

TOSSICOLOGIA GENERALE

1,2-DICLOROPROPANO: UN RISCHIO EMERGENTE

di *Andrea Trevisan e Marco Raimondi*
Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Padova
Giuliano Bressa e Lorenzo Cima
Laboratorio di Tossicologia, Dipartimento di Farmacologia
Università di Padova

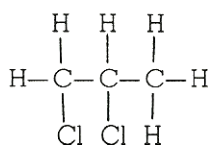
Introduzione

L'1,2-dicloropropano (1,2 D) è un idrocarburo alifatico alogenato, con formula chimica $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{CH}_3$. A temperatura ambiente si presenta come un liquido incolore e di odore simile al cloroformio, e con le seguenti caratteristiche fisico-chimiche: PM 113, densità 1,159; punto di ebollizione $96,8^\circ\text{C}$; punto di esplosione in atmosfera satura 16°C ; tensione di vapore a 25°C : 50 mm Hg; temperatura di autoignizione 557°C . Queste caratteristiche determinano una discreta volatilità della sostanza, scarsa solubilità in acqua ed elevata liposolubilità.

Il suo utilizzo va lentamente, ma progressivamente, affermandosi a livello industriale, specialmente nei reparti verniciatura dell'industria metalmeccanica, soprattutto per il basso costo, nonostante le non eccezionali proprietà solventi rispetto a molte resine.

Ciò che lo ha portato alla ribalta negli ultimi tempi, mobilitando anche i mezzi di informazione di massa, è stato il suo riconoscimento come il responsabile di numerosi casi di intossicazione acuta nei tossicodipendenti, attraverso lo «sniffing» di colle o solventi al posto delle più costose droghe pesanti. È stato accertato (4, 16, 18) che l'1,2 D è il componente principale, se non l'unico, di numerose «trieline» commerciali poste in vendita per uso domestico in qualsiasi supermercato, ed è sempre più diffuso l'uso di sostanze volatili a scopo voluttuario quali gas combustibili (principalmente butano), solventi per colle, spray per aerosol ed altre sostanze come gli smacchiatori per uso domestico (1). A tale proposito, il Centro Antiveneni del Policlinico Gemelli di Roma riporta, in una statistica complessiva degli interventi effettuati dal 1970 al 1982, che il 3,4% di tali interventi era causato dall'intossicazione da smacchiatori (2).

La letteratura riporta diversi casi di intossicazione acuta sicuramente imputabile all'1,2 D contenuto nelle «trieline» commer-



1,2-dicloropropano

ciali, principalmente da ingestione accidentale o a scopo suicida (4, 12, 14, 16), ma difettano dati sicuri sulla intossicazione da inalazione a scopo voluttuario, anche se non mancano sulla stampa di opinione allarmistici richiami al problema.

Gli effetti tossici causati dall'1,2 D sono superiori a quelli conseguenti all'intossicazione da tricloroetilene; ciò è ampiamente dimostrato da Secchi et al (16) che, attraverso lo studio del comportamento di alcuni enzimi epatici, mettono in risalto il più importante danno epatico indotto da «trieline» commerciali con elevato contenuto in 1,2 D rispetto a prodotti contenenti tricloroetilene puro o quasi.

La tabella 1 riporta tutti i casi di intossicazione acuta da «trieline» commerciali segnalati dalla letteratura.

Anche il Ministero della Sanità si è interessato al problema, inviando la circolare n. 40 del 9 maggio 1984 ai competenti Organismi Regionali, in cui si ritiene utile e di estremo interesse la raccolta di ogni dato epidemiologico disponibile, sia in Italia che all'estero, riguardante eventuali casi riscontrati di intossicazione riconducibile all'assunzione per via orale o inalatoria di 1,2 D o di «trieline» commerciali.

Usi dell'1,2-dicloropropano

L'1,2 D è entrato nell'uso industriale solo di recente, ma il suo utilizzo appare in continuo aumento, specialmente nelle industrie metalmeccaniche nelle quali siano attive linee di verniciatura, ma non ne sono indenni i calzaturifici o le industrie del legno. In particolare l'1,2 D è presente in percentuali spesso non indicate negli smalti sintetici, nei diluenti nitro, nei solventi di lavaggio e sgrassaggio, nei

collanti utilizzati nei calzaturifici, nei diluenti per la componente poliossidirata delle vernici poliuretaniche.

La concentrazione di 1,2 D in questi prodotti è assai variabile, come dichiarato dalle stesse ditte produttrici, in rapporto alla difficoltà di reperimento sul mercato delle materie prime ed ai relativi costi, potendosi così verificare delle situazioni altamente rischiose quando solventi come il toluene, lo xilene o il tricloroetilene vengono sostituiti da prodotti molto più tossici come l'1,2 D.

Infine, l'1,2 D viene utilizzato in agricoltura in miscele con i suoi isomeri 1,3 dicloropropene cis e trans, come fumigante pesticida (1).

Farmacocinetica

Assorbimento e distribuzione

L'1,2 D può essere assorbito dall'organismo per via inalatoria, cutanea e gastroenterica. La volatilità della sostanza ne favorisce l'inalazione; una volta in circolo, con l'aumentare dell'esposizione, la concentrazione dell'1,2 D aumenta progressivamente fino ad un determinato livello, espressione di un raggiunto equilibrio tra concentrazione nell'aria alveolare, sangue e organi. Inizialmente la distribuzione dell'1,2 D nei diversi organi è funzione della loro massa e della loro perfusione: la concentrazione del solvente è maggiore negli organi a più elevata perfusione (encefalo, cuore, organi del sistema portale, ghiandole endocrine, ecc.), decresce progressivamente nei diversi compartimenti (muscoli, cute, connettivo, midollo osseo, tessuto adiposo), fino a valori assai irrilevanti negli organi a bassa perfusione (ossa, cartilagini, legamenti, ecc.).

In seguito, a causa del diverso contenuto di lipidi, la concentrazione maggiore si riscontra nel tessuto adiposo (connettivo e midollo osseo).

Biotrasformazione ed escrezione

La biotrasformazione avviene nel fegato

ed attualmente è nota la via metabolica del ratto (9): prima tappa è l'ossidazione a 1-cloro-2-idrossipropano, previa dealeogenazione in posizione 2; la successiva formazione di un epossido (1,2-epossipropano) attiva la via coniugativa della glutation-S-transferasi con formazione dell'acido mercapturico N-acetil-S-(2-idrossipropil)-cisteina, principale metabolita urinario. L'1,2-epossipropano viene anche idrolizzato a propano-1,2-diolo, reazione caratteristica degli epossidi in vivo, il quale dopo trasformazione in lattato e successiva ossidazione a piruvato, entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici con trasformazione finale a CO₂ e successiva eliminazione polmonare. L'1-cloro-idrossipropano può anche biotrasformarsi, attraverso la formazione di β-clorolattoaldeide in β-clorolattato, senza dubbio un metabolita minore, il quale viene ulteriormente

720 ppm per una singola esposizione di 10 ore e di 1500 ppm per 4 ore. Per via percutanea è stata determinata una LD50 di 8,15 g/kg (3, 17). Per una esposizione ripetuta e prolungata si fa ancor oggi riferimento agli studi tossicologici di Heppel et al (6, 7, 8). Ripetute esposizioni a 400 ppm per sette ore e per 5 giorni la settimana per un totale di 128-140 somministrazioni, provocarono nei topi un'altissima incidenza di mortalità per gravi alterazioni epatiche e renali; 3 topi del ceppo C3H svilupparono in seguito epatomi.

Studi sugli effetti tossici a basse concentrazioni sono stati effettuati su ratti e topi con il pesticida D-D (miscela di idrocarburi i cui componenti principali sono l'1,2 D e l'1,3-dicloropropane cis e trans). Per concentrazioni di 50 ppm per 6 ore/die per 12 settimane, la tossicità appariva modesta, potendosi rilevare solamente un aumento

aumento importante di enzimi serici specifici del tessuto epatico [LDH iso 5, Sorbitolo deidrogenasi, AST e ALT (4, 14, 15)]. L'esame istologico del tessuto epatico mette in evidenza alterazioni regressive tipo rigonfiamento torbido di tutti gli epatociti ed estese aree di necrosi coagulativa prevalentemente localizzate in sede centrolobulare, oltre a segni di stasi biliare. Non sono stati osservati infiltrati infiammatori o fenomeni di sclerosi (4, 16). L'insufficienza renale è messa in evidenza, oltre che dall'oliguria, anche da un aumento della creatinemia, dell'azotemia ed ad una alterazione della clearance della creatinina. L'esame bioptico renale mette in evidenza aree di necrosi tubulare acuta (3).

La sindrome da coagulazione intravascolare disseminata (CID) è confermata dal rilievo di alcuni esami di laboratorio utili al suo riconoscimento (10), quali: numero di piastrine (ridotto), fibrinogenemia (ridotta), tempo di protrombina, tempo di protrombina (allungato), tempo di tromboplastina parziale attivato (allungato), test con gelificazione con protamina (positivo), tempo di trombina (allungato), prodotti di degradazione del fibrinogeno e/o della fibrina (>di 40 mcg/ml), antitrombina III (ridotta) (12).

L'anemia emolitica è messa in evidenza dal ridotto ematocrito, dall'aumento della bilirubinemia indiretta, dalla diminuzione dell'aptoglobina. Per l'anemia emolitica è ipotizzato un meccanismo diretto dell'1,2 D in quanto lo studio del sangue periferico non ha evidenziato segni di frammentazione dei globuli rossi, indice di una emolisi meccanica da probabile microangiopatia (2, 14).

Terapia

Non esiste terapia causale specifica; si procede unicamente ad una terapia sintomatica aspecifica.

Legislazione

Non esiste una legislazione che regoli l'uso degli idrocarburi alifatici alogenati; la legge n. 245 del 5 marzo 1963 prevede assenza di benzolo e presenza di toluolo e xilolo in misura massima del 45%.

Di seguito forniamo i limiti accettabili nell'ambiente di lavoro in vigore in vari Paesi:

OSHA e ACGIH	TWA	350 mg/mc
ACGIH	STEL	510 mg/mc
Italia	VLP	350 mg/mc
Italia	STEL	510 mg/mc
URSS e Bulgaria	MAC	10 mg/mc
Romania	MAC	186 mg/mc
Polonia e DDR	MAC	47 mg/mc

È stato proposto un TLV biologico urinario del solvente escreto come tale di 270 mcg/l (riferito al TLV ACGIH) (13).

TABELLA I

Casi di intossicazione da 1,2 D presenti in letteratura

Sesso	Età	Via di introduzione	Gravità	% 1,2 D	Bibliografia
M	59	os	—	100	4
M	55	os	X	79	16
M	54	os	□	69	16
M	34	os	—	79	16
F	14	os	—	30	16
M	28	os	X	100	14
F	20	inalatoria	□	98	14
F	55	inalatoria	□	60	14
M	33	os	□	98	12
F	66	os	X	98	12

Legenda - Gravità: □ elevata; X morte. Per % 1,2 D si intende la percentuale contenuta nella «trielina» commerciale ingerita o inalata.

ossidato ad ossalato ed escreto con le urine come ossalato di calcio. La β-clorolattoaldeide è tuttavia interconvertibile con il 3-cloropropano-1,2-diolo, il quale attraverso la formazione dell'eossido di 2,3-epossipropano-1-olo, viene coniugato per formare un altro acido mercapturico: l'N-acetil-S-(2,3-diidrossipropil)-cisteina, altro metabolita escreto con le urine.

La principale via di detossificazione dell'1,2 D è dunque la trasformazione dell'1-cloro-2-idrossipropano a 1,2-epossipropano, il quale conduce alla formazione del principale metabolita urinario. Somministrando 1,2 D marcato ai ratti è stato stabilito che una considerevole quota di radioattività riespirata non era completamente CO₂, bensì il composto stesso immutato.

Recentemente è stata accertata la presenza, nell'uomo del solvente escreto come tale nelle urine (13).

Tossicità

Nota è la tossicità acuta dell'1,2 D sull'animale da esperimento; a dosi elevate è causa di depressione del sistema nervoso centrale e di lesioni epato-renali. Per via orale la LD50 per il ratto è di 860 mg/kg. Per via inalatoria la LC50 nel topo è di

del rapporto fegato/peso corporeo e rene/peso corporeo nei ratti maschi e lievi alterazioni epatiche all'esame istologico in 12 dei 21 topi maschi (11). L'1,2 D possiede inoltre una azione mutagena diretta sulla Salmonella Typhimurium e sull'Aspergillus Nidulans (5, 15). per quanto riguarda l'uomo, infine, non sono mai stati descritti casi di intossicazione cronica dovuti al solvente.

Noti sono gli effetti tossici acuti sull'uomo, e gli organi bersaglio sono il fegato, il rene, il sistema emopoietico, oltre agli effetti sul sistema nervoso centrale.

Il quadro clinico è dominato da una epatopatia tossica, associata a sofferenza renale, anemia emolitica e coagulazione intravascolare disseminata (CID). In particolare, i sintomi di maggior rilievo sono: torpore psichico, vertigini, cefalea, nausea, vomito, astenia, dolore addominale, fino al coma e/o alla morte. Clinicamente sono presenti ittero, epatomegalia di discreta entità, oliguria, epistassi, ematuria, ecchimosi, emorragie congiuntivali; in caso di ingestione si possono notare anche lesioni necrotico-emorragiche al cavo orale accompagnate da faringodinia e bruciore esofageo e gastrico.

Il danno epatico è confermato dai dati di laboratorio: aumento della bilirubinemia,

Bibliografia

1. ANDERSON H.R., MACNAIR R.S., RAMSEY J.D.
Morti da abuso di sostanze volatili: uno studio epidemiologico nazionale
Br. Med. J. (ed. it.), 3: 183, 1985.

2. Bollettino Epidemiologico Nazionale, 40: 1, 1983.

3. CARPENTER C.P., SMITH H.F., PONZANI W.C.
The assay of acute vapor toxicity and the gradin and interpretation of results of 96 compounds
Ind. Hyg. Toxicol. J. 31: 343, 1949.

4. CHIAPPINO G., SECCHI G.C.
Descrizione di un caso di intossicazione acuta da ingestione accidentale di 1,2-dicloropropano venduto come trielina
Med. Lavoro 59: 334, 1968.

5. DE LORENZO F., DEGLI INNOCENTI S., RUOCCO A., SILENGO L., CORTESE R.
Monitoring of pesticides containings 1,3-dichloropropane
Cancer. Res. 37: 1915, 1977.

6. HEPPEL L.A., NEAL P.A., HIGHMAN B., PORTERFIELD V.T.
Toxicology of 1,2-dichloropropane. Studies on effects of daily inhalations.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 28: 1, 1946.

7. HEPPEL L.A., HIGHMAN B., PEAKE E.G.
Toxicology of 1,2 dichloropropane. Effects of repeated exposure to a low concentration of the vapor
J. Ind. Hyg. Toxicol. 30: 189, 1948.

8. HIGHMAN B., HEPPEL L.A.
Toxicology of 1,2-dichloropropane. Pathologic changes produced by a short series of daily exposures
Arch. Pathol. 42: 525, 1946.

9. JONES A.R., GIBSON J.
1,2-dichloropropane: metabolism and fate in the rat
Xenobiotica 10: 835, 1980.

10. MIRTO S., FELICE R., GRECO A., CARONIA F.
La coagulazione intravasale disseminata. Fisiopatologia e clinica
Feder. Med. 1: 938, 1983.

11. PARKER C.H., COATE W.B., YOELKER R.W.
Subchronic inhalation toxicity of 1,3-dichloropropane/1,2-dichloropropane (D-D) in mice and rats
J. Toxicol. Environ. Health 9: 899, 1982.

12. PERBELLINI L., ZEDDE A., SCHIAVON R., FRANCHI G.L.
Sindrome da coagulazione intravasale disseminata (DIC) da 1,2-dicloropropano (trielina commerciale). Descrizione di due casi
Med. Lavoro 76: 412, 1985.

13. PEZZAGNO G., GHITTORI S., IMBRIANI M., CAPODAGLIO E.
Eliminazione urinaria dei solventi durante esposizioni controllate: la loro concentrazione urinaria come indicatore biologico di esposizione
48. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Pavia, 18-21.9.1985. P. 511.

14. POZZIC., MARAIP., PONTIR., DELL'ORO C., SALA C., ZEDDA S., LOCATELLI F.
Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane
Br. J. Ind. Med. 42: 770, 1985.

15. PRINCIPE P., DOGLIOTTI E., BIGNAMI M., CREBELLI L., FALEONE E., FABRIZI M., CONTI G., COMBA P.
Mutagenicity of chemicals of industrial and agricultural relevance in Salmonella, Streptomyces and Aspergillus
J. Sci. Food Agric. 32: 826, 1981.

16. SECCHI G.C., CHIAPPINO G., LOTTO A., ZURLO N.
Composizione chimica attuale delle trieline commerciali e loro effetti epatotossici. Studio clinico ed enzimologico
Med. Lavoro 59: 486, 1968.

17. TORKELESON T.R., ROWE V.K.
Halogenated aliphatic hydrocarbons containing chlorine, bromine and iodine.
In «Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. III ed. Clayton & Clayton, New York, Wiley, vol. II B, 3531 e 3573, 1981.

18. ZEDDA S., SALA C., POZZIC., LOCATELLI F.
Intossicazione acuta nell'uomo da 1,2-dicloropropano.
Boll. Doc. Sic. Ig. Lav. Cedis, anno II, n. 3, 51, 1984.