

STUDIO DI UN GRUPPO DI LAVORATORI CON METODICA ECOGRAFICA EPATICA

STUDY OF A GROUP OF WORKERS WITH LIVER ULTRASOUND METHOD

Caciari T¹, Casale T¹, Montuori L¹, Di Pastena C¹, Mandolesi D¹, Monti C¹, De Angelis A¹, Goglia C¹, Andreozzi G¹, Colasanti V¹, Concetti A¹, Antuono V¹, Pacchiarotti A¹, Scialfa Chinnici V¹, Leggeri C¹, Sacco C¹, Suppi A¹, Penna M², Tomei G³, De Sio S¹

¹ Dipartimento di Anatomia, Istologia, Medicina Legale e Ortopedia, Unità di Medicina del Lavoro, "Sapienza" Università di Roma

² Dipartimento di Anatomia, Istologia, Medicina Legale e Ortopedia, "Sapienza" Università di Roma

³ Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, "Sapienza" Università di Roma

 ¹ Department of Anatomy, Histology, Medical-Legal and Orthopaedics, Unit of Occupational Medicine, "Sapienza" University of Rome, Italy

² Department of Anatomy, Histology, Medical-Legal and Orthopaedics, "Sapienza" University of Rome, Italy

³ Department of Neurology and Psychiatry, "Sapienza" University of Rome, Italy

Citation: Caciari T, Casale T, Montuori L, et al. Studio di un gruppo di lavoratori con metodica ecografica epatica. Prevent Res, published on line 04. Jun. 2013, P&R Public. 51.
Available from: <http://www.preventionandresearch.com/>

Parole chiave: ecografia epatica, marcatori ematochimici, screening

 **Key words:** hepatic ultrasound, hepatotoxic substances, screening

Riassunto

Introduzione: L'epatopatie lavoro-correlate si presentano spesso in forma sub-clinica. E' dunque essenziale effettuare una diagnosi precoce, per attuare misure preventive e identificare soggetti maggiormente a rischio. I test ematochimici (GPT, GOT, γ -GT, bilirubina totale) e l'ecografia epatica sono stati proposti come test di screening. Scopo di questa ricerca è valutare queste metodiche.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 114 operai tutti di sesso maschile, tutti esposti a sostanze epatotossiche. Sono stati eseguiti i normali test di laboratorio (GPT, GOT, γ -GT, bilirubina totale); sono state inoltre effettuate ecografie epatiche. E' stato calcolato quanti operai avessero valori di laboratorio al di sopra del range e quanti mostrassero quadri ecografici anomali.

Risultati: E' stata registrata un'elevata incidenza di marcatori ematochimici al di sopra della norma e di quadri ecografici anomali. Dei lavoratori con parametri ematochimici al di sopra della norma, molti non avevano ecografie alterate. Viceversa molti dei lavoratori con quadri ecografici anomali, avevano marcatori ematochimici nella norma.

Discussione e Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato l'efficacia dei marcatori ematochimici e dell'indagine ecografica per diagnosticare un'epatopatia sub-clinica e per identificare soggetti maggiormente a rischio. Abbiamo inoltre evidenziato che molti dei soggetti con quadri ecografici alterati avessero marcatori normali e che molti dei lavoratori con esami ematochimici al di sopra del range avessero ecografie normali; queste due metodiche appaiono entrambe essere fondamentali e complementari.



Abstract

Background: The work-related liver diseases often occur in sub-clinical form. It's therefore essential to make an early diagnosis in order to put, preventive measures into practice and to identify the workers at risk. Blood tests (ALT, AST, γ -GT, total bilirubin) and hepatic ultrasound have been suggested as a screening test. The purpose of this study is to evaluate these methods.

Materials and Methods: We studied 114 male, all exposed to hepatotoxic substances. Normal laboratory tests (ALT, AST, γ -GT, total bilirubin); and liver ultrasound were performed. We calculated how many workers had values above the range and how many showed abnormal ultrasound patterns.

Results: A high incidence of blood markers higher than normal as well as abnormal ultrasound patterns were recorded. Many of the workers with blood tests above the range, did not have altered ultrasound, while many with abnormal ultrasound actually had normal blood tests.

Discussion and Conclusion: Our study shows the effectiveness of blood tests and ultrasound to diagnose subclinical liver diseases and to identify the subjects at risk. We also found that many of the subjects with abnormal ultrasound had normal blood markers and that many of the workers with blood tests above the range had normal ultrasound; these two methods appear therefore both fundamental and complementary.

Introduzione

I danni epatici da sostanze chimiche sono un problema ancora molto attuale, nonostante i numerosi provvedimenti di prevenzione e protezione adottati sul luogo di lavoro (1). Questi danni epatici si presentano spesso in forma subclinica, e possono essere causati da esposizione a sostanze adoperate sul luogo di lavoro anche a basse dosi (2). Tra queste sostanze occupano un posto di rilievo i solventi organici (3). Nell'ambito della medicina del lavoro, la diagnosi di epatopatia professionale è purtroppo diagnosticata solo in fase tardiva (4); appare dunque fondamentale adottare una metodica di screening, applicabile anche in ambito lavorativo. In questo senso l'utilizzo della metodica ecografica sembra essere quella più indicata, dal momento che è di facile utilizzo, di basso costo, facilmente ripetibile, relativamente breve e di basso costo. L'ecografia permette infatti di valutare la consistenza dei tessuti, e fornisce un'immagine del fegato senza necessità di utilizzare un mezzo di contrasto. Scopo di questo studio è quindi valutare l'utilità dell'ecografia epatica in ambito lavorativo; abbiamo quindi analizzato la capacità di tale metodica di fornire informazioni aggiuntive o complementari, o addirittura precoci rispetto agli esami di solito utilizzati. Nell'intento di valutare la sensibilità e l'utilità della metodica ecografica, non solamente per identificare eventuali quadri morfologici anomali o masse patologiche, ma anche per valutare la situazione parenchimale epatica, abbiamo sottoposto un campione di lavoratori ad indagine ecografica.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 114 operai, tutti di sesso maschile (età media $37,7 \pm 9,5$ anni, range 20-64 anni; anzianità lavorativa $14,6 \pm 9,45$ anni, range 1-45 anni) (Table 1). Tra questi 114 operai c'erano 31 carburantisti (27,1%), 29 meccanici (25,4%), 10 operai chimici (8,7%), 9 verniciatori (7,9%), 9 idraulici (7,9%), 6 elettrauto (5,2%), 6 fotografi (5,2%), 5 tipografi, e 3 saldatori (2,6%). 6 lavoratori (5,2%), infine avevano mansioni di vario genere.

I lavoratori sono stati sottoposti ai seguenti tests di laboratorio: transaminasi GOT (AST), transaminasi GPT (ALT), γ -GT e bilirubina totale.

I range di normalità del laboratorio dei suddetti parametri erano così fissati: transaminasi GOT: 5-17 U/L, transaminasi GPT: 5-23 U/L, γ -GT: 11-50 U/L, bilirubina totale: 0,3-1 mg/dL.

Questi tests sono stati dosati con macchinario Roche DGKC a 25°C (transaminasi GOT e GPT), macchinario Boehringer a 37°C (γ -GT) e macchinario Merck 3358 (bilirubina totale).

Per ogni lavoratore sono state inoltre eseguite ecografie epatiche con apparecchio Philips SDU 3000 utilizzando una sonda da 3,5 MHz settoriale.

I quadri ecografici sono stati classificati in "normali" e "alterati", in relazione all'impegno parenchimale epatico; abbiamo classificato come "alterati" tutti quei quadri che presentavano un aumento di volume del fegato o che mostravano una struttura parenchimale disomogenea.

Per quanto riguarda invece i test epatici, abbiamo considerato "alterati" i valori al di sopra del range di normalità; abbiamo poi segnalato a parte quei lavoratori che, seppure asintomatici, presentavano valori elevati in più di un marker.

Sono state inoltre eseguite le seguenti analisi: piombemia, protoporfirina eritrocitaria, emocromo completo, conta piastrinica, sideremia, azotemia, glicemia, VES, esame delle urine e ricerca di emoglobina delle urine.

E' stata inoltre condotta un'attenta anamnesi patologica familiare, prossima, remota e lavorativa, andando in particolare a ricercare eventuali epatopatie familiari, assunzione di alcool e farmaci, malattie autoimmunitarie, malattie con o senza danno epatico. E' emerso che nessuno dei 114 operai avesse un'anamnesi positiva per HBV, HCV, esposizione a farmaci antitumorali e/o epatotossici.

Table 1 - Età e anzianità lavoratori nei vari gruppi

	N° (%)	Età Media $\pm$ DS (Range)	Anzianità lavorativa Media $\pm$ DS (Range)
Campione totale	114 (100%)	37.7 $\pm$ 9.5 (20-64)	14.6 $\pm$ 9.4 (1-45)
Soggetti con ecografia alterata	23 (20.2 %)	43.4 $\pm$ 10 (28-64)	19.7 $\pm$ 11.2 (4-45)
Soggetti senza ecografia alterata	91 (79.8 %)	36.2 $\pm$ 8.9 (20-62)	13.2 $\pm$ 8.5 (1-40)
Soggetti con tests di laboratorio alterati	52 (45.6 %)	38.1 $\pm$ 8.5 (23-59)	15.3 $\pm$ 8.8 (2-35)
Soggetti con tests di laboratorio normali	62 (54.4 %)	37.4 $\pm$ 10.4 (20-64)	14 $\pm$ 10 (1-45)
Soggetti con ecografia alterata e tests di laboratorio normali	9 (7.9 %)	46.4 $\pm$ 11.4 (30-64)	22.6 $\pm$ 13.5 (7-45)
Soggetti con ecografia alterata e tests di laboratorio alterati	14 (12.3 %)	41.5 $\pm$ 9 (28-57)	17.9 $\pm$ 9.5 (4-35)

Risultati

Dei 114 operai studiati, 52 (45,6%) avevano almeno un marcatore epatico al di sopra della norma. (tab.1), mentre 23 (20,2%) presentavano alterazioni ecografiche (11 volume aumentato, 7 struttura disomogenea e 5 entrambi i quadri). Di questi 23, 14 (60,8%) avevano alterazioni dei tests di laboratorio e 9 (39,2%) tests normali. Dei 14 soggetti con alterazioni ecografiche ed ematochimiche, 6 (42,8%) avevano un solo test alterato, 3 (21,4%) due test alterati e 5 (35,8 %) tre test alterati (GPT, GOT e γ -GT).

Per quanto riguarda invece i 52 lavoratori con test ematochimici alterati, 32 avevano un aumento della GPT, 25 un aumento della GOT, 21 un aumento della γ -GT e 7 un aumento della bilirubina totale.

Dei 32 soggetti con aumento della GPT, 9 (28,1%) avevano alterazioni ecografiche; dei 25 soggetti con aumento della GOT, 8 (32%) avevano alterazioni ecografiche; dei 21 soggetti con aumento della G-GT, 9 (42,8%) avevano alterazioni ecografiche; dei 7 soggetti con aumento della BT, infine, solo 1 (14,2%) aveva alterazioni ecografiche.

Per quanto riguarda le mansioni specifiche, abbiamo osservato una maggiore incidenza di quadri ecografici alterati nei tipografi, nei saldatori e nei carburantisti (tab.2). Per quanto riguarda i test ematochimici, invece, abbiamo invece trovato una maggiore incidenza di test alterati nei tipografi, nei meccanici, negli elettrauto e nei chimici.

Non abbiamo invece osservato risultati statisticamente significativi analizzando piombemia, protoporfirina eritrocitaria, emocromo completo, conta piastrinica, sideremia, azotemia, glicemia e VES.

L'esplorazione ecografica ha infine dimostrato la presenza di 7 calcolosi (3 della colecisti e 4 dell'infundibolo), di una colecisti ipotonica, di una colecisti con aumento di densità del contenuto e di una cisti di echinococco.

Discussione e Conclusioni

In numerosi studi, condotti su lavoratori impiegati in diverse mansioni dei settori industriale ed artigianale, è stato dimostrato che anche l'esposizione a bassi dosaggi di solventi è in grado di determinare alterazioni dei test epatici, un aumentato rischio di neoplasie epatiche (5, 6), e disfunzioni epatiche (7, 8).

I solventi sono in grado di provocare vacuolizzazione citoplasmatica fino a degenerazione dell'epatocita, e lesioni non neoplastiche epatiche nei topi (9). È ben nota in letteratura la possibilità che gli idrocarburi alogenati, aromatici ed alifatici siano epatotossici. I solventi sono inoltre in grado di determinare, attraverso numerosi meccanismi d'azione, come lo stress ossidativo, le disfunzioni mitocondriali e il danneggiamento del DNA, steatosi epatica, ipertrofia degli epatociti e necrosi in zona 3, in seguito ad accidentale esposizione ad alte dosi ma anche in conseguenza di esposizione cronica a dosi medio-basse (10, 11).

Il citocromo P450 nella sua isoforma E1 è l'enzima responsabile del metabolismo della maggior parte degli xenobiotici (12, 13); la produzione, da parte di quest'ultimo, di radicali liberi dell'ossigeno durante il metabolismo dei solventi può contribuire alla loro epatotossicità (14).

Casi di epatomegalia, ittero, ed elevazione dei livelli delle transaminasi (GPT, GOT, γ -GT) (15, 16) e bilirubina (10) sono stati osservati in soggetti esposti a solventi. Nella maggior parte dei casi, l'epatotossicità è stata provvisoria, e i suoi effetti si risolvevano qualora venisse meno l'esposizione al solvente (10). Kaukanien et al. hanno infine osservato in lavoratori esposti ad alte dosi di solventi un'epatite tossica con un aumento di GOT e GPT (17).

Le patologie epatiche in ambito lavorativo sono quadri patognomici che spesso si presentano in forma sub-clinica (18). Risulta quindi essenziale formulare una diagnosi quanto più precoce possibile di sofferenza epatica, al fine di prevenire complicanze anche gravi e spesso non curabili. L'esecuzione di test ematochimici è essenziale per identificare e curare quadri di sofferenza epatica precoce, ma non sembra essere sufficiente per identificare tutti i soggetti con patologia epatica sub-clinica. Dei 23 lavoratori con alterazioni ecografiche, infatti, ben 9 (il 39,2%) non presentavano test di laboratorio alterati. D'altro canto, dei 52 soggetti con alterazioni dei test ematochimici, solo 14 (il 26,9 %) avevano quadri ecografici anormali. Queste due metodiche sembrano dunque essere complementari ed essenziali al fine di porre diagnosi precoce di epatopatia sub-clinica da solventi.

Gli operai venuti alla nostra osservazione, tutti asintomatici e senza patologie in atto o pregresse, hanno infatti mostrato un'elevata incidenza di valori al di sopra della media dei tests di laboratorio, in particolare della GPT, ed hanno inoltre evidenziato un'alta incidenza di alterazioni ecografiche.

Nonostante l'esiguo numero del nostro campione, possiamo dunque affermare che l'indagine ecografica sia una metodica valida ed indispensabile per integrare e valorizzare i normali tests di laboratorio, soprattutto in soggetti che sono sottoposti a un'esposizione cronica a sostanze epatotossiche. Il rilevamento di anche solo un parametro alterato, o di quadri ecografici anomali, potrebbero aiutare ad identificare soggetti a rischio o già con epatopatia sub-clinica, al fine di attuare misure preventive che impediscano l'evoluzione della patologia epatica. Molto spesso si è infatti notato che l'alterazione ecografica epatica, e in particolare l'aspetto disomogeneo del parenchima, è il solo dato di impegno epatico; questo dato, se confermato, potrebbe essere considerato segno precoce e predittivo per una patologia epatica.

Bibliografia

1. Uccello M, Malaguarnera G, Corriere T, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in workers exposed to chemicals. *Hepat Mon* 2012;12(10 HCC):e5943.
2. Kennedy GL. Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and formamide: a second update. *Crit Rev Toxicol* 2012;42(10):793-826.
3. Malaguarnera G, Cataudella E, Giordano M, et al. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol* 2012;18(22):2756-2766.
4. Moro AM, Brucker N, Charão M, et al. Evaluation of genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. *Mutat Res* 2012;746(1):42-48.
5. Scott CS, Jinot J. Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(11):4238-4272.
6. Cooper GS, Scott CS, Bale AS. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(8):3380-3398.
7. Yang H, Dai Y, Dong H, et al. Trichloroethanol up-regulates matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in HaCaT cells. *Toxicol In Vitro* 2011;25(8):1638-1643.
8. Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. *Dermatology* 2010;221(1):17-22.
9. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2011;(564):1-190.
10. Shen C, Zhao CY, Liu F, et al. Acute liver failure associated with occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Korean Med Sci.* 2011 Jan;26(1):138-42.
11. Hamada M, Abe M, Tokumoto Y, et al. Occupational liver injury due to N,N-dimethylformamide in the synthetics industry. *Intern Med* 2009;48(18):1647-1650.
12. Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J* 2006;8:E101-E111.
13. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 2008;9:310-322.
14. Bondy SC. Ethanol toxicity and oxidative stress. *Toxicol Lett* 1992;63:231-241.
15. Xu X, Yang R, Wu N, et al. Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene. *Ind Health* 2009;47(2):107-112.
16. Hussein ASA, Abdalla MS, Hussein JS, et al. Antioxidants in shoe-makers exposed to organic solvents. *Journal of Applied Science and Research* 2008;4(9):1107-1117.
17. Kaukiainen A, Vehmas T, Rantala K, et al. Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(1):39-46.
18. Nunes de Paiva MJ, Pereira Bastos de Siqueira ME. Increased serum bile acids as a possible biomarker of hepatotoxicity in Brazilian workers exposed to solvents in car repainting shops. *Biomarkers* 2005;10(6):456-463.

Autore di riferimento: Teodorico Casale

Dipartimento di Anatomia, Istologia, Medicina Legale e Ortopedia, Unità di Medicina del Lavoro,
"Sapienza" Università di Roma

e-mail: info@preventionandresearch.com



Corresponding Author: Teodorico Casale

Department of Anatomy, Histology, Medical-Legal and Orthopaedics, Unit of Occupational Medicine,
"Sapienza" University of Rome, Italy

e-mail: info@preventionandresearch.com