
INDICATORI BIOLOGICI DI EFFETTO RENALE IN LAVORATORI CON PREGRESSA ESPOSIZIONE A CADMIO: FOLLOW-UP DI CINQUE ANNI

A. TREVISAN, S. MASO

«Biological indicators of kidney involvement in workers with past cadmium exposure: a five-year follow-up». Six welders who had been exposed to high cadmium concentrations were monitored for 5 years after cessation of exposure. Indicators of exposure and effect had shown marked alterations during exposure, with 3 subjects showing low molecular weight proteinuria (β_2 -microglobulinuria), one of whom with total proteinuria as well. During the follow-up period, β_2 -microglobulinuria increased up to a maximum in 2 subjects; in another subject, after a temporary increase, β_2 -microglobulinuria returned to normal levels after 5 years. Urinary enzyme excretion had exceeded normal values during exposure; during the follow-up, brush border enzyme excretion was persistently high (only angiotensin converting enzyme activity showed a progressive reduction), whereas cytoplasmatic enzyme values returned to normal one year after cessation of exposure.

Key words: cadmium; proteinuria; enzymuria

INTRODUZIONE

La nefrotossicità indotta dal cadmio è stata ben documentata verso la fine degli anni quaranta da Friberg (3) con l'osservazione nei lavoratori esposti di una proteinuria di origine tubulare. L'aumentata escrezione di proteine a basso peso molecolare, senza ulteriori segni di nefropatia, è stata suggerita come il più precoce indi-

catore di effetto renale ed è comunemente utilizzata per svelare gli iniziali coinvolgimenti renali da parte del metallo; sembra però che un aumento della proteinuria a basso peso molecolare rifletta un danno renale irreversibile e spesso progressivo (2, 6).

Il presente lavoro riporta i risultati di cinque anni di *follow-up* in un gruppo di sei saldobrasatori dopo l'allontanamento dal rischio espositivo al cadmio. Tali saldatori erano esposti ad elevate concentrazioni del metallo (1) ed uno di questi aveva sviluppato una sindrome Fanconi-simile (10).

Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Padova, Via Facciolati 71 - 35127 Padova - Direttore: Prof. B. Saia

METODI

Sei saldobrasatori che utilizzavano metalloleghe d'apporto ad elevato tenore di cadmio (fino al 22%) sono stati controllati per cinque anni dalla fine dell'esposizione (1983-87). L'età dei soggetti era compresa tra i 28 e i 51 anni con una anzianità lavorativa di 10-25 anni. In corso di esposizione, le concentrazioni ambientali del metallo erano comprese tra 0,15 e 1,16 mg/mc.

Il cadmio nel sangue (CdS) e nelle urine (CdU) è stato determinato col metodo di Ross e Gonzales (8) utilizzando uno spettrofotometro ad assorbimento atomico Perkin-Elmer modello 305, corredato di fornello a grafite HGA 76 B e correttore di fondo.

Come indicatore di effetto sono state determinate nelle urine le attività γ -glutamilttransferasi (GGTU E.C. 2.3.2.2.) e lattico deidrogenasi (LDHU E.C. 1.1.1.27) con metodo cinetico (*kits* della Boehringer, Mannheim, RFT), angiotensin converting enzyme (ACEU E.C. 2.4.15.1) col metodo di Summary (9) e la con-

centrazione delle proteine totali (PRU) col metodo di Piscator (5). Nel plasma e nelle urine è stata inoltre dosata la creatinina (CRP e CR rispettivamente) con *kit* commerciale (Boehringer, Mannheim, RFT). Tutte le determinazioni spettrofotometriche sono state eseguite con spettrofotometro UV visibile Perkin-Elmer modello 550.

Le β_2 -microglobuline nel plasma (β_2P) e nelle urine (β_2U) dopo alcalinizzazione sono state determinate con metodo RIA (Phadebas, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Svezia).

Tutti i valori urinari sono stati corretti per il contenuto in creatinina.

RISULTATI

La CdU, soprattutto quando elevata, mostra un decremento più rapido rispetto alla CdS (figura 1). Di maggior interesse è, però, l'andamento degli indicatori biologici di effetto.

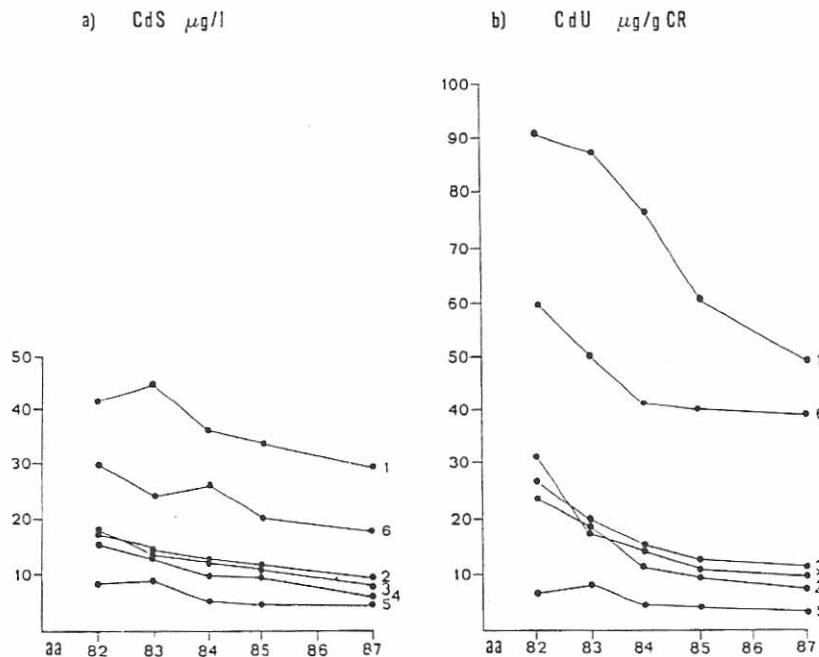


Figura 1 - Andamento della CdS (a) e della CdU (b) dopo la fine dell'esposizione

Gli enzimi provenienti dall'orletto a spazzola (GGTU e ACEU) non si normalizzano durante il periodo di *follow-up*, anche se l'attività ACEU dimostra, dopo una tendenza all'aumento, una diminuzione di discreta entità a partire dal terzo anno dalla rimozione dal rischio (figura 2b), soprattutto nei soggetti con attività urinaria più elevata. L'attività GGTU appare invece sostanzialmente stabile (figura 2a). Al contrario, l'attività LDHU, enzima citoplasmatico, si normalizza già un anno dopo la fine dell'esposi-

zione (figura 2c). La mancata normalizzazione degli enzimi dell'orletto a spazzola è in verosimile relazione con gli elevati livelli di cadmio presenti nel rene e testimoniati, in cinque soggetti su sei, dalla concentrazione urinaria del metallo ancora superiore a 10 $\mu\text{g/g}$ CR, valore ritenuto critico (4). Gli effetti più importanti del cadmio sull'orletto a spazzola rispetto al citoplasma sono stati anche dimostrati dall'esame istologico eseguito sul soggetto affetto da sindrome Fanconi-simile (10).

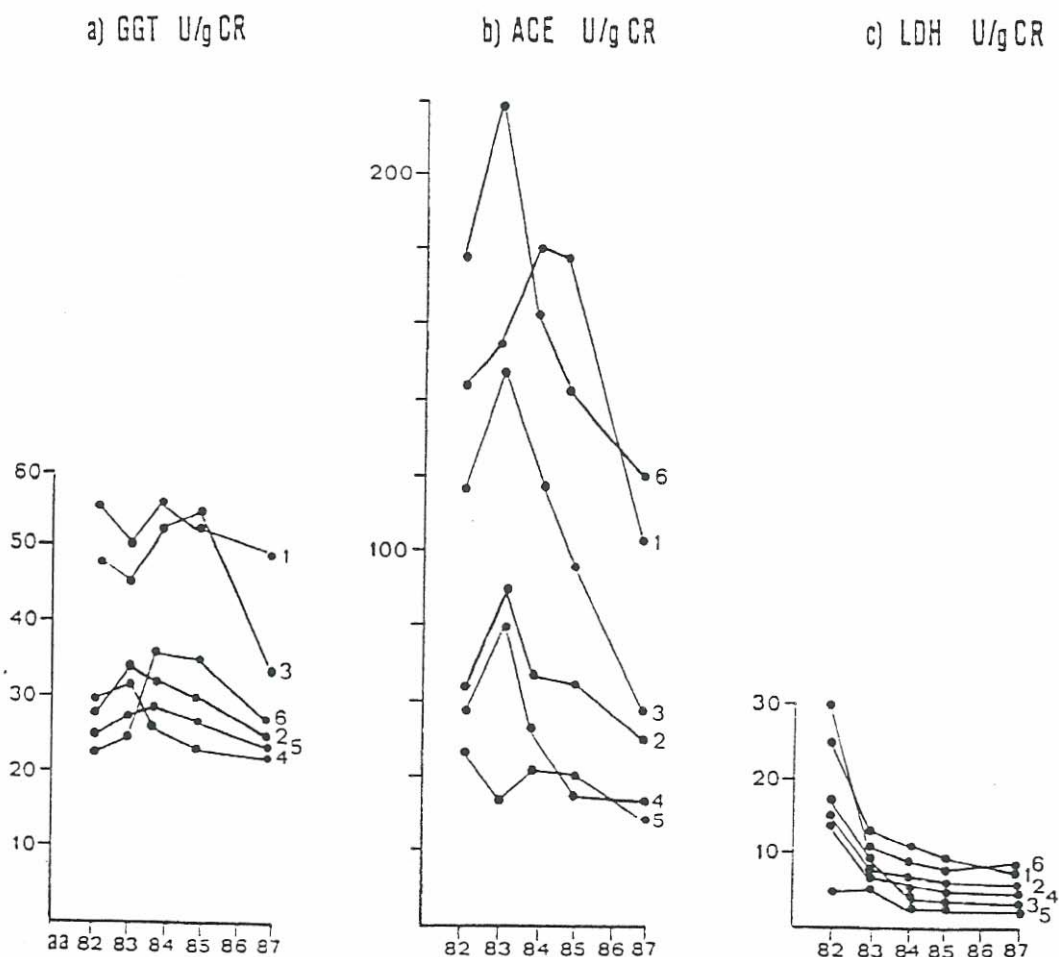


Figura 2 - Andamento della GGTU (a), dell'ACEU (b) e della LDHU (c) dopo la fine dell'esposizione

Proteinuria totale e β_2U si comportano in maniera più particolare. La prima è presente, in corso di esposizione, solo nel soggetto con nefropatia conclamata e tende a mantenersi elevata, senza variazioni importanti, anche dopo la rimozione dal rischio (figura 3a, N. 1). Un secondo soggetto (figura 3a, N. 3), con valori ai limiti di norma, mostra invece un incremento della proteinuria totale di circa due volte durante il periodo di *follow-up*, con normalizzazione dopo cinque anni. La β_2U (figura 3b) tende ad aumentare nei due soggetti con escrezione superiore al mg/g CR per poi stabilizzarsi. Nel soggetto N.3, invece, che presentava una β_2U aumentata di circa due volte durante l'esposizione, è presente un iniziale, progressivo, aumento con successiva normalizzazione.

CPR e β_2P , infine, non mostravano variazioni patologiche nè in corso di esposizione, nè durante i successivi controlli.

DISCUSSIONE

Lo studio si era prefisso di indagare se le alterazioni degli indicatori renali di effetto riscontrate durante l'esposizione erano in grado di predire una evoluzione sfavorevole a carico del rene, come studi recenti (7) hanno dimostrato.

Il numero limitato di casi studiato non consente di dirimere la questione, ma offre lo spunto per alcune considerazioni sugli indicatori di effetto. Gli enzimi dell'orletto a spazzola sembrano più sensibili della β_2U agli effetti del cadmio e,

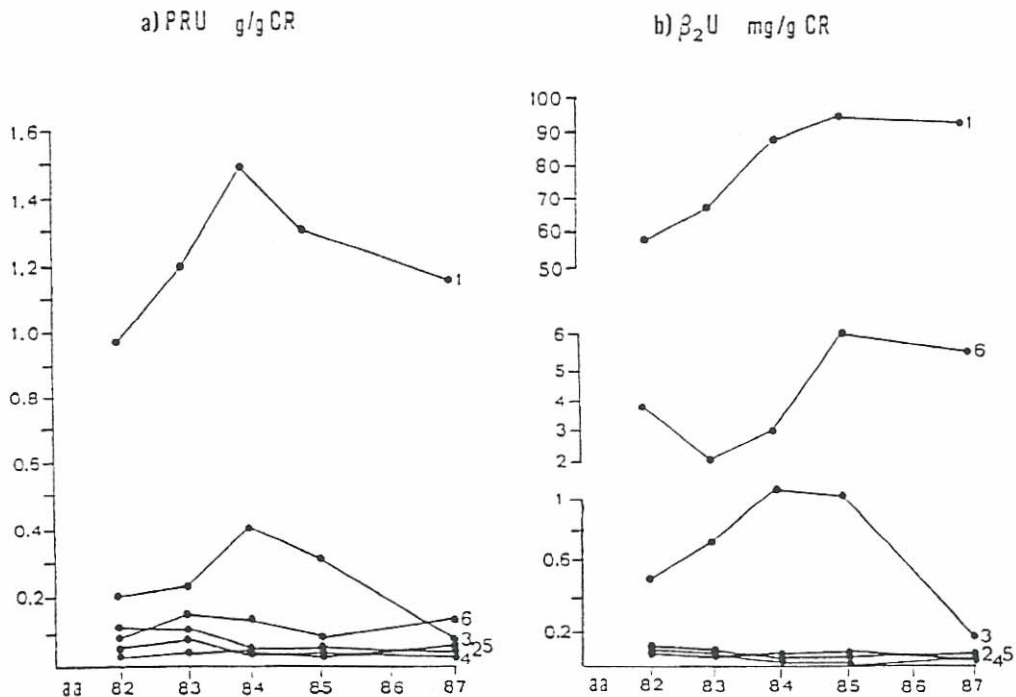


Figura 3 - Andamento della PRU (a) e della β_2U (b) dopo la fine dell'esposizione

vità GGTU (11), sono un indicatore di effetto «subcritico». L'elevata concentrazione di cadmio ematico ed urinario giustifica quindi una enzimuria dell'orletto a spazzola costantemente aumentate nonostante l'allontanamento dal rischio.

In conclusione, non sembrano essere presenti variazioni in senso patologico degli indicatori di effetto renale nè, in particolare, un aggravamento della patologia già in atto.

RIASSUNTO

Sei saldatori con elevata esposizione a cadmio, sono stati controllati per i cinque anni successivi la fine dell'esposizione. Gli indicatori di esposizione e di effetto apparivano marcatamente elevati durante l'esposizione; tre soggetti evidenziavano β_2 -microglobulinuria di diversa entità e uno di questi anche proteinuria totale. Nel periodo di *follow-up*, in due soggetti si osservava un aumento della β_2 -microglobulinuria con successiva stabilizzazione; in un terzo soggetto, con un modesto incremento durante il lavoro, la β_2 -microglobulinuria aumentava nei primi anni del periodo di *follow-up* per normalizzarsi dopo cinque anni. Durante l'esposizione l'enzimuria era superiore ai valori normali; nel periodo di *follow-up* gli enzimi provenienti dall'orletto a spazzola si mantenevano costantemente elevati e soltanto l'angiotensin converting enzyme mostrava un decremento durante il *follow-up*. L'enzima citoplasmatico studiato (lattico deidrogenasi) rientrava nella norma un anno dopo la fine dell'esposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. CHIESURA P., TREVISAN A., GORI G.P., e coll.: Sul rischio di intossicazione da cadmio nella saldobrasatura. *Med Lav* 1984; 75: 300-305
2. ELINDER C. G., EDLING C., LINDBERG E., et al.: β_2 -Microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med* 1985; 8: 553-564
3. FRIBERG L.: Proteinuria and kidney injury among workers exposed to cadmium and nickel dust. *J Ind Hyg Toxicol* 1948; 71: 1013-1014
4. KJELLSTROM T., ELINDER C.G., FRIBERG L.: Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in human kidney cortex. *Environ Res* 1984; 33: 284-295
5. PISCATOR M.: Proteinuria in chronic cadmium poisoning. 2. The applicability of quantitative and qualitative method of protein determination for the demonstration of cadmium proteinuria. *Arch Environ Health* 1962; 5: 55-62
6. ROELS H., DJUBGANG J., BUCHET J.P., et al.: Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 191-200
7. ROELS H.A., LAUWERYS R.R., BUCHET J.P., et al.: Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five years follow up. *Br J Ind Med* 1989; 46: 755-764
8. ROSS R.T., GONZALES J.G.: Direct determination of cadmium in biological samples by selective volatilization and graphite furnace tube reservoir atomic absorption spectrophotometer. *Anal Chem* 1974; 70: 443-447
9. SUMMARY J.J.: The spectrophotometric determination of human serum carboxypolypeptidase with angiotensin converting enzyme like activity. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 312-327
10. TREVISAN A., BONADONNA A.: Su di un caso di nefropatia conclamata da cadmio. *Med Lav* 1984; 75: 322-327
11. TREVISAN A., TROSO O., GRANDESSO G., et al.: γ -Glutamyltranserase in urine as an early index of kidney involvement in cadmium exposure. *Clin Chem Enzym Comms* 1991; 3: 391-394