

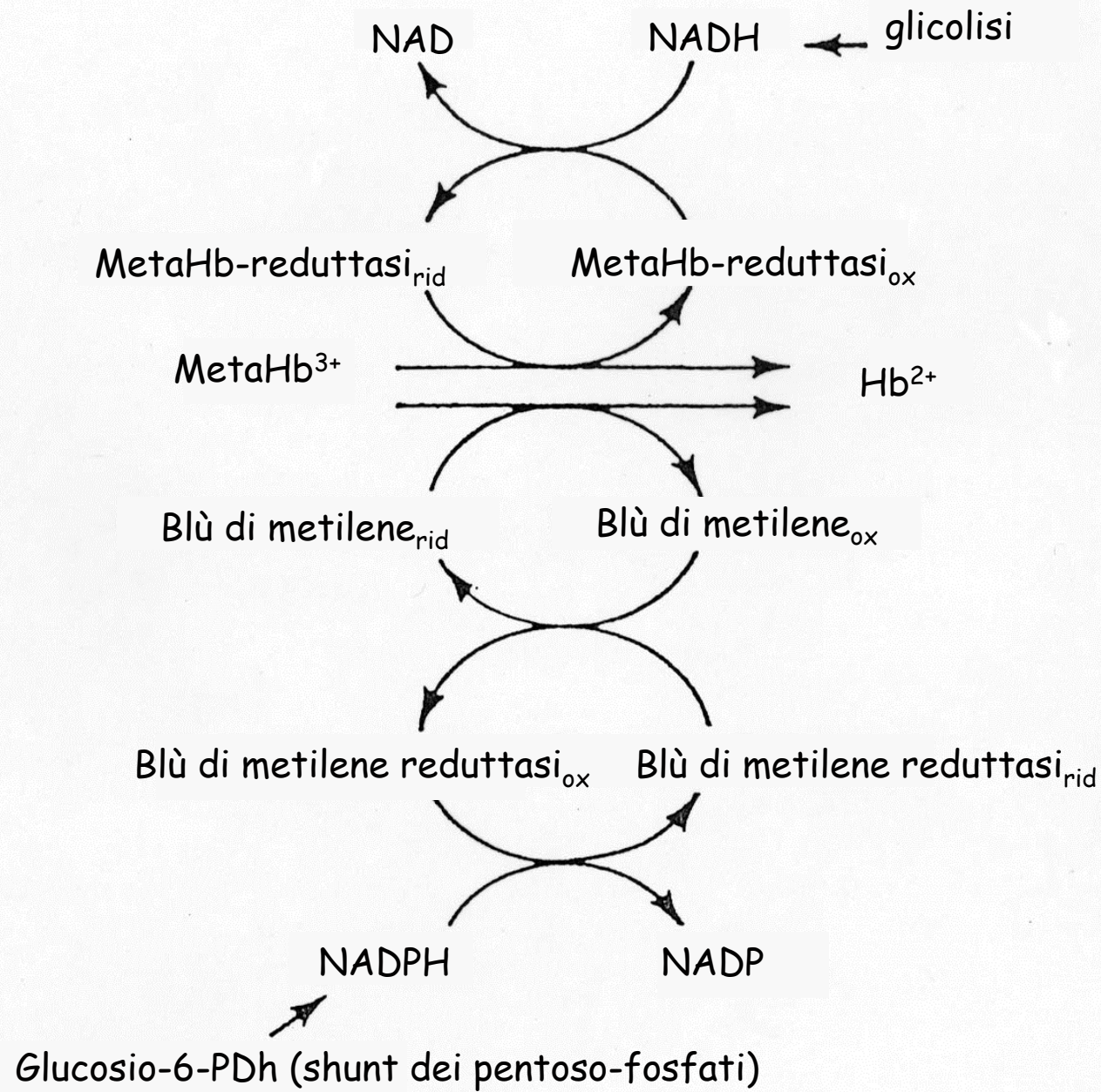
**CONDIZIONI E SOSTANZE CHE
CAUSANO TOSSICITA' ACUTA**

METAEMOGLOBINEMIA

METAEMOGLOBINEMIA (MetaHb)

L'ossidazione del Fe dell'emoglobina porta alla formazione di **METAEMOGLOBINA** che fa assumere al sangue una colorazione che vira dal verde-marrone al nero e impedisce il legame con l'ossigeno.

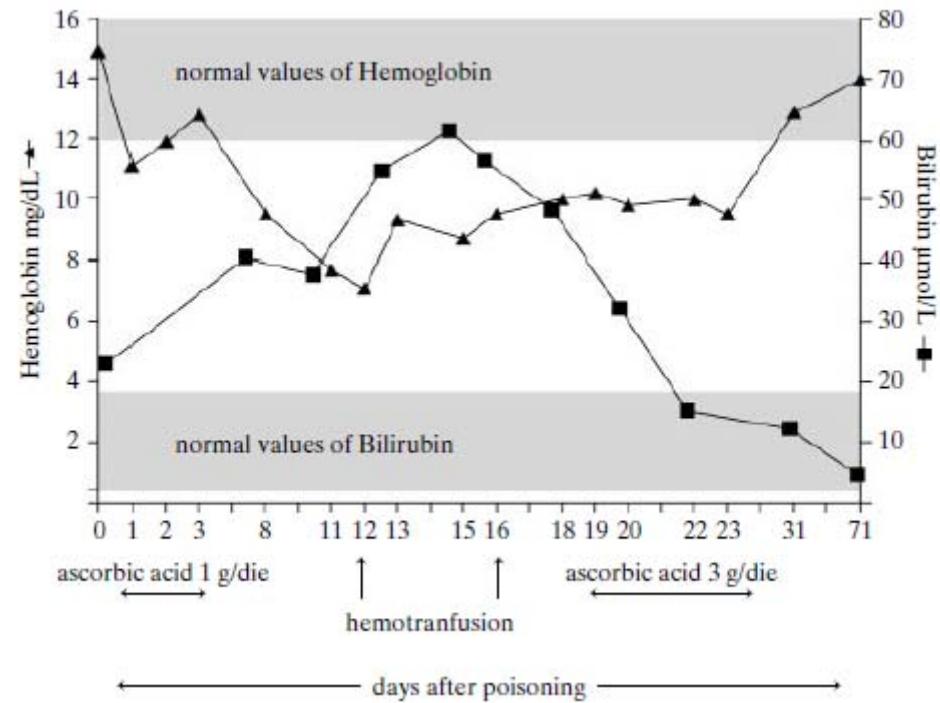
E' quindi una possibile causa di **anossia ipossica**.



METAEMOGLOBINEMIA (MetaHb)

Sostanze che possono causare metaemoglobinemia:

- 1. Fenilidrossilamina**
- 2. Anilina**
- 3. Nitrobenzene**
- 4. o-Aminofenolo**
- 5. p-Aminopropiofenone**
- 6. Naftalene**
- 7. Fenacetina**



Trevisan A, Rossi di Schio M, Pieno M: Haemolytic Anaemia after Oral Self-giving of Naphthalene-containing Oil *J. Appl. Toxicol.* 21, 393–395 (2001)

METAEMOGLOBINEMIA (MetaHb)

Sintomatologia in rapporto alla percentuale di MetaHb:

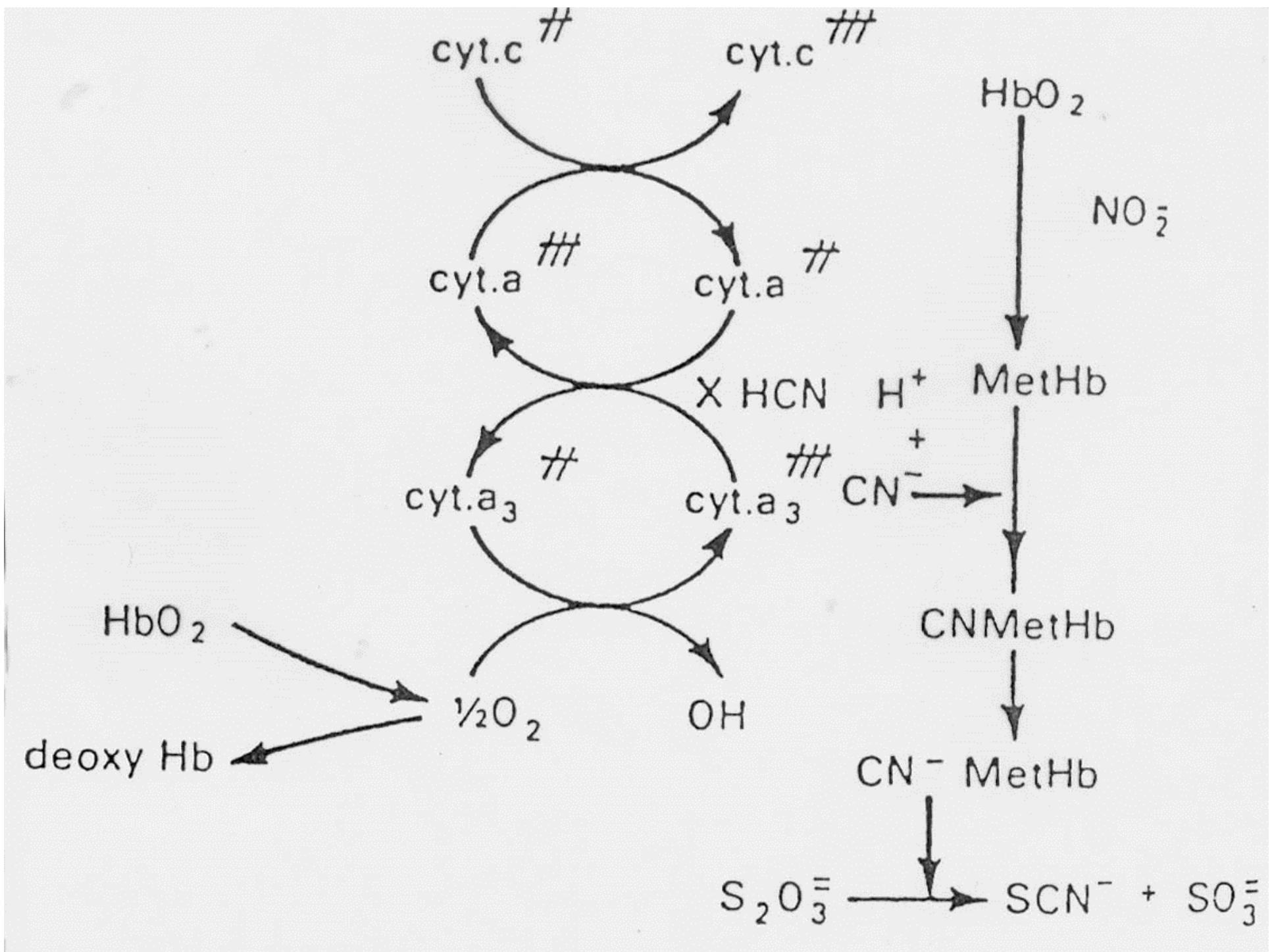
	%
Cianosi	>15
Asintomatica	20-30
astenia, cefalea, tachicardia	>30
dispnea, bradicardia, ipossia, acidosi, coma	>45
Morte	>70

METAEMOGLOBINEMIA (MetaHb)

TERAPIA DELL'INTOSSICAZIONE

1. Somministrazione di **BLU' di METILENE** e.v. 1-2 mg/kg
2. Somministrazione di **Vitamina C** e.v. 1-3 g

CIANURO



CIANURO

Sostanza estremamente tossica per inalazione (acido) ed ingestione (sali)

DL₅₀ di alcuni composti

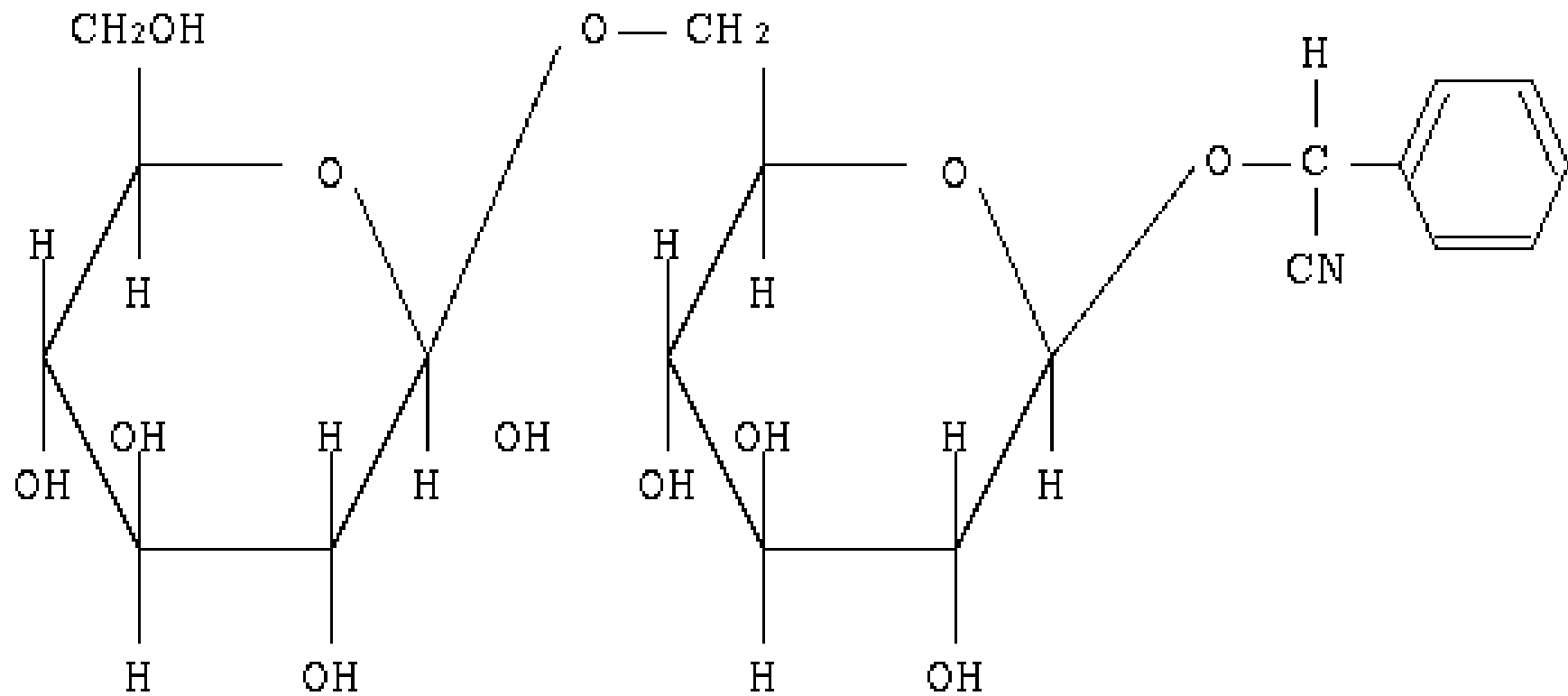
HCN	0,5 mg/kg
KCN	2,0 mg/kg
Acrilonitrile	35,0 mg/kg
Acetronitrile	120,0 mg/kg
Ferrocianuro	1600,0 mg/kg

CIANURO

Lo ione CN^- è un costituente di differenti specie di piante ed è contenuto nel nocciolo di mele, ciliegie, pesche e, in genere, delle rosacee. La sostanza è chiamata **amigdalina**.

E' contenuta anche nel **PRUNUS AMYGDALUS** (versione amara).

AMIGDALINA



CIANURO

Nel 1960, sotto il nome di **laetrile**, l'amigdalina fu utilizzata come antineoplastico, ma senza successo.

Non è presente nelle mandorle dolci.

CIANURO

La quantità di CN^- presente nelle mandorle di pesca può causare danni nei bambini qualora se ne ingerisca una certa quantità. Nello stomaco, l'amigdalina rilascia **HCN**. I piccoli semi delle mele invece non contengono una sufficiente quantità di CN per creare problemi. E' stato calcolato che ne servirebbero almeno 160.

CIANURO

La **cassava** è un amido alimentare ricavato dalla **MANIHOT ESCULENTA**, in Africa una delle maggiori fonti alimentari.

CIANURO

Le radici non trattate contengono **linamarina**, un glucoside cianurato. I processi di lavorazione rimuovono il CN, ma, qualora inadeguati, causano il **konzo**, una mielopatia tropicale con insorgenza improvvisa di paralisi spastica.

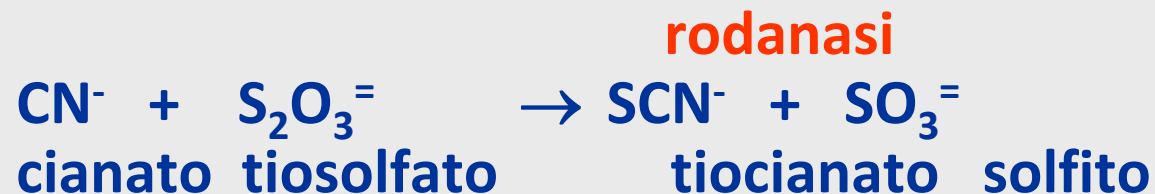
CIANURO

Altra pianta contenente la linamarina è il **LINUM USITATISSIMUM**, i cui semi sono la fonte dell'olio di lino. Come rimedio domestico, l'estratto di semi di lino è usato come lassativo col rischio di assorbire eccessive quantità di CN.

CIANURO

Il cianuro presenta elevata affinità per il Fe ossidato delle emoproteine ed in particolare per il **citocromo a₃** (citocromo ossidasi), bloccando la catena respiratoria.

Viene eliminato come **tiocianato** dopo coniugazione col tiosolfato secondo la reazione:



CIANURO

TERAPIA

- 1. Ossigenoterapia 100%**
- 2. Inalazione di nitrito di amile**
- 3. Somministrazione di nitrito di sodio 3% e.v. (2,5 mL/min fino ad un massimo di 10-15 mL)**
- 4. Somministrazione di tiosolfato 25% e.v. (50 mL)**
- 5. Somministrazione di idrossicobalamina e.v. 1-4 g**

MONOSSIDO DI CARBONIO

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

Esposizione lavorativa: si produce dalla combustione incompleta di materia organica: carbone, legno, olio, gas, benzina.

Presente nel gas di scarico dei motori a scoppio, nell'industria metallurgica (gas degli altoforni) e nel gas da riscaldamento. Si produce negli incendi e nelle esplosioni, specialmente nelle miniere.

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

Esposizione extralavorativa: fumo di sigaretta, incidenti domestici (fornelli e stufe a gas difettosi), scarichi dei motori a scoppio.

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

METABOLISMO

Viene assorbito attraverso i polmoni e si diffonde rapidamente attraverso la membrana capillare alveolare legandosi reversibilmente con l'emoglobina.

L'affinità per l'emoglobina è 250 volte superiore a quella dell'ossigeno e ne impedisce il trasporto ai tessuti.

L'eliminazione è esclusivamente polmonare.

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

TOSSICITA'

ACUTA: i sintomi cominciano a comparire quando la COHb è compresa tra il 10-20% con cefalea; si aggravano con l'aumentare della percentuale di COHb e consistono in dispnea, incoordinazione motoria, nausea, disturbi visivi, perdita di coscienza.

Per COHb 50-80% → coma e morte

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

TOSSICITA'

CRONICA: dispnea, vertigini, cefalea, tachicardia da sforzo, glicosuria.

Nei fumatori una esposizione prolungata e ripetuta può giocare un ruolo nello sviluppo dell'arteriosclerosi.

Valori di COHb $\geq 5\%$ causano alterazioni elettrocardiografiche con sottoslivellamenti del tratto S-T e inversione dell'onda T.

TOSSICITA' DEL MONOSSIDO DI CARBONIO

L'IPOSSIA

RIDOTTA DISPONIBILITA' DI OSSIGENO A LIVELLO CELLULARE

1. IPOSSIA IPOSSICA (BASSO CONTENUTO IN OSSIGENO DEL SANGUE, MA NORMALE FLUSSO EMATICO)
2. IPOSSIA ISCHEMICA (INADEGUATO APPORTO DI SANGUE OSSIGENATO)
3. IPOSSIA **ISTOTOSSICA** (I TESSUTI NON RIESCONO A UTILIZZARE L'OSSIGENO: e.g. INTOSSICAZIONE DA CIANURO)

LE CELLULE CEREBRALI E MIOCARDICHE SONO LE PIU' SENSIBILI ALLA CARENZA DI OSSIGENO, MA NELL'INTOSSICAZIONE DA CO IL CERVELLO NON MOSTRA PARTICOLARI FORME DI SOFFERENZA FINO AD ELEVATI LIVELLI DI COHb

LA TEORIA IPOSSICA HA RETTO PER MOLTI ANNI,
A COMINCIARE DAGLI STUDI DI C. BERNARD A
META' DELL'OTTOCENTO

COMINCIA A VACILLARE NEGLI ANNI 30 DEL '900
CON L'IPOTESI CHE:

LE CELLULE CONTENGONO UN CATALIZZATORE DI
OSSIDAZIONE CHE E' "AVVELENATO" DAL CO.

1. IL CO INDUCE LETARGIA NELLE FALENE E INIBISCE LA GERMINAZIONE DEI SEMI DI CRESCIONE. ENTRAMBI GLI ORGANISMI SONO PROVI DI EMOGLOBINA;
2. RATTI MANTENUTI A 3 ATM (CON MOLTO OSSIGENO DISCIOLTO NEL SANGUE) SOPRAVVIVONO ALLA IMMISSIONE DI CO FINO AD UNA SATURAZIONE DEL 98%;
3. SATURANDO COMPLETAMENTE L'EMOGLOBINA I RATTI MUOIONO;
4. IN COCNCCLUSIONE: RATTI CHE VIVONO CON OSSIGENO DISCIOLTO NEL SANGUE E CHE SOPRAVVIVONO ALLA QUASI TOTALE SATURAZIONE COL CO, MUIONO IN PRESENZA DI UN ECCESSO DI CO E QUINDI NECESSARIAMENTE IL CO DEVE INFLUENZARE ALCUNE SOSTANZE NEI TESSUTI.

Haldane JBS, Biochem J 21: 1068-1075, 1927

CONTRADDIZIONI DELLA TEORIA IPOSSICA

1. I SINTOMI NON SONO CORRELATI COI LIVELLI DI COHb
2. UN SEMPLICE DANNO IPOSSICO NON SPIEGA LE ARITMIE CARDIACHE CHE SPESSO ACCOMPAGNANO L'INTOSSICAZIONE
3. NON SPIEGA I PROBLEMI COGNITIVI CHE I SOGGETTI INTOSSICATI SVILUPPANO NON IMMEDIATAMENTE, MA DOPO 27-270 GIORNI
4. PRESENZA DI DANNO NEUROLOGICO SENZA PERDITA DI COSCIENZA

NUOVI APPROCCI

1. RUOLO DELL'OSSIDO NITRICO (NO)
2. RUOLO DELLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS)
3. RUOLO DEI CANALI IONICI

1. RUOLO DELL'OSSIDO NITRICO (NO)

IL CO AUMENTA LA PRODUZIONE E IL RILASCIO DI OSSIDO NITRICO (NO)

ACCADE UN'ALTERAZIONE DELL'OMEOSTASI DELL'NO CON GRAVE IPOTENSIONE RESISTENTE ALLE CATECOLAMINE (IPOSSIA ISCHEMICA)

L'NO E' ANCHE UN POTENTE OSSIDANTE CHE CAUSA DANNI CELLULARI E DEL DNA (CON MORTE CELLULARE E ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO)

2. RUOLO DELLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS)

LE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO SONO PRODOTTE NELLA CELLULA

MECCANISMI DI TOSSICITA'

- a) FORMAZIONE DI UN PEROSSIDO
- b) INIBIZIONE DELL'ATTIVITA' DEL CITOCROMO C CON IPERPRODUZIONE DI SUPEROSSIDI NELLA MATRICE MITOCONDRIALE

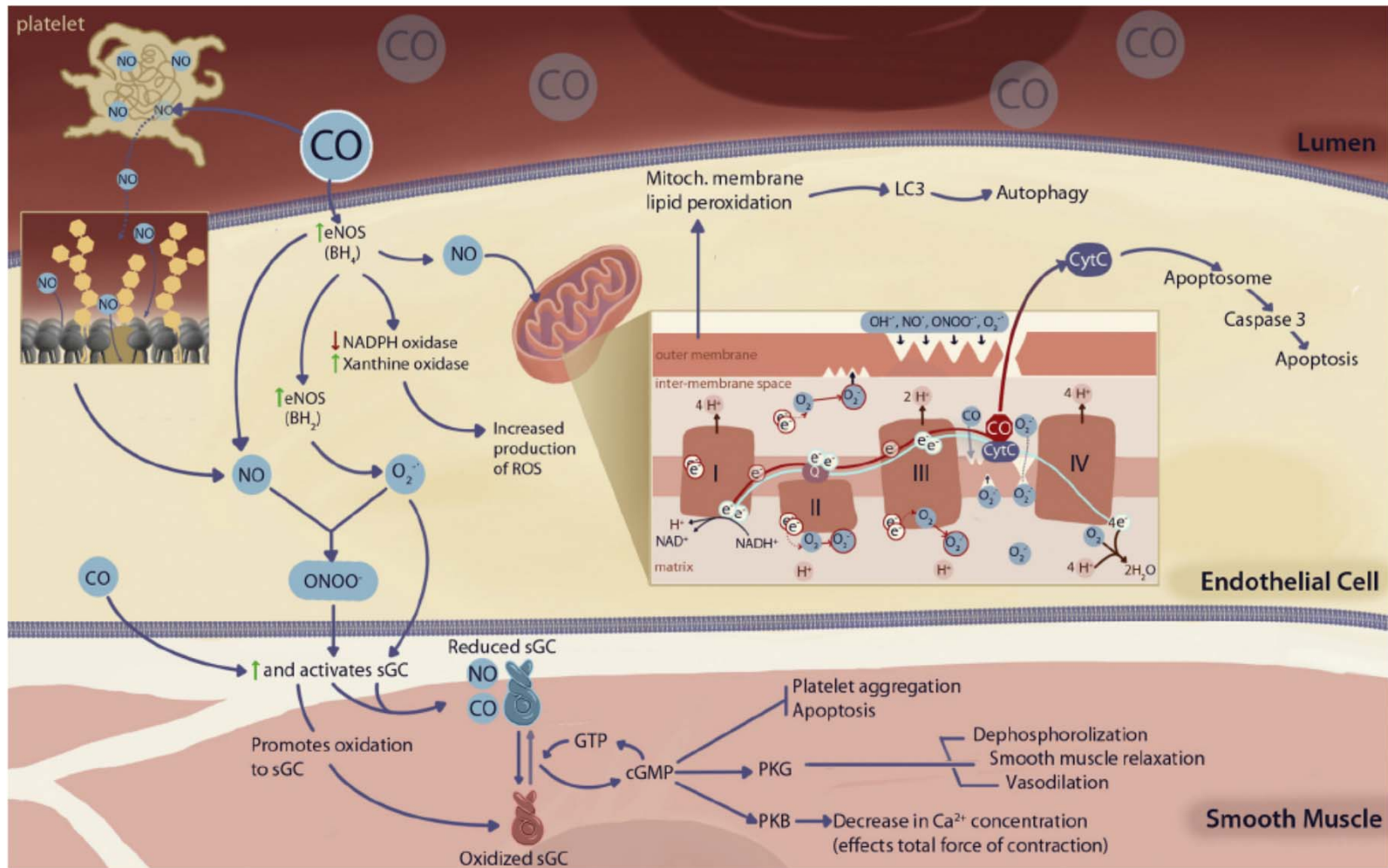


Fig. 2. Reactive oxygen species formation: a series of cell damaging processes is initiated when CO binds to Cytochrome C (CytC) and when it binds to nitric oxide forming peroxynitrite (ONOO⁻).

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

I CANALI IONICI SONO I MAGGIORI REGOLATORI DI PROCESSI VITALI QUALI:

1. FREQUENZA E RITMO CARDIACO
2. FUNZIONE RENALE
3. CONTRAZIONE E RILASCIAMENTO MUSCOLARE
4. REGOLAZIONE DEI POTENZIALI NERVOSI

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

IL CO PUO' INTERAGIRE DIRETTAMENTE COI CANALI IONICI.

DIFFERENZE GENETICHE ED EPIGENETICHE INTERINDIVIDUALI POSSONO SPIEGARE UNA DIFFERENTE SUSCETTIBILITA' AL CO.

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

1. CANALI IONICI NEURONALI

tre sono i canali ionici che giocano un ruolo fondamentale nell'intossicazione da CO:

- a. Blocca l'azione di due canali del K^+ : Kv2.1 e TREK-1 che sono responsabili del mantenimento e/o del ritorno della cellula ad uno stato di polarizzazione. I canali ionici Kv2.1 sono particolarmente concentrati nell'ippocampo, struttura vitale per la formazione della memoria e dell'organizzazione. L'inibizione di questi canali causa un incremento del K^+ intracellulare ed un avvicinamento della cellula alla soglia dei potenziali di depolarizzazione;
- b. Attiva il canale del Na^+ (voltaggio-dipendente) Nav1.5 che è presente sia nel tessuto nervoso che in quello miocardico. Questo porta ad un accumulo del Na^+ intracellulare con conseguenze analoghe al precedente

Tutto ciò aumenta l'eccitabilità delle cellule nervose e spiega i deficit del SNC anche a concentrazioni relativamente basse di COHb.

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

2. CANALI IONICI CARDIACI

sette sono i canali ionici cardiaci che possono giocare un ruolo nell'intossicazione da CO:

- a. BKCa: canali ionici del k attivati dal Ca
- b. Recettori purinergici P2x2 e P2x4
- c. Kv2.1
- d. TREK-1
- e. ENaC: canali epiteliali del Na
- f. Nav1.5 (miocardici)
- g. Canali del Ca L-type

Il meccanismo non è chiaro ma può dipendere da:

- 1. Effetto diretto
- 2. Legame a metalli di transizione contenuti in proteine regolatrici
- 3. Produzione di NO e ROS

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

2. CANALI IONICI CARDIACI

I più importanti sono Nav1.5 e Ca L-type.

I Ca L-type sono localizzati nel cuore (nodo SA e AV), nei vasi (carotidi) e nel pancreas.

Il CO inibisce i Ca L-type riducendo l'afflusso di Ca nella cellula con riduzione della frequenza cardiaca, distruzione del nodo AV, riduzione della contrattilità dei miociti, vasodilatazione e ridotta secrezione di insulina.

Il CO induce la corrente tardiva di Na nelle cellule miocardiche (Nav1.5) e ciò causa prolungamento del tratto QT con possibili, pericolose aritmie (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, morte).

3. RUOLO DEI CANALI IONICI

3. ALTRI CANALI IONICI

- a. Il CO inibisce ENaC nei pneumociti alveolari di tipo II e nel rene. Ciò altera il riassorbimento del Na e dell'acqua dagli spazi alveolari (e di nutrienti nel rene) e contribuisce all'edema polmonare
- b. Stimola i canali BKCa nei vasi come un ulteriore contributo all'ipotensione

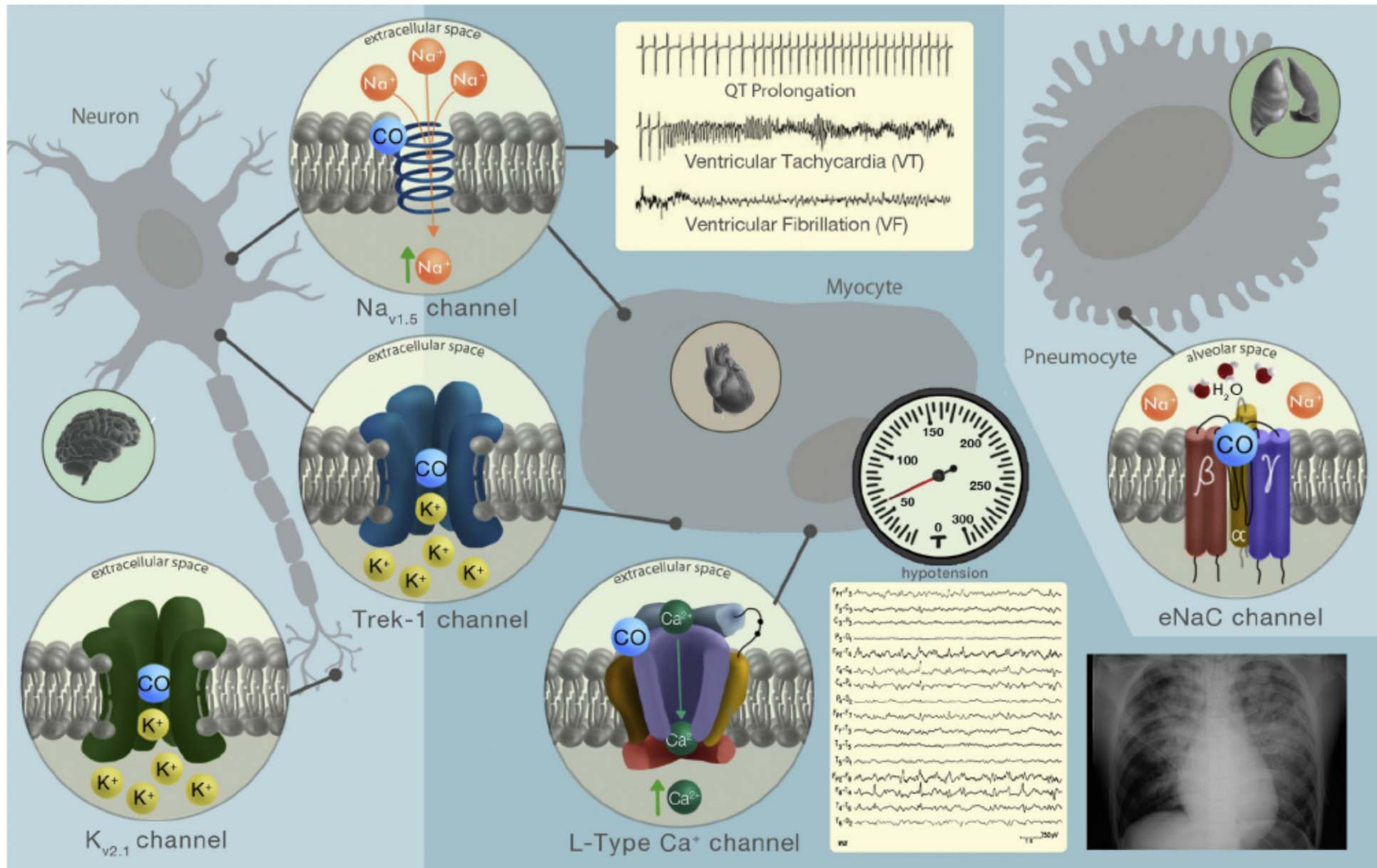


Fig. 3. CO poisoning's direct effect on ion channels: CO has direct effects on ion channels in the lung, brain, and heart.

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

MONITORAGGIO BIOLOGICO (ACGIH)

COHb % sangue fine turno	3,5
valori di riferimento	<1,5%
CO aria espirata (fine espirio) fine turno	20 ppm

MONOSSIDO DI CARBONIO (CO)

TRATTAMENTO DELL'INTOSSICAZIONE

Normalmente il $t/2$ della COHb è di 320 minuti.

Il trattamento terapeutico si avvale sia della **ossigenoterapia convenzionale a 1 atm** ($t/2$ COHb = 80 minuti), sia della **ossigenoterapia iperbarica a 3 atm** ($t/2$ COHb = 23 minuti)

TRATTAMENTI ALTERNATIVI ALL'OSSIGENO

1. Agenti che legano NO

- agenti che bloccano NO o NOS prevengono l'ipotensione (ad esempio il blu di metilene, 1-3 mg)
- l'idrossicobalamina aumenta la pressione legando NO e formando nitrosocobalamina

2. Terapia diretta sui canali ionici

la causa principale della mortalità nei soggetti intossicati con CO è l'aritmia cardiaca. Agenti che bloccano i canali del Na possono ridurre o azzerare gli effetti cardiaci

3. Terapia con antiossidanti

uso dell'idrogeno come scavenger dei radicali idrossilici e dei radicali ONOO^- (perossinitrito)

4. Terapie combinate

O_2 + altre

**SOSTANZE DIVERSE CHE
CAUSANO TOSSICITA'**

ACRILAMIDE

ACRILAMIDE

IMPIEGHI

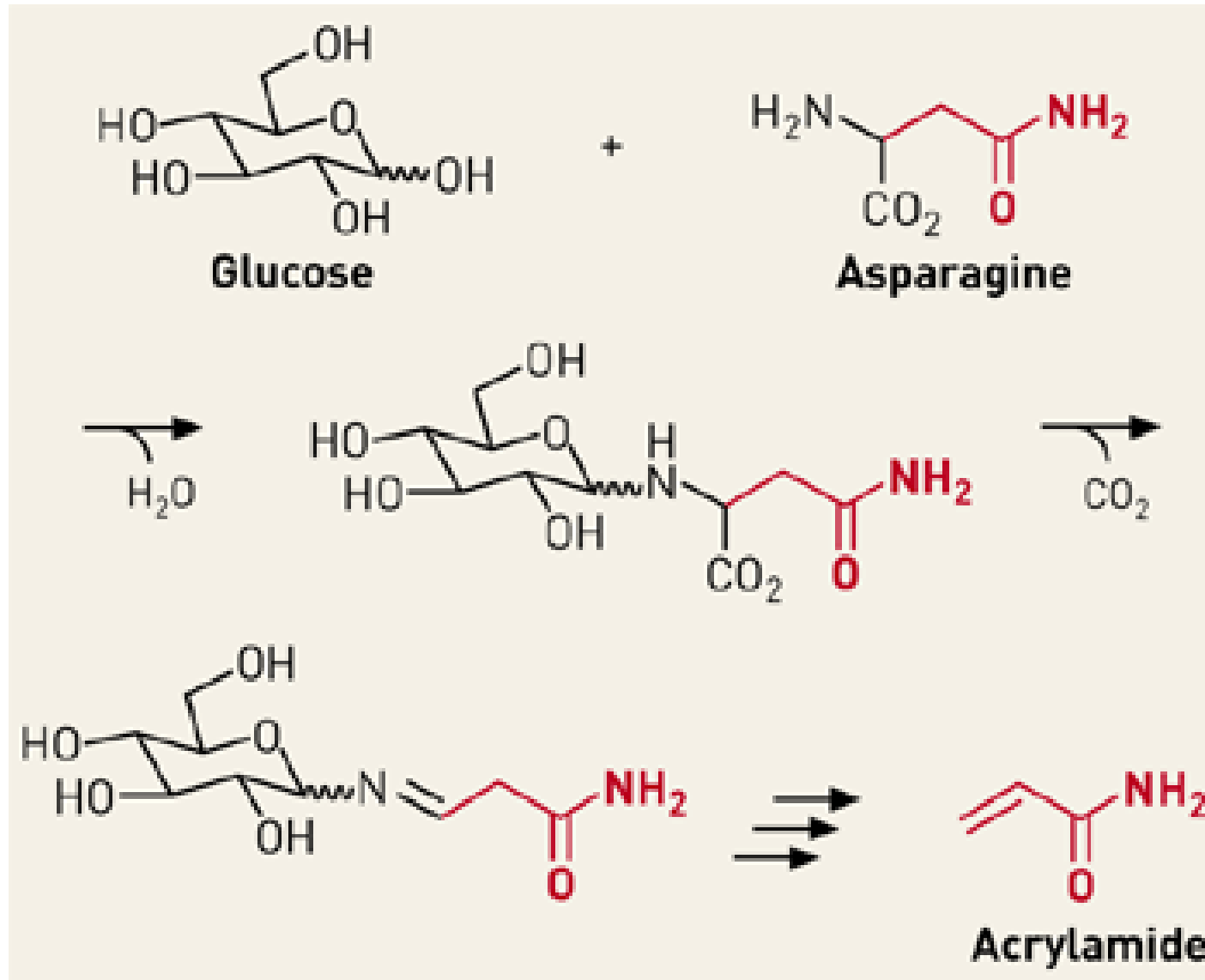
1. Produzione di polimeri
2. Laboratori analisi e ricerca
3. Flocculante per purificare acque di scarico e potabili
4. Industria petrolifera
5. Industria della carta
6. Industria mineraria (impermeabilizzante)
7. Industria tessile

ACRILAMIDE

IMPIEGHI

8. Presente nel fumo di tabacco
9. Si forma dal riscaldamento di materiale biologico
10. Si forma nel riscaldamento degli alimenti, soprattutto durante la frittura (**reazione di Maillard**).

REAZIONE DI MAILLARD



ACRILAMIDE

METABOLISMO

Metabolizzato dal fegato via ossidazione microsomiale a **GLICIDAMIDE**.

90% escreto con le urine:

53-67% entro 24 ore

65-82% entro 7 giorni

ACRILAMIDE

METABOLISMO

Escrezione urinaria bifasica:

componente iniziale	$t/2$	5 ore
componente finale	$t/2$	8 giorni

ACRILAMIDE

METABOLISMO

Escrezione fecale 4,8-6%

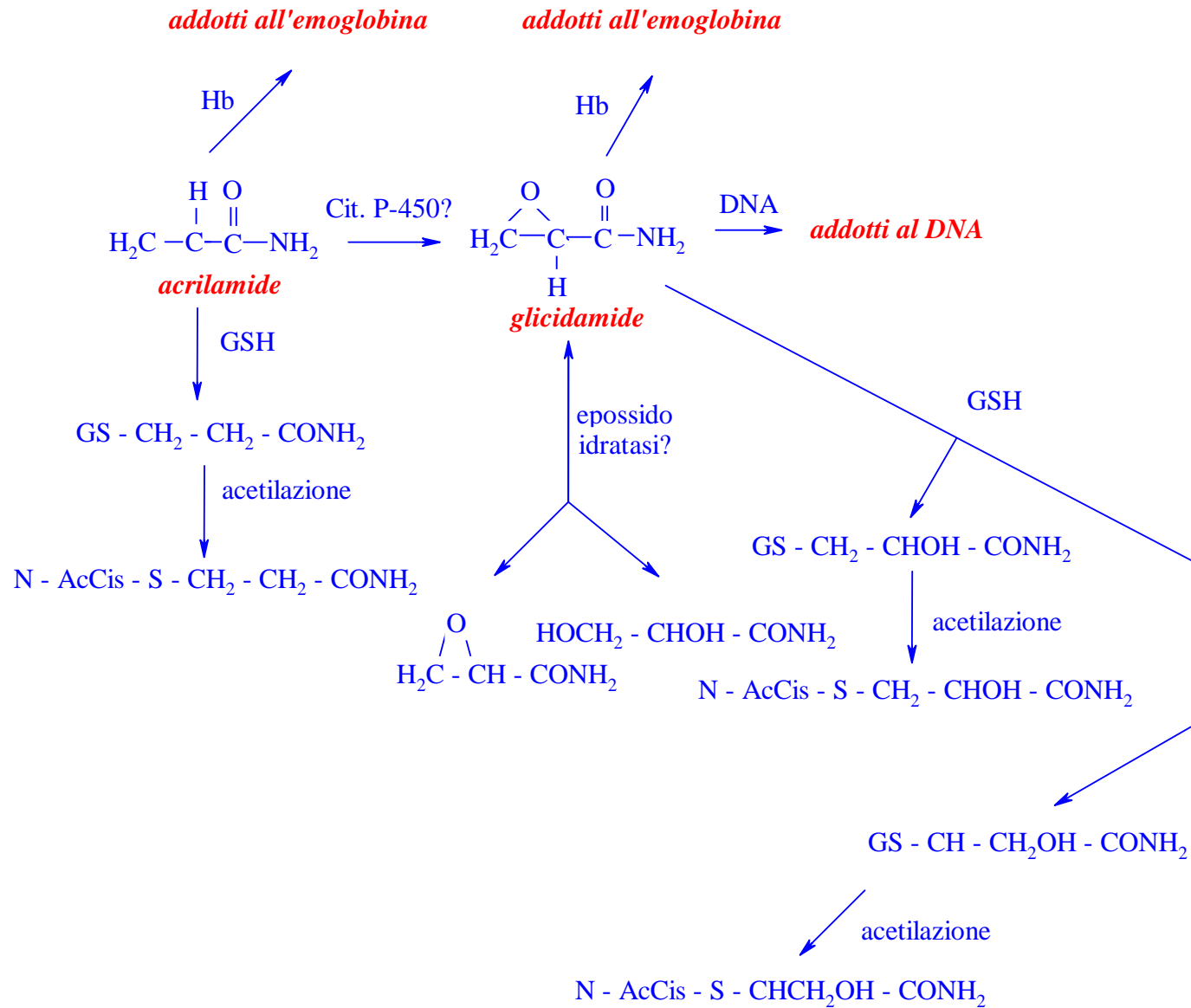
Distribuzione:

muscolo	48%
cute	15%
sangue	12%
fegato	7%
cervello	<1%

ACRILAMIDE

	topi	ratti
	%	
N-acetil-S-(2-carbamoilettil)cisteina	41,2	67,4
N-acetil-S-(2-carbamoil-2-idrossietil)cisteina	21,3	15,7
N-acetil-S-(1-carbamoil-2-idrossietil)cisteina	11,7	9,0
Glicidamide	16,8	5,5
Gliceramide	5,3	2,4

METABOLISMO DELL'ACRILAMIDE



ACRILAMIDE

POSSIBILITA' DI DOSAGGIO

Nel sangue

Nelle urine come mercapturato

Addotti all'emoglobina (acrilamide e glicidamide)

Addotti al DNA (glicidamide)

ACRILAMIDE

TOSSICITA'

Acrilamide

neurotossico

Glicidamide

**effetti mutageni, cancerogeni e sulla
funzione riproduttiva**

ACRILAMIDE

TOSSICITA'

L'acrilamide è un **neurotossico di accumulo**.

Perdita selettiva della porzione distale dei nervi sensitivi e motori. Vengono interessati prima gli assoni più grossi.

Clinica: **parestesie**, astenia

ACRILAMIDE

TOSSICITA'

Altri effetti:

1. sul sistema riproduttivo
2. sullo sviluppo
3. effetti genotossici
4. cancro

ACRILAMIDE

CANCEROGENESI (IARC)

uomo: incrementi, non significativi, mortalità per cancro del pancreas;

animale: mesotelioma peritoneale, cancro tiroide, polmone, testicolo, mammella, SNC, cavità orale, utero, clitoride

CORRUO DI VINILE MONOMERO

CLORURO DI VINILE MONOMERO

ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

- 1. Impianti sintesi CVM**
- 2. Produzione PVC**
- 3. Impiego del PVC nell'edilizia**
- 4. Produzione automobili**
- 5. Produzione imballi**

CORURO DI VINILE MONOMERO

ESPOSIZIONE EXTRAPROFESSIONALE

In passato utilizzato (PVC) per la produzione bottiglie per l'acqua, pratica in disuso.

COLORURO DI VINILE MONOMERO

METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria

Ossidato, via Cit. P-450, a **cloroetilene ossido** (altamente reattivo) e, rapidamente, a **cloroacetaldeide**.

Coniugato col GSH a formare:

S-(2-idrossietil)-cisteina

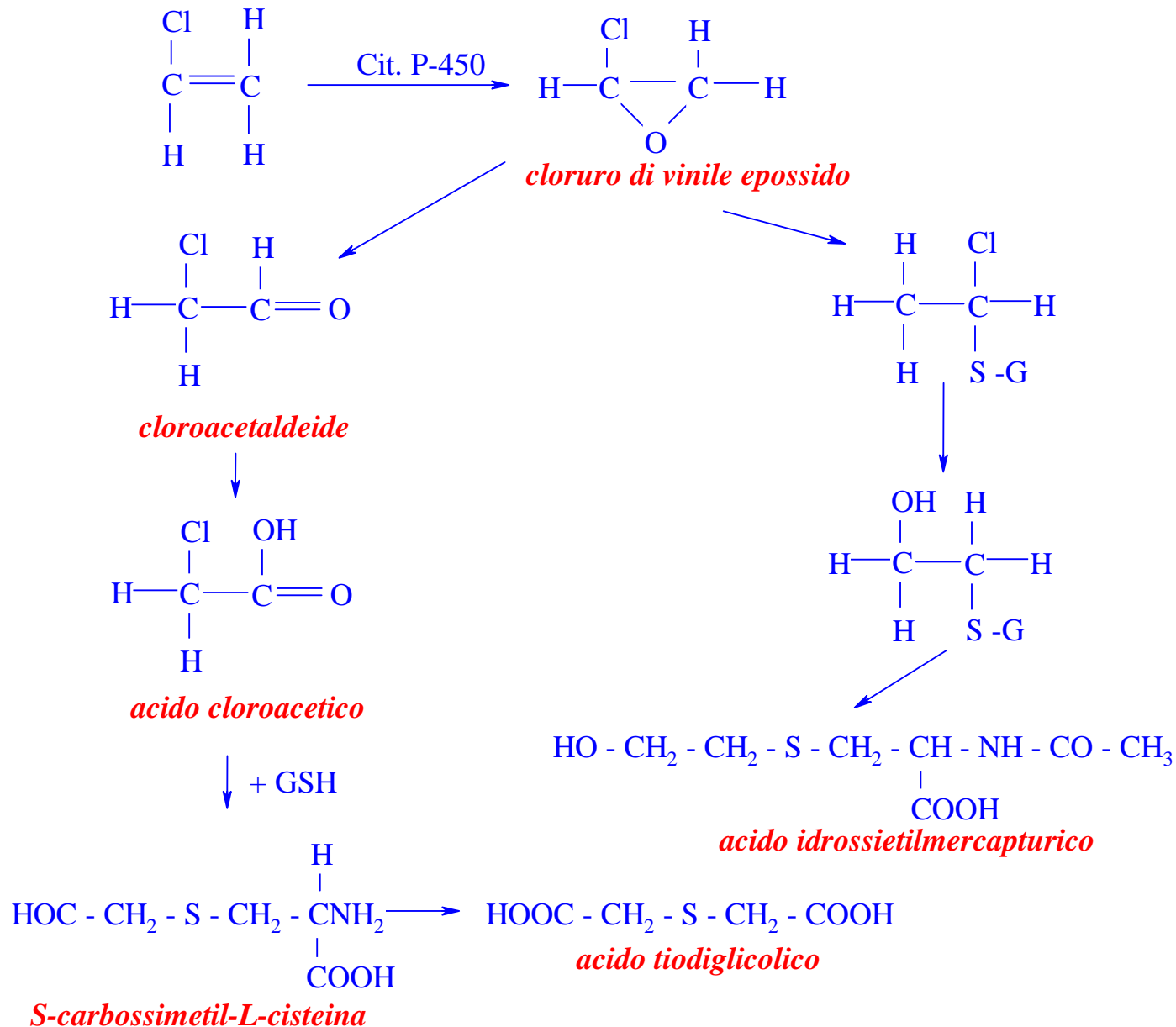
N-acetil-S-(2-idrossietil)cisteina

S-carbossimetil-cisteina

Acido tioglicolico

Viene escreto con le urine

METABOLISMO DEL CVM



CLORURO DI VINILE MONOMERO

TOSSICITA'

acuta

>4000 ppm: depressione SNC, cefalea, nausea, sensibilizzazione miocardio alle catecolamine

cronica

alterazioni microcircolo dita e mani (acroosteolisi, sindrome di Raynaud, lesioni sclerodermiche)
epatomegalia e fibrosi epatica
angiosarcoma epatico

acroosteolisi



sindrome di Raynaud



ANILINA

ANILINA

ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

- 1. Usato come intermedio di sintesi**
- 2. Produzione colori sintetici**
- 3. Produzione pesticidi**
- 5. Produzione solventi**

ANILINA

ESPOSIZIONE EXTRAPROFESSIONALE

Cibo contaminato, farmaci cardiovascolari (nitroglicerina) e analgesici.

Si forma in seguito alla degradazione di alcuni pesticidi.

ANILINA

METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria (vapori) 25%

Assorbito per via dermica (vapori) 25%

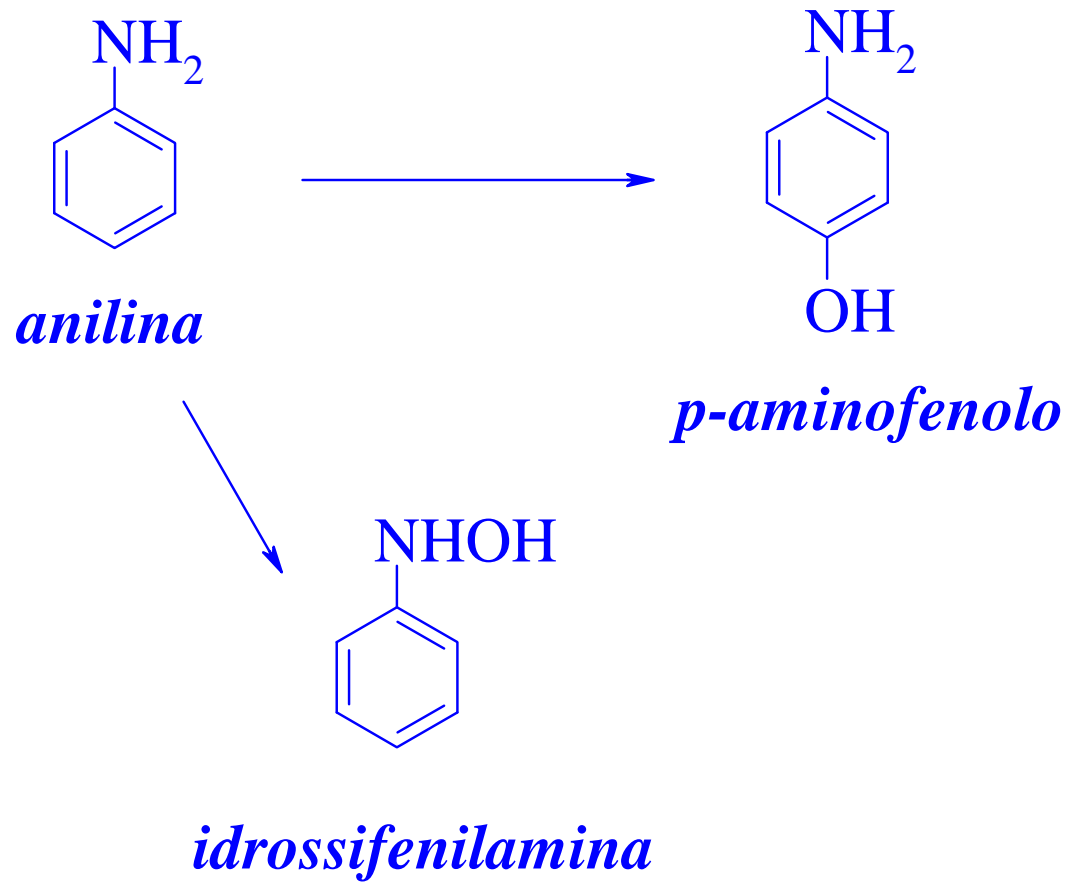
Contatto diretto con la cute 50%

Ossidato, via Cit. P-450, a **p-aminofenolo** ed escreto con le urine come **solfo-** e **glucurono-coniugato** nelle 24 ore successive all'esposizione.

In misura modesta è idrossilato sul gruppo aminico a formare **fenilidrossilamina**, metabolita considerato il responsabile della maggior parte degli effetti tossici.

L'anilina viene anche escreta come tale con le urine nella misura dell'1%.

METABOLISMO DELL'ANILINA



ANILINA

TOSSICITA'

L'esposizione acuta o protratta può causare:

1. Crisi emolitiche
2. Cefalea
3. Nausea
4. Vertigini
5. Aritmie cardiache
6. Metaemoglobinemia
7. Dermatiti allergiche
8. Tremori

ANILINA

MONITORAGGIO BIOLOGICO (ACGIH)

p-Aminofenolo urine fine turno 50 mg/L
valori di riferimento: non noti

Metaemoglobina sangue fine turno 1,5%
valori di riferimento <1%

FORMALDEIDE

THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC)

Cramer class	n. substances	mg/kg/day	µg/day
I	137	0.03	1800
II	28	0.009	540
III	448	0.0015	90

es. class I: acetone, styrene, **FORMALDEIDE**

es. class II: allyl alcohol, acrylic acid

es. class III: acrylamide, tetrachloroethylene,
trichloroethylene

FORMALDEIDE

IMPIEGHI

1. Sterilizzante
2. Industria tessile (migliora la resistenza alla piega)
3. Industria del mobile
4. Industria automobilistica (imbottiture)
5. Industria plastica (resine)

FORMALDEIDE

FONTI ENDOGENE

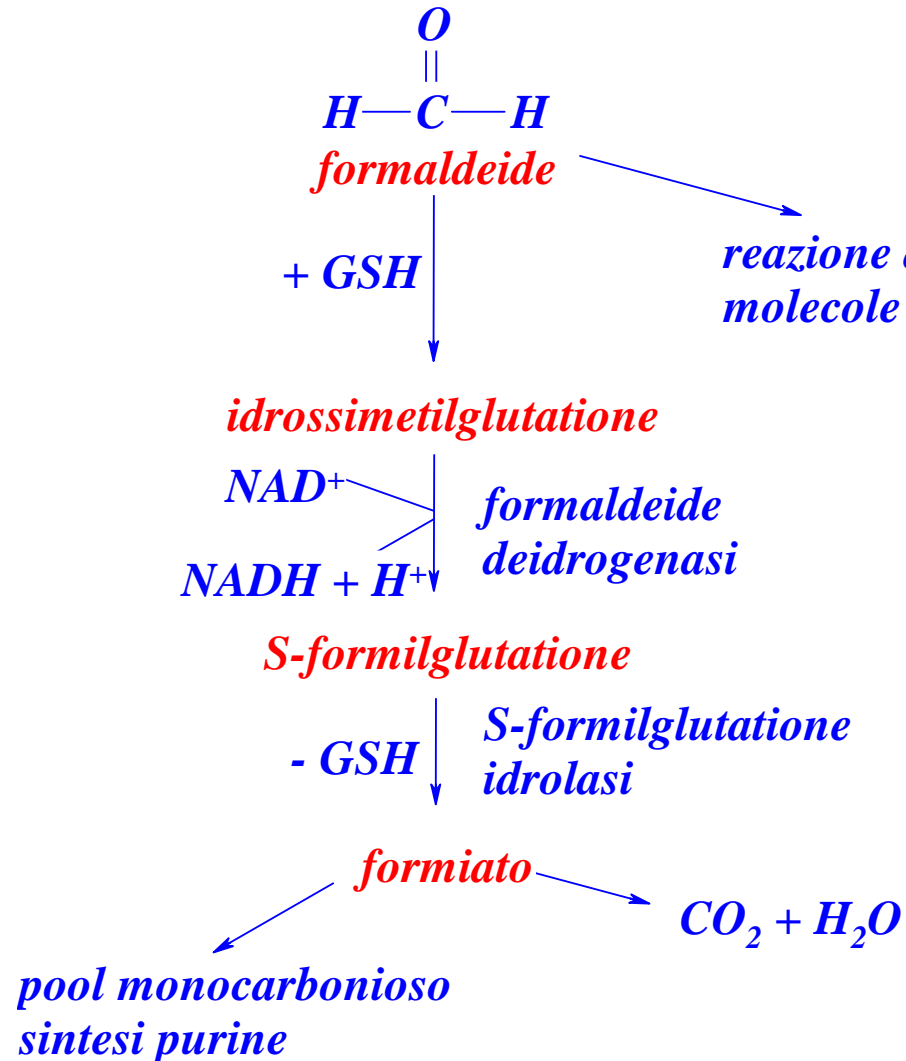
1. Pool carbonio
2. Metabolismo aminoacidico
3. Metabolismo del metnolo
4. Perossidazione lipidica
5. Demetilazione Cit- P-450 dipendente

FORMALDEIDE

METABOLISMO

- **93%** viene assorbita dal tratto respiratorio superiore (è molto idrosolubile). Nei ratti viene completamente assorbita dalla mucosa nasale.
- **40%** riespirata come CO_2 entro 70 ore
- **17%** escreta con le urine
- **5%** escreta con le feci
- **35-39%** rimane nella carcassa

METABOLISMO DELLA FORMALDEIDE



FORMALDEIDE

TOSSICITA'

1. Causa reazione di ipersensibilità da contatto (è un irritante primario)
2. Molto solubile in acqua, è un irritante per le mucose nasali, per il tratto respiratorio superiore e per gli occhi
3. Ha effetti negativi sulla capacità riproduttiva femminile

FORMALDEIDE

Gruppo 1 IARC (2012)

Valutazione:

1. causa cancro del naso-faringe (la replicazione cellulare come risposta alla citotossicità indotta dalla formaldeide nel tessuto nasale promuove la risposta oncogenica);
2. tre possibili meccanismi, focalizzati sulla genotossicità, supportano l'induzione di neoplasie maligne del sistema emopoietico (leucemia)

REGOLAMENTO CLP

1. H350, 1B, può provocare il cancro;
2. H341, muta 2, sospettato di provocare alterazioni genetiche

GENOTOSSICITA'

meccanismi:

1. danneggia direttamente le cellule staminali nel midollo osseo (come la maggior parte degli agenti leucemogeni);
2. danneggia le cellule staminali/progenitrici emopoietiche circolanti nel sangue periferico;
3. danneggia le cellule staminali primitive pluri-potenti presenti nei turbinati nasali e/o nella mucosa olfattiva.

Zhang L, et al: Mutat Res 681: 150-168, 2009

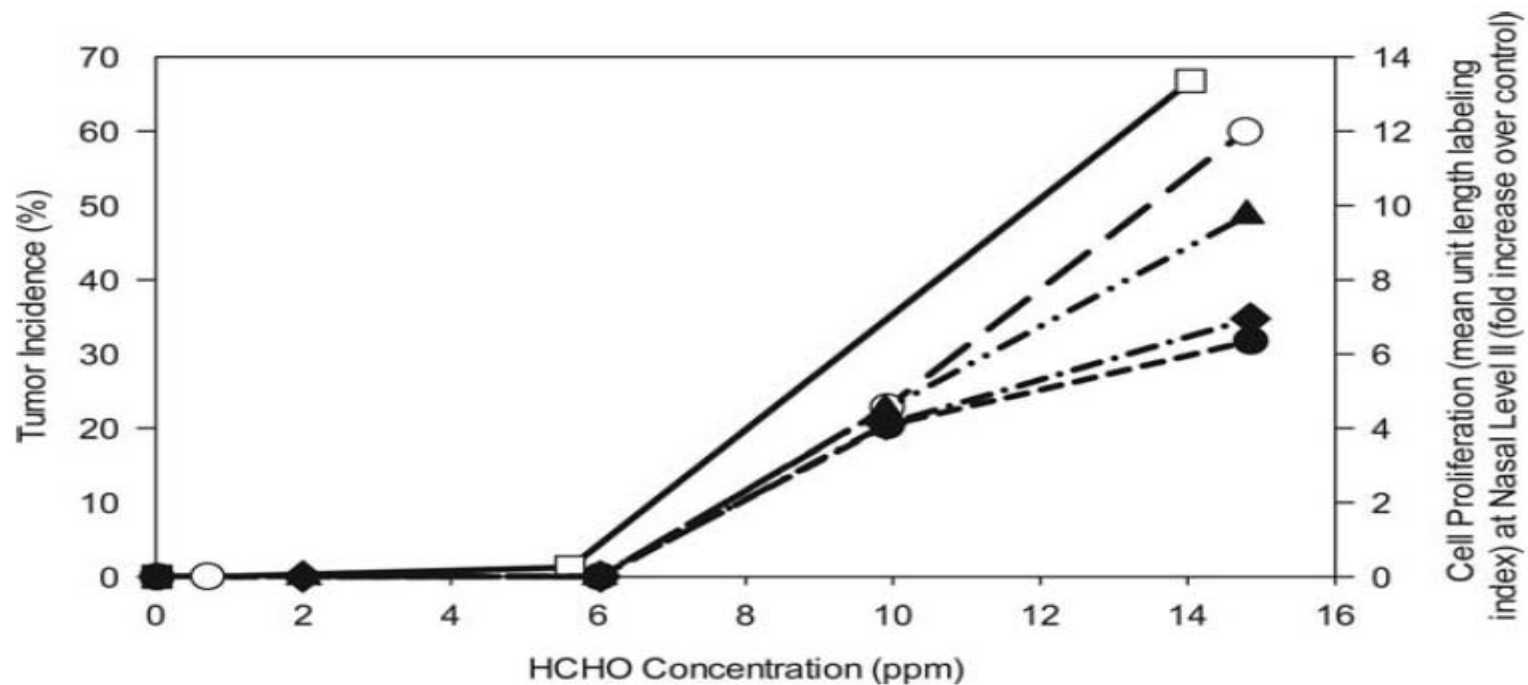


FIGURE 1.—Incidence of squamous cell carcinoma of the nasal passages and cell proliferation in rats exposed to formaldehyde. □ shows tumor incidence (%) from the 24-month study versus formaldehyde concentration (ppm) (Kerns et al. 1983). ○ shows tumor incidence from the 24-month study (Monticello et al. 1996). ▲ shows cell proliferation (mean unit length labeling index) from the 6-month study as fold increase over control (Monticello, Morgan, and Hurtt 1990). ◆ shows cell proliferation (mean unit length labeling index) from the 12-month study as fold increase over control (Monticello, Morgan, and Hurtt 1990). ● shows cell proliferation (mean unit length labeling index) from the 18 month study as fold increase over control (Monticello, Morgan, and Hurtt 1990).

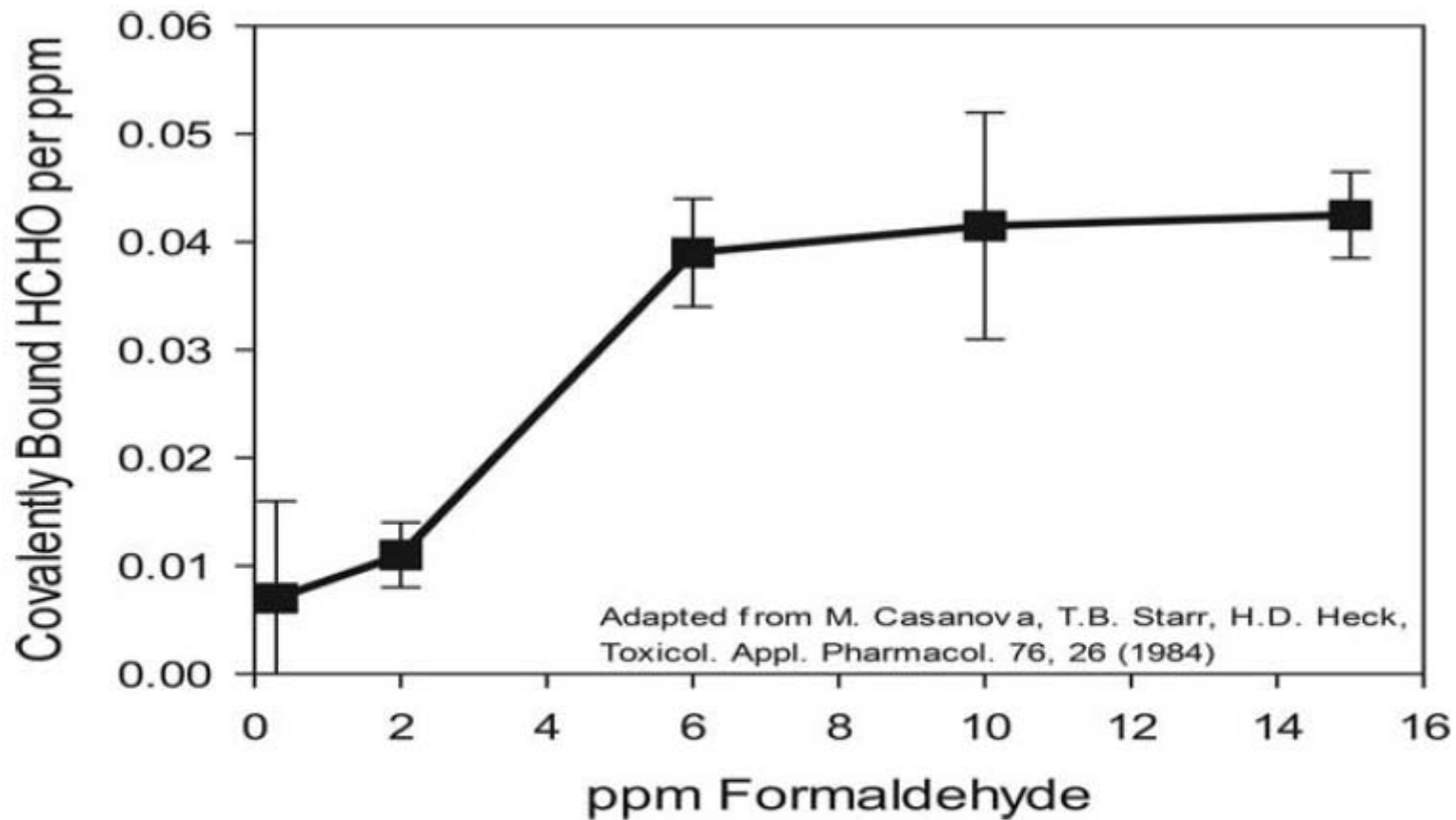


FIGURE 2.—Nonlinear formation of formaldehyde DNA-protein cross-links following inhalation exposure of rats and normalization per ppm. Adapted from Casanova et al. (1984).

TABLE 2.—Formaldehyde-induced N^2 -OHMe-dG adducts in the nasal epithelium of rats exposed to [^{13}C D $_2$]-formaldehyde for 6 hr.

Exposure (ppm)	Endogenous dG adducts (adducts/ 10^7 dG)	Exogenous dG adducts (adducts/ 10^7 dG)	
0.7 \pm 0.2	3.62 \pm 1.33 ^a	0.039 \pm 0.019	1.1%
2.0 \pm 0.1	6.09 \pm 3.03 ^b	0.19 \pm 0.08	3.1%
5.8 \pm 0.5	5.51 \pm 1.06 ^c	1.04 \pm 0.24	18.9%
9.1 \pm 2.2	3.41 \pm 0.46	2.03 \pm 0.43	59.5%
15.2 \pm 2.1	4.24 \pm 0.92	11.15 \pm 3.01	263.0%

Adapted from Lu et al. (2011).

ACTA ANÆSTHESIOLOGICA ITALICA

RIVISTA DI ANESTESIA, ANALGESIA E RIANIMAZIONE



INQUINAMENTO DA FORMALDEIDE DELLE SALE OPERATORIE

G. P. GORI (*) - A. TREVISAN (*) - A. BUZZO (**) - V. CALZAVARA (**)
G. BRESSA (***) - L. CIMA (***)

ESTRATTO DAL VOLUME 36 - FASC. 5 - 1985

«LA GARANGOLA» - PADOVA

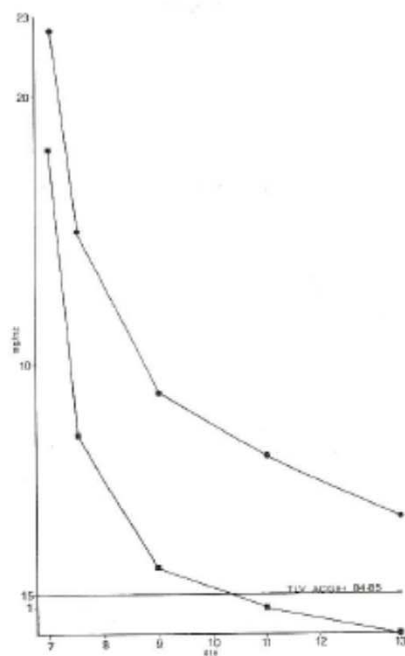


Fig. 1. — Prelievi istantanei con lettura immediata. I prelievi sono stati eseguiti in assenza (●—●) e presenza (■—■) di ventilazione forzata (2 ricambi d'aria/ora).

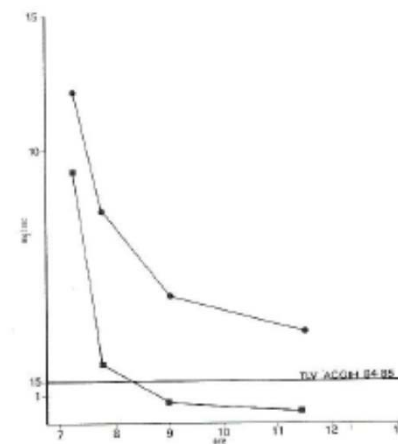


Fig. 2. — Prelievi integrati di durata variabile (30 minuti, 30 minuti, 2 ore, 3 ore). Per la simbologia vedi fig. 1.

$1,5 \text{ mg/m}^3 \approx 1,2 \text{ ppm}$

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY, PROPRITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES 2017
ON 275 SUBSTANCES

2017 Rank	Substance Name	Total Points	CAS RN
1	ARSENIC	1674	7440-38-2
2	LEAD	1531	7439-92-1
3	MERCURY	1458	7439-97-6
4	VINYL CHLORIDE	1358	75-01-4
5	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1345	1336-36-3
6	BENZENE	1329	71-43-2
7	CADMIUM	1320	7440-43-9
8	BENZO(a)PYRENE	1306	50-32-8
9	POLYCYCLIC AROMATIC HYROCARBONS	1279	130498-29-2
10	BENZO(b)FLUORANTHENE	1251	20599-2
OTHER METALS			
51	COBALT	1013	7440-48-4
57	NICKEL	996	7440-02-0
75	ZINC	915	7440-66-6
78	CHROMIUM	895	7440-47-3
97	URANIUM	832	7440-61-1
118	COPPER	807	7440-50-8
183	ALUMINUM	687	742990-5
200	VANADIUM	650	7440-62-2
OTHER SUBSTANCES			
94	ASBESTOS	841	1332-21-4
155	PERFLUOROCTANOIC ACID	758	335-67-1
224	FORMALDEHYDE	605	50-00-0
275	1,2,3-TRICHLOROPROPANE	537	96-18-4

Table 1

Endogenous and exogenous DNA adduct concentrations (per 10^7 dG) in nasal epithelial tissue and bone marrow of cynomolgus macaques exposed via inhalation for 6 h on two consecutive days to 2 ppm [$^{13}\text{CD}_2$]-formaldehyde (data taken from Moeller et al. (2011)). Also shown are the 8.85-fold higher steady-state exogenous adduct concentrations that are expected to result from lifetime continuous inhalation exposure to 2 ppm [$^{13}\text{CD}_2$]-formaldehyde (see text for details).

Tissue	Endogenous adducts at 30 h	Exogenous adducts at 30 h	Exogenous adducts at steady-state
Nasal epithelium mean \pm se	2.49 \pm 0.23	0.250 \pm 0.020	2.21 \pm 0.18
lower 95% bound	2.11		
Bone marrow mean \pm se	17.5 \pm 1.31	<0.00103 ^a	<0.00912 ^a
lower 95% bound	15.34		

^a No exogenous adducts were detected in bone marrow; upper limits estimate based on the detection limit reported in Moeller et al. (2011).

Table 2

Comparison of estimated lifetime risks of developing nasopharyngeal cancer (NPC) and leukemia (LEU) from continuous lifetime inhalation exposure to 1 ppm formaldehyde, as estimated with the bottom-up approach and, alternatively, by USEPA using top-down linear extrapolation from epidemiologic data (as taken from Table 6-3, pp 6-41-6-42 of the Agency's 2 June 2010 draft assessment).

Cancer	Background risk, P_0	Bottom-up slope, P_0/C_{0L} ^a	Bottom-up risk at 1 ppm ^b	USEPA risk at 1 ppm
NPC	7.25×10^{-4}	3.44×10^{-4}	0.038×10^{-2}	1.1×10^{-2}
LEU	1.30×10^{-2}	8.50×10^{-4}	$<3.9 \times 10^{-6}$	5.7×10^{-2}

^a for NPC, $3.44 \times 10^{-4} = 7.25 \times 10^{-4}/2.11$

for LEU, $8.50 \times 10^{-4} = 1.30 \times 10^{-2}/15.3$.

^b for NPC, $0.038 \times 10^{-2} = 3.44 \times 10^{-4} \times (2.21/2)$

for LEU, $<3.9 \times 10^{-6} = 8.50 \times 10^{-4} \times (<0.00912/2)$.

CATEGORIA 1	Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte. La classificazione avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni su animali
1A	Se sono noti gli effetti cancerogeni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo.
1B	Si presumono effetti cancerogeni per l'uomo prevalentemente sulla base di studi su animali

(secondo Allegato I del CLP)


Pittogramma	Indicazioni di Pericolo
	<p>H350 (Può provocare il cancro) H350i (Può provocare il cancro per inalazione)</p>

Tabella n. 1 - Sostanze cancerogene

Categoria	Simboli di pericolo	Frasesi di rischio (R)
1	 T o T+, Carc. Cat.1	R45: <i>Può provocare il cancro</i> R49: <i>Può provocare il cancro per inalazione per sostanze che presentino un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi</i>
2	 T o T+ Carc. Cat.2	R45: <i>Può provocare il cancro</i> R49: <i>Può provocare il cancro per inalazione per sostanze che presentino un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi</i>
3	 Xn, Carc. Cat. 3	R40: <i>Possibilità di effetti cancerogeni – Prove insufficienti</i>

Tabella n.3 – Sostanze cancerogene secondo CLP




Categoria	Simboli di pericolo	Avvertenza	Indicazione di pericolo (H)
1A	 Carc. 1A	Pericolo!	H350: <i>Può provocare il cancro</i> (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)
1B	 Carc. 1B	Pericolo!	H350: <i>Può provocare il cancro</i> (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)
2	 Carc. 2	Attenzione!	H351: <i>Sospettato di provocare il cancro</i> (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)

Tabella n.2 – Sostanze mutagene




Categoria	Simboli di pericolo	Frase di rischio (R)
1	 T o T+, Muta. Cat.1	R46: <i>Può provocare alterazioni genetiche ereditarie</i>
2	 T o T+, Muta. Cat.2	R46: <i>Può provocare alterazioni genetiche ereditarie</i>
3	 Xn, Muta. Cat. 3	R68: <i>Possibilità di effetti irreversibili</i>

Tabella 4 – Sostanze mutagene secondo CLP










Categoria	Simboli di pericolo	Avvertenza	Indicazione di pericolo (H)
1A	 Muta. 1A	Pericolo!	H340: <i>Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
1B	 Muta. 1B	Pericolo!	H340: <i>Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
2	 Muta. 2	Attenzione!	H341: <i>Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>

Tabella 5 – Classificazione preparati secondo la Direttiva 1999/45/CE

Classificazione sostanze	Classificazione preparato	
	Concentrazione	Fraasi R
Cancerogene Categoria 1, 2	≥ 0,1% Cancerogeno Categoria 1, 2	R45 o R49 obbligatoria
Cancerogene Categoria 3	≥ 1% Cancerogeno Categoria 3	R40 obbligatoria
Mutagene Categoria 1,2	≥ 0,1% Mutageno Categoria 1, 2	R46 obbligatoria
Mutagene Categoria 3	≥ 1% Mutageno Categoria 3	R68 obbligatoria

Tabella 6 – Classificazione miscele secondo il Regolamento CLP

Classificazione sostanze	Limiti di concentrazione che determinano la classificazione della miscela		
	Cancerogeno/Mutageno Categoria 1A	Cancerogeno/Mutageno Categoria 1B	Cancerogeno/Mutageno Categoria 2
Cancerogene/Mutagene Categoria 1A	≥ 0,1%		
Cancerogene/Mutagene Categoria 1B		≥ 0,1%	
Cancerogene/Mutagene Categoria 2			≥ 1%

				
EU DSD		Categoria 1 Può provocare il cancro/ ... per inalazione R45/R49	Categoria 2 Può provocare il cancro/ ... per inalazione R45/R49	Categoria 3 Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti R40
CLP	Può provocare il cancro H350 Categoria 1		Sospettato di provocare il cancro H351 Categoria 2	
	Categoria 1A		Categoria 1B	
				

ANIDRIDE SOLFOROSA

ANIDRIDE SOLFOROSA



tossico



gas compressi



corrosivo

H331 – Tossico se inalato

H314 – Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari

H280 – Contiene gas sotto pressione; può esplodere se riscaldato

ANIDRIDE SOLFOROSA

utilizzato come **additivo** nel campo alimentare:

baccalà, gamberi e conserve, crostacei freschi o congelati, frutta secca, prodotti sottaceto e sott'olio, marmellate e confetture, aceto, vino, bevande a base di succo di frutta.

ANIDRIDE SOLFOROSA

proprietà per l'uso nel vino:

1. **antisettico**: azione **selezionatrice** della microflora dei mosti e **azione antimicrobica** nella conservazione dei vini;
2. **antiossidante**: protegge i vini da ossidazioni di natura chimica (ossidazione dei polifenoli e di alcune sostanze aromatiche);
3. **antiossidasico**: inibisce gli effetti degli enzimi ossidasici del mosto e li protegge dalle ossidazioni prefermentative;

ANIDRIDE SOLFOROSA

proprietà per l'uso nel vino:

4. **solubilizzante**: favorisce la diffusione delle sostanze coloranti favorendo la fuoriuscita degli antociani;
5. **combinante**: migliora le qualità olfattive e gustative dei vini, poiché si lega a sostanze di sapore o odore pungente (acetaldeide e acido piruvico) rendendole impercettibili;
6. **chiarificante**: favorisce la coagulazione delle sostanze colloidali, incrementando la precipitazione spontanea delle fecce.

ANIDRIDE SOLFOROSA

Limiti (regolamento CE 606/2009)

vini rossi: 150 mg/l

vini bianchi e rosati: 200 mg/l

deroghe sono consentite in base al contenuto in zuccheri (≥ 5 g/l) e altro, anche in relazione alla provenienza.

ANIDRIDE SOLFOROSA

L'OMS comprende la SO_2 tra i conservanti (E220).

L'ADI = 0,7 mg/kg/die

DL_{50} = 1,5 g/kg

E' obbligo segnalarne la presenza qualora la concentrazione superi i 10 mg/l

ANIDRIDE SOLFOROSA

Come visto in precedenza c'è un limite del contenuto in SO_2 che non può essere superato.

L'assunto appare un po' particolare dato che in relazione all'ADI può venire superato lo HI (hazard index) bevendo mezzo litro di vino al giorno, dato che si ricava dalla formula:

$$\text{HI} = \text{dose giornaliera} / \text{dose di riferimento}$$

ANIDRIDE SOLFOROSA

tossicità

In soluzione acquosa si trasforma in solfito e bisolfito; quest'ultimo può essere ossidato da una perossidasi a formare un potente radicale anionico:



potenzialmente alla base delle reazioni allergiche della SO_2 e dei suoi derivati.

ANIDRIDE SOLFOROSA

tossicità

Può causare alterazioni nel metabolismo di alcuni aminoacidi e della vitamina B1.

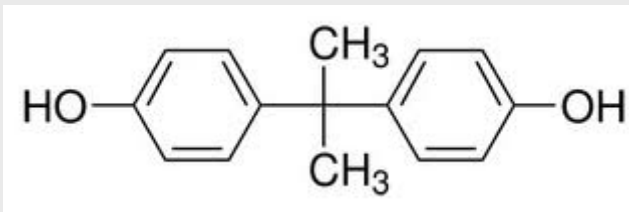
Nello stomaco causa irritazione (i solfiti liberano SO_2) con nausea e vomito.

La cefalea sarebbe legata ad un ridotto afflusso di ossigeno al cervello legato all'azione dell'enzima solfito-ossidasi che consuma ossigeno per l'ossidazione dei solfati.

Studi epidemiologici hanno evidenziato una associazione tra inalazione di SO_2 e danno ischemico cerebrale (Toxicol Sci 114(2):226-236, 2010).

BISFENOLO A

BISFENOLO A



nocivo, irritante



tossico a lungo
termine



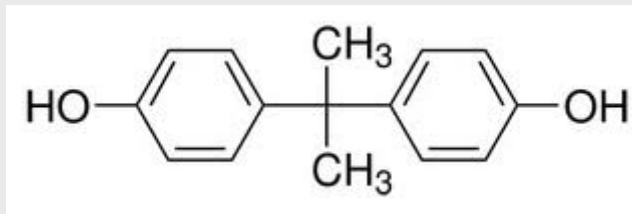
corrosivo

H317 – Può provocare una reazione allergica cutanea

H318 – Provoca gravi lesioni oculari

H361 – Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto

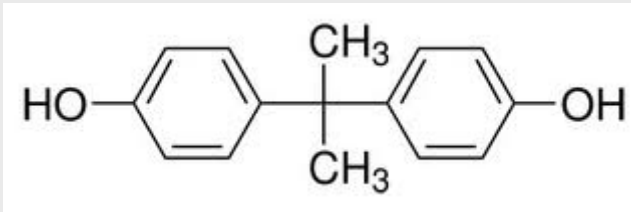
BISFENOLO A



Utilizzato nella produzione di **POLICARBONATO** e di resine epossidiche, ma anche come **sigillante dentale**.

Il policarbonato è un materiale plastico usato per la produzione di imballaggi alimentari, mentre le resine epossidiche per il rivestimento protettivo interno delle lattine e delle scatolette, per il rivestimento dei coperchi in metallo delle bottiglie di vetro e per il rivestimento dei contenitori per lo stoccaggio del vino.

BISFENOLO A

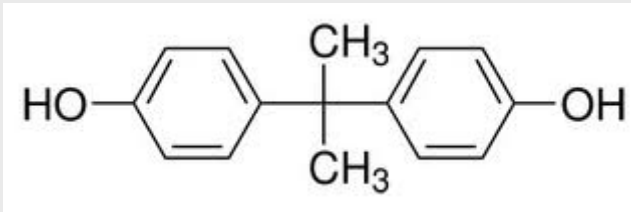


Il livello di cessione stabilito dalla legislazione è di:

0,06 mg/kg

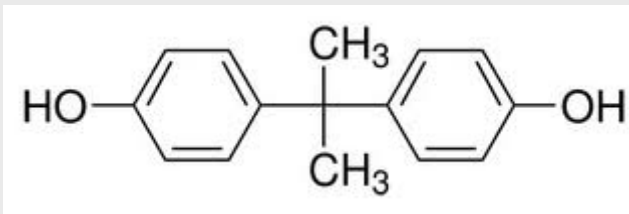
Valore che in genere non si raggiunge nemmeno per elevate temperature. Nessuna cessione a temperatura ambiente

BISFENOLO A



Il bisfenolo A è un distruttore endocrino (come la **DIOSSINA**, i **BIFENILI POLICLORURATI** e gli **FTALATI**), con attività estrogenica.

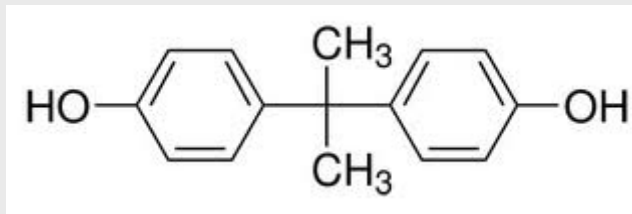
BISFENOLO A



Cosa sono i distruttori endocrini?

Sono un eterogeneo gruppo di sostanze esogene caratterizzate dalla capacità di interferire con il funzionamento del sistema endocrino, causando effetti dannosi su un organismo o sulla sua progenie.

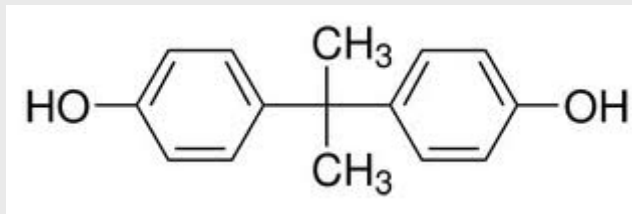
BISFENOLO A



Gli effetti indesiderati dei distruttori endocrini finora osservati, mediante studi *in vivo* e *in vitro*, sono:

- la compromissione della capacità riproduttiva
- la presenza di difetti morfologici o funzionali alla nascita
- lo sviluppo del cancro
- alcune alterazioni del sistema immunitario e altri effetti

BISFENOLO A

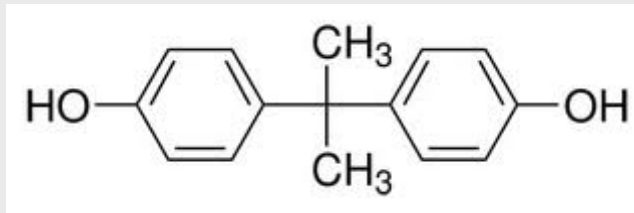


La dose di riferimento è di:

50 µg/kg/die

di molto superiore rispetto alla reale esposizione della popolazione con la dieta.

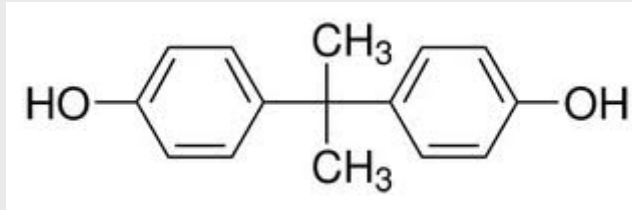
BISFENOLO A



Ha struttura simile al 17- β estradiolo (E2) che assieme all'estrone (E1) e all'estriolo (E3) compone la famiglia degli estrogeni.

Esercita quindi un potenziale estrogenico eguale a E2.

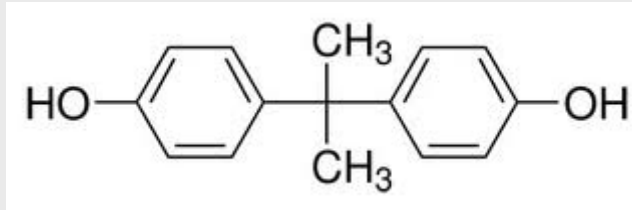
BISFENOLO A



EFFETTI DEL BISFENOLO A

1. azione anti-estrogenica per competizione con E2 endogeno
2. legame diretto coi recettori androgenici con blocco dell'azione degli androgeni endogeni
3. legame coi recettori tiroidei con effetto sia agonistico che antagonistico sulla funzione
4. interazione con altri organi e sistemi, incluso lo sviluppo del SNC, il pancreas endocrino e il sistema immunitario

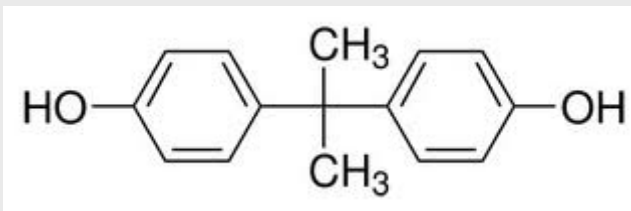
BISFENOLO A



EFFETTI DEL BISFENOLO A

5. infertilità
6. minore funzione sessuale dose-dipendente (professionale)
7. ridotta qualità dello sperma (concentrazione, numero, vitalità, mobilità)
8. criptorchidismo
9. prematurità
10. aumentate anomalie cromosomiche (SCE)
11. problemi neurocomportamentali nei bambini

BISFENOLO A



EFFETTI DEL BISFENOLO A

- 12. asma
- 13. diabete di tipo 2
- 14. malattie cardiovascolari (angina, infarto)
- 15. obesità infantile