

SOLVENTI ALIFATICI

ALCANI



METANO



CLORURO DI METILE



CLORURO DI METILENE (DICLOROMETANO)



CLOROFORMIO



TETRACLORURO DI CARBONIO

ALCANI



ETANO



1,2-DICLOROETANO



1,1,1-TRICLOROETANO



TETRACLORETANO

ALCANI



PROPANO



1,2-DICLOROPROPANO

ALCHENI



ETILENE



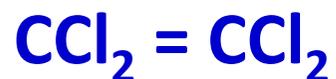
CLORURO DI VINILE



1,2-DICLOROETILENE



TRICLOROETILENE



TETRACLOROETILENE

ALCHENI



ALCHENI

BUTADIENE



ESACLORO-1:3-BUTADIENE



TRICLOROETILENE

TRICLOROETILENE

USI INDUSTRIALI:

1. Sgrassante per metalli
2. Pulitura a secco

TRICLOROETILENE

USI EXTRAINDUSTRIALI:

1. Smacchiatore (“trieline” commerciali)

TRICLOROETILENE

METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria viene metabolizzato via cit. P-450 a cloralio idrato e per successiva ossidazione ad **acido tricloroacetico** e riduzione a **tricloroetanolo**.

TRICLOROETILENE

METABOLISMO

In percentuale minima può essere direttamente coniugato col glutatione per formare un cistein-coniugato (**N-acetil-diclorovinil-cisteina**).

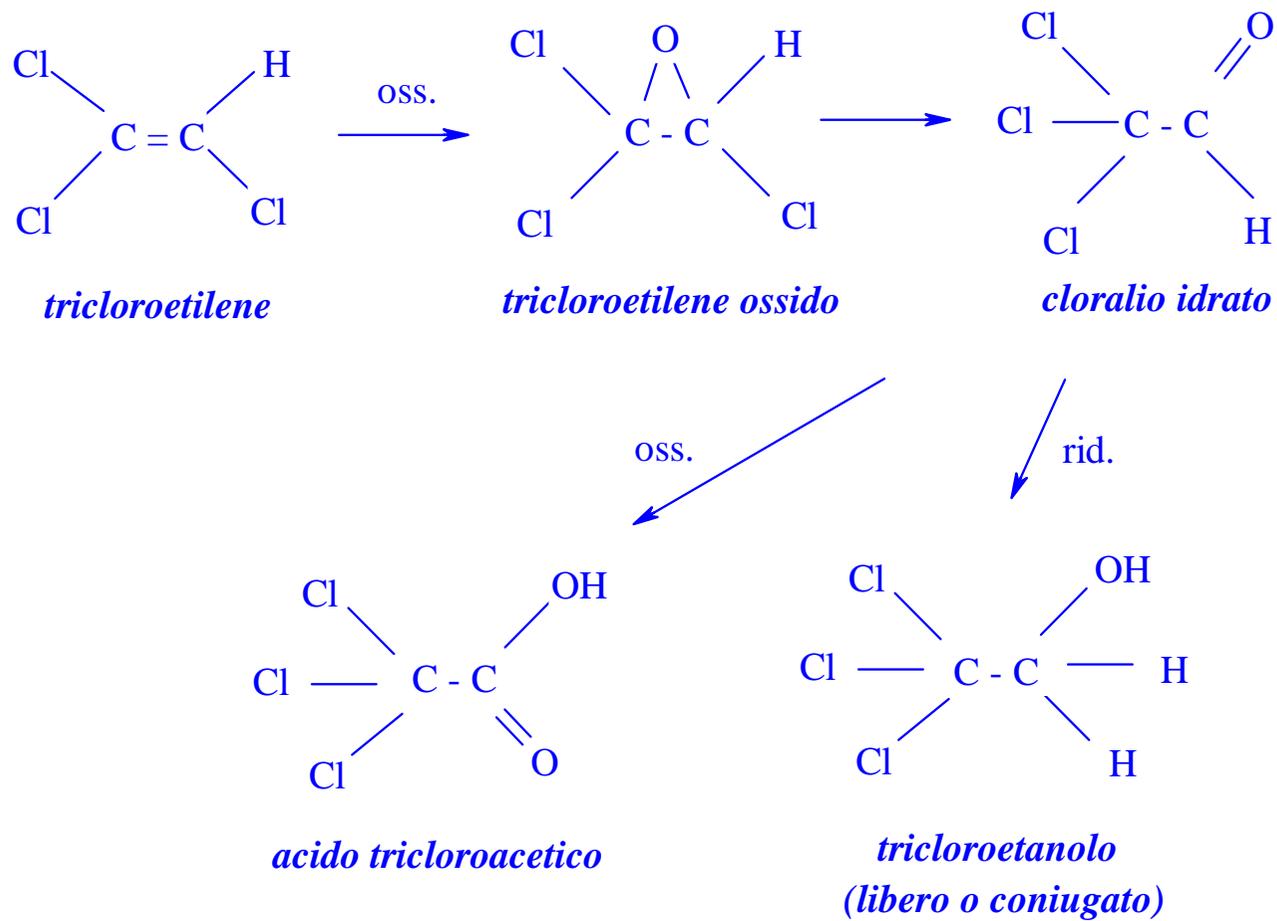
TRICLOROETILENE

METABOLISMO

Più del 99% dei metaboliti urinari del tricloroetilene sono formati via cit. P-450:

come TCA	6-8%
come TCE libero	5-6%
come TCE coniugato	22-25%
come ossalato	0,6-0,8%
come cistein-coniugato	0,001%

METABOLISMO DEL TRICLOROETILENE



TRICLOROETILENE

TOSSICITA'

Epato e nefrotossico.

La nefrotossicità è legata alla coniugazione col glutatione e alla formazione dell'acido premercapturico **diclorovinilcisteina, attivato via β -liasi a tiochetene.**

TETRACLOROETILENE

TETRACLOROETILENE

USI INDUSTRIALI:

1. Lavatura a secco
2. Sgrassante dei metalli

TETRACLOROETILENE

METABOLISMO

Il metabolismo del tetracloroetilene è molto modesto:

TCA	1-2%
ossalato	0,2-0,3%
cistein-coniugati	0,02-0,04%

TETRACLOROETILENE

TOSSICITA'

Può causare danni epatici e renali.

La nefrotossicità è legata al metabolismo via acidi mercapturici con formazione dell'acido premercapturico **triclorovinilcisteina** e attivazione a tiochetene via β -liasi

TETRACLOROETILENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

PCE aria espirata (prima ultimo turno settimana)	3 ppm
PCE sangue (prima ultimo turno settimana)	0,5 mg/L
TCA urine (fine turno fine settimana)	3,5 mg/L

ESACLORO-1:3-BUTADIENE

USI INDUSTRIALI:

1. Prodotto collaterale durante la sintesi di idrocarburi clorurati, in particolare tricloro- e tetracloroetilene.
2. Recupero del cloro (gas) nell'industria chimica.
3. Fumigante dei vitigni.

ESACLORO-1:3-BUTADIENE

METABOLISMO

Il metabolismo in vivo è limitato, ma la via metabolica preferenziale è quella degli acidi mercapturici.

Il 60% viene eliminato immodificato con le feci e l'aria espirata.

1-2% eliminato con le urine come cistein-coniugato (acido 1,1,2,3,4-pentacloro-1:3-butadiensulfenico)

ESACLORO-1:3-BUTADIENE

TOSSICITA'

E' un potente nefrotossico (la via metabolica degli acidi mercapturici è in causa) tramite l'attivazione via β -lasi.
E' un nefrocancerogeno sperimentale.

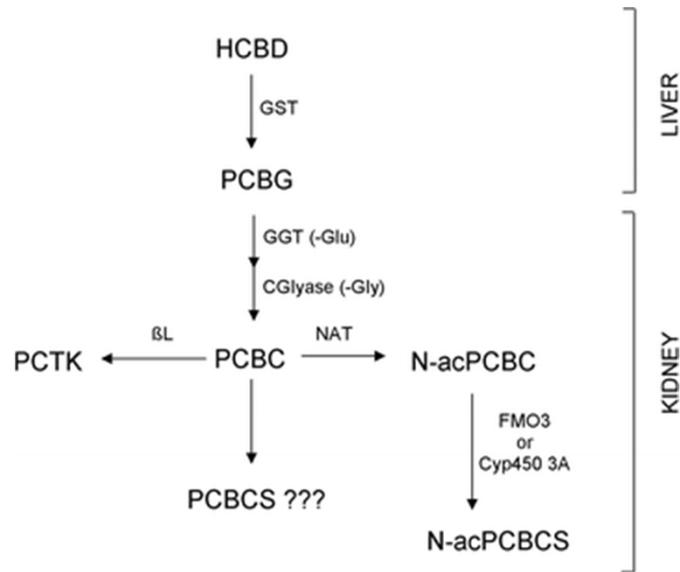
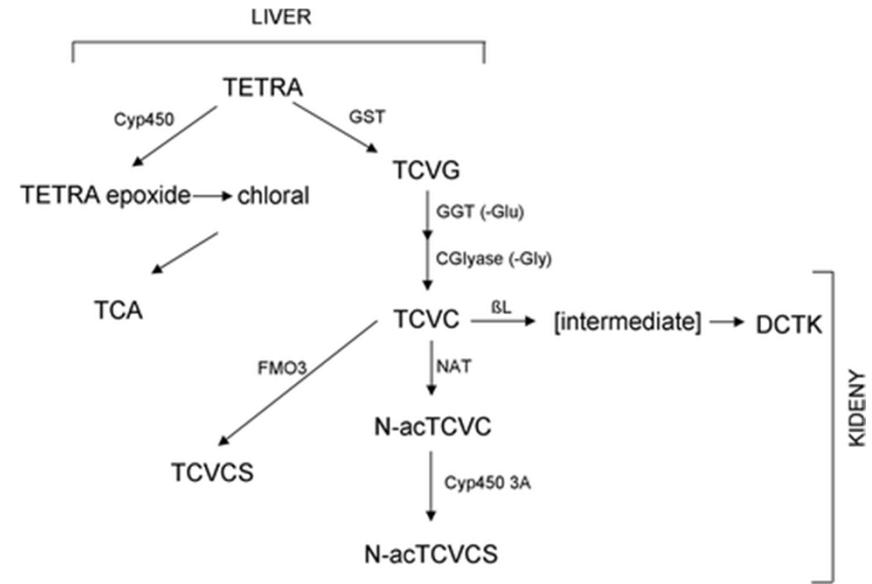
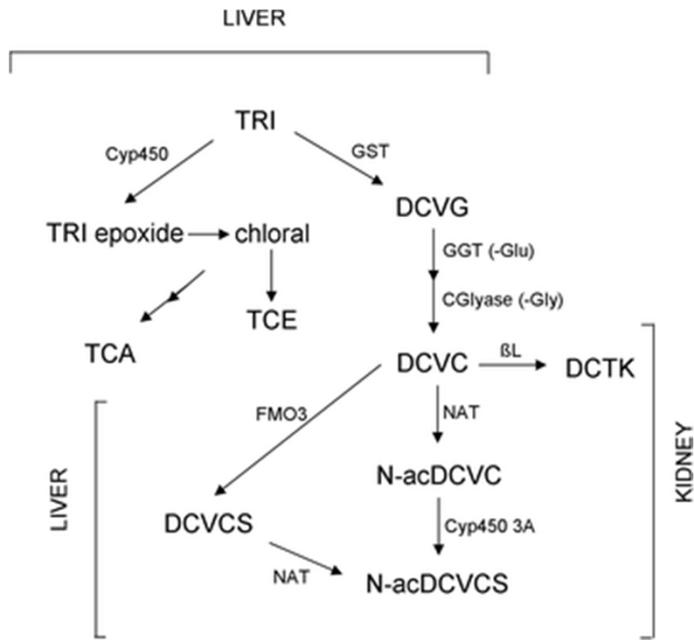
ESACLORO-1:3-BUTADIENE

DL₅₀ p.o. ratti

250-350 mg/kg

DL₅₀ i.p.

200 mg/kg



Three common pathways of nephrotoxicity induced by halogenated alkenes

Patrizia Cristofori · Aisha V. Sauer · Andrea Trevisan

n-ESANO

n-ESANO

USI INDUSTRIALI:

1. Solvente per grassi
2. Solvente colle nei calzaturifici

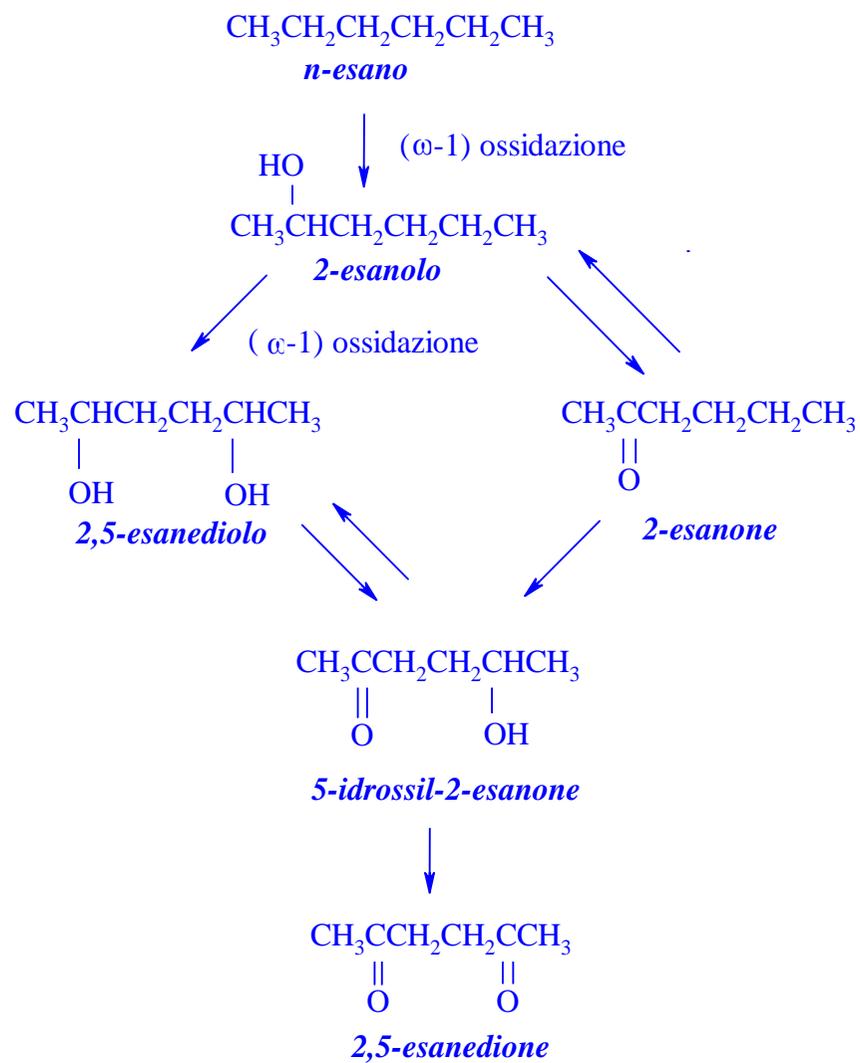
n-ESANO

METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria e cutanea, si accumula nel tessuto adiposo.

Viene eliminato come **2,5-esanedione**.

METABOLISMO DELL' n-ESANO



n-ESANO

TOSSICITA'

L'esposizione acuta causa un effetto narcotico.

L'esposizione cronica causa **neuropatia periferica**.

La patogenesi è correlata alla formazione del metabolita 2,5-esanedione che è chimicamente un **γ -dichetone**. I **γ -dichetoni** reagiscono con gli **amino-gruppi** delle proteine per formare anelli pirrolici.

n-ESANO

TOSSICITA'

Il citoscheletro dell'assone, e in particolare dei neurofilamenti, è costituito da proteine molto stabili che sono quindi un bersaglio elettivo.

n-ESANO

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

2,5-esanedione **urine fine turno** 0,4 mg/L

valori di riferimento <0,5 mg/g creat.

SOLFURO DI CARBONIO

SOLFURO DI CARBONIO

USI INDUSTRIALI:

1. Produzione della viscosa
2. Industria dei solventi e degli insetticidi
3. Lavorazione di oli e resine

SOLFURO DI CARBONIO

METABOLISMO

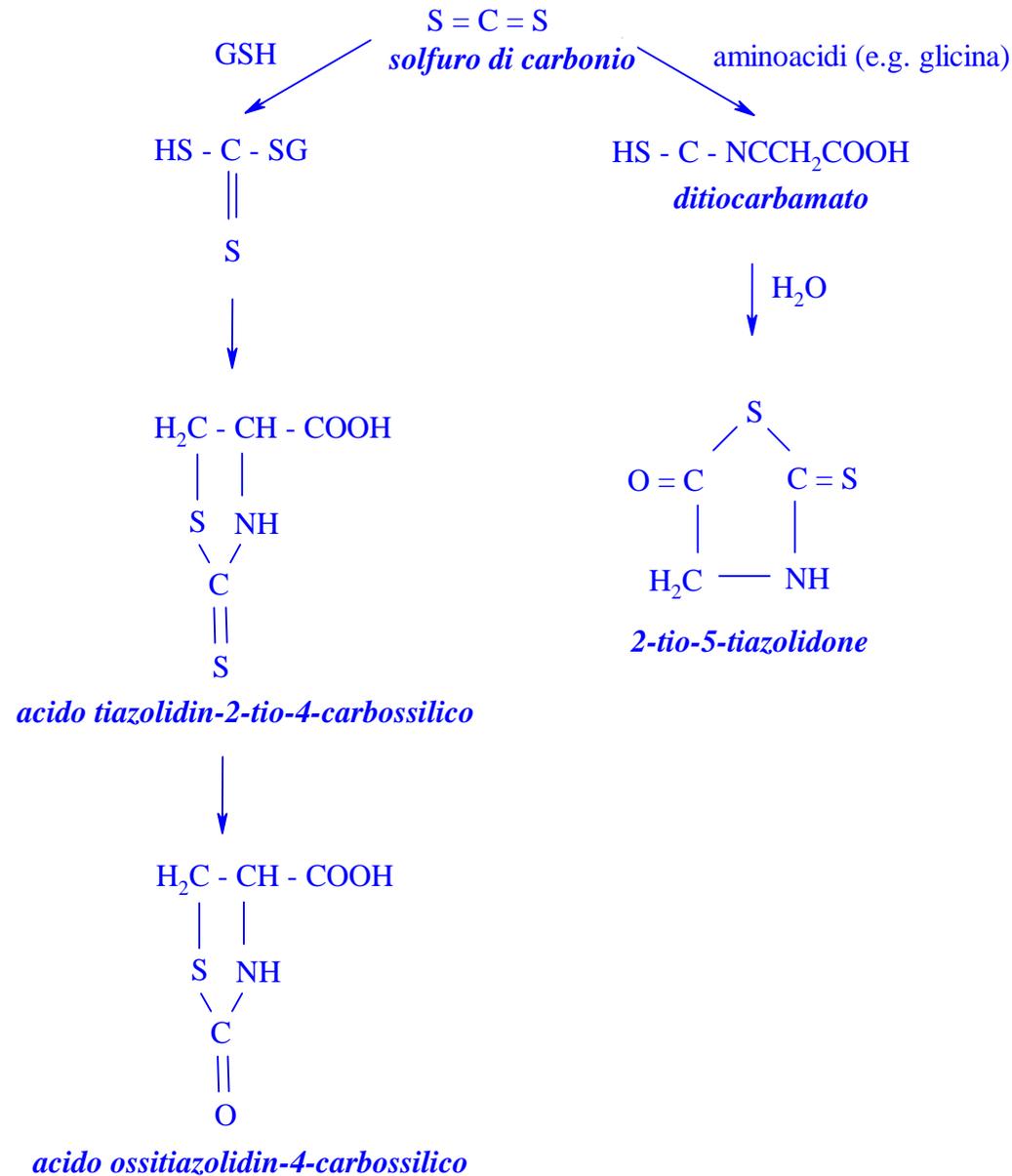
Viene assorbito per via inalatoria e cutanea.

Viene eliminato tal quale soprattutto per via respiratoria e solo l'1% viene eliminato con le urine.

Il 50-90% viene metabolizzato.

Due vie metaboliche: la (1) porta alla formazione di ditiocarbamati e a coniugati col glutatione, la (2) dà origine a solfuri reattivi.

METABOLISMO DEL SOLFURO DI CARBONIO



SOLFURO DI CARBONIO

TOSSICITA'

acuta: eccitazione, confusione mentale, disturbi gastro-intestinali, incoscienza e coma.

cronica: danni organici del cervello, rilevanti danni aterosclerotici, effetti coronarici e ipertensione (infarto del miocardio).

SOLFURO DI CARBONIO

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE:

**solfo di carbonio urinario fine turno primo
emitemo di lavoro 13,8 µg/L**

valori di riferimento 0,25 µg/L

SOLFURO DI CARBONIO

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

acido 2-tiotiazolidin-4-carbossilico urine fine
turno

5 mg/g creat.

valori di riferimento

<1 mg/g creat.

SOLFURO DI CARBONIO

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

i metaboliti individuati sono verosimilmente responsabili della ormai obsoleta **reazione di Vasako** o della **iodio-azide**:



SOLFURO DI CARBONIO

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

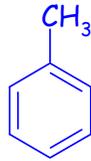
Tale reazione è aspecifica ed è catalizzata dalle urine degli esposti con **decolorazione della soluzione**. Più rapida era la decolorazione, maggiore era l'entità dell'esposizione.

SOLVENTI AROMATICI

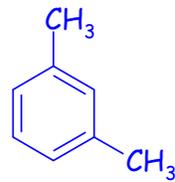
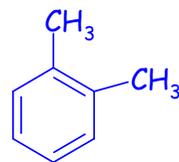
ALCHILBENZENI



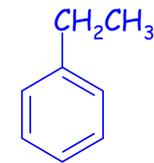
BENZENE



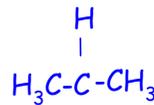
TOLUENE



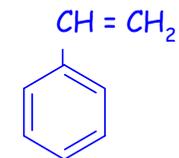
XILENI



ETILBENZENE



CUMENE (ISOPROPILBENZENE)



STIRENE

ALCHILBENZENI

BENZENE	43%	espirato
TOLUENE	7-21%	espirato
	80%	metabolizzato
	0,05%	come o-cresolo
XILENI	5%	espirato
	95%	metabolizzato
STIRENE	5%	espirato
	95%	metabolizzato

BENZENE

BENZENE

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE:

1. Raffinerie di petrolio
2. Impianti petrolchimici
3. Cockerie
4. Gas di scarico
5. Distributori di carburante
6. Sintesi di benzene e altri solventi
7. Industria del cuoio
8. Laboratori chimici e biologici

BENZENE

ESPOSIZIONE EXTRAOCUPAZIONALE:

1. Fumo di sigaretta
2. Impianti di riscaldamento
3. Inquinamento da traffico veicolare

BENZENE

ESPOSIZIONE EXTRAOCUPAZIONALE:

25-100 $\mu\text{g}/\text{uovo}$

19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ carne irradiata

2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ carne in scatola

È presente nel pesce, nel pollo arrosto, nelle noccioline arrostate, nella frutta, nei vegetali, nei prodotti di latteria.

Con la dieta: 0,9-2,4 $\mu\text{g}/\text{die}$

Forti fumatori: 1,8 mg/die

BENZENE

METABOLISMO

Il benzene viene metabolizzato per più del 50%.

Il **benzene ossido** è il primo metabolita che viene successivamente trasformato nei derivati fenolici che sono il 30% circa della dose assorbita:

fenolo	15%
chinolo	12%
catecolo	2%
1,2,4-benzotriolo	2%

BENZENE

METABOLISMO

Il benzene ossido si coniuga anche col glutatione e il coniugato (<1%) origina **l'acido S-fenilmercapturico**.

L'anello aromatico è chimicamente stabile, ma nella percentuale del 2% circa è prevista la sua apertura per formare un metabolita a struttura lineare, **l'acido trans,trans-muconico**.

L'emivita del benzene è di 9 ore circa, ma può arrivare a 24 ore data la tendenza a depositarsi nel tessuto adiposo con rilascio lento.

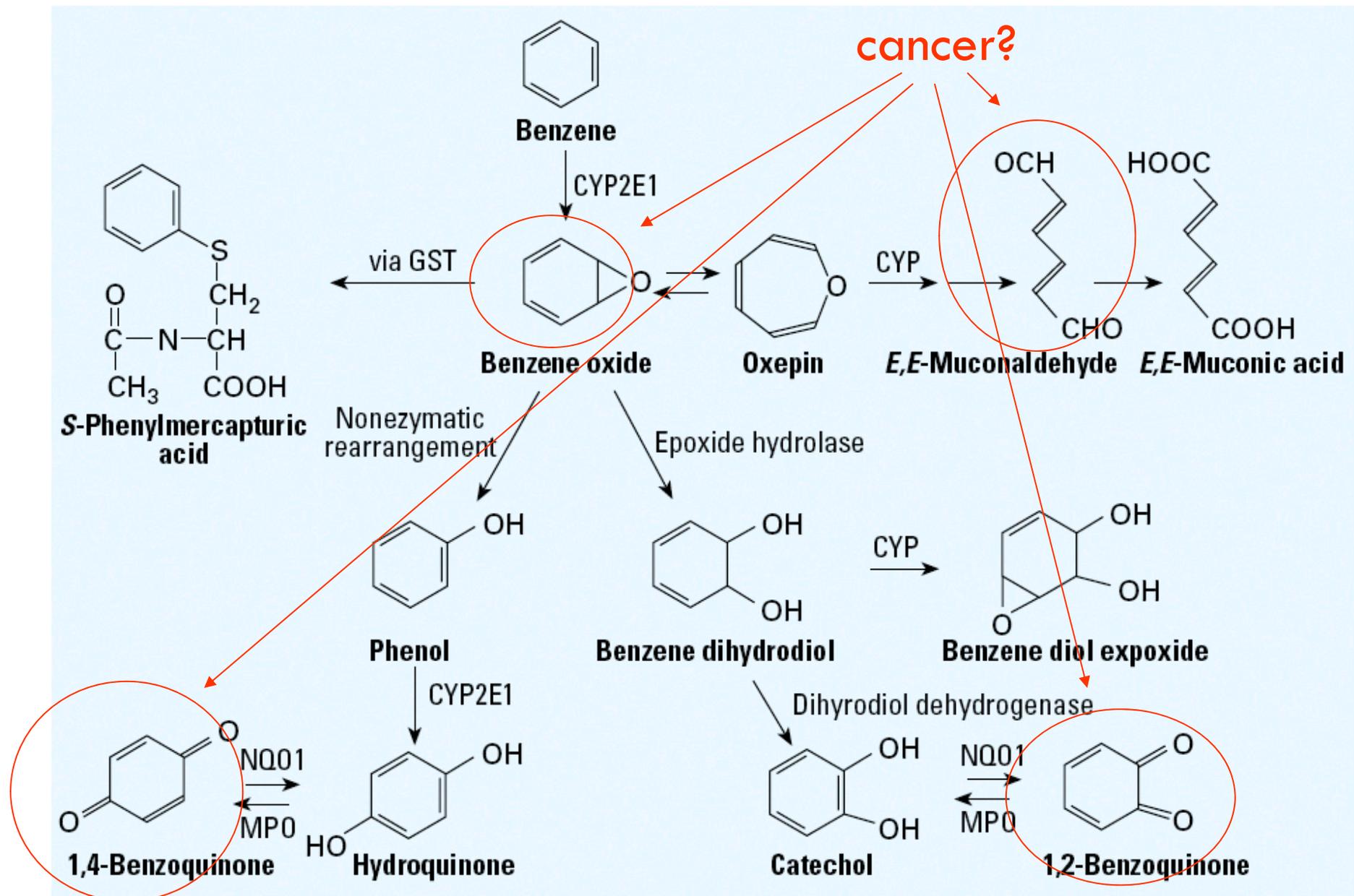


Figure 1. Simplified metabolic scheme for benzene showing major pathways and metabolizing genes. GST, glutathione-*S*-transferase; NQO1, NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; MPO, myeloperoxidase; CYP2E1, cytochrome P450 2E1.

BENZENE

TOSSICITA'

L'effetto tossico più rilevante è quello a carico del **sistema emopoietico**, caratterizzato da una ridotta produzione di eritrociti, leucociti e piastrine (**anemia aplastica, leucemia mieloide acuta**).

BENZENE

CANCEROGENICITA' (UOMO)

Più comune:

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

Ma anche:

LINFOMI NON-HODGKIN

MIELOMA MULTIPLO

BENZENE

TOSSICITA'

Il polimorfismo genetico è importante:

Ridotta attività della NAD(P)H:chinone-ossidoreduttasi 1 associata con aumentato rischio di leucemia acuta negli adulti.

GSTT1 e GSTM1 null genotype associati con aumentato rischio di leucemia acuta o sindrome mielodisplasica negli adulti.

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

acido S-fenilmercapturico urine fine turno 25 µg/g creat.

Valori di riferimento: <5 µg/g creat. (non fumatori).

L'abitudine al fumo rappresenta un fattore additivo.

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (LBE)

acido S-fenilmercapturico urine fine turno 44 $\mu\text{g/g}$ creat.

per esposizione a 1 ppm

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

acido t,t-muconico urine fine turno 500 $\mu\text{g/g creat.}$

Valori di riferimento: <300 $\mu\text{g/g creat.}$ (non fumatori).

L'abitudine al fumo rappresenta un fattore additivo.

E' un metabolita dell'**acido sorbico** (additivo alimentare).

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

Mediamente, vengono consumati 25 mg/die (USA) e 6-30 mg/die (Europa) di acido sorbico: una assunzione inferiore a 30 mg/die non modifica il background.

Il contenuto negli alimenti di acido sorbico è inferiore a 200 mg/kg di prodotto.

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

Anche l'idrochinone può essere di origine alimentare:

- o può derivare dal metabolismo della tirosina da parte della flora intestinale
- o dalla tirosina formata dalla fenilalanina
- o dal fumo

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

L'idrochinone libero è presente in alcuni alimenti:

caffè	0,2 ppm
vino rosso	0,5 ppm
frumento	0,2-0,4 ppm

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (LBE)

acido t,t-muconico urine fine turno 850 $\mu\text{g/g}$ creat.

per esposizione a 1 ppm

BENZENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (LBE)

benzene urine fine 1° emiturno

575 ng/L

per esposizione a 0,1 ppm

valori di riferimento: non noti

BENZENE

Comportamento dei metaboliti

come **acido t,t-muconico** viene escreto
per il 3,9% ($t/2 = 5$ h)

come **acido S-fenilmercapturico** per lo
0,11% ($t/2 = 9,1$ h)

BENZENE

non fumatori fumatori moderati

ac. t,t-muconico (mg/g creat.)	0,037	0,058
ac. S-fenilmercapturico ($\mu\text{g/g}$ creat.)	1,99	3,61

BENZENE

per esposizione a 1 ppm

ac. t,t-muconico (mg/g creat.) 1,7

ac. S-fenilmercapturico ($\mu\text{g/g}$ creat.) 47

TOLUENE

TOLUENE

USI OCCUPAZIONALI:

1. Utilizzato come intermedio di sintesi (benzene, acido benzoico, TNT)
2. Presente nelle colle, vernici, pitture e inchiostri

TOLUENE

USI EXTRAOCcupAZIONALI:

1. In prodotti per la pulizia della casa e nelle colle
2. Presente in piccola quantità nelle benzine

TOLUENE

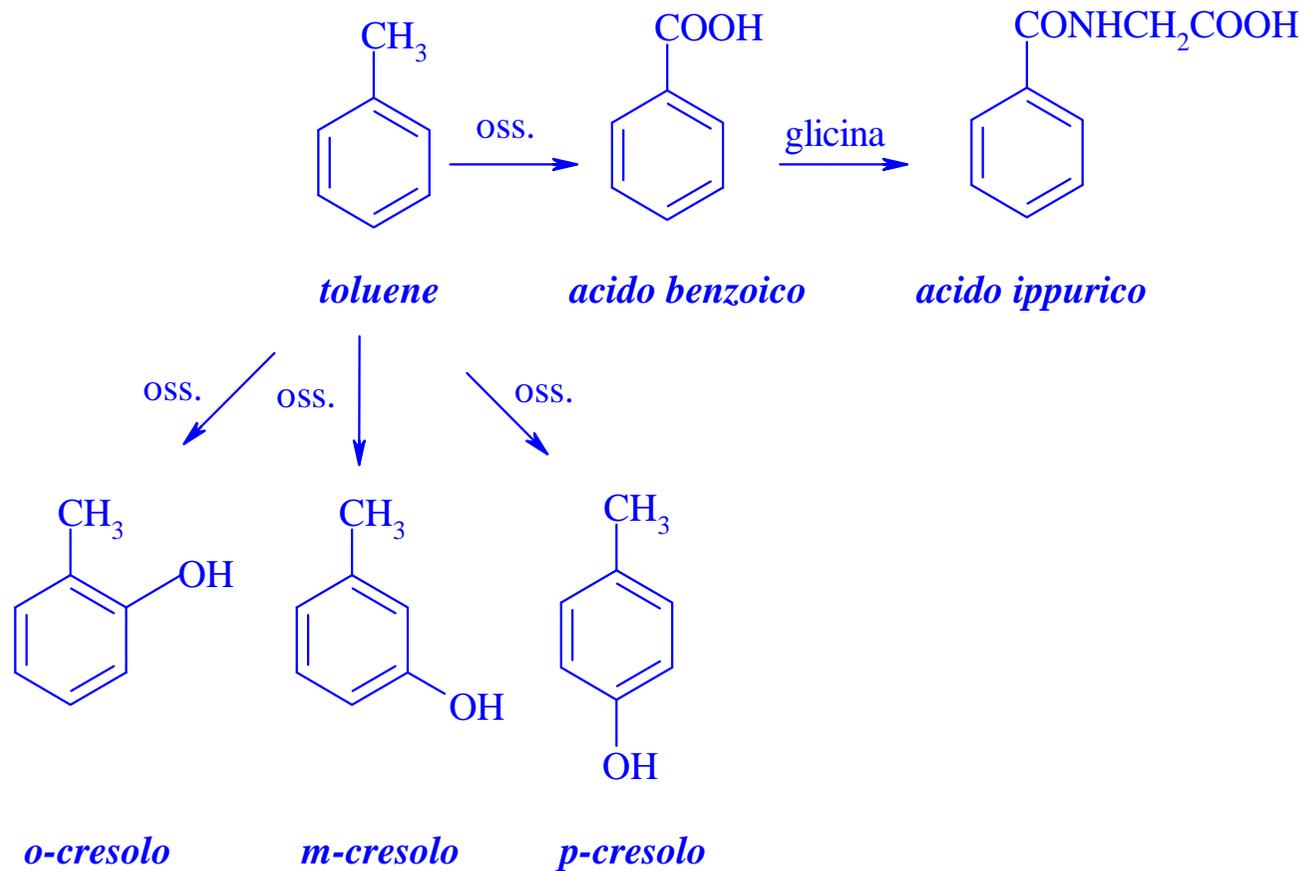
METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria, lentamente per via cutanea.

Il 20% della dose assorbita viene eliminata come tale, l'80% viene metabolizzata per via ossidativa ad **acido benzoico**, in piccola parte (0,05%) ad **o-cresolo**.

Viene eliminato come **acido ippurico** dopo coniugazione con la glicina.

METABOLISMO DEL TOLUENE



TOLUENE

TOSSICITA'

Studi epidemiologici in lavoratori esposti e “glue sniffers” hanno identificato il SNC come organo bersaglio.

Lavoratori esposti a 200-300 ppm mostrano una riduzione del tempo di reazione e della velocità di percezione.

Nei “glue sniffers” sono stati osservati danni cerebellari e alterazioni delle funzioni integrative del SNC.

E' privo di effetti genotossici. E' un **induttore enzimatico**.

TOLUENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

acido ippurico urine fine turno	1,6 g/g creat.
valori di riferimento	<1,5 g/g creat.
toluene sangue prima ultimo turno fine settimana	0,05 mg/L
valori di riferimento	<0,6 µg/L
o-cresolo urine fine turno	0,5 mg/L
valori di riferimento	30-350 µg/L

TOLUENE

MONITORAGGIO BIOLOGICO (LBE)

toluene urine fine 1° emiturno

60 µg/L

toluene urine fine 2° emiturno

73 µg/L

valori di riferimento

<1 µg/L

XILENI

XILENI

USI OCCUPAZIONALI:

1. Industria solventi (spesso in combinazione col toluene)
2. Utilizzato nelle resine sintetiche, nei plastificanti, nella gomma, nella pelle, in preparati farmaceutici (vitamine)
3. Laboratori di anatomia patologica

Lo xilene commerciale è composto da:

o-xilene 20%; m-xilene 44%; p-xilene 20%; etilbenzene fino al 15%

XILENI

USI EXTRAOCUPAZIONALI:

1. Gas di scarico benzine “verdi”
2. Fumo di sigaretta
3. Colle e diluenti

XILENI

METABOLISMO

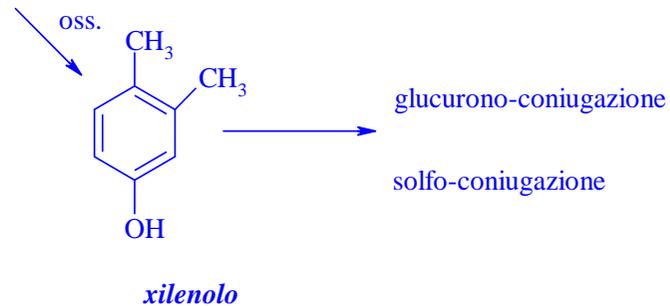
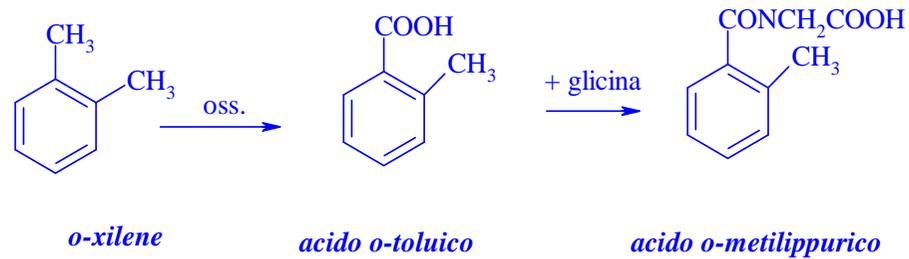
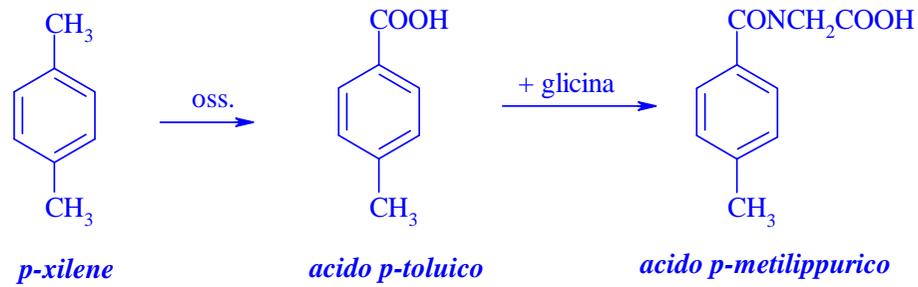
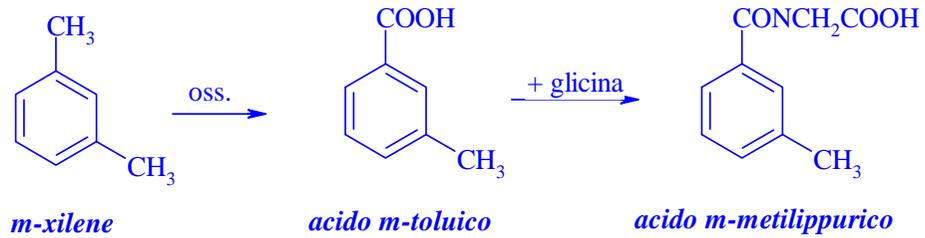
Assorbito per via inalatoria e cutanea.

Subisce un metabolismo ossidativo (simile a quello del toluene) ad **acido metilbenzoico (acido toluico)** e, per coniugazione con la glicina, ad **acido metilippurico**.

L'acido metilippurico viene escreto con le urine e rappresenta il 95% circa della dose assorbita.

In piccola parte (o-xilene) viene escreto come **xilenolo**.

METABOLISMO DEGLI XILENI



XILENI

TOSSICITA'

Effetti oculari (congiuntivite)

Effetti cutanei (irritazione)

Effetti nelle cavità nasali (irritazione)

Effetti sul SNC (prima eccitazione poi depressione)

Effetti epatici

XILENI

MONITORAGGIO BIOLOGICO (BEI)

acido metilippurico urine fine esposizione 1,5 g/g creat.

valori di riferimento <1 mg/L

XILENI

MONITORAGGIO BIOLOGICO (altri)

xilene sangue fine turno (tedesco) 1,5 mg/L

valori di riferimento <3 µg/L

xilene urine fine 1° emiturno (LBE) 110 µg/L

valori di riferimento <1 µg/L