

Milano, 1967-'68: un giovane internista incontra la tossicologia industriale

LORENZO ALESSIO

Professore Ordinario in quiescenza di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Brescia

KEY WORDS: Industrial toxicology laboratory; etiological diagnosis; prevention

PAROLE CHIAVE: Laboratorio di tossicologia industriale; diagnosi etiologica; prevenzione

SUMMARY

«Milan, 1967-'68: a young internist meets with Industrial Toxicology». It was while working in the emergency department of the general hospital (Ospedale Maggiore) of Milan University, that the writer, then a young internist, realized the importance of the Laboratory of Industrial Toxicology of Clinica del Lavoro (Lab) for the diagnosis of a large number of diseases caused by toxic agents, such as aniline, toluene, "commercial" trichloroethylene, lead. The analytical methods of the time were not very sensitive and specific, but these tests were useful since the concentrations of the toxic agents in the biological fluids were generally very high. During the 1970's and 1980's the performance of the Lab evolved due to a progressive improvement of the analytical quality. Therefore, the capacity in evaluating the toxic agents (metals, solvents, pesticides etc) in the biological fluids in concentrations decidedly lower than those observed in patients with clinical intoxication allowed the use of these tests for the biological monitoring both of workers occupationally exposed and of groups of general population living in highly polluted areas. The identification of the levels of the biological indicators which could be considered "safe" facilitated the use of these tests. On this topic the studies of the Lab contributed to the activities of national and international Agencies, such as SIMLII, ICOH, ACGIH, WHO and above all CEE. From the early 1990's the activity of the Lab moved progressively from the evaluation of macrodoses to microdoses, this data confirming the efficacy of preventive measures adopted in the previous decades.

RIASSUNTO

La frequentazione del Pronto Soccorso del Policlinico (Ospedale Maggiore) di Milano rivela ad un giovane internista l'importanza del Laboratorio di Tossicologia Industriale (Lab) attraverso l'osservazione di numerosi casi di patologie conseguenti ad agenti tossici, quali anilina, toluene, trielina del commercio, piombo. Il Lab. della Clinica del Lavoro di Milano a quell'epoca veniva prevalentemente utilizzato quale supporto per la diagnosi etiologica di numerose patologie: i metodi utilizzati erano scarsamente sensibili e specifici ma, comunque, utili per la valutazione dei tossici presenti nei liquidi biologici in concentrazioni molto elevate. Nel corso degli anni '70 e '80 si è verificata una evoluzione della qualità analitica del Lab, ottenuta anche attraverso programmi internazionali di confronto interlaboratoriale. La capacità di determinare tossici presenti nei liquidi biologici in livelli sicuramente inferiori a quelli capaci di causare intossicazione clinica ha consentito di utilizzare questi test per monitoraggio biologico dei lavoratori e di gruppi di popolazione generale soggetti a situazioni di elevato inquinamento ambientale. L'identificazione dei livelli degli indicatori che potevano essere considerati "accettabili" contribuì notevolmente all'utilizzo nella pratica di questi test. Su questo argomento il contributo scientifico della Clinica fu notevole, supportando anche l'attività di

Pervenuto il 29.4.2019 - Revisione pervenuta il 31.5.2019 - Accettato il 3.6.2019

Corrispondenza: Lorenzo Alessio, Professore Ordinario in quiescenza di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Brescia, Corso di Porta Vigentina 21, 20122 Milano - E-mail: prof.alessio@gmail.com

autorevoli Enti di prevenzione, quali SIMLII, ICOH, ACGIH, OMS e soprattutto CEE. A partire dagli anni '90 l'attività dei Laboratori di Tossicologia Industriale si è orientata allo studio del passaggio delle esposizioni dalle macro alle microdosi, a conferma del fatto che la prevenzione effettuata negli anni precedenti aveva consentito di conseguire importanti risultati.

Nel novembre del 1967 dalla Patologia Medica dell'Università di Cagliari, al seguito del Direttore Prof. Nicola Dioguardi, ci trasferimmo a Milano in un vecchio Padiglione del Policlinico, il Beretta Est, nel quale nei primi mesi erano attive solo le sale di degenza, mentre i laboratori non erano ancora funzionanti.

All'epoca mi interessavo, sotto la attenta guida dell'aiuto, Prof. Gemino Fiorelli, che sarebbe diventato anche egli professore ordinario di Clinica Medica e direttore del Padiglione Granelli, della caratterizzazione elettroforetica delle forme molecolari multiple della LDH, MDH e delle Transaminasi seriche in soggetti epatopatici ed emopatici e della G-6-PD eritrocitaria in soggetti affetti da favismo e da talassemie.

Dal momento che non disponevamo ancora di un laboratorio e che presso la Clinica del Lavoro era stato di recente impiantato un laboratorio di enzimologia, diretto dal Prof. Giancarlo Secchi, fui ospitato presso la Clinica del Lavoro, diretta dal Prof. Enrico C. Vigliani, grande amico di Dioguardi, per poter proseguire i nostri esperimenti.

La giornata del giovane internista si articolava in tre principali momenti: al mattino l'attività clinica, al pomeriggio il laboratorio e poi la parte più stimolante che era rappresentata dalla possibilità di frequentare il Pronto Soccorso (PS) del Policlinico, quando gli assistenti del nostro Istituto erano di turno. Si vedeva di tutto, dalla cardiologia all'ORL, dalla chirurgia alla neurologia. Per i pazienti che erano stati ricoverati, seguendo i consigli di Fiorelli, era possibile verificare nei giorni successivi nei vari reparti (Granelli, Zonda, Ponti, Sacco etc.) quale era stato il giudizio diagnostico e l'evoluzione del quadro clinico.

Fu presso il PS del Policlinico che cominciai a realizzare l'importanza della Tossicologia Industriale.

IL PRONTO SOCCORSO DEL POLICLINICO

Dei numerosi pazienti osservati, alcuni casi attirarono in particolare la mia attenzione:

- *inverno 1967*: un ragazzo di 18 anni, senza alcuna rilevante sintomatologia respiratoria o cardiovascolare, si presenta con una intensa cianosi. Si trattava di una metemoglobinemia conseguente ad un assorbimento percutaneo di anilina: per andare a ballare la sera, il giovane nel pomeriggio aveva verniciato le scarpe con questo colorante, calzandole ancora umide;

- *marzo 1968*: una ragazza di 15 anni, da alcuni giorni in stato confusionale, aveva inalato a scopo voluttuario vapori di un collante a base di toluene;

- *primavera-estate 1968*: sei casi di epatopatia acuta (di cui 3 evoluti verso il coma irreversibile) conseguenti ad ingestione accidentale di "trieline del commercio" contenenti, oltre al tricloetilene (20-30%), altri solventi clorati (1,2 dicloroetano, 1,2 diclopropano). La casistica sarà descritta da Secchi et al su "La Medicina del Lavoro" (14) Nel mio piccolo contribuì alla descrizione della casistica con la determinazione degli isoenzimi della transaminasi glutammico ossalacetica che nei 3 casi più gravi evidenziò una banda elettroforetica di origine mitocondriale (13).

Cominciava in punta di piedi il mio inserimento nella Clinica del Lavoro. Peraltro, mi era ormai ben chiaro che la caratterizzazione quali-quantitativa dei tossici che avevano portato al PS i pazienti sopra menzionati veniva effettuata presso il Laboratorio di Tossicologia Industriale (Lab) della Clinica.

- *estate 1968*: un caso di "addome acuto" in trasferimento presso la Chirurgia d'Urgenza. Il paziente era apiretico, anemico, iperteso; l'alvo era chiuso a feci e gas, l'addome era trattabile, si trattava di una colica addominale da piombo. L'anamnesi lavorativa ed il quadro clinico, avvalorati dagli abnormi livelli di piomburia e di coproporfirine urinarie confermarono inconfutabilmente la diagnosi. Questo non solo fu il primo caso di colica saturnina, dei tanti che nel successivo decennio avrei visto, ma fu la causa occasionale per cui fui decisamente spinto verso lo studio della Tossicologia Industriale. Infatti, realizzerai come il suo utilizzo, in aggiunta al criterio anam-

nestico ramazziniano (*quam artem exerceat?*), potesse permettere di risalire alla diagnosi etiologica.

La colica saturnina, a quei tempi di frequente osservazione, simulando un addome chirurgico, aveva portato più volte il lavoratore/paziente sul tavolo operatorio. Il nostro paziente poté fortunatamente giovare, oltre che dell'intuito del medico e del chirurgo di guardia, dell'attività del Lab che permise di formulare la diagnosi di certezza.

IL LABORATORIO DI TOSSICOLOGIA INDUSTRIALE DELLA CLINICA DEL LAVORO NEGLI ANNI '60-'80

Nel Lab, oltre agli indicatori biologici del piombo, venivano effettuati molti altri test tossicologici, utilizzati prevalentemente a scopi diagnostici. Essi valutavano metalli tossici di frequente utilizzo lavorativo, quali il mercurio inorganico, il cadmio, metaboliti urinari di importanti solventi, quali il benzene, il tricloroetilene, il toluene, il solfuro di carbonio etc. Il nome di alcuni di questi test oggi sicuramente non è noto ai giovani specialisti, ad esempio il test della iodio-azide per valutare l'esposizione a solfuro di carbonio e la determinazione dei solfati coniugati urinari per valutare l'esposizione al benzene. A quei tempi l'intossicazione da CS₂, nelle sue varie forme neurologiche e cardiovascolari, era molto diffusa fra i lavoratori addetti alla produzione del raion e le epidemie di emopatie da benzene avvenute nel Vigevanese non erano ancora un ricordo del passato.

Quei test venivano utilizzati prevalentemente a scopo diagnostico. Infatti, ancorché scarsamente sensibili e specifici erano sicuramente validi in clinica in quanto misuravano nei liquidi biologici livelli di tossici abnormemente elevati, tali da essere causa di gravi intossicazioni. In quegli anni iniziava, però, la progressiva conversione della Tossicologia Industriale verso una disciplina di tipo preventivo.

In Clinica del Lavoro, da almeno 10-15 anni era stata raggiunta una notevole cultura sull'allestimento e standardizzazione dei test tossicologici che era stata conseguita grazie alla acquisizione di una strumentazione all'avanguardia (Spettrometri di Assorbimento Atomico, gas cromatografi etc.) che nessun altro istituto italiano di Medicina del Lavoro all'epoca possedeva (12).

Il lavoro di validissimi collaboratori, Nicola Zurlo e Raul Grisler in particolare, permise di tradurre nella pratica del laboratorio tossicologico quegli *input* che Vigliani sapeva cogliere dalla letteratura scientifica e soprattutto dalle sue strettissime relazioni internazionali, anche d'oltre oceano (15).

Peraltro, far entrare nella prassi preventiva questi test non era cosa facile. Personalmente, nel 1971, fui inviato dal Prof. Vigliani a "farmi le ossa" presso una fabbrica di accumulatori al piombo nell'hinterland milanese. Trovai che i controlli periodici dei lavoratori, resi obbligatori già dal 1956 dal DPR 303, si avvalevano solo dell'esame emocromocitometrico parziale e del conteggio dei globuli rossi con punteggiature basofile, nessun esame tossicologico era previsto.

I CONTROLLI DI QUALITÀ, LA VARIABILITÀ ANALITICA, LA VARIABILITÀ BIOLOGICA

È da rilevare che l'utilizzo dei test tossicologici nei luoghi di lavoro poneva grossi problemi interpretativi, basti pensare alla disomogeneità dei risultati che i test fornivano sia nei controlli intralaboratoriali che nei programmi di controllo interlaboratoriali. Un grande contributo su queste problematiche fu dato dalla Clinica del Lavoro di Milano.

Nel 1972 la CCE (5) varò un programma di confronto interlab, coinvolgendo 22 laboratori europei, fra i quali figurava la Clinica del Lavoro. Furono distribuiti 3 campioni di sangue appartenenti a 2 lavoratori esposti a piombo ed 1 ad un soggetto non esposto a piombo. Diverse erano le tecniche utilizzate: in 12 lab l'AAS, in 7 lab il ditizone, in 3 la polarografia ed in 2 la *emission spectrometry*. Nella tabella 1 sono riportati i risultati che evidenziavano una notevole dispersione dei dati sia nei due campioni di esposti a piombo, ma anche in quello del soggetto non esposto con un range rispetto al valore medio terribilmente ampio. Ad esempio, per il campione 2 di un lavoratore esposto il range era compreso fra 21 e 117 ug/100 ml, per il campione 1 del soggetto non esposto a Pb il range era compreso fra 14 e 86 ug/100 ml, con un valore medio 39 ug/100 ml, valore oggi considerato elevatissimo per la popolazione generale. Oltre alla scarsa specificità delle metodiche utilizzate, l'impiego di differenti tecni-

Tabella 1 - Programmi europei di confronto interlaboratorio: piombo ematico 1972, Berlin et al (5). Si riportano i risultati ottenuti da 22 laboratori europei per i livelli di Piombo nel sangue in provette contenenti eparina come anticoagulante. Il campione 1 si riferisce a un soggetto non esposto, i campioni 2 e 3 si riferiscono a soggetti esposti in ambito lavorativo

Table 1 - European interlaboratory comparison programs: lead blood 1972, Berlin et al (5). The results obtained from 22 European laboratories for lead in blood in tubes containing heparin as an anticoagulant are reported. Sample 1 refers to an unexposed subject, samples 2 and 3 refer to subjects exposed in the workplace

	Pb nel sangue ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)		
	Media	Mediana	Minimo - Massimo
campione 1	39,3	50,0	14-86
campione 2	55,0	66,0	21-117
campione 3	45,1	41,0	12-74

che, indubbiamente, era determinante per l'ampia variabilità dei dati (7).

Negli anni '70 la Clinica partecipò attivamente ad una intensa attività interlab per il controllo della variabilità analitica dei test di monitoraggio biologico che, partendo dagli indicatori di dose ed effetto del piombo, coinvolse praticamente tutti i test tossicologici di più frequente utilizzo (metalli, solventi, metaboliti, idrocarburi aromatici e clorati etc), dapprima quasi esclusivamente in ambito lavorativo e successivamente anche nell'ambiente generale di vita.

Venne attivato un intenso scambio di campioni biologici (*spiked-unsiked*) inizialmente per programmi di confronto interlab e, successivamente a partire dagli anni '80, per la standardizzazione di materiali di riferimento le cui caratteristiche sono determinate in modo da poter essere utilizzati per verificare la precisione e l'accuratezza di un metodo. Anche in questo ambito di programmi un importante contributo fu dato dal Lab di Tossicologia ed Igiene Industriale della Clinica del Lavoro di Milano.

Un altro problema che si presentava nella applicazione pratica di questi test era rappresentato dalla variabilità biologica. Questo era particolarmente evidente per i test urinari, generalmente determinati

su campioni estemporanei di urine (*spot samples*), vedasi a questo proposito l'esempio dell'ALAU (figura 1). A causa della differente densità dei campioni nell'ambito della stessa giornata, nel medesimo soggetto, i livelli del metabolita possono variare ampiamente da valori "normali" a valori francamente "patologici" (4). Per superare queste difficoltà, i risultati analitici venivano generalmente corretti in funzione della densità o dei livelli di creatinina del campione urinario. Questa correzione, almeno nel caso dell'ALAU, non mi ha mai convinto; infatti, essa non permette di predire il valore del metabolita nelle 24 ore, con maggior accuratezza rispetto ai dati non corretti. Piuttosto, la determinazione della creatinina o del peso specifico possono essere utilizzati per scartare i campioni urinari molto diluiti o molto concentrati, ad esempio: creatinina 0,5-3,0 mg/l; densità 1010-1030.

Già a partire dall'inizio degli anni '80 la Tossicologia Industriale poté svilupparsi con una notevole velocità dal momento che da una parte diventavano sempre più attendibili i metodi di determinazione degli indicatori biologici e dall'altra lo studio della tossicocinetica e della tossicodinamica dei singoli

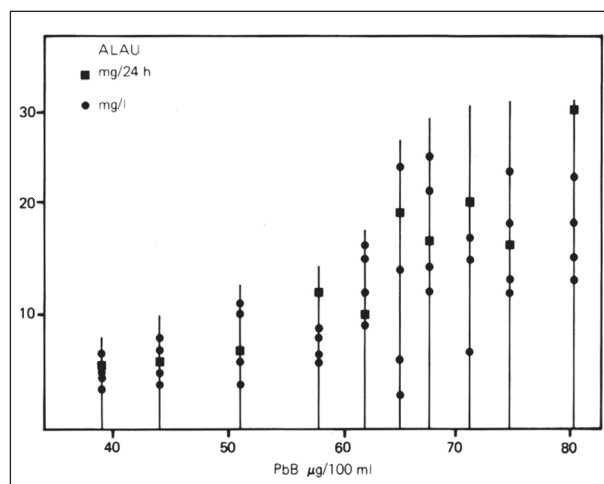


Figura 1 - Fluttuazione giornaliera della ALAU in lavoratori con differenti gradi di esposizione a piombo: valori di PbB nel range fra 37 e 84 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. In ogni barra verticale sono riportati i dati di ogni singolo lavoratore. Alessio L, Foa V, 1983 (4)

Figure 1 - Daily fluctuations of ALAU in lead worker with different degrees of exposure: PbB ranging between 37 and 84 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Each vertical bar represents data from a single worker. Alessio L, Foa V, 1983 (4)

tossici e la valutazione delle relazioni intercorrenti tra livelli degli indicatori ed esposizione corrente o cumulativa consentiva di interpretare correttamente i dati analitici, approfondendo la variabilità biologica dei test, ad esempio in funzione del *sampling time*.

LA IDENTIFICAZIONE DEI VALORI "PROTETTIVI"

Negli ambienti di lavoro erano più frequentemente utilizzate quelle sostanze tossiche causa di effetti deterministici che quindi obbediscono al famoso aforisma di Paracelso: "*Omnia venenum sunt: nec sine venenum quicquam existit. Dosis sola facit ut venenum non sit*". Quindi le caratteristiche principali di questi tossici sono: la presenza di una dose soglia, l'esistenza di una relazione dose/effetto, dose/risposta, la reversibilità dell'effetto (10).

Sulla base di queste premesse veniva spontaneo proporre l'utilizzo degli indicatori tossicologici per il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti. Era però necessario "fissare dei paletti" per poter adottare nella pratica quotidiana di fabbrica queste nuove tecniche di controllo.

Innanzitutto, era necessario individuare quali livelli di indicatori biologici potevano essere considerati "protettivi" per i lavoratori esposti e quindi quali erano i "valori limite" di questi test.

Anche su questa tematica il piombo aveva fatto da apripista. D'altra parte, il numero dei lavoratori esposti era molto elevato sia in Italia che in tutto l'occidente industrializzato e nei Paesi emergenti e la standardizzazione dei test tossicologici per questo metallo era molto più avanzata rispetto agli altri tossici industriali.

Nel 1968, comparve sul *Brit. Med. J.* un editoriale firmato da autorevoli Medici del Lavoro, fra i quali

figurava Vigliani, (11) che propose di considerare 4 indicatori, due di esposizione (PbB e PbU) e due di effetto (CPU e ALAU), definendo per ciascuno di essi valori "normali", "accettabili", "eccessivi" e "pericolosi" (tabella 2). Questa proposta ebbe il merito di confermare come tali test, che fino ad allora erano di prevalente utilizzo diagnostico, potevano essere utilizzati per definire varie classi di esposizione, con riflessi estremamente utili nella pratica quotidiana, basti pensare all'allontanamento dei lavoratori con esposizione eccessiva ed allo studio degli ambienti di lavoro che avevano determinato l'abnorme assorbimento per modificarne le condizioni igieniche.

Per definire se i cosiddetti valori "accettabili" erano tali, e quindi utilizzabili come "valori limite", era necessario intraprendere studi sulle relazioni dose/effetto -dose/risposta al fine di identificare quali dosi non provocano effetti o provocano effetti metabolici che sono ben compensati dall'organismo. Anche in questo ambito i ricercatori della Clinica furono in prima linea (12).

Inoltre, era necessario individuare anche i valori di riferimento, cioè i livelli degli indicatori nella popolazione generale non esposta per motivi occupazionali o per situazioni ambientali abnormi. Il confronto di questi livelli di base con quelli di singoli soggetti o di gruppi di esposti diventa necessario come primo stadio di una indagine di tossicologia industriale (1).

Anche nella definizione dei valori di riferimento molta strada doveva essere percorsa sia nella selezione della casistica dei soggetti di riferimento che nella identificazione dei test idonei al dosaggio delle basse dosi. Molti studi di 25-30 anni fa riportavano livelli di tossici nella popolazione generale, oggi, sicuramente molto elevati, ciò a causa della adozione

Tabella 2 - Valori normali, accettabili, eccessivi, pericolosi per soggetti professionalmente esposti a piombo proposti da un comitato internazionale di esperti nel 1968: P Lane, E C Vigliani, R Ziehluis et al (11)

Table 2 - Normal, acceptable, excessive, dangerous values from lead workers proposed by an international expert committee in 1968: P Lane, E C Vigliani, R Ziehluis et al (11)

	Normali	Accettabili	Eccessivi	Pericolosi
Piombemia ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)	<40	40-80	80-120	>120
Piomburia ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)	<8	8-15	15-25	>25
Coproporfirinuria ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)	<15	15-50	50-150	>150
ALA urinario ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)	<0.6	0.6-2	2-4	>4

di tecniche imprecise. Questa situazione ha portato per molto tempo anche problemi pratici. Infatti ha pesato negativamente nelle operazioni di confronto fra i livelli dei lavoratori esposti ed i controlli.

L'IMPIEGO DEL MONITORAGGIO BIOLOGICO NELLA PREVENZIONE OCCUPAZIONALE

Un importante contributo alla identificazione dei criteri da utilizzare per il controllo sanitario dei soggetti esposti a metalli, avvalendosi del monitoraggio biologico, fu apportato da un gruppo di lavoro italiano, coordinato da Vito Foà, che presentò i propri risultati al 41° Congresso SIMLII nel 1978 (8). Furono considerati 17 metalli e, per ciascun metallo, sulla base delle conoscenze tossicologiche dell'epoca furono identificate le concentrazioni degli indicatori biologici di dose e di effetto che definivano 4 livelli differenti: il primo livello di "non intervento", il secondo di "sorveglianza", il terzo ed il quarto di "intervento" di importanza/urgenza crescente (tabella 3). Veniva specificato che la necessità di intervento era dettata dalla considerazione che i soggetti con persistenti valori degli indicatori ascrivibili al terzo e quarto livello avrebbero potuto sviluppare stati patologici. Questo documento ebbe all'epoca una notevole importanza perché impostava una meto-

dologia utile da adottare nella pratica quotidiana di fabbrica. Infatti, ad esempio, in esso si considerava quale importante misura preventiva l'allontanamento (temporaneo o definitivo) dal lavoro esponente al tossico, nonché l'esame del posto di lavoro per identificare e correggere le situazioni che avevano causato l'abnorme assorbimento. Si specificava anche che per i livelli 3° e 4° si riteneva opportuno effettuare la denuncia all'Ispettorato del Lavoro e compilare il 1° certificato INAIL. Peraltro, la preparazione del documento era stata frutto della collaborazione di 5 Istituti universitari (Milano, Padova, Parma, Perugia e Siena) che avevano avuto una ottima produzione scientifica nel campo e che negli anni successivi, fino ai giorni nostri, avrebbero portato avanti importanti ricerche sul monitoraggio biologico dando un grande impulso alla Tossicologia Industriale in Italia.

CONCLUSIONI: VERSO LA FINE DEL XX SECOLO

Nel corso degli anni '80 -90, su queste problematiche gli esperti della Clinica di Milano collaborano con le più autorevoli Agenzie nazionali ed internazionali di prevenzione (ACGH, DFG, ICOH, OMS, SIMLII). In particolare una attività molto intensa fu avviata con la CEE che, all'inizio degli anni '80, promosse anche la pubblicazione di una

Tabella 3 - Criteri per il controllo sanitario ed il monitoraggio biologico per soggetti professionalmente esposti a metalli proposti al 41° Congresso SIMLII 1978 da Foà V, Alessio L, Chiesura P, Franchini I, Cavatorta A, Mutti A, Loi F, Abbritti G (8)
Table 3 - Criteria for the sanitary control and biological monitoring of workers exposed to metals proposed at the 41° Congress of SIMLII, Foà V, Alessio L, Chiesura P, Franchini I, Cavatorta A, Mutti A, Loi F, Abbritti G et al (8)

Livelli	Concentrazione dell'indicatore biologico	Interventi
1° - di non intervento	Valori al di sotto dei quali non è atteso alcun effetto. In generale si tratta di valori riscontrabili in una popolazione non professionalmente esposta	Non è necessario alcun intervento
2° - di sorveglianza	Valori al di sotto dei quali sono possibili effetti minimi	Controllo sanitario dei lavoratori e delle condizioni di lavoro
3° - di intervento	Valori ai quali si potrebbero osservare danni minori. Possibili alterazioni lievi di alcuni esami clinici	Allontanamento temporaneo dal rischio. Esame e correzione della situazione lavorativa
4° - di intervento	Valori che indicano un'intossicazione in atto, anche se in fase subclinica e reversibile.	Allontanamento dal lavoro. Eventuali interventi terapeutici. Esame e correzione della situazione lavorativa



Figura 2 - Convegno: "Dalle macro alle microdosi dei metalli tossici", Monticelli Brusati- Brescia 5 aprile 1990 (1)

Figure 2 - Meeting: "From macro to micro doses of toxic metals", Monticelli Brusati- Brescia 5 aprile 1990 (1)

collana di monografie "*Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals*" che continuò la sua attività fino al 1994, trattando in 7 volumi 37 tossici industriali (2).

Anche il contributo scientifico della Clinica del Lavoro su queste tematiche fu molto importante, come testimoniano i numerosi studi pubblicati su prestigiose riviste di Medicina del Lavoro e di Tossicologia e presentati a numerosi congressi e meeting che hanno trattato singoli tossici o più in generale le problematiche dell'impiego degli indicatori biologici nella sorveglianza dei lavoratori esposti a rischi chimici (3, 6, 12).

La diffusa adozione del monitoraggio biologico quale strumento di prevenzione portò in quegli anni al progressivo ridimensionamento e frequentemente alla scomparsa delle problematiche legate all'abnorme assorbimento dei tossici causa di effetti deterministici.

Peraltro, a partire dalla fine degli anni '80, comparivano nella letteratura internazionale i primi importanti studi sul monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a sostanze mutagene-cancerogene, tematiche ben sintetizzate da Alessandra Forni e Silvia Fustinoni in uno specifico capitolo (9) del libro "*Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali*", pubblicato a seguito di un convegno organizzato in collaborazione con la Associazione Lombarda di Medicina del Lavoro (3).

Negli anni '90 si apriva un nuovo importante capitolo, quello del passaggio dalle macro alle microdosi, a conferma che la prevenzione effettuata nei decenni precedenti aveva consentito di conseguire importanti risultati.

Qui termina la mia testimonianza, perché dall'Università di Milano mi trasferii all'Università di Brescia, dove tutto doveva iniziare da zero, ed iniziò proprio con lo studio delle microdosi (figura 2).

L'AUTORE NON HA DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Alessio L: Reference values for the study of low doses. *Science Total Env* 1992; 120: 1-6
2. Alessio L, Berlin A, Roi R, van der Ven MTh (eds): Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. Luxembourg: Commission of the European Communities. The complete list of the published monographs is reported in EUR 148 15 EN, 1994: 102-103
3. Alessio L, Bertazzi PA, Forni A, et al (eds): Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. Aggiornamenti in Medicina del Lavoro. Libri della Fondazione Maugeri. PI-Me Press, Pavia, 2000
4. Alessio L, Foà V: Lead. In Alessio L, et al (eds): vedi voce bibliografica 2
5. Berlin A, Del Castilho P, Smeets J: European Intercomparison Programmes. In Proceedings Int Symp Environmental Health Aspects of Lead. Amsterdam Oct 2-6, 1972. Luxembourg: Commission of the European Communities, EUR5004 d - e-f, 1973 :1033- 1049
6. Bertazzi PA, Alessio L, Duca PG, Marubini E (eds): Monitoraggio biologico negli ambienti di lavoro. Principi Metodi Applicazioni. In Salute Lavoro. Franco Angeli Editore, Milano, 1984
7. Colombi A, Buratti M, Foà V: Variabilità analitica e biologica degli indicatori utilizzati nel monitoraggio biologico. In Bertazzi PA et al (eds), 1984, 57-85; vedi voce bibliografica 6
8. Foà V, Alessio L, Chiesura P, et al: Criteri per il controllo sanitario ed il monitoraggio biologico per soggetti esposti professionalmente a metalli. Atti 41° Congr Naz Soc It Med Lav Ig Ind, Santa Margherita Ligure, 4-7 Ottobre 1978, 175-185
9. Forni A, Fustinoni S: Monitoraggio biologico dell'esposizione a sostanze mutagene/ cancerogene. In Alessio L et al (eds) 2000, 71-91; vedi voce bibliografica 3

- 10 Franco G, Alessio L: Il monitoraggio biologico: concetti generali. In Alessio L et al (eds). 2000, 1-15, vedi voce bibliografica 3
- 11 Lane RE, Zielhuis RL, Vigliani EC et al: Diagnosis of inorganic lead poisoning: a statement. *Brit Med J* 1968; 4: 501
- 12 Riva MA, Belingheri M, Fustinoni S: The contribution of the Clinica del Lavoro of Milan to the development of industrial hygiene and toxicology in the twentieth century. *Arch Env Occup Heath* 2018; [https:// doi.org/10.1080 / 19338244, 2018.1535482](https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1535482)
- 13 Secchi GC, Alessio L: Sulla comparsa dell'isoenzima mitocondriale della transaminasi glutammico - ossalacetica nel siero di soggetti con epatopatia acuta tossica da 1,2 dicloropropano e 1,2 dicloroetano. *Med Lav* 1968; 59: 649-653
- 14 Secchi GC, Chiappino G, Lotto A, Zurlo N: Composizione chimica delle trieline commerciali e loro effetti epatotossici. Studio clinico ed enzimologico. *Med Lav* 1968; 59: 486-497
- 15 Vigliani EC: Storia e ricordi di 80 anni di vita della Clinica del Lavoro di Milano. *Med Lav* 1992; 83: 33-55