)
- metilazione (MMA; DMA)
- deposito (ossa, cute, unghie, capelli)
- escrezione renale (metaboliti)









# tossicità AsH<sub>3</sub>

- stress ossidativo
- inibizione pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>









### crisi emolitica

- cefalea, febbre, brividi, dolore
- nausea, vomito, diarrea
- tachidardia, tachipnea
- epatomegalia, colorito bronzeo, emoglobinuria
- ittero emolitico
- anemia con anomalie morfologiche, reticolocitosi, leucocitosi
- rischio di danno tubulare acuto!
- complicanze cardiorespiratorie e neurologiche





# anemie emolitiche

	Difetti intracorpuscolari	Difetti extracorpuscolari
Ereditarie	emoglobinopatie (es. talassemie)	Sd emolitica uremica familiare
	enzimopatie (es. favismo)	
	difetti di membrana/citoscheletro	
	(es. sferocitosi ereditaria)	
Acquisite	emoglobinuria parossistica notturna	distr. meccanica (microangiopatica)
		da farmaci e tossici
		da agenti infettivi
		autoimmuni





### monossido di carbonio (CO)

- gas incolore, inodore, insapore, non irritante
- infiammabile e reattivo, miscele esplosive
- prodotto combustione incompleta
- diffusibile
- "assassino invisibile" "killer silenzioso"









# Attività industriali con esposizione a CO

Settore industriale	Lavorazioni
Combustibili	Trattamento del gas di cokeria Spegnimento del coke Produzione e distribuzione di gas illuminante Gassificazione dei combustibili solidi
Prodotti silicei	Impiego di forni
Chimica e petrolchimica	Impiego di forni Produzione di CO e sue miscele Produzione di carburo di calcio ( $CaC_2$ ), acetilene ( $C_2H_2$ ), acido cianidrico (HCN) e composti organici
Metallurgia e metalmeccanica	Impiego di forni Saldatura e taglio con fiamma ossidrica Riparazione, manutenzione e uso di motori





### esposizione domestica e ambientale

- fonti naturali (vulcani, combustioni ...)
- emissioni domestiche, industriali, veicolari
- fumo di tabacco
- stufe, caldaie, scaldabagni, fornelli, bracieri
- attività ludiche e sportive
- incendi







### Meccanismi di tossicità del CO

Effetto	Meccanismo
Emoglobina	
Diminuita capacità di trasporto dell'O <sub>2</sub>	Formazione di carbossiemoglobina (COHb)
Minore cessione di O <sub>2</sub> ai tessuti	Effetto Haldane
<u>Tessuti</u>	
Minore disponibilità muscolare di O <sub>2</sub>	Formazione di carbossimioglobina (COMb)
Minore utilizzazione cellulare di O <sub>2</sub>	Inibizione della respirazione mitocondriale

### Classificazione SIMEU

Classe di gravità	Segni e sintomi
Asintomatico (grado 1)	Assenti (con valori di COHb positivi)
Lieve (grado 2)	Cefalea, vertigini, nausea, vomito
Media (grado 3)	Confusione mentale, lentezza d'ideazione, visione offuscata, astenia, atassia, anomalie comportamentali, respiro superficiale, dispnea da sforzo, tachipnea, tachicardia, alterazione ai test psicometrici
Grave (grado 4)	Sopore, ottundimento del sensorio, coma, convulsioni, sincope, disorientamento, alterazioni alla TC encefalo, ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, aritmie, segni d'ischemia all'ECG, edema polmonare, acidosi lattica, mionecrosi, bolle cutanee





### reperti autoptici

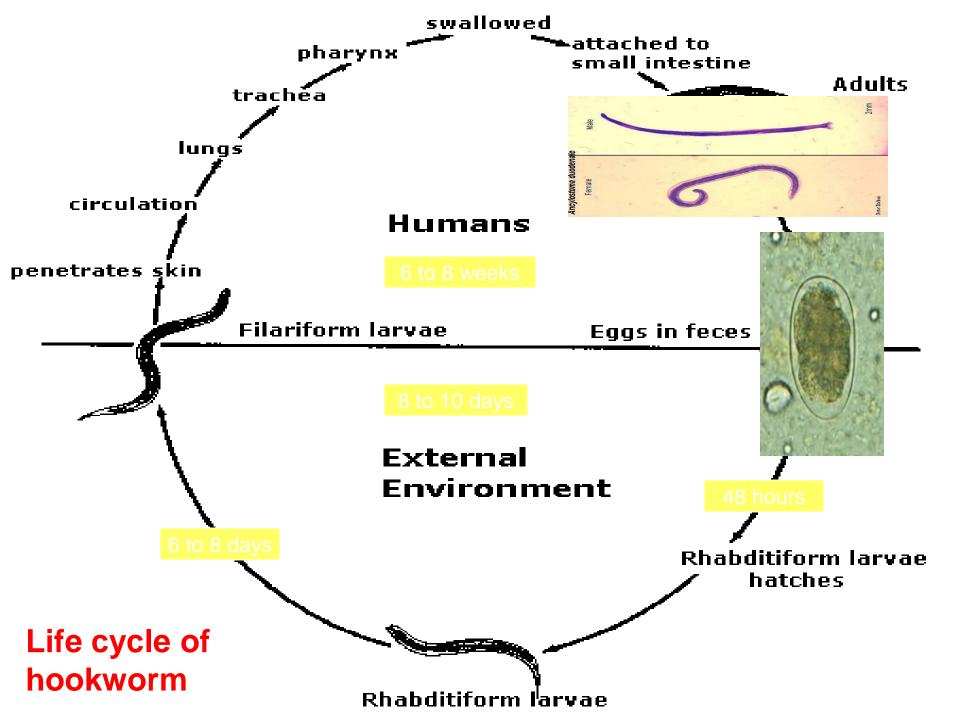
- colore rosso ciliegia
   (ipostasi, sangue, tessuti)
- edema, necrosi ischemica (polmone, miocardio, encefalo)

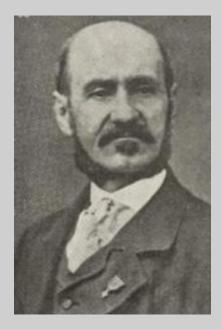




Ancylostoma duodenale

Necator americanus





Angelo Dubini



Edorado Perroncito