



---

## Uploaded to VFC Website

~ October 2012 ~

---

This Document has been provided to you courtesy of Veterans-For-Change!

Feel free to pass to any veteran who might be able to use this information!

For thousands more files like this and hundreds of links to useful information, and hundreds of "Frequently Asked Questions, please go to:

[Veterans-For-Change](#)

---

*Veterans-For-Change is a 501(c)(3) Non-Profit Corporation  
Tax ID #27-3820181*

***If Veteran's don't help Veteran's, who will?***

We appreciate all donations to continue to provide information and services to Veterans and their families.

[https://www.paypal.com/cgi-bin/webscr?cmd=\\_s-xclick&hosted\\_button\\_id=WGT2M5UTB9A78](https://www.paypal.com/cgi-bin/webscr?cmd=_s-xclick&hosted_button_id=WGT2M5UTB9A78)

---

**Note:** VFC is not liable for source information in this document, it is merely provided as a courtesy to our members.

---

**Item ID Number** 02304

**Author**

**Corporate Author**

**Report/Article Title** La Salute nell'area del disastro ICMESSA [Health in the Area of the ICMESSA disaster]

**Journal/Book Title** Quadernidi Documentazione Regionale 6

**Year** 1977

**Month/Day** April 20

**Color**

**Number of Images** 300

**Description Notes**

QDR



**6** La salute nell'area del disastro Icmesa

**« Quaderni di Documentazione Regionale »**  
**Autorizzazione Trib. di Milano**  
**N. 166 del 20 aprile 1977**  
**Dir. resp. Enrico Forni**

**Volume realizzato a cura**  
**di CARLO VEZZONI**

**Regione Lombardia**  
**Giunta Regionale - Assessorato alla Sanità**  
**via Pontaccio 10, Milano**

QDR 6 - nuova serie

**La salute  
nell'area  
del disastro Icmesa**

*Documenti  
e contributi scientifici*



## INDICE GENERALE

	pag.
<b>PRESENTAZIONE</b>	7
Avv. ANTONIO SPALLINO Incaricato Speciale per Seveso.	
<b>PRIME OSSERVAZIONI SANITARIE RELATIVE AD ALCUNI GRUPPI DI POPOLAZIONE ESPOSTI A RISCHIO IN SEGUITO AD INQUINAMENTO DA TCDD NEL TERRITORIO DEI CONSORZI SA- NITARI DI ZONA BRIANZA DI SEVESO 1-2-3 (1978)</b>	11
a cura del PROGRAMMA OPERATIVO N. 2 (Sanità) del- l'UFFICIO SPECIALE DI SEVESO.	
<b>LE EPATOPATIE TOSSICHE: PATOGENESI</b>	107
Prof. NICOLA DIUGUARDI Direttore della Clinica Medica III dell'Università di Milano Relazione tenuta all'Ospedale di Desio il 1° Giugno 1978	
<b>NEUROPATIE PERIFERICHE</b>	113
Prof. PAOLO PINELLI Direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Pavia Relazione tenuta all'Ospedale di Desio l'8 Giugno 1978	
<b>PROBLEMI DERMATOLOGICI DELLA ZONA</b>	121
Prof. VITTORIO PUCCINELLI Direttore della clinica Dermatologica dell'Universi- tà di Milano Relazione tenuta all'Ospedale di Desio l'8 Giugno 1978	
<b>LE EPATOPATIE NELL'INFANZIA: CENNI DI CLINICA E DI LABORATORIO</b>	129
Prof. ROBERTO GENOVA Primario Incaricato di Pediatria all'Ospedale civile di Borgomanero Relazione tenuta all'Ospedale di Desio il 15 Giugno 1978	

<b>ASPETTI CLINICI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE</b>	pag. 137
Prof. ERNESTO MARNI Assistente della Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia Relazione tenuta all'Ospedale di Desio il 22 Giugno 1978	
<b>ASPETTI CLINICI DELL'ABORTIVITA</b>	151
Prof. G. BATTISTA CANDIANI Direttore della Clinica Ostetrico-Ginecologica del- l'Università di Milano Relazione tenuta all'Ospedale di Desio il 29 Giugno 1978	
<b>ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'ABORTIVITA</b>	159
Prof. GIANNI REMOTTI Aiuto della I Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Uni- versità di Milano Relazione tenuta all'ospedale di Desio il 29 Giugno 1978	
<b>ESPERIENZE SULL'INCIDENTE DI SEVESO</b>	169
a cura del PROGRAMMA OPERATIVO N. 2 (Sanità) del- l'UFFICIO SPECIALE DI SEVESO (1978)	
<b>DISTRIBUZIONE DEI CASI DI CLORACNE</b>	195
a cura del PROGRAMMA OPERATIVO N. 2 (Sanità) del- l'UFFICIO SPECIALE DI SEVESO (1979)	
<b>CLORACNE E MANIFESTAZIONI CLINICHE GE- NERALI</b>	225
a cura del PROGRAMMA OPERATIVO N. 2 (Sanità) del- l'UFFICIO SPECIALE DI SEVESO (1979)	
<b>ANDAMENTO DELLA PATOLOGIA DERMATOLO- GICA OSSERVATA A SEVESO E NEI COMUNI VICINI IN CONSEGUENZA DELL'INCIDENTE ICMESA</b>	245
III Relazione del Servizio Dermatologico (1979)	
<b>LA STRUTTURA ULTRAMICROSCOPICA DEL CO- MENDONE NELLA CLORACNE</b>	263
Prof. V. A. PUCCINELLI Direttore della Clinica Dermosifilopatica 1 <sup>a</sup> della Università di Milano Università di Milano (1979)	

*Nel dar vita a questa pubblicazione, abbiamo ritenuto in primo luogo di assolvere a un obbligo nei confronti degli operatori sanitari della zona interessata all'evento ICMESA. È stata la loro richiesta di un contatto diretto e continuo con l'Ufficio Speciale a suggerire gli Incontri-Dibattito che abbiamo tenuto a Desio nel giugno 1978 come momento di reciproco aggiornamento tra i medici degli 11 Comuni e i responsabili delle ricerche sanitarie condotte dai tre CSZ. È stata inoltre la considerazione del ruolo fondamentale che l'operatore sanitario abituale svolge nei confronti della popolazione a indurci a raccogliere e a divulgare alcuni interventi scientifici di carattere epidemiologico, che possono contribuire a una migliore conoscenza del nemico che ci troviamo ad affrontare.*

*Si tratta, ed è bene ricordarlo, di un avversario che non si vede, non si sente, non pesa e che, per di più ha fruito di circostanze ambientali fuori dal comune.*

*L'incognita che esso rappresentava e in parte ancora rappresenta per la scienza sta a dimostrare da una parte la grande difficoltà nel combatterlo e, dall'altra, la dimensione temporale in cui si colloca la ricerca scientifica, sia essa rivolta a verificare gli eventuali danni intervenuti, sia soprattutto a controllare la sempre possibile insorgenza di fenomeni che interessano la salute della popolazione.*

*È una dimensione temporale che non si esprime nel breve periodo; consiste in un insieme di ricerche che non possono essere delimitate a priori, proprio perché le prime conclusioni possono suggerire un ampliamento della ricerca o il suo indirizzarsi verso obiettivi più precisi.*

*Per consentire tutto questo è indispensabile disporre da un lato di strutture adeguate, dall'altro della collaborazione consapevole dei sanitari che hanno abituali contatti con la popolazione.*

*Per le strutture sanitarie è presto detto. Si sa che nel nostro Paese esse sono carenti; ma l'enorme difficoltà che abbiamo incontrato in questo periodo nel far decollare gli interventi sanitari o addirittura nel reperirne i responsabili non può che convincerci di quanto sia carente in Italia la protezione civile, cioè l'insieme delle strutture, dei programmi, degli uomini che dovrebbero intervenire in caso di disastro tecnologico. Eventi come la diffusione*

di sostanze tossiche sul territorio sono sostanzialmente e profondamente diversi da una catastrofe naturale, quale può essere un terremoto o un'alluvione.

Del sommovimento sismico, dell'inondazione, del fuoco, si ha una percezione immediata, traumatica; della contaminazione tossica si può avere coscienza solo attraverso un procedimento logico, razionale, che superi l'evidenza di ciò che non appare. E questo ci riporta alla realtà del nemico che affrontiamo e alla necessità che il rapporto tra istituzioni e popolazione sia sorretto dalla collaborazione cosciente, e, se occorre, critica, di quanti hanno con la popolazione un legame di fiducia non occasionale, ma maturato nel tempo.

Per ciò che concerne la zona dei 3 CSZ, il fatto che buona parte dei medici liberi professionisti fossero collocati al di fuori del piano di monitoraggio sanitario è stato ed è certamente un notevole handicap. Il nostro sforzo è stato costantemente rivolto a rimediare a tale esclusione: il tentativo che conduciamo è indirizzato a ristabilire i rapporti con i medici perché ci aiutino, e aiutino innanzitutto i loro pazienti, nel fare corpo attorno ai progetti di intervento, in modo che l'apparato organizzativo pubblico possa fruire di una serie di riscontri e di supporti.

Alcune iniziative sono state prese: annotazione del numero del paziente sulla scheda; foglietti di invito; preavviso ai medici curanti degli inviti al monitoraggio; una serie, magari piccola, di altre indicazioni singole che però possono portare a una diversa interpretazione del ruolo di ciascuno in questa vicenda.

I temi che abbiamo trattato negli incontri di Desio così come i lavori di carattere epidemiologico che presentiamo all'attenzione degli operatori sanitari, travalicano lo stretto ambito degli interessi immediati per collocarli, come mi sembra giusto, in un quadro di ordine generale.

Confissare nell'area colpita dal disastro ICMESA l'analisi dei fenomeni che andiamo censendo e studiando insieme è errato e pericoloso per due ordini di motivi. Per un verso, esso può condurre come ha condotto, ad una lettura esasperata, e non di rado acritica, dei fenomeni, con conseguente « ghetizzazione » di queste aree già lacerate dai dubbi, messaggi catastrofici, scontri ideologici, nella loro volontà di capire, di vivere e di lavorare con serena volontà di ripresa.

Se non abbiamo un quadro di riferimento generale, se non disponiamo in certi casi di aree di confronto, può essere molto difficile sfuggire alla tentazione o alla suggestione di leggere tutto in una chiave particolarmente drammatica.

Per un altro verso ciò può distrarre l'attenzione dallo stato generale del territorio nazionale della salute, che

*esige più puntuale attività di conoscenza, preservazione e, in qualche caso, probabilmente di intervento.*

*Ad esempio: nonostante le molte richieste di controllare la contaminazione ambientale da TCDD in aree delle quali sono stati massicciamente impiegati diserbanti, nessuna ricerca ufficiale ci risulta mai assunta.*

*Paradossalmente viene da pensare che, di fatto almeno, la concentrazione della doverosa attenzione di questa nostra area sollevi alcune coscienze dal dovere di esaminare altre zone, altre popolazioni e più lentamente, altre fonti di contaminazione ambientale che potrebbero essere tuttora in azione o i cui effetti potrebbero tuttora essere attivi. Perciò abbiamo bisogno di confronti aperti. Questo potrebbe aiutarci, forse, ad avere quelle collaborazioni che ci vengono rifiutate quasi sistematicamente; probabilmente, anche ad essere compresi dalle realtà locali, che pure ci sono già state di aiuto quotidiano ed essenziale sui temi, ad esempio degli interventi di salvaguardia del territorio.*

*Ci collochiamo infatti tra due esigenze che talvolta vengono in conflitto. Da un lato quella di vagliare e di garantire la rigerosità scientifica dei dati che forniamo; dall'altra quella di rispondere alla comprensibile ansietà della popolazione che vorrebbe essere informata giorno per giorno dell'andamento della salute.*

*Sono esigenze spesso difficilmente conciliabili tra loro, ma riteniamo che anche questa pubblicazione possa costituire un valido contributo al loro superamento.*

**AVV. ANTONIO SPALLINO**  
Incaricato Speciale per Seveso



**PRIME OSSERVAZIONI SANITARIE  
RELATIVE AD ALCUNI GRUPPI DI POPOLAZIONE  
ESPOSTI A RISCHIO  
IN SEGUITO AD INQUINAMENTO DA TCDD  
NEL TERRITORIO DEI CONSORZI SANITARI  
DI ZONA BRIANZA DI SEVESO 1 - 2 - 3 (1978)**

*A cura del programma operativo n. 2 (sanità) dell'Ufficio  
speciale di Seveso. L. BISANTI, G. DEL CORNO, C. FAVARETTI,  
S.E. GIAMBELLUCA, E. MONTESARCHIO*



## 1. PREMESSA

Nella seduta del 12 febbraio 1978 la Commissione Epidemiologica proponeva due direttrici di lavoro allo scopo di formulare un primo giudizio sulle attuali condizioni di salute di alcuni gruppi di popolazione residente od occupata nelle zone inquinate a seguito dell'incidente ICMESA del 10-7-76:

— *la prima* mirante ad acquisire informazioni su: stato e movimento della popolazione (piramide delle età, natalità, mortalità per causa etc.), sull'andamento della abortività spontanea e sulla frequenza delle malformazioni;

— *la seconda* tesa ad elaborare ed analizzare i dati di laboratorio relativi a:  $\gamma$ -GT, GOT, GPT, Colesterolo, Ala-U correlandoli con fattori ed indicatori di rischio per i seguenti gruppi di soggetti:

1° abitanti di zona A e bambini di zona B. Per essi le informazioni su presenza e permanenza in zona erano immediatamente fruibili solo ricorrendo ai questionari-intervista compilati nel periodo immediatamente successivo all'evento verificatosi il 10-7-76;

2° dipendenti dell'ICMESA e delle ditte appaltatrici;

3° addetti alla bonifica;

4° soggetti con dermolesioni.

Dalla seconda direttrice di lavoro trae motivazione il presente rapporto, che ha per oggetto l'esame degli andamenti dei parametri sopra citati dal luglio '76 all'aprile '78 nelle popolazioni in studio.

Va inoltre precisato che non è stato possibile analizzare i soggetti dermolesi per la notevole difficoltà operativa di giungere, nella attuale fase, ad una soddisfacente individuazione del gruppo. Tale problema è in via di soluzione grazie alla collaborazione dell'équipe dermatologica.

I gruppi sopra indicati appaiono notevolmente diversi riguardo alla loro composizione. Infatti, tra gli abitanti della zona A sono compresi bambini e adulti di entrambi i sessi, mentre la popolazione degli addetti alla bonifica è rappresentata esclusivamente da maschi di età piuttosto giovane, di provenienza geografica diversa, selezionati da vari fattori (clinico-attitudinali, retributivi, ecc.).

Per la zona B sono stati presi in considerazione soltanto i bambini (0-14 anni) e, infine, tra i dipendenti ICMESA sono scarsamente rappresentate le donne e le età più avanzate.

Tale notevole disomogeneità è evidente considerando anche altri aspetti, come l'attività lavorativa e le abitudini di vita, rilevanti sotto il profilo epidemiologico.

Per tale motivo non si è ritenuto di procedere a confronti tra due o più gruppi (ad eccezione dei bambini di zona A e B).

Inoltre, è sembrato opportuno seguire metodologie diverse di analisi dei dati di laboratorio. Per le zone A e B e per i lavoratori dell'ICMESA e delle ditte appaltatrici si sono studiate le frequenze dei valori che superavano soglie prefissate, indicate dalla Commissione Medico-Clinica. Per i lavoratori della bonifica, per i quali si disponeva dei dati rilevati al momento della prima visita di idoneità, si è preferito studiare la distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

L'indagine sui lavoratori ICMESA e delle ditte appaltatrici e su quelli addetti alla bonifica è stata approfondita studiando l'andamento dei valori medi e delle relative deviazioni standard.

Per quanto riguarda la qualità dei dati di laboratorio, va osservato che le determinazioni analitiche prese in considerazione nel presente rapporto, a partire dall'11-9-76 sono state effettuate esclusivamente presso l'Ospedale di Circolo di Desio, mentre dal 10-7 al 10-9-76 hanno contribuito alla loro esecuzione anche altri laboratori.

Relativamente all'Ospedale di Desio sono state utilizzate le seguenti metodiche:

— Gamma Glutamil Transpeptidasi; Metodo cinetico a 405 nm sec. Szasz.

— Transaminasi Glutamico Ossalacetica; test UV ottimizzato dalla Società tedesca di Chimica Clinica.

— Transaminasi Glutamico Piruvica; test UV ottimizzato dalla Società tedesca di Chimica Clinica.

— Colesterolo; metodo enzimatico end point.

I controlli di precisione effettuati dal 10-7-76 presso il laboratorio di Desio hanno evidenziato una variabilità contenuta entro limiti accettabili (C.V. < 10 % nel 98 % dei casi).

Prima di concludere questa premessa, nella quale si è accennato alla scelta dei contenuti e delle diverse linee di analisi delle informazioni, si ritiene utile sottolineare un aspetto che forse non emergerà direttamente dalla lettura dei capitoli successivi. Ci riferiamo all'universo dei dati elementari generati a livello dei servizi e degli uffici che collaborano con il P.O.2. Come è noto, per ogni individuo interessato dal Piano di Monitoraggio, i dati di riferimento per l'elaborazione di analisi statistico-epidemiologiche sono i seguenti:

— dati di identificazione e classificazione;

— dati registrati nei questionari-intervista;

- dati di interesse e/o significato clinico registrati in sede di controlli sanitari ambulatoriali;
- dati di laboratorio;
- dati raccolti in occasione di ricoveri in ospedali della Regione Lombardia di residenti in uno degli 11 Comuni dei C.S.Z Brianza di Seveso 1, 2, 3;
- altri dati (notifiche obbligatorie, ecc.).

È evidente che la molteplicità delle sorgenti delle informazioni comporta sempre una serie di problemi dipendenti dalla variabilità strutturale ed accidentale dei dati (problemi di eterogeneità, discontinuità, affidabilità, completezza, ecc.).

Le riflessioni metodologiche ed epidemiologiche, che hanno portato alla stesura del presente rapporto, hanno toccato anche questi aspetti ed hanno condotto a:

a) stabilire un taglio operativo per lo sviluppo in tempi non troppo (ed inutilmente) lunghi di una serie di elaborazioni che vanno intese, come indica il titolo, nel senso di « prime osservazioni... »;

b) verificare, adottando un approccio metodologico sufficientemente flessibile ed articolato, la qualità specifica delle informazioni disponibili in forma codificata o codificabile.

Era, infatti, necessario acquisire elementi di valutazione dei dati già raccolti e memorizzati per prendere alcune decisioni orientate ad accrescere l'efficienza e l'efficacia del sistema informativo di base. Ci si deve chiedere, ad esempio, se le informazioni registrate nei questionari-intervista (raccolte da diverse assistenti sanitarie in condizioni operative alquanto precarie) abbiano, in rapporto alle ipotesi epidemiologiche da analizzare in via prioritaria, una significatività tale da giustificare il lavoro di riduzione e codifica anche per i circa 5.000 questionari non ancora elaborati. Inoltre si debbono riconsiderare formato e procedure di acquisizione dei fogli di aggiornamento dei dati clinici, si deve definire il potenziale informativo dei dati analitici e veterinari, si deve discriminare l'effetto sulla variabilità totale dei dati clinici e di laboratorio di variazioni di tipo inter- ed intra-observer, ecc.

Il contenuto di questo rapporto epidemiologico si pone, quindi, anche come un contributo alla impostazione e risoluzione dei problemi menzionati.

## 2. ASPETTI METODOLOGICI

### 2.1 *La codifica del rischio e l'individuazione dei rischi elementari*

Tutte le elaborazioni e le valutazioni dello stato di

salute che costituiscono l'oggetto di questo rapporto si basano sull'ipotesi certamente riduttiva, ma assunta consapevolmente come limite di validità dell'analisi — che, per le determinazioni qualitative e quantitative del RISCHIO<sup>1</sup> di intossicazione da T.C.D.D. dei soggetti considerati e per la valutazione delle manifestazioni attualmente osservabili del danno individuale conseguente, sia necessario e sufficiente prendere in esame le seguenti informazioni registrate nei questionari-intervista:

- a) presenza in zona il 10-7-1976;
- b) permanenza in zona dal 10-7-76 al 10-8-76;
- c) morte per sospetta intossicazione di animali da cortile e/o domestici;
- d) alimentazione con prodotti dell'orto o dell'allevamento proprio o dei vicini;
- e) lavoro all'aperto (es. maneggiare prodotti agricoli, lavorare nelle strade, ...);
- f) gioco all'aperto (per i bambini).

Le informazioni a), b), c), d), e), f), insieme all'informazione di mancata registrazione di una o più di esse sul questionario-intervista, sono state memorizzate in tre campi secondo lo schema seguente:

	tipo di informazione memorizzata
campo 1	a, b, non registrazione di presenza e permanenza
campo 2	c, non registrazione di morte di animali
campo 3	d, e/f, non registrazione di alim.-lavoro/gioco

Naturalmente per ogni campo sono previsti i valori del codice che indicano:

- non presenza in zona il 10-7-1976;
- non permanenza in zona per più di un certo numero (minimo) di giorni;
- nessun animale morto;
- non alimentazione;
- non lavoro/gioco all'aperto.

Avendo a disposizione per ciascun soggetto tali informazioni, si possono individuare tre *stati di rischio*:

- stato di RISCHIO ASSENTE O IMPROBABILE;
- stato di RISCHIO INCERTO;
- stato di RISCHIO CERTO.

Per rendere possibile una definizione più precisa dello STATO DI RISCHIO INDIVIDUALE sono stati introdotti

<sup>1</sup> Per RISCHIO individuale si deve intendere, nel contesto delle argomentazioni che costituiscono l'oggetto del presente rapporto, uno stato e/o un evento potenzialmente idonei a provocare un effetto negativo (immediato o ritardato) sullo stato di salute.

i cosiddetti **RISCHI ELEMENTARI**. Essi vengono elencati qui di seguito e per ciascuno è indicato il simbolo con il quale d'ora in poi si farà riferimento all'informazione che ne deriva da un punto di vista epidemiologico e — ben inteso — per gli obiettivi del presente rapporto tecnico.

Si osservi che il termine « esposizione » sarà usato nel seguito come sinonimo di « presenza in zona il 10-7-76 » e che il termine « permanenza » si riferisce al periodo 10.7.76/10.8.76 e non implica la non evacuazione dalla zona A.

STATI DI RISCHIO	RISCHI ELEMENTARI	SIMBOLI
RISCHIO ASSENTE O IMPROBABILE	— non esposizione e non permanenza	$R_{01}$
	— animali tutti vivi	$R_{02}$
	— non alimentazione e non lavoro/ gioco all'aperto	$R_{03}$
RISCHIO INCERTO	— esposizione e permanenza non registrate	$R_1$
	— morti di animali non registrata o nessun animale	$R_2$
	— alimentazione e lavoro/gioco all'aperto non registrati	$R_3$
RISCHIO CERTO	— esposizione	$R_4$
	— permanenza	$R_5$
	— animali morti	$R_6$
	— alimentazione	$R_7$
	— lavoro/gioco all'aperto	$R_8$

Osserviamo che uno stato di rischio qualsiasi si deduce dall'espressione logica:

$$(R_{01} + R_1 + R_4 + R_5) \cdot (R_{02} + R_2 + R_6) \cdot (R_{03} + R_3 + R_7 + R_8)^1$$

ed è « ammissibile » se sono soddisfatte le condizioni di compatibilità (vedi **MATRICE DEI RISCHI INCOMPATIBILI** nel par. 2.4).

Inoltre si ha:

— condizione necessaria e sufficiente perché un soggetto possa essere considerato *nello stato di rischio assente o improbabile* è

$$R_{01} \cdot R_{02} \cdot R_{03}$$

— condizione necessaria e sufficiente perché un soggetto possa essere considerato *nello stato di rischio incerto* è

<sup>1</sup> Il simbolo  $\cdot$  rappresenta un « and » logico (corrisponde all'intersezione nel linguaggio della Teoria degli insiemi; il simbolo  $+$  rappresenta un « or » logico (corrisponde all'unione).

$$(R_{01} + R_1) \cdot (R_{02} + R_2) \cdot (R_{03} + R_3)$$

con almeno un  $R_i \neq R_{0i}$  ( $i = 1, 2, 3$ );

— condizioni necessaria e sufficiente perché un soggetto possa essere considerato nello *stato di rischio certo* è

$$R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + R_5$$

## 2.2 La ponderazione di rischi elementari: assegnazione dei pesi iniziali

Nella ricerca di metodi di analisi della associazione RISCHIO-EFFETTO (dove il RISCHIO è espresso nei termini illustrati al paragrafo 2.1 e l'EFFETTO è, in prima approssimazione, valutato globalmente attraverso i valori di  $\gamma$ -GT, GOT, GPT e Colesterolo totale ed, eventualmente, col supporto di informazioni di natura più strettamente clinica) sono stati inizialmente individuati due approcci non mutuamente esclusivi:

a) un approccio orientato a misurare (in senso lato) la significatività degli elementi e indicatori di rischio (INPUT) partendo dai risultati disponibili (OUTPUT);

b) un approccio orientato a verificare ipotesi di associazione di tipo causale tra « *stato iniziale* » (misurabile, in linea di principio, non solo attraverso il RISCHIO specifico, ma anche in base ad altre informazioni: luogo, età, etc.) e « *stato attuale* » (misurabile mediante l'EFFETTO di cui si è appena detto).

In sintesi l'approccio a) potrebbe essere definito di tipo « *feed-back* »; l'approccio b) potrebbe essere definito di tipo « *feed-forward* ».

Si è scelto quest'ultimo perché, una volta sviluppata la linea di analisi che da esso deriva, è abbastanza facile integrare alcuni aspetti dell'approccio di tipo « *feed-back* », mentre non è sembrata altrettanto promettente la via inversa. Fatta tale scelta, il passo immediatamente successivo è stato quello di trovare un metodo di quantificazione dell'input. Si è cercato, pertanto, di definire, un asse del RISCHIO su cui fossero in qualche modo rappresentate le *situazioni di rischio possibili* in base alla codifica delle informazioni memorizzate nel questionario-intervista. L'origine di tale asse è stata scelta per rappresentare lo stato di rischio assente o improbabile, cioè il rischio  $R_{01} \cdot R_{02} \cdot R_{03}$ . Il punto di ascissa 1 è stato visto come punto rappresentativo di una condizione di rischio individuale che potesse fare da *riferimento* alla ponderazione dei rischi elementari. Si è deciso di far convergere in tale punto i tre rischi elementari associati allo stato di rischio incerto, non trovando validi motivi per considerare, ad es.,  $R_1$  (mancata registrazione di esposizione e permanenza) come rappresentativo di un rischio minore

o maggiore di  $R_3$  (mancata registrazione di alimentazione e lavoro/gioco all'aperto). È evidente che tale scelta implica la quantificazione dello stato di « rischio incerto », cioè:  $(R_{01} + R_1) \cdot (R_{02} + R_2) \cdot (R_{03} + R_3)$ , poiché, indicando con  $f(R)$  la funzione di RISCHIO,<sup>1</sup> si ha:

$$\begin{aligned} & f[(R_{01} + R_1) \cdot (R_{02} + R_2) \cdot (R_{03} + R_3)] = \\ & = f(R_{01} + R_1) + f(R_{02} + R_2) + f(R_{03} + R_3) = \text{(per l'incompatibilità fra } R_{01} \text{ e } R_1) \\ & = \{f(R_{01}), f(R_1)\} + \{f(R_{02}), f(R_2)\} + \{f(R_{03}), f(R_3)\} = \\ & = \{0,1\} + \{0,1\} + \{0,1\} = \{1, 2, 3\}. \end{aligned}$$

Il punto di ascissa 0 è esclusa dovendo essere almeno un  $R_i \neq R_{0i}$ . Resta così associato un significato anche all'ascissa 2; ad essa può corrispondere, infatti, uno dei seguenti stati di rischio incerto:  $R_1 \cdot R_2 \cdot R_{03}$ ;  $R_1 \cdot R_{02} \cdot R_3$ ;  $R_{01} \cdot R_2 \cdot R_3$ , mentre all'ascissa 3 corrisponde lo stato di (rischio assente o improbabile); 1, 2 e 3 (rischio incerto)

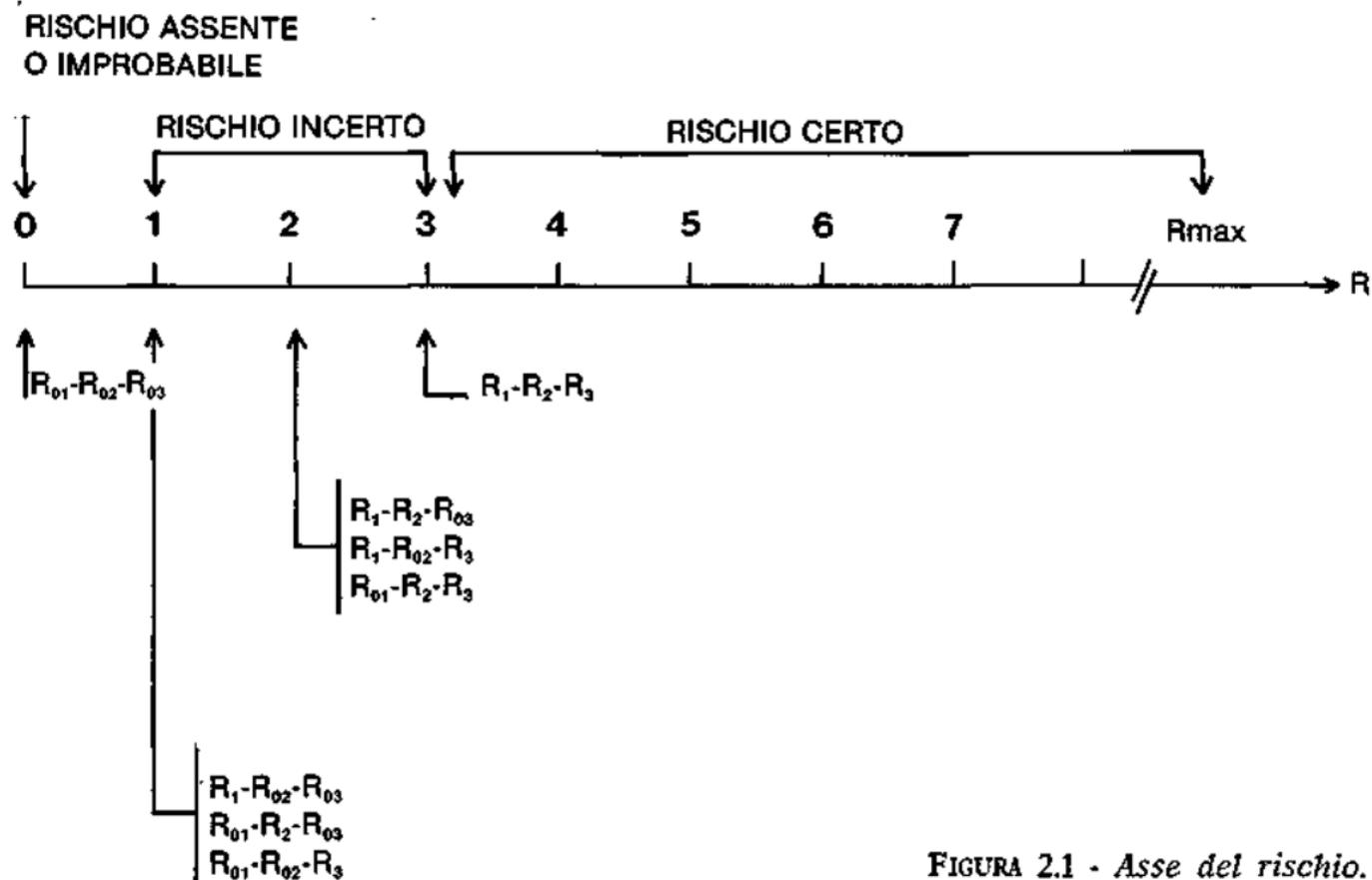
Dopo aver associato un significato preciso alle ascisse 0 (rischio assente o improbabile); 1, 2 e 3 (rischio incerto) dell'asse del rischio si è proceduto all'assegnazione dei « pesi iniziali » ai rischi  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ .

I singoli componenti del gruppo epidemiologico sono stati invitati ad elencare i rischi elementari  $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  in ordine di « intensità » decrescente. Ottenuto un ordinamento dei rischi elementari e ricordando che l'intervallo (1, 3) dell'asse del rischio rappresenta gli stati di rischio incerto, ognuno ha scelto il peso iniziale per il rischio  $R_i$  ( $i = 4, 5, 6, 7, 8$ ) considerato soggettivamente (e a priori) meno rilevante degli altri. Sulla base di questa scelta sono stati assegnati da ciascun epidemiologo i pesi agli altri rischi elementari che determinano una condizione di rischio certo.

### 2.3 La verifica dei pesi iniziali attraverso l'analisi comparata di situazioni di rischio specifiche

È ora necessario verificare se la ponderazione adottata rappresenta nel modo migliore la valutazione soggettiva ed intuitiva dell'importanza relativa dei rischi elementari. Tale verifica è stata eseguita mediante un programma ad hoc di valutazione di ogni rischio elementare in rapporto alle combinazioni possibili degli altri. In questa fase vengono ignorati i valori dei pesi iniziali, in quanto il programma dipende solo dalla struttura dell'ordinamento iniziale e non dai valori dei pesi attribuiti ai singoli rischi.

<sup>1</sup> La funzione di RISCHIO deve essere pensata come una funzione additiva che ha per argomento una qualunque combinazione ammissibile di rischi elementari e che fa corrispondere ad esso uno o più punti (ascisse) dell'asse del rischio.



Ad es. in relazione al seguente ordinamento:

$$R_5 \geq R_7 \geq R_4 \geq R_6 \geq R_3$$

viene svolto il programma di valutazione che segue:

$R_5 \circ R_7 \cdot R_4 \cdot R_6 \cdot R_3$	(a-1)
$R_5 \circ R_7 \cdot R_4 \cdot R_6$	(a-2)
$R_5 \circ R_7 \cdot R_4 \cdot R_3$	(a-3)
$R_5 \circ R_7 \cdot R_4$	(a-4)
$R_7 \circ R_4 \cdot R_6 \cdot R_3$	(b-1)
$R_7 \circ R_4 \cdot R_6$	(b-2)
$R_7 \circ R_4 \cdot R_3$	(b-3)
$R_4 \circ R_6 \cdot R_3$	(c-1)

La valutazione viene espressa indicando se il rischio al primo membro è considerato minore (<) equivalente (~) o maggiore (>) del rischio al secondo membro della disuguaglianza.

Eseguito il programma di valutazione, si riprendono in considerazione i pesi iniziali per verificare se essi soddisfano, nell'ordine, le disuguaglianze c-1; b-3, b-2, b-1; a-4, a-3, a-2, a-1. Quando una di esse risulta non soddisfatta si corregge il peso del rischio al primo membro del minimo indispensabile perché la disuguaglianza sia soddisfatta. Si ricorda che, ad es., peso ( $R_4 \cdot R_6$ ) = peso ( $R_4$ ) + peso ( $R_6$ ) per l'ipotesi di additività. Ottenuti i pesi finali da ognuno dei componenti del gruppo epidemiologico, si è svolta una discussione generale che ha portato a:

— validare il metodo, soprattutto perché induce ad analizzare il significato dei rischi elementari e delle loro combinazioni;

— definire una ponderazione definitiva ed unica dei rischi elementari.

Si sono ottenuti l'ordinamento e la ponderazione seguenti:

Rischi elementari	$R_5$	<	$R_6$	<	$R_4$	<	$R_7$	<	$R_3$
Significato dell'informazione	Lavoro/ gioco all'aperto		Animali morti		Esposi- zione		Alimen- tazione		Perma- nenza
Pesi definitivi	4.20		4.60		4.70		5.50		6

Si osservi che i pesi scelti soddisfano le seguenti disuguaglianze:

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| a) $R_5 < R_7 \cdot R_4 \cdot R_6 \cdot R_3$ | b) $R_7 < R_4 \cdot R_6 \cdot R_3$ |
| $R_5 < R_7 \cdot R_4 \cdot R_6$              | $R_7 < R_4 \cdot R_6$              |
| $R_5 < R_7 \cdot R_4 \cdot R_3$              | $R_7 < R_4 \cdot R_3$              |
| $R_5 < R_7 \cdot R_4$                        | c) $R_4 < R_6 \cdot R_3$           |

I pesi dei rischi elementari, per il modo con cui sono stati determinati — e cioè come sintesi di una serie di valutazioni effettuata secondo il metodo scientifico descritto nelle pagine precedenti — potranno ora essere utilizzati per:

a) associare valori caratteristici ad ogni situazione di rischio realmente osservata allo scopo di discriminare *qualitativamente* le diverse condizioni di rischio ed ottenere la corrispondente disaggregazione delle popolazioni in studio;

b) verificare a posteriori se la ponderazione adottata, in quanto consente di *ordinare* (attraverso il passaggio tecnico della quantificazione) le situazioni di rischio osservate, risulta sufficientemente esplicativa — almeno in prima approssimazione — della distribuzione dei valori di  $\gamma$ -GT, GOT, GPT e Colesterolo nelle popolazioni esaminate poiché genera un ordinamento di tali valori nello stesso senso.

Come si vedrà nel seguito del presente rapporto solo l'obiettivo a) è stato raggiunto in misura soddisfacente, mentre la verifica di cui in b) ha trovato un vincolo tecnico nell'insufficiente numerosità (e quindi rappresentatività) dei gruppi selezionati attraverso questo tipo di disaggregazione (v. anche le considerazioni a pagg. 21 e 22).

D'altra parte lo stesso vincolo si sarebbe presentato adottando una qualunque altra ponderazione dei rischi elementari elencati a pag. 8 ed è superfluo osservare che la scelta di tali rischi è imposta dalle informazioni effettivamente disponibili.

#### 2.4 La quantificazione del rischio associato alle singole situazioni osservate: determinazione del coefficiente di rischio totale

Il rischio associabile ad una situazione reale è quello che corrisponde ad una delle combinazioni ammissibili dei rischi elementari  $R_{01}, R_{02}, \dots, R_4$ . Le combinazioni non ammissibili sono deducibili dalla seguente **MATRICE DEI RISCHI INCOMPATIBILI**, nella quale il simbolo X indica incompatibilità.

	$R_{01}$	$R_{02}$	$R_{03}$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$	$R_7$	$R_8$
$R_{01}$				X			X	X			
$R_{02}$					X				X		
$R_{03}$						X				X	X
$R_1$	X						X	X			
$R_2$		X							X		
$R_3$			X							X	X

## MATRICE DEI RISCHI INCOMPATIBILI

La ponderazione adottata definisce, d'altra parte, l'ampiezza dell'intervallo significativo sull'asse del rischio: dall'ascissa 0 all'ascissa massima, che è 25 e corrisponde allo Stato  $R_1 \cdot R_2 \cdot R_3 \cdot R_4 \cdot R_5$ .

Infatti:

$$\text{peso } (R_1 \cdot R_2 \cdot R_3 \cdot R_4 \cdot R_5) = \text{peso } (R_1) + \dots + \text{peso } (R_5) = \\ = 4.7 + 6 + 4.6 + 5.5 + 4.2 = 25.$$

È evidente che i punti dell'intervallo (0,25) associati a *stati di rischio reali* costituiscono un insieme finito e che non c'è, in linea di principio, corrispondenza biunivoca tra una data ascissa  $R_x$  ed uno stato di rischio reale  $S_x$  in quanto, in relazione alla scelta dei pesi dei rischi elementari, a due o più stati può corrispondere lo stesso *COEFFICIENTE DI RISCHIO TOTALE*; ad es. si ha:

$$\text{peso } (R_1 \cdot R_2 \cdot R_7 \cdot R_8) = \text{peso } (R_{01} \cdot R_2 \cdot R_4 \cdot R_5) = \\ = \text{peso } R_{02} \cdot R_3 \cdot R_4 \cdot R_5 = 11.70.$$

Tuttavia, pur riconoscendo che la corrispondenza biunivoca sarebbe stata auspicabile, si è ritenuto opportuno non introdurre vincoli esterni nella scelta dei pesi. Fortunatamente, del resto, la ponderazione adottata genera una sovrapposizione senz'altro trascurabile.

La Tab. 2.1 « ANALISI DELLE SITUAZIONI DI RISCHIO OSSERVATE » fornisce l'insieme dei punti significativi sull'asse del rischio: per ogni ascissa è indicata la configurazione ammissibile dei rischi elementari (o le configurazioni ammissibili se ce n'è più d'una). Sarebbe lecito a questo punto attendersi che, definita una funzione  $D(R)$  come misura dell'EFFETTO (output) associabile ai rischi considerati, essa mostri un andamento *non decrescente* rispetto al RISCHIO (input) almeno in senso statistico.<sup>1</sup> Si potrebbe, cioè, richiedere di avere  $D(R_y) \geq D(R_x)$  per  $R_y > R_x$  (v. Fig. 2.2).

È evidente, tuttavia, che esistono motivi ben precisi per cui tale andamento « regolare » non ha un'elevata probabilità a priori di verificarsi. Infatti:

a) il rischio reale non è interamente descritto dagli elementi presi in considerazione;

<sup>1</sup> La funzione  $D(R)$  potrebbe, ad esempio, essere definita come:

— valore medio dei risultati, rilevati sui soggetti esposti al rischio  $R$ , di un esame di laboratorio ritenuto sufficientemente specifico e sensibile rispetto all'intossicazione;

— frequenza assoluta o relativa dei soggetti di cui sopra con valori di uno o più esami di laboratorio superiori ad una soglia prefissata, ...

Tab. 2.1 - *Analisi delle situazioni di rischio osservate*

Coefficiente di rischio totale corrispondente alla situazione osservata		RISCHI ELEMENTARI							
		Esp. e perm. non reg.	Anim. non reg. o nessun anim.	Alim. e gioco non registr.	Esposiz.	Perman.	Animali morti	Alimentazione	Gioco/lavoro
		PESO: 1	PESO: 1	PESO: 1	PESO: 4.7	PESO: 6	PESO: 4.6	PESO: 5.5	PESO: 4.2
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
1	a. b. c.	X	X	X					
2	a. b. c.	X X	X	X X					
3		X	X	X					
4.20									X
4.60						X			
4.70					X				
5.20	a. b.	X	X						X X
5.50							X		
5.60	a. b.	X		X			X X		
5.70	a. b.		X	X	X X				
6						X			
6.50	a. b.	X	X					X X	
6.60		X		X			X		
6.70			X	X		X			

7	a. b.		X		X		X X		
8			X		X		X		
9.30						X		X	
9.70									X
9.90			X		X				X
10.20					X			X	
10.30					X			X	
10.60							X	X	
10.70	a. b. c.	X	X						X X
11.20	a. b.		X X		X				X X
11.50									X
11.60					X				X
11.70	a. b. c.	X	X X		X X			X	X X
12.50			X						X
12.70			X		X				X
14.40					X				X
14.80	a. b.				X			X X	X X
14.90					X				X
15.30	a. b.	X			X			X X	X X
15.40			X		X				X
15.70									X
15.90			X		X				X

Tab. 2.1 - *Analisi delle situazioni di rischio osservate*

Coefficiente di rischio totale corrispondente alla situazione osservata	RISCHI ELEMENTARI							
	Esp. e perm. non reg.	Anim. non reg. o nessun anim.	Alim. e gioco non registr.	Esposiz.	Perman.	Animali morti	tazione Alimen.	Gioco/lavoro
	PESO: 1	PESO: 1	PESO: 1	PESO: 4.7	PESO: 6	PESO: 4.6	PESO: 5.5	PESO: 4.2
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
16.10					X	X	X	
16.20				X	X		X	
16.70		X			X		X	X
17.20		X		X	X		X	
19.00				X		X	X	X
19.50				X	X	X		X
20.30					X	X	X	X
20.40				X	X		X	X
20.80				X	X	X	X	
21.40		X		X	X		X	X
25				X	X	X	X	X

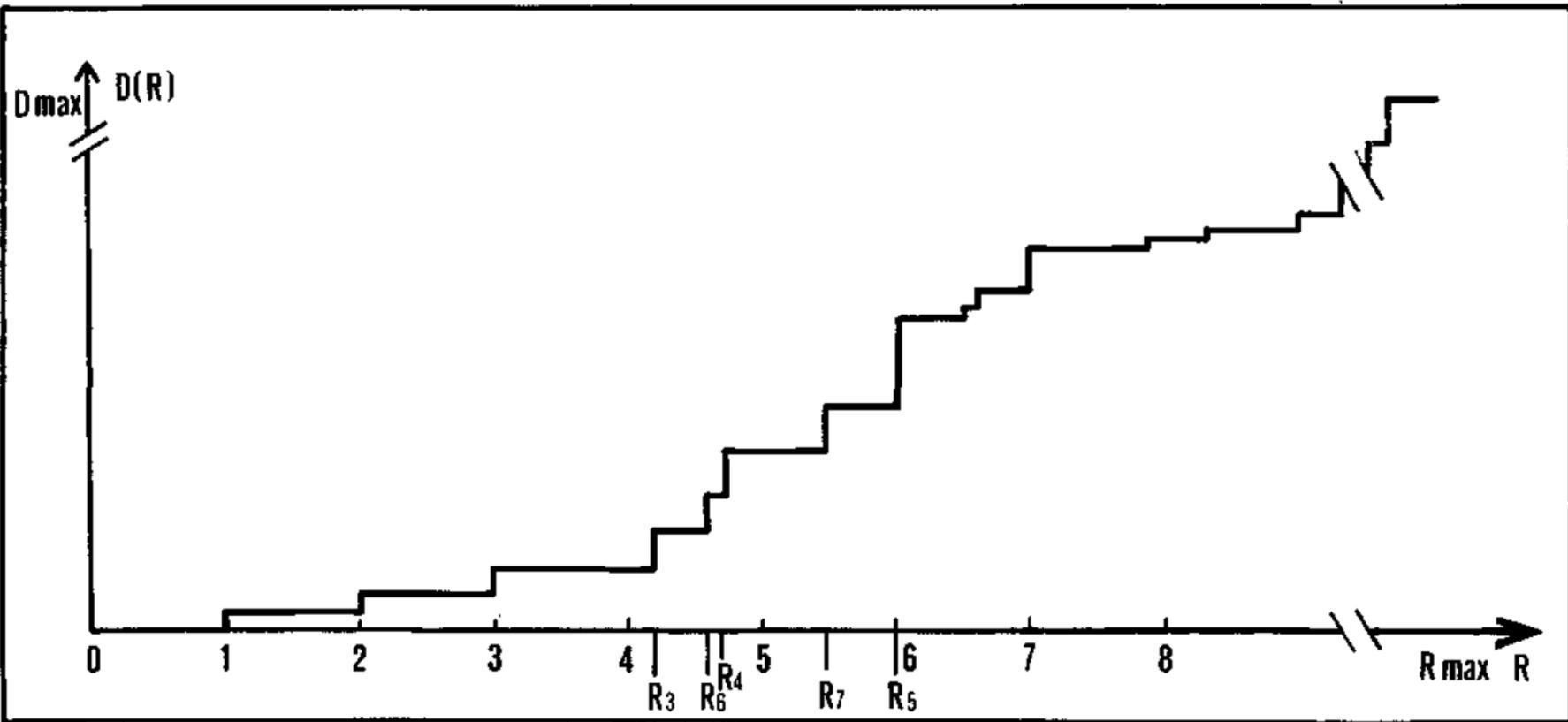


FIGURA 2.2 - Diagramma di una ipotetica funzione  $D = D(R)$ , non decrescente rispetto ad  $R$  e con discontinuità in corrispondenza di valori ammissibili di  $R$ . Gli incrementi sono esemplificativi.

b) la dipendenza dell'effetto dal rischio non può essere ritenuta a priori causale;

c) l'effetto considerato può dipendere da fattori di altra natura;

d) nell'analisi che è stata effettuata i dati di input si riferiscono ad un intervallo di tempo (10-7-76/10-8-76) molto più piccolo rispetto all'intervallo di tempo in cui sono stati generati e raccolti i dati di output elaborati (cioè i risultati degli esami di laboratorio);

e) la distribuzione di frequenza rispetto alla variabile RISCHIO dei soggetti esaminati non è uniforme, ma presenta delle marcate concentrazioni su alcuni valori caratteristici (cioè, anche se gli stati di rischio possibili generano un insieme abbastanza numeroso di valori — circa 50 — del « coefficiente di rischio totale », una percentuale molto elevata di soggetti corrisponde ad un sottoinsieme molto meno numeroso: v., ad es., Tab. 2.3 e Tab. 2.4 nel par. 2.5).

D'altra parte la condizione di uniformità rispetto ad R della distribuzione di frequenza non sarebbe sufficiente a garantire che la funzione  $D(R)$  possa misurare l'effetto reale per il gruppo di soggetti esposti al rischio R.

Tale condizione andrebbe piuttosto ricercata nella *uniforme* « rappresentatività » (nel senso del campionamento casuale) dei sottoinsiemi

$$(R_x), \quad (R_y), \quad (R_z), \dots$$

dei soggetti esposti, rispettivamente, ai rischi  $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_z$ , ...

In altre parole, anche se i sottoinsiemi  $(R_x)$ ,  $(R_y)$ ,  $(R_z)$ , ... avessero la stessa numerosità, occorrerebbe verificare che le principali variabili strutturali (ad es. sesso, età, ...) presentino in ciascuno di essi un'analoga distribuzione.

## 2.5 Analisi dei risultati di esami di laboratorio con riferimento al coefficiente di rischio totale

In questo paragrafo si intende mettere in evidenza almeno in parte quanto è stato oggetto delle considerazioni precedenti attraverso un esempio di analisi RISCHIO-EFFETTO (ovvero INPUT-OUTPUT) con l'impostazione metodologica che è stata delineata; si rinvia, peraltro, al successivo capitolo 3 per lo svolgimento dettagliato dell'analisi dei dati e dei risultati.

Per ciascuno dei seguenti gruppi:

a) abitanti di zona A con età  $> 1$  anno al 10-7-76;

b) abitanti di zona B con età compresa fra 1 e 14 anni al 10-7-76, consideriamo (v. Tab. 2.3 e Tab. 2.4) le distribuzioni di frequenza, in funzione del coefficiente di rischio totale R, dei soggetti che si sono sottoposti alla determi-

nazione della  $\gamma$ -GT nei singoli periodi e, per le coorti, in tutto l'intervallo di tempo 10-7-76/13-4-78.

È evidente (v. col. « frequenze assolute ») la concentrazione su alcuni valori  $R_i^*$  di R. Se si selezionano i valori  $R_i^*$  col criterio:

freq. ass.  $\geq 10$  e freq. percent.  $\geq 5\%$ ,

il numero dei soggetti estratti dai gruppi considerati è quello indicato nello schema seguente:

Gruppo	I Periodo		II Periodo		III Periodo		IV Periodo		Coorte	
	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%
Zona A	393	77	334	74	249	75	234	75	102	77
Zona B	358	59	318	58	175	74	—	—	123	76

Se analizziamo le situazioni di rischio così selezionate possiamo osservare che tutte includono l'esposizione e la permanenza (si considera trascurabile la quota — eventuale — di soggetti con  $R = 11.70/a$ ) e che i 3 valori di R,

$$R_1^* = 20.40$$

$$R_2^* = 21.40$$

$$R_3^* = 25$$

concentrano una percentuale di soggetti variabile nei singoli periodi, ma compresa fra il 46% ed il 50% per il gruppo di zona A e fra il 47% ed il 65% per il gruppo di zona B.

Le differenze fra queste tre situazioni di rischio riguardano esclusivamente gli animali! si ha, infatti,

Valori di R	
20.40	esposizione-permanenza-alimentaz.-lavoro/gioco-animali vivi
21.40	esposizione-permanenza-alimentaz.-lavoro/gioco-animali non reg. o nessun animale
25	esposizione-permanenza-alimentaz.-lavoro/gioco-animali morti

Se ora, facendo riferimento per semplicità ai soli risultati delle determinazioni di  $\gamma$ -GT, definiamo la funzione  $D(R)$  come valore medio, rispetto ai periodi di osservazione, del numero di soggetti per i quali si registra un valore di  $\gamma$ -GT  $\geq 37$ , si può vedere che  $D(R)$  è non decrescente rispetto ad R per il gruppo di zona A (abitanti con età  $> 1$  anno al 10-7-76) ma è non valutabile rispetto ad R almeno per i soggetti della coorte di zona B (bambini con età fra 1 e 14 anni al 10-7-76) con R uguale ad uno dei valori  $R_i^*$  selezionati.

Tab. 2.3 - *Distribuzione di frequenza esami  $\gamma$ -GT in funzione del coefficiente di rischio totale*

Gruppo: Abitanti Zona A - Età > 1 anno al 10-7-76

Coefficiente di rischio totale	PERIODI								COORTE	
	dal 10-7-76 al 7-10-76		dall'8-10-76 al 26-1-77		dal 27-1-77 al 14-8-77		dal 15-8-77 al 13-4-78		dal 10-7-76 al 13-4-78	
	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%
0	1		0		1		0		0	
1	10		13		13		9		4	
4.60	2		2		3		3		2	
5.20	1		0		1		0		0	
5.70	1		1		2		2		1	
6	2		2		0		1		0	
7	8		7		4		7		4	
9.30	1		1		1		1		1	
9.70	1		0		0		0		0	
9.90	1		0		0		0		0	
10.20	1		1		0		1		0	
10.60	1		1		0		1		0	
10.70	5		3		4		2		0	
11.20	2		2		3		2		1	
11.70 (*)	36	7	27	6	17	5	18	6	10	6

12.50	4		3		2		1		0	
14.40	1		1		1		1		1	
14.80	1		0		1		1		0	
14.90	10		9		12		8		4	
15.30	19		16		9		13		5	
15.40	2		1		0		0		0	
15.70	3		2		1		2		1	
15.90 (*)	45	9	46	10	26	8	19	6	11	7
16.20	23		20		11		10		5	
16.70	10		12		6		8		4	
17.20 (*)	44	9	33	7	23	7	28	9	13	8
19	1		1		1		1		0	
19.50	16		13		9		9		4	
20.30	1		1		0		0		0	
20.40 (*)	67	13	50	11	29	9	32	10	14	9
20.80 (*)	29	6	21	5	18	5	18	6	10	6
21.40 (*)	90	17	82	18	69	21	66	21	33	20
25 (*)	82	16	75	17	67	20	53	17	32	20
<b>Totali</b>	<b>521</b>		<b>446</b>		<b>334</b>		<b>317</b>		<b>160</b>	
<b>Totali (*)</b>	<b>393</b>	<b>77</b>	<b>334</b>	<b>74</b>	<b>249</b>	<b>75</b>	<b>234</b>	<b>75</b>	<b>123</b>	<b>76</b>

NOTA: i sottogruppi indicati con (\*) sono quelli per i quali: freq. ass.  $\geq 10$  - freq. percent.  $\geq 5\%$ .

Tab. 2.4 - *Distribuzione di frequenza esami  $\gamma$ -GT in funzione del coefficiente di rischio totale*

Gruppo: Bambini Zona B - Et  1-14 anni al 10-7-76

Coefficiente di rischio totale	PERIODI						COORTE	
	dal 10-7-76 al 7-3-77		dall'8-3-77 al 22-11-77		dal 23-11-77 al 13-4-78		dal 10-7-76 al 13-4-78	
	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%
1	3		3		0		0	
2	13		16		3		1	
3	21		24		7		2	
4.70	2		7		0		0	
5.60	0		3		0		0	
5.70	11		12		3		1	
6	1		1		0		0	
6.50	2		0		0		0	
6.60	4		11		5		0	
6.70	1		1		0		0	
7	15		14		3		3	
8	18		15		8		6	
9.30	2		3		0		0	
10.20	0		1		0		0	
10.30	0		1		0		0	
10.60	3		3		0		0	
10.70	20		11		3		2	

11.50	4		2		2		1	
11.60	3		2		2		1	
11.70 (*)	62	10	60	11	30	13	16	12
12.50	5		4		1		1	
12.70	27		19		5		2	
14.40	4		4		0		0	
14.80	2		2		0		0	
15.30	13		9		1		0	
15.40	6		7		1		1	
15.70	10		6		3		1	
16.10	1		0		0		0	
16.20	10		8		2		1	
16.70	15		10		6		3	
17.20	11		6		2		0	
19	12		11		3		1	
20.30	2		3		2		1	
20.40 (*)	94	16	88	16	50	21	28	21
20.80	3		2		0		0	
21.40 (*)	117	19	103	19	53	22	34	26
25 (*)	85	14	67	12	42	18	24	18
<b>Totali</b>	<b>602</b>		<b>539</b>		<b>237</b>		<b>130</b>	
<b>Totali (*)</b>	<b>358</b>	<b>59</b>	<b>318</b>	<b>58</b>	<b>175</b>	<b>74</b>	<b>102</b>	<b>77</b>

NOTA: i sottogruppi indicati con (\*) sono quelli per i quali: freq. assoluta  $\geq 10$  - freq. percentuale  $\geq 5\%$ .

Infatti per la zona A si ha (v. Tab. 2.5):

$$D(20.40) = 1; \quad D(21.40) = 2.25; \quad D(25) = 2.25$$

e per la zona B (v. Tab. 2.6):

$$D(20.40) = D(21.40) = D(25) = 0.$$

Tab. 2.5 - Frequenze assolute e percentuali di soggetti con valori di  $\gamma$ -GT  $\geq 37$

Gruppo: Abitanti di Zona A con età > 1 anno al 10-7-76 (coorte)

R	PERIODI								Media della fr. ass. D (R)
	10-7-76 / 7-10-76		8-10-76 / 26-1-77		27-1-77 / 14-8-77		15-8-77 / 13-4-78		
	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	
20.40	1	7.2	2	14.3	1	7.1	0	0	1
21.40	3	9.1	2	6.1	0	0	4	12.1	2.25
25	2	6.6	3	9.3	2	6.2	2	6.2	2.25

Tab. 2.6 - Frequenze assolute e percentuali di soggetti con valori di  $\gamma$ -GT  $\geq 37$

Gruppo: Abitanti di Zona B con età 1+14 anni al 10-7-76 (coorte)

R	PERIODI								Media della fr. ass. D (R)
	10-7-76 / 7-3-77		8-3-77 / 22-11-77		23-11-77 / 13-4-78				
	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	f.a.	%	
20.40	0	0	0	0	0	0	—	—	0
21.40	0	0	0	0	0	0	—	—	0
25	0	0	0	0	0	0	—	—	0

Si potrebbe, quindi, pensare di fare delle inferenze basate sul significato dell'informazione disponibile sulla moria degli animali: ci sembra, tuttavia, opportuno dichiarare che eventuali conclusioni fondate esclusivamente sulla significatività (in senso statistico) delle differenze osservate sarebbero, se non impossibili, senz'altro arbitrarie. Ci sembra invece lecito dire che la disaggregazione rispetto al coefficiente di rischio di gruppi che possono essere considerati omogenei rispetto ad altre variabili (zona, età, ecc.) consente di fare delle ipotesi che possono essere verificate solo mediante ulteriori osservazioni mirate. Si tratta, cioè, di collocare la ricerca e l'analisi degli eventi considerati rilevanti da un punto di vista epidemiologico in una prospettiva di « gathering informa-

tion », che assegna ad ogni informazione ricavata dall'osservazione la capacità di contribuire alla definizione di un orientamento da seguire, piuttosto che alla valutazione, in base ad arbitrari livelli di significatività, di orientamenti già prefigurati.

Più concretamente occorre disporre di due tipi di modelli osservazionali:

— un modello di tipo « process-oriented » che, ad intervalli di tempo prefissati, aggiorna sullo stato del sistema in senso macroscopico (cioè sullo stato di salute delle categorie considerate a rischio);

— un modello « problem-oriented » o anche « event-oriented » capace di registrare anche singoli eventi di carattere sanitario potenzialmente riferibili all'inquinamento da sostanze tossiche del 10-7-76.

I due modelli debbono essere fatti interagire nel senso che deve essere possibile ridefinire le caratteristiche formali delle categorie a rischio (quali e quanti soggetti, ecc.) e le modalità specifiche della loro sorveglianza in base all'osservazione di « nuovi » eventi; ma anche di programmare la ricerca di eventi che hanno una probabilità a priori non nulla di verificarsi in base alle informazioni raccolte nell'ambito delle osservazioni di gruppo (ad es. procedendo a campionamenti e prove ripetute; utilizzando il criterio della massima verosimiglianza in luogo di un approccio strettamente frequentista, ecc. ...).

### 3. POPOLAZIONE ZONA A E ZONA B

#### 3.1 Popolazione in studio e metodi

La Tab. 3.1 riporta la distribuzione delle popolazioni di zona A e zona B per classi di età.

Tab. 3.1 - *Distribuzione per classi di età della popolazione di zona A e B e dei relativi questionari ridotti*

CLASSI D'ETA	ZONA A			ZONA B		
	Popolaz. al 10-7-76	Questionari ridotti	%	Popolaz. al 15-11-77	Questionari ridotti	%
0 - 2	35	32	91.4	230	185	80.4
3 - 13	165	143	86.6	1013	758	74.9
14 - 44	350	300	86.0	2360	—	—
≥ 45	180	148	82.2	1134	—	—
<b>TOTALE</b>	<b>730</b>	<b>623</b>	<b>85.4</b>	<b>4737</b>	<b>943</b>	<b>19.9</b>

Nella stessa tabella è riportato il numero di soggetti di cui è stato ridotto il questionario individuale, somministrato nel periodo immediatamente successivo all'evento ICMESA.

La popolazione da noi studiata è rappresentata:

— per la Zona A, da tutti e solo i soggetti titolari del suddetto questionario individuale;

— per la zona B, da tutti e solo i bambini da 1 a 14 anni con questionario individuale.

È stato stampato un tabulato, per ciascuno di questi soggetti, in cui è riportata:

1) l'indicazione anagrafica essenziale (codice, nome e cognome, domicilio, sesso, data di nascita ed età al 10-7-76);

2) l'esposizione opportunamente codificata dalle informazioni raccolte nel questionario (v. par. 2.1);

3) determinazioni di laboratorio per:

—  $\gamma$ -GT

— GOT

— GPT

— Colesterolo totale

— Ala-U

per ogni determinazione analitica è riportata la data di esecuzione.

Successivamente, è stato costituito per ciascun individuo un dossier contenente: una riduzione del questionario individuale e una copia di tutti gli atti sanitari erogati a suo favore dai servizi predisposti dal Piano di Sorveglianza Sanitaria.

Inoltre sia per la zona A che B, suddivisi i valori di ciascuno degli esami considerati in ranges, sono stati predisposti tre diversi tipi di tabelle in cui i fattori e indicatori di rischio, sono stati analizzati:

1) secondo criteri di ponderazione (v. par. 2.3) (Tab. 3.2);

Tab. 3.2 - *Distribuzione della pop. di zona A per valori crescenti di  $\gamma$ -GT e dei coefficienti di rischio. Tutti i soggetti con almeno una determinazione nel periodo 10-1-77/9-4-77*

RISCHIO	$\gamma$ -GT				TOT.
	< 37	> = 37 < 46	> = 46 < 91	> = 91	
1	8	0	1	0	9
4.60	2	0	0	0	2
5.20	1	0	0	0	1
5.70	2	0	0	0	2

RISCHIO	$\gamma$ -GT				TOT.
	< 37	> = 37 < 46	> = 46 < 91	> = 91	
7	3	0	0	0	3
10.70	3	0	0	0	3
11.20	1	0	0	0	1
11.70	14	0	0	1	15
14.40	2	0	0	0	2
14.90	3	0	0	0	3
15.30	8	1	0	0	9
15.90	9	0	0	0	9
16.20	10	0	0	0	10
16.70	3	0	0	0	3
17.20	18	0	0	0	18
19.50	4	1	0	0	5
20.40	21	0	0	0	21
20.80	10	1	0	0	11
21.40	40	1	1	0	42
25	28	1	1	0	30
TOTALE	190	5	3	1	199

2) secondo numerosità crescente di fattori d'esposizione per la presenza di solo uno o più di uno, fino a tutti e cinque i fattori considerati (Tab. 3.3);

Tab. 3.3 - Distribuzione della pop. di zona A per valori crescenti di  $\gamma$ -GT e per numerosità crescente di di fattori di esposizione. Tutti i soggetti con almeno una determinazione in tutti i periodi considerati (periodo: 15-8-77/13-4-78)

RISCHIO	$\gamma$ -GT					TOT.
	< 25	> = 25 < 37	> = 37 < 61	> = 61 < 121	> = 121	
1	5	1	1	0	0	7
2	8	2	2	0	0	12
3	32	4	4	3	1	44
4	48	8	3	2	0	61
5	27	3	0	1	1	32
TOTALE	120	18	10	6	2	156

3) secondo la presenza di ogni specifico fattore da solo o nelle sue diverse combinazioni con ciascuno degli altri (Tab. 3.4).

Tab. 3.4 - *Distribuzione della pop. di zona A secondo valori crescenti di  $\gamma$ -GT e secondo fattori di esposizione singoli o a coppie. Tutti i soggetti con almeno una determinazione nel periodo 15-8-77/13-4-78*

RISCHIO	$\gamma$ -GT					TOT.
	< 25	> = 25 > = 37	< 37 < 61	< 121 > = 61	> = 121	
1	241	24	20	12	3	300
2	229	21	16	12	3	281
3	79	8	7	4	2	100
4	179	19	13	7	2	220
5	167	15	12	7	2	103
12	224	21	16	12	3	276
13	76	7	6	4	2	95
14	177	19	13	7	2	218
15	165	15	12	7	2	201
23	77	7	5	4	2	95
24	173	16	11	7	2	209
25	159	13	8	7	2	189
34	60	7	3	1	1	72
35	54	3	3	2	2	64
45	134	13	10	5	1	163

Legenda: fattore 1 = permanenza in zona  
 fattore 2 = presenza in zona il 10-7-76  
 fattore 3 = morte di animali da cortile o domestici per sospetta intossicazione  
 fattore 4 = alimentazione con prodotti dell'orto o dell'allevamento proprio o dei vicini  
 fattore 5 = lavoro/gioco all'aperto in zona

I tre tipi di tabelle coprono un arco di tempo di circa due anni suddiviso in quattro periodi per la zona A e tre periodi per la zona B.

L'ampiezza di ciascun intervallo è stata definita in modo tale da garantire al suo interno la massima presenza di soggetti controllati. Per soddisfare questa condizione, gli intervalli scelti non sono di uguale ampiezza e non coincidono per zona A e B.

Nel caso un soggetto avesse più determinazioni nell'ambito di uno stesso periodo, è stata presa in considerazione l'ultima in ordine di tempo.

Le tabelle, inoltre, consentono un confronto tra *periodi*, Tab. 3.2 e 3.4 (per ciascun periodo tutti i soggetti con almeno una determinazione) ed un'analisi di *coorte*, Tab. 3.3 (tutti i soggetti con almeno una determinazione in tutti i periodi).

Ci sembra doveroso, infine, fare alcune considerazioni sulla qualità dei dati di seguito analizzati per una loro più corretta interpretazione:

— l'afflusso dei soggetti di zona A e B per gli esami di laboratorio, essendo esclusivamente su base volontaria, ha riguardato gruppi di individui presumibilmente disomogenei per alcune variabili rilevanti (regolarità di pre-

senza ai controlli, motivazioni ai controlli, completezza dei tests di laboratorio previsti, etc. ...); ciò potrebbe compromettere la *rappresentatività* dei gruppi oggetto dello studio rispetto alle popolazioni di provenienza e la loro *significatività* essendo la numerosità di alcuni fra questi gruppi particolarmente bassa a causa del possibile effetto di selezione delle variabili indicate;

— fino al settembre '76 sono stati impegnati nella esecuzione degli esami di laboratorio da noi considerati alcuni ospedali della zona. Si dispone, per detto periodo, solo della documentazione relativa ai controlli di qualità dell'Ospedale di Desio;

— non è stato possibile, contrariamente a quanto previsto, integrare il quadro emato-chimico dei soggetti ammessi allo studio con i risultati degli esami Ala-U e Porfirine, per l'esiguità dei dati disponibili e per alcune incertezze circa la metodologia di prelievo.

### 3.2 Risultati e discussione zona A

Per questa popolazione è valido quanto già segnalato al par. 2.5. Si nota, cioè, che alcuni coefficienti di rischio totale concentrano gran parte della popolazione e gran parte dei valori ematochimici che si discostano dai cosiddetti « valori normali ». Ciò è stato verificato per gli esami GOT, GPT e  $\gamma$ -GT. È stata cercata una conferma di questo fenomeno evidenziato dai tabulati di confronto fra periodi, anche nei tabulati di analisi della coorte, ma le basse frequenze riscontrate non hanno consentito di giungere ad alcuna conclusione. L'esame però dei coefficienti di rischio più alti, in corrispondenza dei quali si ha una maggiore concentrazione di soggetti, sembra confermare anche per le coorti il fenomeno osservato.

L'indicatore di rischio « moria di animali », infine, è confermato nel suo significato di « maggiore sensibilità » rispetto ai restanti fattori di rischio anche dall'esame dei tabulati che considerano detti fattori singolarmente o combinati a coppie.

Le Figg. 3,1, 3,2 e 3,3 illustrano l'andamento delle frequenze relative dei valori di  $\gamma$ -GT, TGP e TGO eccedenti un prefissato valore soglia nei quattro periodi considerati. Gli istogrammi, comunque, consentono solo un confronto tra periodi e non un'analisi di coorte.

L'andamento temporale è sostanzialmente omogeneo per i tre esami considerati. Dall'ottobre '76 al gennaio '77, nel secondo periodo cioè, la frequenza di valori eccedenti la soglia è massima. Nei due periodi successivi tali frequenze si abbassano fino a valori inferiori a quelli osservati nel periodo immediatamente successivo all'evento ICMESA (1° periodo).

Nelle Figg. 3.4 → 3.9, si esaminano le stesse frequenze distribuite in periodi definiti in modo da evidenziare la possibile partecipazione di fenomeni stagionali alla comparsa delle differenze osservate. Ci sembra di poter escludere tale partecipazione sulla base dei confronti effettuati nelle Figg. 3.5, 3.7, 3.9.

Oltre alla più alta frequenza già segnalata di valori fuori range nel secondo periodo, comune a tutti e tre gli esami considerati, dagli istogrammi rappresentati dalle Figg. 3.1, 3.2, 3.3 si rileva in particolare:

— per la  $\gamma$ -GT: un aumento dei valori nel quarto periodo rispetto al precedente;

— per la TGO: una notevole differenza tra i primi due valori rispetto ai successivi;

— per la TGP: un incremento di valori fuori range nel secondo periodo che è percentualmente maggiore rispetto all'incremento degli altri due esami;

— per i tre esami: valori più alti nel primo periodo considerato rispetto agli ultimi due.

La Fig. 3.10, relativa alle determinazioni di colesterolo, è stata ottenuta suddividendo i soggetti in tre classi di età (1-19, 20-39, > 40 anni) e attribuendo ad ognuna di esse opportuni intervalli di concentrazione (in mg/100 ml). L'ultimo intervallo permette di selezionare individui eccedenti un valore considerato come 90° percentile.<sup>1</sup> L'istogramma non considera gli esami effettuati nel primo periodo (10-7-76/7-10-76) in quanto le frequenze osservate erano del tutto trascurabili (14 persone).

Un'osservazione per classi di valori nei diversi periodi e per le diverse fasce d'età consente di notare una sostanziale irregolarità degli andamenti. Infatti solo le frequenze relative di soggetti con valori di colesterolo al di sotto del limite inferiore (161 o 181 mg/100 ml) hanno un comportamento uniforme nel tempo con un minimo nel periodo ottobre '76-gennaio '77 (intorno al 15-20%). Per converso, nel medesimo periodo si concentrano le massime percentuali di soggetti eccedenti il 90° percentile fino all'età di 39 anni, o, comunque, con valori da 226 a 281 mg/100 ml in individui più anziani.

Di particolare rilievo appare al proposito l'elevata percentuale (71%) di soggetti appartenenti alla classe 1-19 anni con colesterolo uguale o superiore a 191 mg/100 ml nel periodo ottobre '76-gennaio '77.

L'aver riscontrato un simile dato motiva l'opportunità di procedere, su un campione assimilabile alla popolazione in studio, ad una più precisa definizione degli intervalli di valori consigliati, in considerazione delle particolari caratteristiche biochimiche dell'esame considerato (colesterolo determinabile sotto diverse forme metaboliche) e alla

$\gamma_{GT} \geq 37$  U./l

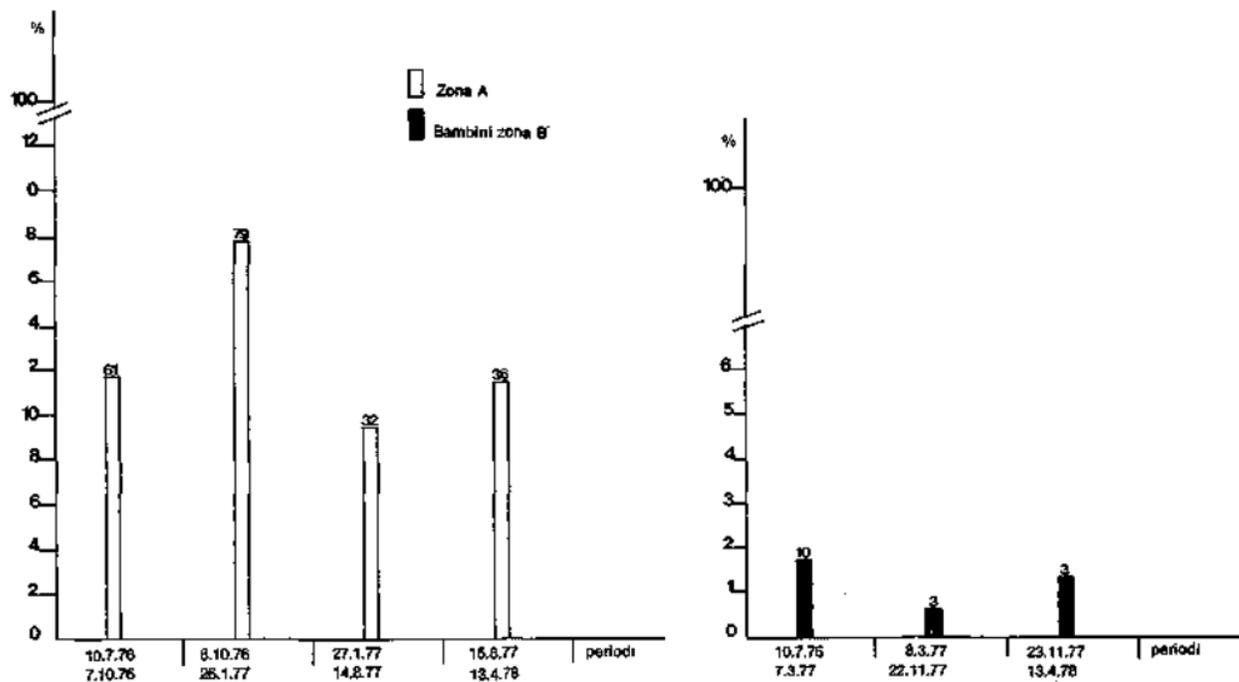


FIGURA 3.1 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valori di  $\gamma_{GT} \geq 37$  U./l.

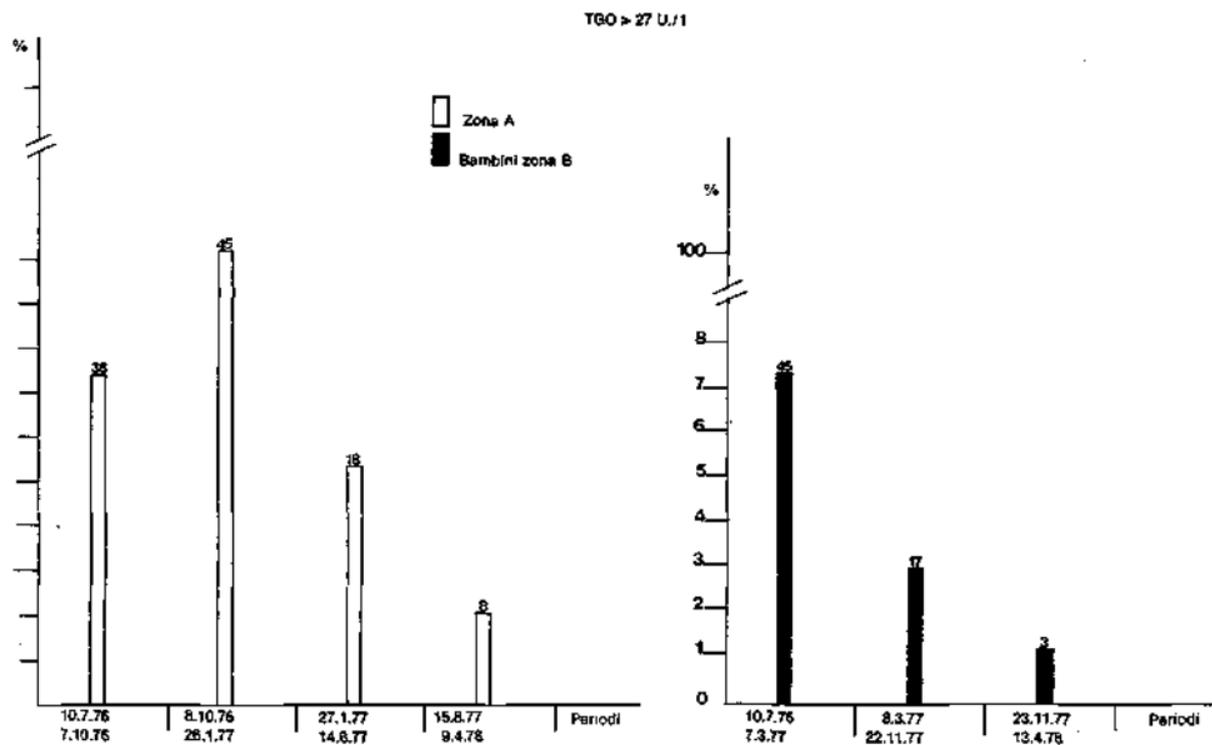


FIGURA 3.2 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valori di TGO  $\geq 27$  U./l.

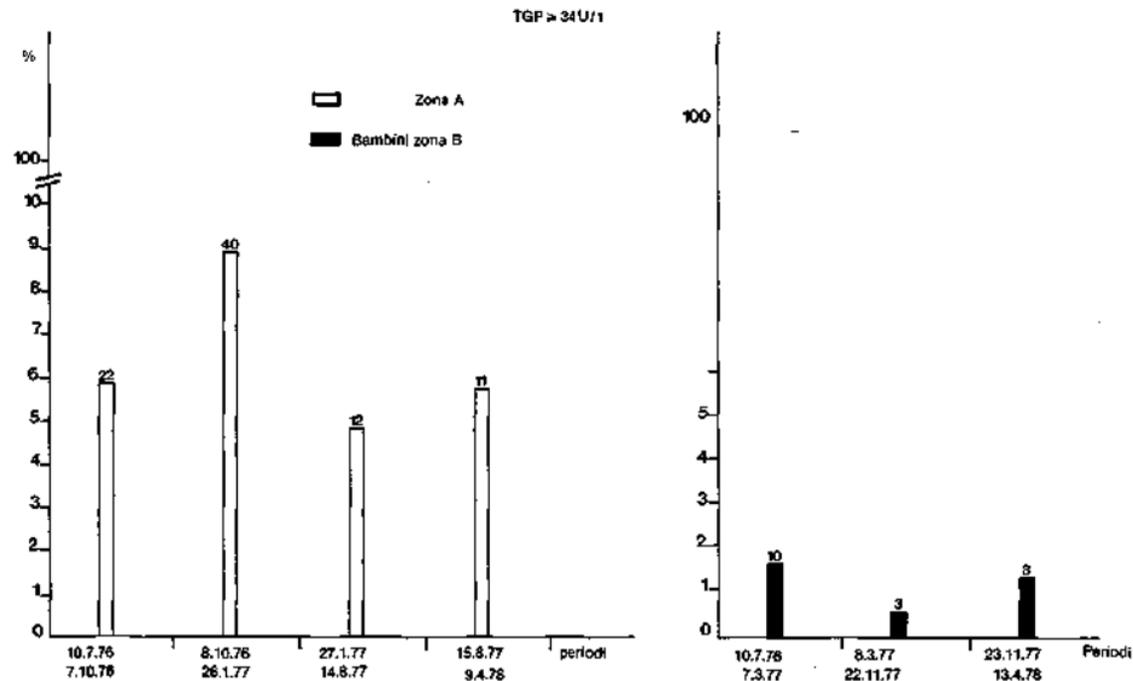


FIGURA 3.3 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valori di TGP  $\geq 34$  U./l.

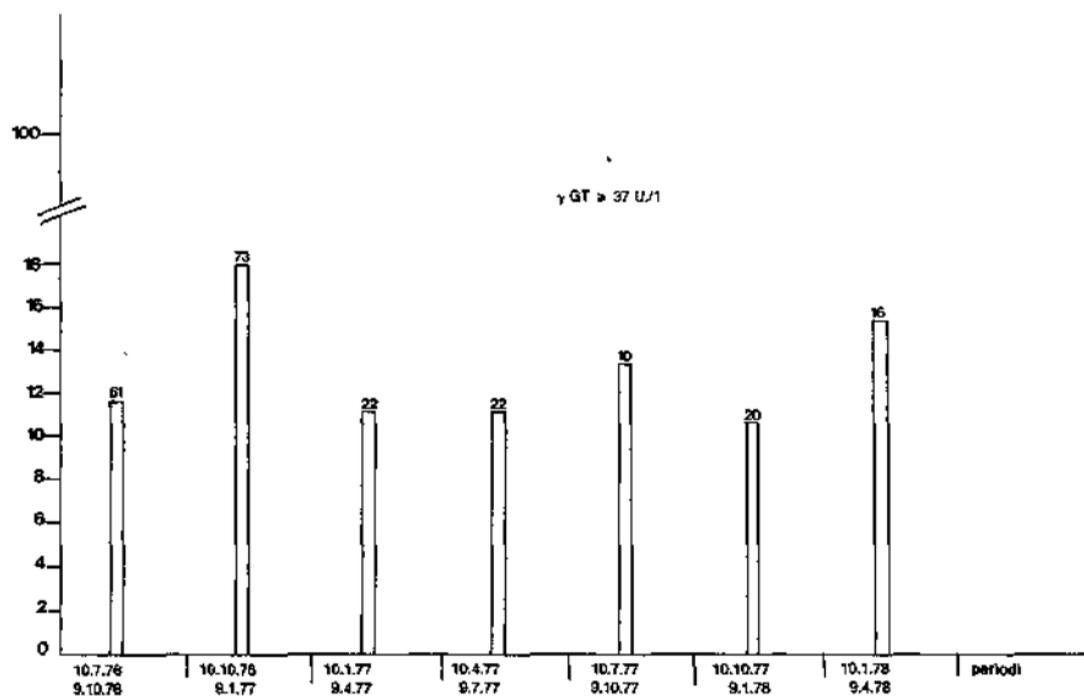


FIGURA 3.4 - Abitanti zona A: andamento temporale valori di  $\gamma GT \geq 37$  U./l.

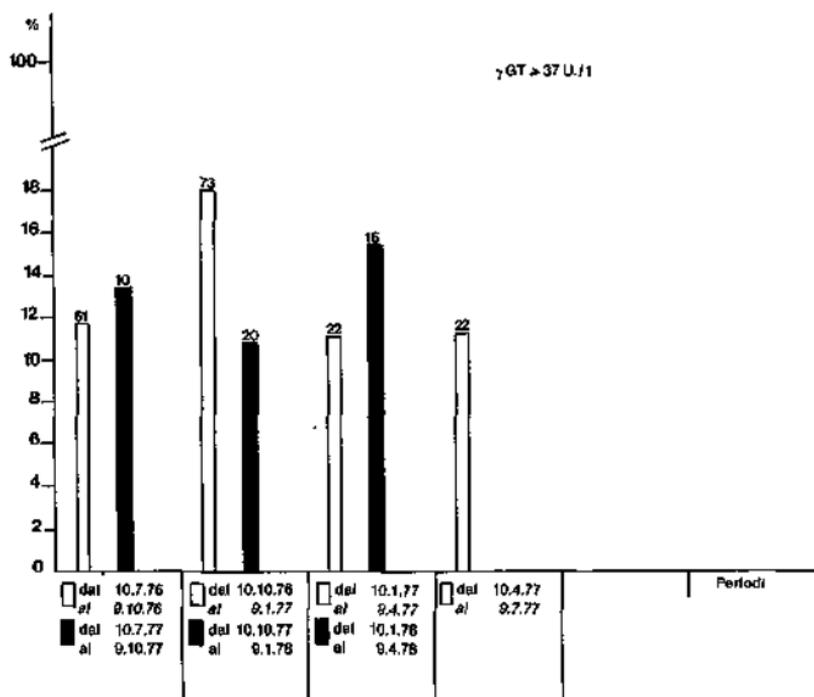


FIGURA 3.5 - Abitanti zona A: confronto stagionale; valori  $\gamma$ -GT  $\geq$  37 U./l.

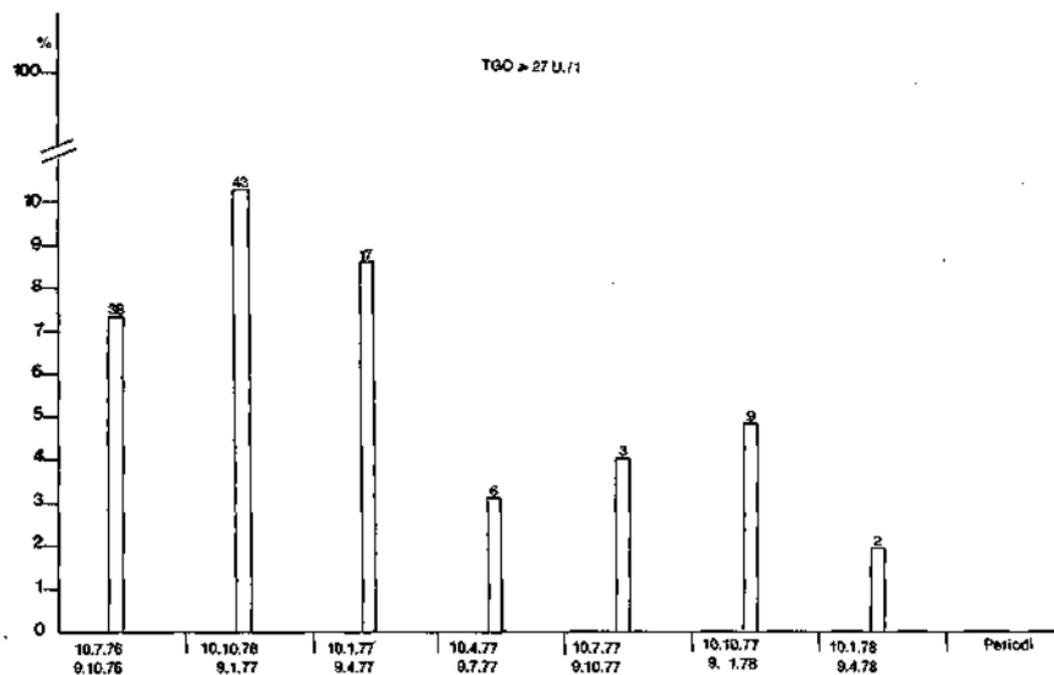


FIGURA 3.6 - Abitanti zona A: andamento temporale valori di TGO  $\geq$  27 U./l.

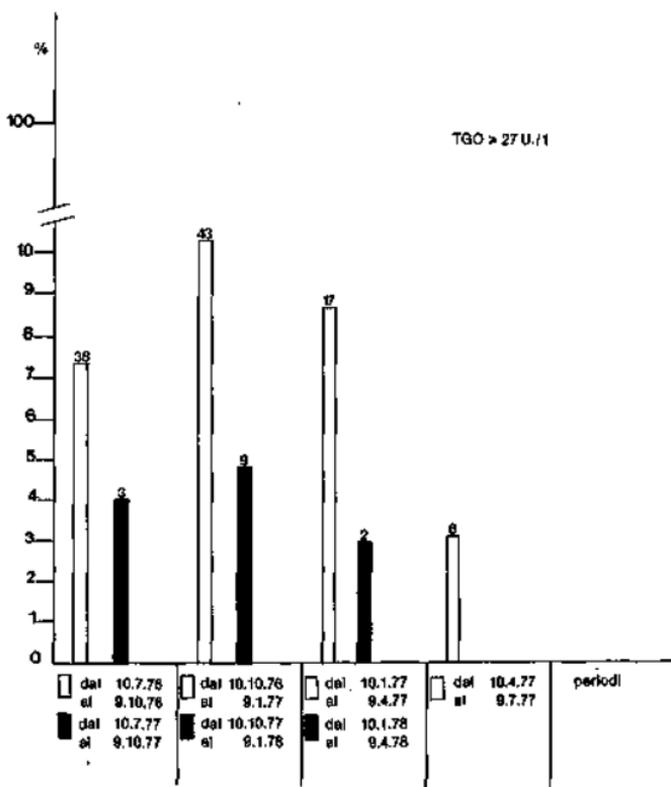


FIGURA 3.7 - Abitanti zona A: confronto stagionale; valori di TGO  $\geq$  27 U./l.

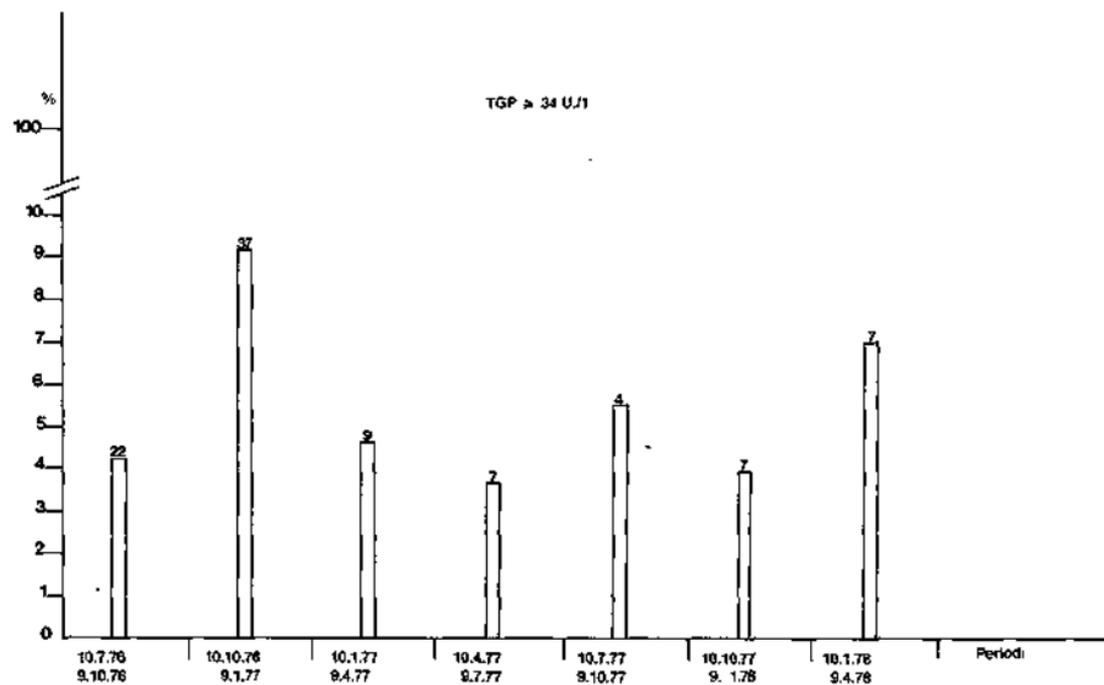


FIGURA 3.8 - Abitanti zona A: andamento temporale valori di TGP  $\geq$  34 U./l.

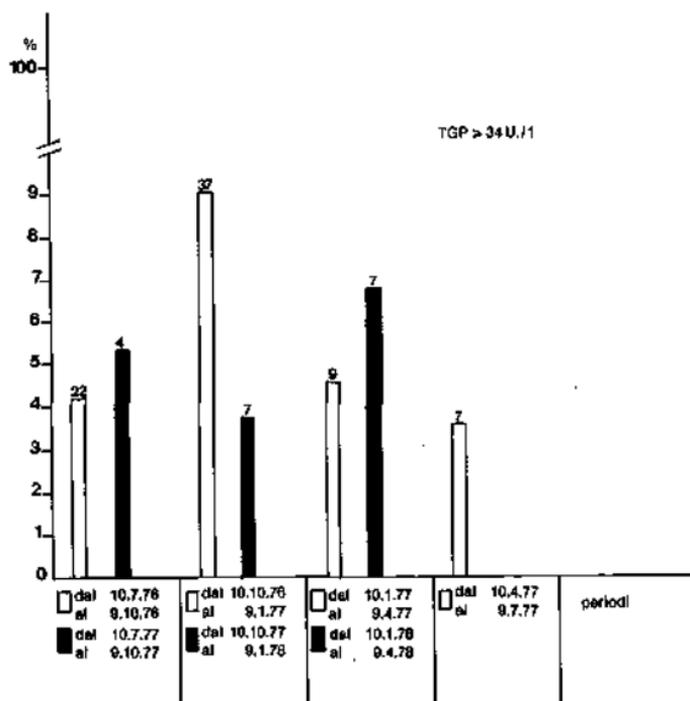


FIGURA 3.9 - Abitanti zona A: confronto stagionale; valori di TGP  $\geq 34$  U./I.

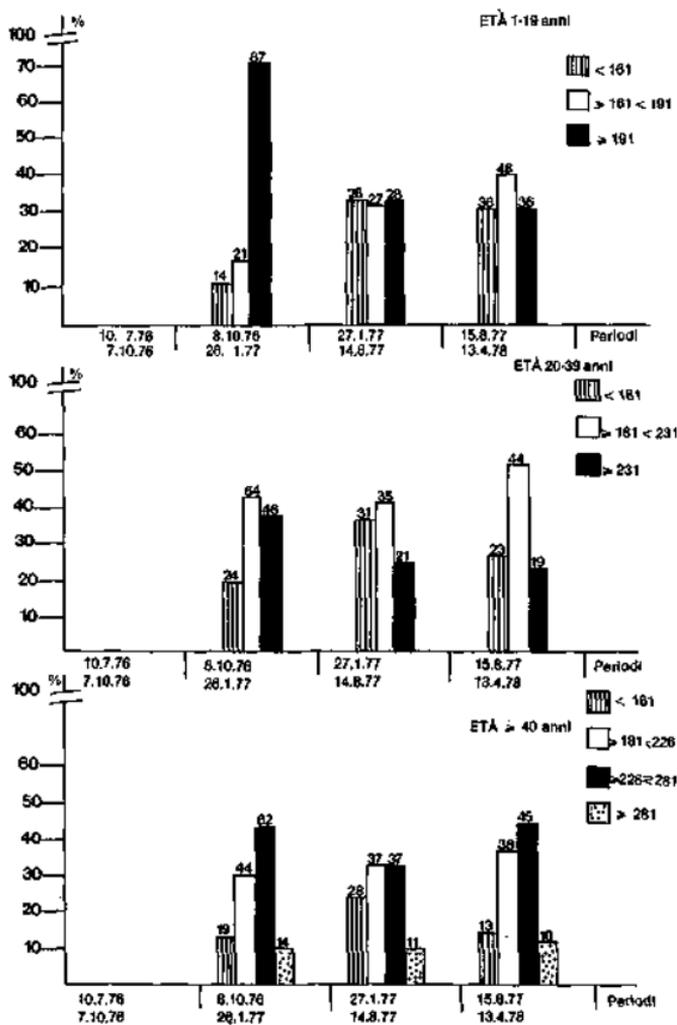


FIGURA 3.10 - Zona A: distribuzione dei soggetti, disaggregati per età, in classi di valori crescenti di colesterolo. Andamento del tempo.

sua variabilità in funzione di differenti condizioni ambientali e alimentari.

I limiti di questi dati, già indicati in una precedente sezione del rapporto (v. par. 3.1), ci inducono a non tentare considerazioni conclusive. Le osservazioni che seguono, perciò, sono da considerare solo un contributo per una più mirata definizione del lavoro futuro:

— l'esposizione alla nube tossica ha coinciso con un innalzamento per la popolazione di zona A, o più precisamente per una parte di essa, degli enzimi epatici. Tale fenomeno, osservabile già nei mesi immediatamente successivi all'evento ICMESA, raggiunge il massimo di intensità nel periodo che va dall'ottobre '76 al gennaio '77;

— nel corso del '77, scomparso questo picco, gli enzimi epatici si sono mantenuti stabili nel tempo;

— dagli esami di laboratorio effettuati nei primi mesi del '78 si rileva un aumento contenuto dei valori di  $\gamma$ -GT « fuori range » che passano dal 10 % al 12 % (effetto tardivo?). I valori di TGO e TGP permangono peraltro stabili nel tempo.

### 3.3 Risultati e discussione zona B

Da un esame di tabulati analoghi a quelli riportati in Tab. 3.2, in cui le diverse situazioni di esposizione al tossico sono trasformate in coefficienti di rischio totale, si è ricavata, per alcuni stati di rischio, la distribuzione nel tempo delle frequenze di valori ematochimici superiori ad un limite di riferimento. Più particolarmente la Tab. 3.5 riporta le frequenze assolute e le percentuali di quei soggetti, non appartenenti alla coorte, con una esposizione caratterizzata da un coefficiente di 20.40, 21.40, 25 e con valori di  $\gamma$ -GT o TGO o TGP al di sopra del limite di riferimento.

Le frequenze estremamente basse o, molto spesso, nulle non consentono indubbiamente di valutare eventuali variazioni significative nella distribuzione di tali valori. Ciononostante l'identificazione di questi soggetti e il successivo esame della relativa documentazione sanitaria, opportunamente integrata da dati analitici e/o veterinari, permetterebbe di acquisire indicazioni più complete su individui che hanno subito un'esposizione al rischio particolarmente critica per la concomitanza di più fattori.

Un quadro globale della situazione riguardante quei bambini che hanno presentato, nei tre periodi di tempo considerati, determinazioni di  $\gamma$ -GT, TGO e TGP superiori a valori soglia è deducibile, rispettivamente, dagli istogrammi di Figg. 3.1, 3.2, 3.3. Anche in questo caso si tratta di un confronto limitato a periodi, in quanto la coorte risulta costituita da un numero troppo esiguo di individui con valori di laboratorio eccedenti le soglie.

Tab. 35 - Frequenze assolute e percentuali di soggetti, con esposizione ponderata mediante coefficienti di rischio, che hanno presentato in un dato intervallo di tempo valori di  $\gamma$ -GT o TGO o TGP superiori ai limiti di riferimento indicati.

PERIODI	COEFFICIENTI DI RISCHIO TOTALE								
	20.40			21.40			25		
	10-7-76 7-3-77	8-3-77 22-11-77	23-11-77 13-4-78	10-7-76 7-3-77	8-3-77 22-11-77	23-11-77 13-4-78	10-7-76 7-3-77	8-3-77 22-11-77	23-11-77 13-4-78
$\gamma$ -G ( $\geq 37$ )	1 (1 %)	0	0	0	0	0	1 (1 %)	0	0
TGO ( $\geq 27$ )	5 (5 %)	4 (5 %)	4 (2 %)	6 (5 %)	7 (7 %)	0	6 (8 %)	2 (3 %)	1 (2 %)
TGP ( $\geq 34$ )	1 (1 %)	2 (2 %)	0	1 (1 %)	1 (1 %)	0	8 (8 %)	3 (3 %)	1 (2 %)

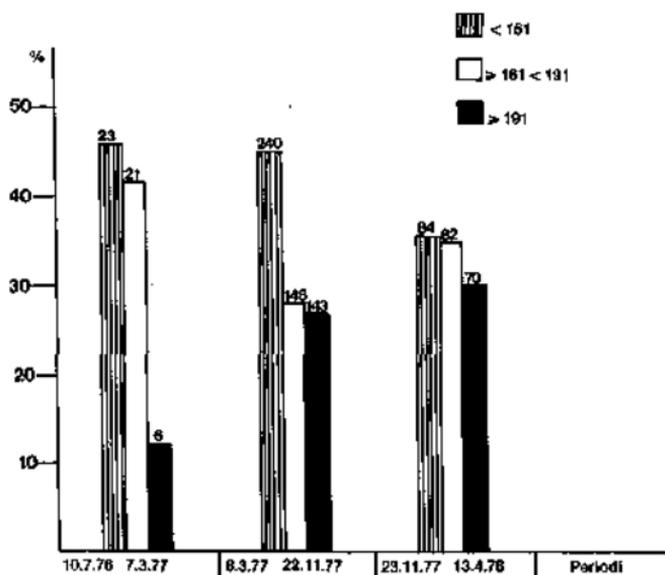


FIGURA 3.11 - Bambini zona B: distribuzione dei soggetti in classi di valori crescenti di colesterolo. Andamento del tempo.

Se, per quanto concerne le  $\gamma$ -GT e le TGP, le frequenze assolute e percentuali dei soggetti rimangono visibilmente contenute nei tre periodi, non altrettanto si verifica per la distribuzione dei valori di TGO. Inoltre, l'andamento delle TGO nei tre periodi risulta costantemente in diminuzione fino a portarsi, nell'intervallo di tempo più recente, su livelli percentuali analoghi a  $\gamma$ -GT e TGP. Le diverse frequenze riscontrate per le TGO non sono, per altro, attribuibili a una variabilità accidentale ( $p < 0,0005$ ); mentre per quanto riguarda  $\gamma$ -GT e TGP, non si può rifiutare l'ipotesi che le variazioni tra le rispettive frequenze siano dovute a fluttuazioni casuali del campione considerato ( $p < 0,05$  per entrambe).

La Fig. 3.11 mostra il comportamento nel tempo delle frequenze assolute e percentuali di soggetti con valori di colesterolo suddivisi per classi, seguendo il criterio già indicato precedentemente (v. par. 3.2).

Sebbene i periodi con un apprezzabile numero di esami siano limitati agli ultimi due, si nota tuttavia una consistente presenza (circa 30 %) di soggetti nella classe di valori superiori al 90° percentile. Vale, a questo proposito, quanto già esposto nei risultati di zona A riguardo a una valutazione degli intervalli di colesterolo più congruente alla popolazione in studio; anche in considerazione di una concentrazione altrimenti preoccupante di bambini nella classe anzidetta.

È interessante, infine, sottolineare come la distribuzione delle frequenze della TGO di zona B segua, nel tempo, un andamento molto simile alla corrispondente distribuzione di zona A: entrambe evidenziano, come già accennato, una graduale diminuzione nei tre periodi.

Quanto detto, al contrario, non si verifica per gli altri parametri i quali, negli ultimi due intervalli di tempo, presentano o lievi aumenti o livelli percentuali costanti. Questo differente comportamento delle TGO potrebbe semplicemente essere la conseguenza di un artificio indotto dal valore di soglia indicato, di modo che la scelta di un altro riferimento produrrebbe una diversa distribuzione delle frequenze. È tuttavia prematuro avanzare qualsiasi ipotesi sulla scorta dei dati finora elaborati. Qualora si disponesse di ulteriori accertamenti di laboratorio, concernenti brevi periodi di tempo, si potrebbe giungere ad una interpretazione più attendibile del fenomeno osservato. Per altro questa possibilità ha, per il futuro, qualche probabilità di verificarsi sia a causa di una affluenza al laboratorio più uniformemente distribuita nel tempo, sia per la rarefazione del numero individuale di prelievi annui in relazione alla riduzione da trimestrale a semestrale dei controlli sanitari specialistici previsti dal Piano di Monitoraggio (punti 3.3.3.3, 4, 6, 10 del P.O.2).

Occorre, d'altra parte, tenere presente che questo andamento delle TGO è dedotto da un gruppo di età da 1 a 14 anni, ovviamente non rappresentativo dell'intera popolazione di zona B (v. Tab. 3.1).

L'allargamento dell'analisi agli esami di laboratorio effettuati su soggetti adulti di zona B, permetterebbe di valutare con maggior completezza quanto appena rilevato.

### 3.4 Confronto bambini zona A e B

Allo scopo di analizzare possibili differenze tra soggetti con diversa esposizione al tossico si è deciso di mettere a confronto i bambini da 1 a 14 anni di zona A e B.

Per i tre esami di laboratorio considerati ( $\gamma$ -GT, TGO e TGP) sono stati fissati dei valori soglia indicati dalla Commissione Medico Clinica.

Le Figg. 3.12, 3.13, 3.14 riportano, per i tre periodi già in precedenza segnalati, le frequenze relative e assolute di soggetti con valori eccedenti la soglia stabilita.

Le figure riguardano un confronto tra periodi e non un'analisi di coorte.

Per tutti e tre gli istogrammi è evidente una bassa frequenza di soggetti, fino ad arrivare alla completa assenza di soggetti di zona A in alcuni periodi. Ciò rende particolarmente difficoltosa una corretta valutazione dei risultati del confronto non avendo potuto, per altro, procedere con tecniche di campionamento e non potendo perciò escludere possibili interferenze di fattori di selezione (v. par. 3.1).

La Fig. 3.13 evidenzia nel primo periodo frequenze maggiori e una diminuzione marcata nei successivi periodi rispetto all'andamento dei valori riportati nelle Figg. 3.12 e 3.14. Ciò potrebbe deporre per una più spiccata sensibilità ai fenomeni di intossicazione acuta della TGO rispetto alle TGP e  $\gamma$ -GT.

Le elaborazioni finora effettuate non consentono ulteriori considerazioni sul confronto fra bambini di zona A e B. Una valutazione integrata dei diversi parametri sanitari, ambientali e di altro tipo correlabili all'esposizione al tossico che ponga a confronto, per le zone A e B, bambini con quadri ematochimici alterati e bambini con quadri «normali», consentirebbe una più efficace e sicura (poiché, concentrando i casi, aumentano le frequenze) verifica di specifiche ipotesi epidemiologiche.

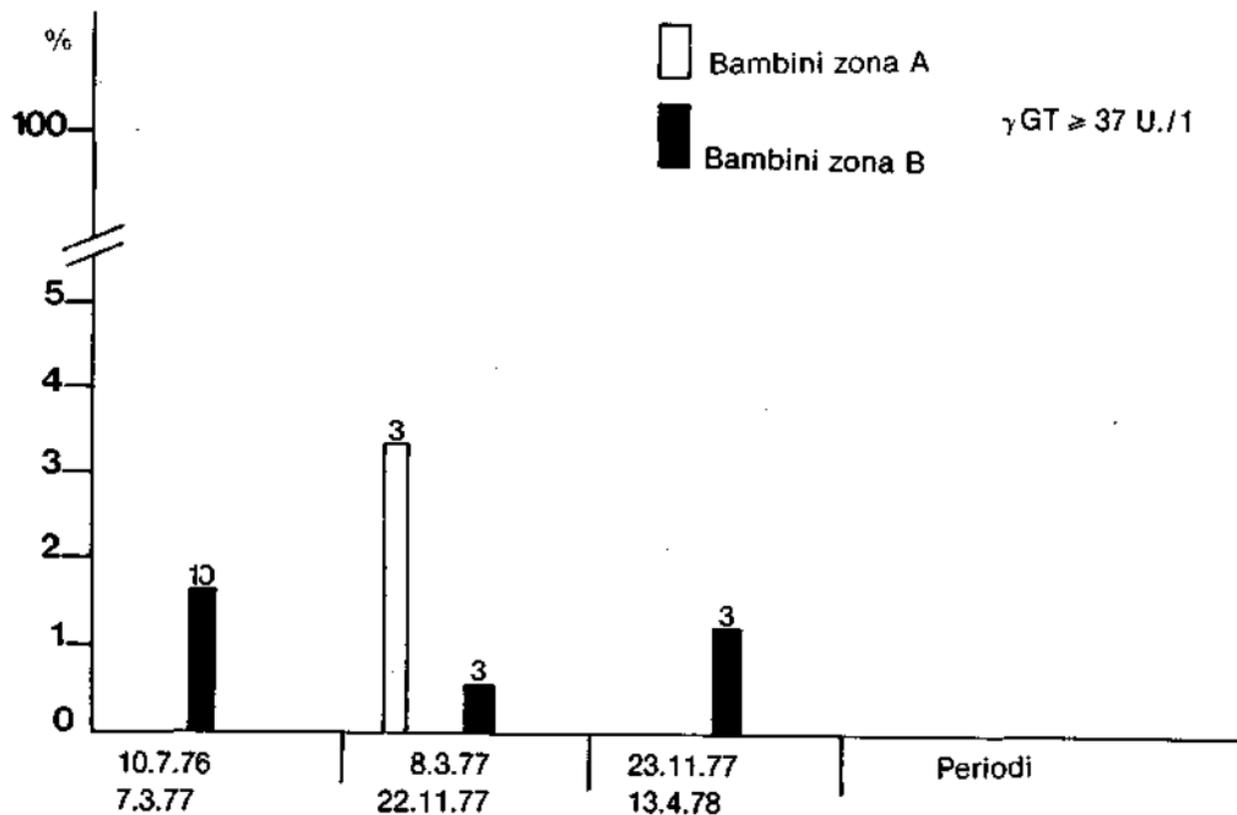


FIGURA 3.12 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valori di  $\gamma\text{GT} \geq 37 \text{ U./l.}$

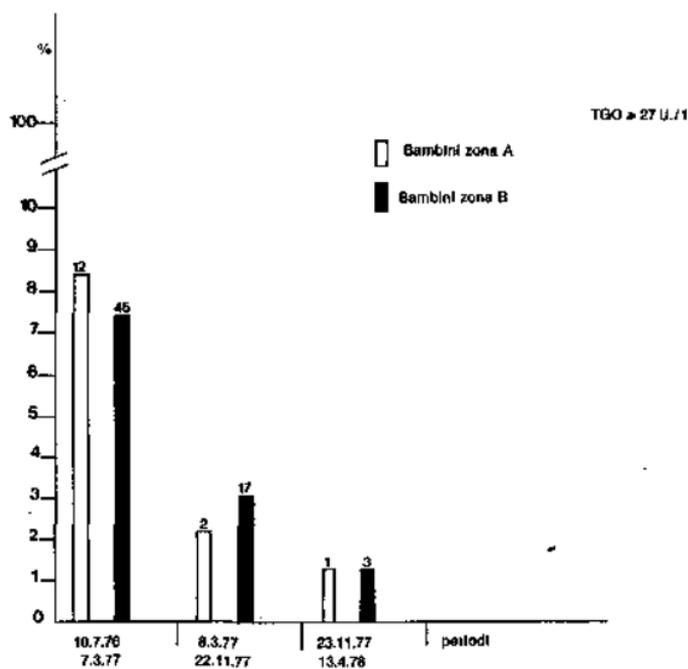


FIGURA 3.13 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valore di TGO  $\geq 27$  U./l.

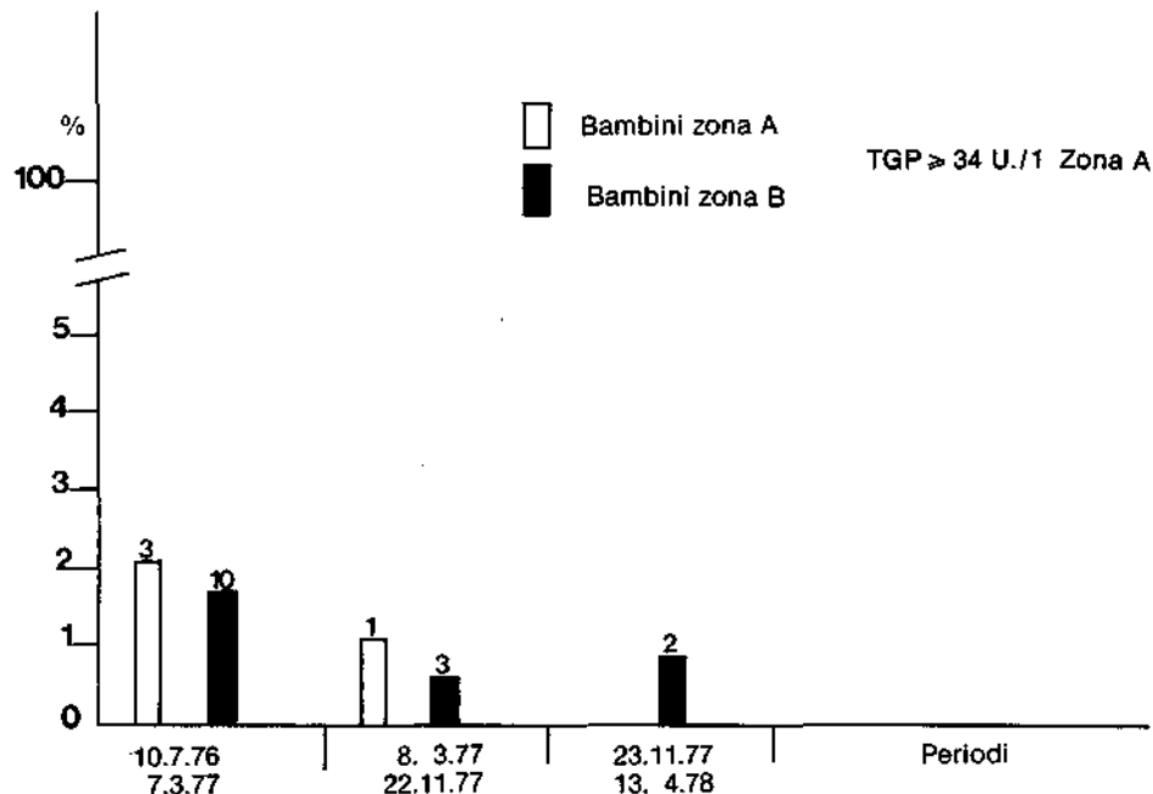


FIGURA 3.14 - Distribuzione temporale delle frequenze assolute e relative di soggetti con valore di  $TGP \geq 34$  U./l.

#### 4. DIPENDENTI DELL'ICMESA E DELLE DITTE APPALTATRICI

##### 4.1 Popolazione in studio e metodi

La documentazione clinica relativa a questi lavoratori è contenuta in libretti sanitari e di rischio individuali disponibili presso lo S.M.A.L. di Meda. Il modello cartaceo utilizzato per la raccolta dei dati è analogo a quello in uso per gli addetti alla bonifica; non si è pertanto ritenuto necessario procedere alla costruzione di cartelle individuali che sarebbero risultate un inutile duplicato di difficile aggiornamento.

Tutti i 186 dipendenti della ICMESA e delle ditte appaltatrici hanno usufruito di almeno una prestazione sanitaria (prelievo e/o visita) nell'ambito del piano di monitoraggio. Per tale popolazione è stato prodotto un tabulato contenente: i dati anagrafici principali, la esposizione e la permanenza in zona, i dati di laboratorio relativi a 5 determinazioni analitiche indicate dalla Commissione Epidemiologica e rappresentate da:

- a)  $\gamma$ -GT;
- b) GOT;
- c) GPT;
- d) Colesterolo totale;
- e) Ala-U.

Un esame preliminare dei dati relativi alla presenza e/o permanenza in zona, raccolta anamnesticamente dallo S.M.A.L. di Meda, ha evidenziato una scarsa affidabilità, stante il criterio adoperato di cumulare l'esposizione lavorativa con quella residenziale.

Si è preferito pertanto:

1) disaggregare la popolazione in studio secondo la mansione svolta nell'ambito lavorativo;

2) selezionare gli individui per i quali si dispone di almeno 4 determinazioni analitiche ciascuna delle quali in periodi prefissati, tali da includere il maggior numero possibile di soggetti. L'esame dell'andamento nel tempo dei prelievi ed una serie di simulazioni successive hanno permesso di adottare come criterio di selezione la presenza di almeno una determinazione in ciascuno dei seguenti intervalli di tempo: 1° 10-7-76 - 17-8-76; 2° 18-8-76 - 1-12-76; 3° 2-12-76 - 1-8-77; 4° 2-8-77 - 18-3-78. Nel caso di più determinazioni è stata scelta quella più lontana dall'inizio del periodo.

Utilizzando tali criteri si è selezionata una popolazione di 104 (55,9 %) individui la cui distribuzione per classi di età e per mansione lavorativa è riportata in Tab. 4.1. Non è stato possibile prendere in considerazione gli Ala-U stante il bassissimo numero di soggetti che risultavano

essersi sottoposti a tale indagine. Analoga considerazione va fatta relativamente al Colesterolo totale nel 1° periodo che risulta essere stato determinato soltanto nel 2,9 % degli individui in studio.

Tab. 4.1 - *Distribuzione della coorte di 104 lavoratori ICMESA e delle ditte appaltatrici, per mansione e classi di età.*

Classi di età	≥ 20	21-30	31-40	41-50	51-60	≥ 61	Totale
Mansione							
Impiegati	5	6	5	1	3		20
Operai ICMESA	5	20	14	12	7	1	59
Operai delle ditte appaltatrici	3	6	7	4	5		25
	13	32	26	17	15	1	104
Totali	(12,6%)	(30,8%)	(25%)	(16,3%)	(14,4%)	(0,9%)	

L'elaborazione dei dati è stata operata calcolando, per le 4 determinazioni analitiche già indicate, le medie e le deviazioni standard relative ai singoli periodi ed analizzando l'andamento nel tempo delle frequenze di valori superiori a soglie prefissate.

Per quanto riguarda invece i 15 soggetti che, fino ad oggi, hanno fatto ricorso al ricovero ospedaliero si è ritenuto opportuno procedere ad un esame più analitico dei singoli casi prendendo in considerazione le diagnosi nosocomiali più avanti discusse.

Si è infine operata una sintesi dei dati clinici disponibili su supporto cartaceo presso lo S.M.A.L. di Meda relativi ai 10 lavoratori del reparto B dell'ICMESA, reparto ove avvenne l'incidente del 10-7-76.

#### 4.2 Risultati e discussione

Nelle tabelle 4.2 → 4.5 sono riportati i valori medi e le deviazioni standard che si riferiscono a  $\gamma$ -GT, GOT, GPT e Colesterolo nei 4 periodi di esecuzione dei prelievi, divisi per impiegati, operai della ditta ICMESA ed operai delle ditte appaltatrici. Una disaggregazione più fine del gruppo dei lavoratori ICMESA non è stata possibile a causa della esiguità numerica del gruppo stesso.

Occorre dire che dal gruppo degli operai delle ditte appaltatrici è stato escluso un individuo il quale presentava valori talmente elevati da influenzare e rendere ancora più irregolari e difficilmente interpretabili le medie e le deviazioni standard. Questo soggetto è comunque inserito nella tabella che si riferisce ai ricoveri ospedalieri: si tratta di un individuo (C.G. di anni 37) ricoverato più volte per una patologia di natura alcolica.

Nella Tab. 4.2 si può seguire l'andamento delle  $\gamma$ -GT nei quattro periodi per le 3 mansioni considerate. Si nota una certa variabilità dei valori medi e una notevole irregolarità dell'andamento considerato per prelievi successivi e per mansioni.

Nel primo e quarto prelievo sembra di vedere che gli impiegati presentano valori medi inferiori rispetto agli altri gruppi. Tuttavia nel terzo prelievo gli operai delle ditte appaltatrici presentano valori medi più bassi, mentre gli operai dell'ICMESA valori abbastanza vicini a quelli degli impiegati.

Tab. 4.2 -  $\gamma$ -GT: valori medi e deviazioni standard nei diverse periodi, per mansione. Tra parentesi il numero dei soggetti

Prelievo	Mansioni		Impiegati		Operai ICMESA		Operai appalt.	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
I	19,85 (20)	19,38	32,25 (59)	30,27	33,12 (24)	46,82		
II	41,57 (19)	31,74	38,41 (56)	32,24	32,91 (24)	32,42		
III	25,25 (20)	23,17	29,63 (58)	25,42	23,62 (24)	25,57		
IV	17,8 (20)	14,48	29,98 (59)	32,34	23,12 (24)	19,88		

Tab 4.3 - GOT: valori medi e deviazioni standard nei diversi periodi, per mansione. Tra parentesi il numero dei soggetti

Prelievo	Mansioni		Impiegati		Operai ICMESA		Operai appalt.	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
I	12,90 (20)	4,86	13,61 (59)	5,20	14,08 (24)	4,03		
II	15,57 (19)	6,15	16,75 (57)	5,52	23,75 (24)	8,78		
III	16,00 (20)	13,73	14,23 (59)	6,32	13,54 (24)	5,21		
IV	12,90 (20)	5,07	14,55 (59)	6,14	14,95 (24)	4,73		

C'è da notare, inoltre, che le deviazioni standard sono molto ampie e talvolta il loro valore supera quello della media, a conferma della variabilità ed irregolarità cui si accennava.

Per quanto riguarda le GOT (Tab 3.4), gli impiegati presentano valori medi inferiori agli altri due gruppi se si

eccettua il terzo prelievo, dove essi presentano il valore medio più elevato con una deviazione standard piuttosto ampia. In generale, tuttavia, i valori medi sembrano piuttosto vicini nei vari periodi e nei vari gruppi e le deviazioni standard, se si eccettua il caso citato, hanno una dimensione regolare e non molto ampia.

Nella Tab. 4.4 si può seguire un comportamento abbastanza simile per le GPT. Gli impiegati presentano valori medi inferiori agli altri gruppi tranne che nel terzo periodo. I valori medi sono piuttosto irregolari come pure le deviazioni standard, alquanto ampie, in particolare, per gli impiegati e per gli operai ICMESA.

Nella Tab. 4.5 sono riassunti i dati che si riferiscono al colesterolo totale. Come si è detto non sono disponibili quelli del primo periodo.

Dato il numero limitato di soggetti, non è sembrato opportuno per questo studio disaggregare più finemente i dati anche in funzione dell'età. Per quanto riguarda gli impiegati l'andamento dei valori medi è irregolare nei tre periodi considerati; mentre vi è una regolarità per gli altri due gruppi che mostrano limitati incrementi, probabilmente dovuti alla naturale variabilità dell'indagine.

L'analisi dei valori fuori range (Fig. 4.1 → 4.4), condotta mantenendo la disaggregazione per mansioni già descritta, non ha evidenziato mutamenti solidali e costanti per l'insieme delle quattro determinazioni analitiche prese in considerazione.

Risultati più interessanti sono stati ottenuti dalla osservazione operata per singoli esami di laboratorio. In particolare, per quanto riguarda le  $\gamma$ -GT (Fig. 4.1), le frequenze dei soggetti che superano il valore soglia prefissato appaiono costantemente elevate ( $\geq 15\%$ ) con un innalzamento nel secondo periodo a carico degli operai (O.) e degli impiegati (I.). Tale innalzamento è assente nel gruppo dei dipendenti delle ditte appaltatrici (A.).

Nel complesso gli O. manifestano frequenze relative maggiori degli altri due gruppi. Va ancora sottolineato come si tratti del sottoinsieme più numeroso (59 individui) e meno sensibile, quindi, a piccole variazioni delle frequenze assolute.

Infine, pur non essendo possibile una disaggregazione più fine degli individui, che si risolverebbe in una eccessiva rarefazione, è stato valutato il contributo dei lavoratori del reparto B alle frequenze fuori range: esso si è manifestato irrilevante (un solo soggetto nel secondo periodo).

Più sfumato appare il quadro delle GOT (Fig. 4.2) nell'ambito delle quali valori elevati ( $\geq 10\%$ ) si evidenziano nel secondo e nel terzo periodo per I. e A. mentre regolare appare l'andamento per gli O. Il lieve aumento

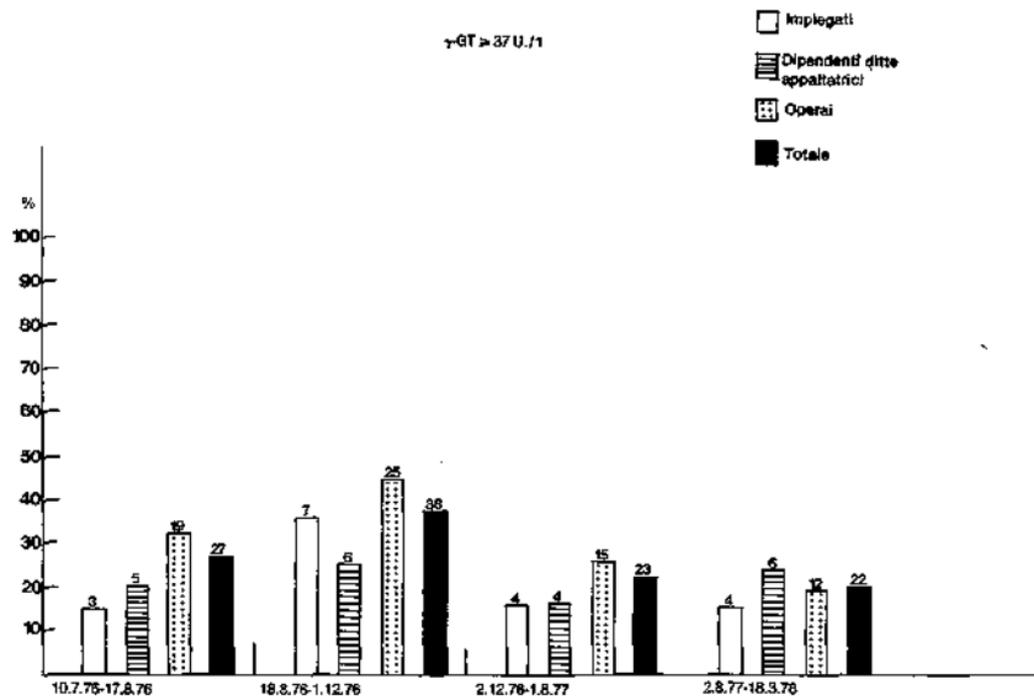


FIGURA 4.1 - Dipendenti ICMESA: distribuzione delle frequenze assolute e relative di individui con valori di  $\gamma_{GT} \geq 37 \text{ U./l}$  nei 4 periodi considerati.

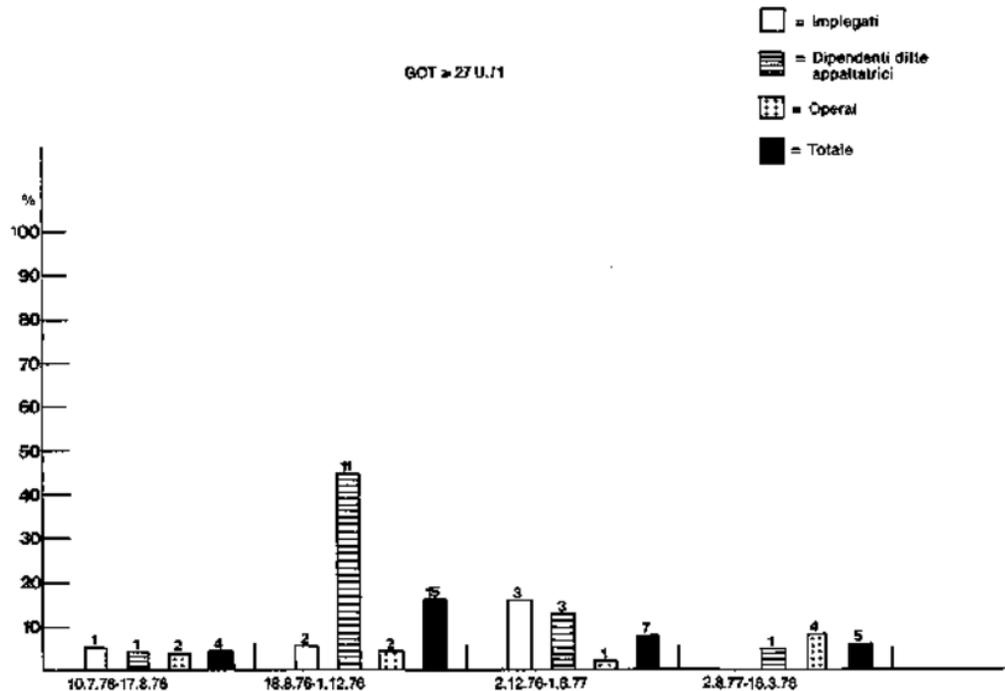


FIGURA 4.2 - Dipendenti ICMESA: distribuzione delle frequenze assolute e relative di individui con valori di GOT  $\geq 27$  U./1 nei 4 periodi.

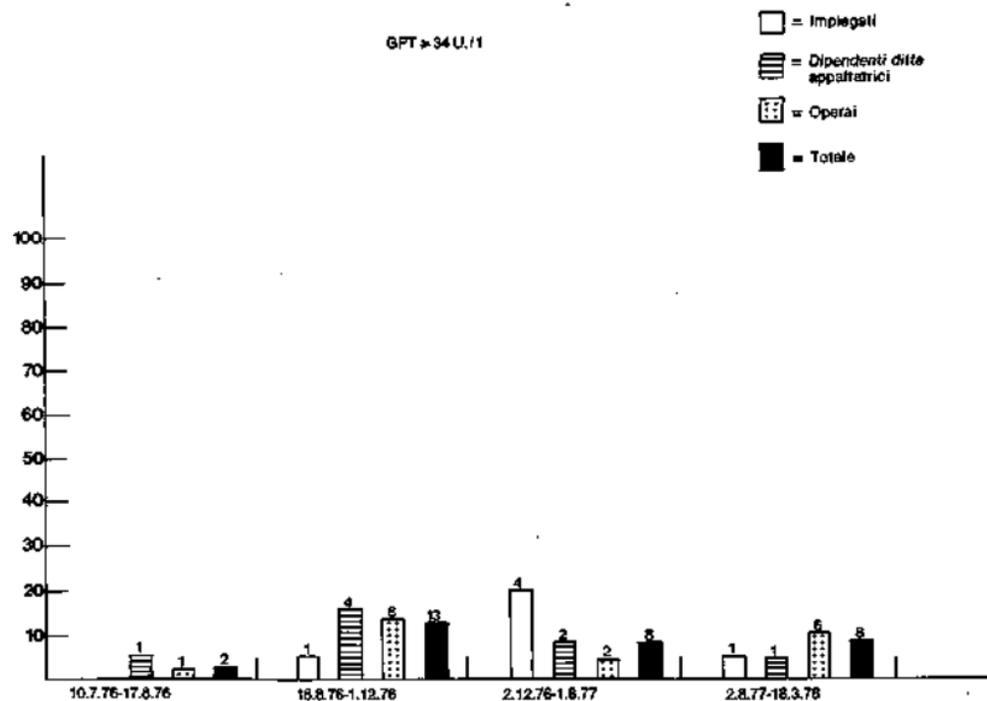


FIGURA 4.3 - *Dipendenti ICMESA: distribuzione delle frequenze assolute e relative di individui con valori di GPT  $\geq 34$  U./l nei 4 periodi.*

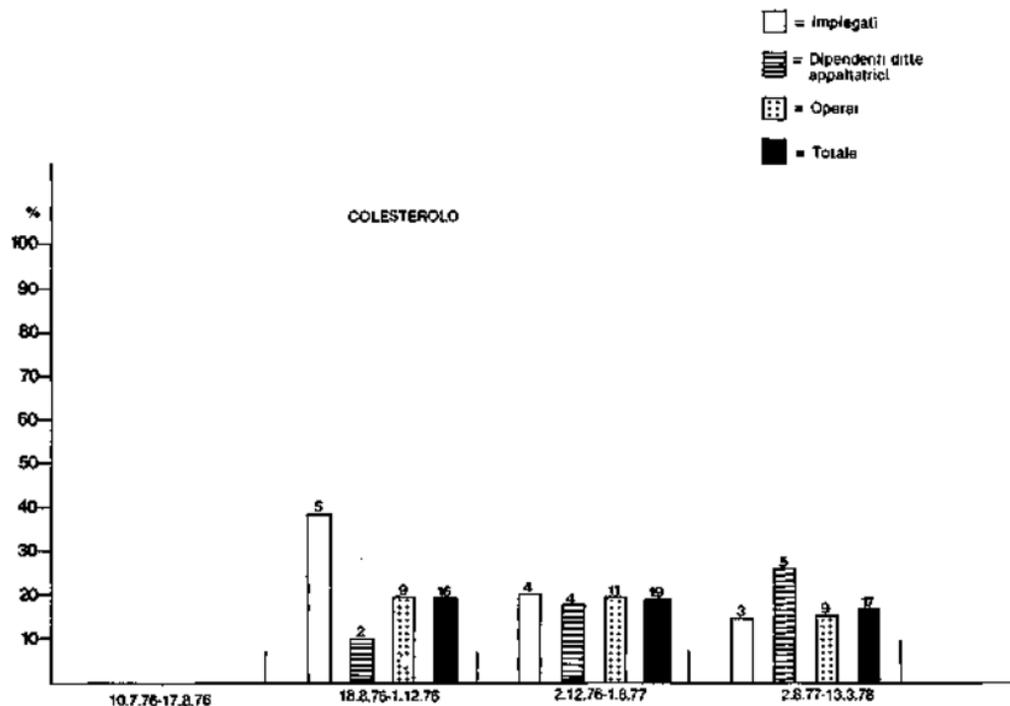


FIGURA 4.4 - Dipendenti ICMESA: distribuzione delle frequenze assolute e relative di soggetti con valori oltre il 90° percentile. Andamento nel tempo.

nel quarto periodo appare di difficile interpretazione osservando le frequenze assolute.

Incrementi per le GPT (Fig. 4.3) si manifestano nel secondo e quarto periodo per gli O. e, in minore misura, nel secondo per A. e nel terzo per I. Per quanto riguarda il colesterolo (Fig. 4.4) è necessario sottolineare come si sia lavorato non su valori soglia ma su valori oltre il 90° percentile e per classi di età, successivamente procedendo alla riaggregazione. Inoltre più che per le altre determinazioni analitiche il denominatore subisce modifiche poiché un certo numero di soggetti non ha effettuato i controlli. Gli I. manifesterebbero un vero e proprio « picco » nel secondo periodo (per tutti i gruppi manca il primo prelievo) nel quale però 7 individui su 20 non si sono sottoposti all'esame. Si avrebbe così un costante decremento per gli I. contemporaneo ad un incremento per gli A.

Nel complesso appare difficile enucleare una ratio da tali movimenti che appaiono fortemente dubbi qualora si osservino attentamente le frequenze assolute.

L'elemento più interessante dell'analisi appare, in conclusione, l'innalzamento delle frequenze dei valori fuori range di  $\gamma$ -GT e GPT nel secondo periodo per gli O., implicitamente confermato dai valori elevati della prima determinazione per tutti i gruppi.

I dati raccolti sui ricoveri ospedalieri a carico dei lavoratori dell'ICMESA e delle ditte appaltatrici sono riportati nella Tab. 4.6. Sono stati interessati ai ricoveri 15 soggetti, 8 dei quali rientrano nel gruppo dei 104 da noi studiati per quanto attiene alle indagini di laboratorio.

**Tab. 4.6 - Lavoratori ICMESA e ditte appaltatrici  
Ricoveri ospedalieri:**

T.P. a. 63: Congiuntivite cronica da pregressa causticazione da TCF (infortunio del 1965). Segni clinici ed elettromiografici di lieve polineuropatia agli arti inferiori. Epatomegalia senza segni di scompenso epatico, meritevole di assiduo controllo clinico e ripetizione a breve scadenza dell'esame scintigrafico.

P.F. a. 61: Cardiopatia ipertensiva. Spondilartrosi con discopatie multiple. Segni elettromiografici di neuropatia assile e periassile dello sciatico popliteo esterno bilateralmente.

C.G. a. 37: Ricovero Clinica Lavoro 23-9-76 con diagnosi di epatopatia cronica di origine etilica, fugace sindrome di astinenza da alcool. Ricoverato 8-3-77 Ospedale di Desio con diagnosi di gastralgia in etilista cronico. Ricoverato Ospedale di Desio con diagnosi di episodio trauma cranico pre-tremens.

B.G. a. 53: Iperensione arteriosa, ipertrigliceridemia, spondilartrosi lombosacrale.

B.A. a. 57: Epatomegalia con modesta compromissione funzionale ed alterazioni istologiche caratterizzate da sclerosi e fenomeni rigenerativi conseguenti ad esposizione professionale protratta e ripetuta ad agenti chimici epatotossici diversi e con verosimile attività sinergica. Esiti di gastresezione. Microematuria persistente. (Opportuni controlli semestrali della citologia urinaria). Subatrofia del nervo ottico di sinistra. Porpora di Bateman. Artrosi diffusa del rachide; coxa vara a destra. Morbo di Dupuytren recidivante dopo trattamento chirurgico.

Z.R. a. 55: Modesta antrite iperemica da reflusso biliare duodenogastrico, esito di colecistectomia. Mancata visualizzazione del III inferiore del lobo destro del fegato all'esame scintigrafico meritevole di controllo. Spondilartrosi cervicale con discopatia degenerativa L5-S1. Lieve polineuropatia motoria agli arti inferiori.

G.A. a. 47: Bronchite cronica. Sindrome di Wolf-Parkinson-White. Artrosi con osteofitosi del rachide lombare e cervicale e scoliosi lombare sinistro convessa.

B.V. a. 42: Ricoverato per presenza di crisi bimensili di parestesie all'emisoma destro seguita da cefalea frontoorbitaria e fenomeni disfasici. L'obiettività neurologica ha evidenziato una risposta scorretta dell'alluce sinistro allo stimolo plantare. La radiografia del cranio ha messo in evidenza ispessimento e sclerotizzazione della mastoide e parte della squama della rocca petrosa e base della fossa cranica media (già presente in una Rxgrafia eseguita nel 1962). Per un sospetto meningioma il paziente è stato sottoposto ad E.E.G. (moderate anomalie aspecifiche in area temporale sinistra e scintigrafia cerebrale) e a T.A.C. (presso il Padiglione Ponti), i cui reperti sono risultati normali. È stato inviato pertanto secondo gli accordi, nel dubbio di una sofferenza vascolare, presso l'Istituto Neurologico Besta. Diagnosi di dimissione: emisindrome destra da probabile compromissione vascolare cerebrale in soggetto portatore di iperostosi temporale sinistra.

G.A. a. 48: Ricoverato presso Ospedale Desio il 26-12-1976. Diagnosi di uscita: polineurite tossica.

C.L. a. 63: Ricoverato presso Clinica del Lavoro esce 2-10-76 con diagnosi di colecistopatia cronica lieve anemia macrocitica.

C.V. a. 42: attualmente ricoverato presso Clinica del Lavoro.

M.P. a. 32: Ricoverato presso Ospedale di Desio il 29-9-76 al 7-10-76. Diagnosi di uscita: colica renale sinistra a risoluzione spontanea.

R.C. a. 34: Ricoverato presso Ospedale di Desio. Diagnosi di uscita: parafimosi (non ha subito intervento, ha firmato la cartella).

L.G.M. a. 38: Ricoverato presso Ospedale di Saronno. Diagnosi di uscita: distonia neurovegetativa, transitorio momento iperazotemico in assenza di dimostrabili lesioni renali.

S.O. a. 34: Ricoverato presso Ospedale di Saronno dal 2-4-77 al 19-4-77. Diagnosi uscita: bronchite cronica.

La patologia presentata è varia: accanto ad una patologia, per così dire, comune compaiono spesso associazioni, situazioni a cui non sono estranei fattori relativi all'esposizione lavorativa a numerosi e vari agenti chimici. Sono, inoltre, presenti alcuni casi di turbe a carico del sistema nervoso periferico e di epatopatie.

Tale complessa situazione nosografica impone per l'intero gruppo ICMESA una particolare « attenzione » non essendo per il momento verificabili e valutabili eventuali sovrapposizioni di danno tossico. È evidente, cioè, che per tale popolazione come per quella degli addetti alla bonifica si impone anche per il futuro una stretta aderenza al Piano di Monitoraggio intesa a superare i tradizionali momenti iatrotropici.

Nella Tab. 4.7 sono riassunti alcuni dati clinici che si riferiscono ai 10 lavoratori del reparto B della ICMESA.

Alcuni presentano una serie di lesioni dermatologiche acute da composti chimici, con esiti cicatriziali o in discromia, che confermano quanto già affermato a proposito del complesso dei lavoratori ICMESA sulla validità di continuare il monitoraggio per il particolare interesse sanitario di questa popolazione.

## 5. LAVORATORI ADDETTI ALLA BONIFICA

### 5.1 *Popolazione in studio e metodi*

Come per i dipendenti della Ditta ICMESA anche per i lavoratori addetti alla bonifica non è stato necessario provvedere alla costruzione di cartelle individuali. La documentazione clinica si trovava già raccolta nel libretto sanitario e di rischio lavorativo conservato presso il Servizio di Medicina del Lavoro dell'Ospedale Generale Provinciale di Desio.

In questa fase di lavoro si sono presi in considerazione

Tab. 4.7 - *Lavoratori ICMESA del reparto « B », dati anamnestici e clinici*

Cognome Nome	Data 1ª visita	Anamnesi 1ª visita	Obiettività 1ª visita	Visite successive
A.A. 1915	28-7-76	Malaria, broncopolmonite, ustioni da triclofenolo, dispepsie, formicolii gambe (medio bevitore)	Fegato: nettamente aumentato di volume, a sup. irregolare, specie lobo sinistro. Iperpigmentazione avambracci. I.A., non segni riferibili a intossicazione in atto	8-11-76: quadro invariato 7-4-77: » » 15-7-77: » » 8-3-78: » »
B.E. 23-3-1929	28-7-76	Neurodistonia e gastroresezione, dolori iponcondrio sx. (medio bevitore)	Fegato 2 cm di consistenza lievemente aumentata	8-9-76: quadro invariato 30-9-76: » » 13-12-76: » » 18-7-77: » » 16-12-77: » »
C.V. 25-4-1936	27-7-76	Intervento ulcera duodenale, colecistectomia, dolori stomaco, prurito	Micosi reg. toracica ant., varici arti inferiori, +F.A. + $\gamma$ GT	6-9-76: quadro invariato 8-11-76: » » 6-12-76: » » 16-3-77: » » 12-5-77: » » 21-12-77: » »
G.A. 16-1-1947	2-9-76	Negativa (medio bevitore)	Fegato all'arco	2-9-76: quadro invariato 26-1-77: » » 1-3-77: » »
M.F. 7-8-1949	3-8-76	Spruzzo di TCB, esiti cicatriz. avambraccio, spruzzo TCB al volto, non cicatrici (medio bevitore)	Esiti cicatriz. avambraccio sx.	25-10-76: lieve rialzo $\gamma$ GT, GPT 21-3-77: normale 17-10-77: » 21-3-78: »
Z.G. 19-2-1943	15-9-76	Ulcera duodenale, dispepsie (medio bevitore)	Fegato 1 cm	29-9-77 15-3-78: GPT-51
C.A. 15-2-1932	29-7-76	Emiparesi sx (medio bevitore)	Aree eritemato-violacee al tronco, esiti di follicolite, fegato 1/2 cm dall'arco	20-9-76: quadro invariato 18-10-76: » » 15-3-77: » » 13-7-77: » »

C.E. 6-II-1956	29-7-76	Ustioni superficiali TCF, dispepsia (medio bevitore)	Microcisti sottocutanee irregolari spalle e dorso, +F.A.	28-9-77:	»	»
				13-12-77:	»	»
				20-4-78:	»	»
				25-5-77:	Pitirasi secca al torace	
C.M. 20-7-1951	28-7-76	(medio bevitore) Negativa	Micosi toracica, fegato all'arco	9-2-77		
				25-11-77		
				9-3-78:	Sindrome WPW - E.C.G.	
				9-9-76:	γGT-35	
G.G. 28-3-1935	28-7-76	Negativa	Negativa	9-3-78:	γGT-33	
				17-9-76:	quadro invariato	
				27-10-76:	»	»
				13-11-76:	»	»
				20-12-76:	Fegato 1/2 cm arco	
				1-3-77:	quadro invariato	
				5-4-77:	»	»
				15-6-77:	»	»
23-12-77:	»	»				

---

494 lavoratori appartenenti alle quattro ditte maggiori: Green Line, Polish, Gubela, Scarpellini. Le ditte Green Line e Scarpellini sono state addette ai lavori di defoliazione e di decorticazione del terreno nelle zone A e B; la Polish ai lavori di bonifica delle abitazioni in zona A<sub>4</sub> e A<sub>7</sub>, mentre la Gubela si è occupata dei lavori di recinzione della zona A.

Non sono stati presi in considerazione, invece, i soggetti che sono entrati nelle zone inquinate a diverso titolo, non appartenenti a tali ditte.

Per i 494 lavoratori si è provveduto alla stampa automatica di un tabulato contenente i dati anagrafici e di identificazione; i giorni di esposizione lavorativa, ricostruita anamnesticamente dal Servizio di Medicina del Lavoro e, infine, i dati di laboratorio che si riferivano alle seguenti determinazioni:

- a)  $\gamma$ -GT;
- b) GOT;
- c) GPT;
- d) Colesterolo totale;
- e) ALA-urinario.

Per quanto riguarda l'esposizione lavorativa la sua ricostruzione per via anamnestica si è rivelata, ad un controllo campionario eseguito sui registri della Stazione Filtro, scarsamente affidabile. Tale ricostruzione, per altro, non era completa dal momento che il suo aggiornamento nel calcolatore arrivava fino al mese di luglio 1977.

La rilevazione dell'effettiva mansione svolta, poi, è stata impossibile in questa fase, poiché avrebbe richiesto l'esame dei registri delle ditte che, tra l'altro, raccolgono questi dati irregolarmente e per fini amministrativi: essi sono, quindi, scarsamente utilizzabili dal punto di vista epidemiologico.

Si è cercato di superare questi problemi impostando l'esame dei dati di laboratorio nel modo seguente:

1) si sono selezionati gli individui che presentavano almeno 3 determinazioni analitiche a scadenze diverse, successive rispetto al primo prelievo effettuato in occasione della prima visita di idoneità. Ciò consente, con grossa approssimazione, di seguire l'andamento dei valori di laboratorio nel tempo, anche se non consente disaggregazioni più fini tra lavoratori di zona A e di zona B e non tiene conto, necessariamente, dell'effettivo numero di giorni di esposizione che risultano diversi per i vari soggetti;

2) si sono disaggregati i dati per ditta di appartenenza. Poiché si conoscono le attività prevalentemente svolte dalle singole ditte, ciò consente una prima, sommaria valutazione del rischio.

In base a quanto detto si sono selezionati 174 (35,2 %) lavoratori (Tab. 5.1) che avessero, oltre al prelievo iniziale, altre 3 determinazioni eseguite rispettivamente entro 60 giorni, entro 120 giorni, entro 180 giorni dalla data di quello iniziale. Nel caso di un soggetto con più determinazioni nello stesso periodo si è scelta la determinazione più lontana dalla data del prelievo iniziale. La periodicità a 60, 120, 180 giorni è stata adottata dopo numerose simulazioni: quella scelta è sembrata la più idonea perché ha permesso di selezionare il maggior numero possibile di soggetti. Nel gruppo di 174 individui rientrano non solo i soggetti che hanno superato sempre con esito positivo le visite di controllo, ma anche 8 soggetti riconosciuti non idonei alle visite di controllo e non ospedalizzati e 3 dichiarati non idonei alle visite di controllo che hanno successivamente subito il ricovero ospedaliero per vari motivi.

Tab. 5.1 - *Distribuzione dei lavoratori addetti alla bonifica: numero totale, numero e percentuale dei soggetti selezionati, con almeno quattro determinazioni analitiche*

Ditte	N. soggetti	N. soggetti selezionati	% soggetti selezionati
Green Line	129	47	36,4
Polish	183	60	32,7
Gubela	58	18	31,1
Scarpellini	124	49	39,5
Totale	494	174	35,2

Nelle Tabb. 5.2 a, b sono riportate, rispettivamente, le distribuzioni dei 494 lavoratori e dei 174 soggetti presi in considerazione, per ditta e classi di età. Per quanto riguarda il colesterolo si sono potuti prendere in considerazione solo i dati di 113 soggetti su 174 dal momento che non tutti possedevano quattro determinazioni. Non si sono potuti considerare, invece, gli Ala-U per l'insufficienza e la non omogeneità dei dati disponibili. Si sono seguiti due criteri diversi per l'elaborazione dei dati.

Tab. 5.2.a - *Distribuzione dei 494 lavoratori addetti alla bonifica delle 4 ditte maggiori, per ditta e classi di età. Tra parentesi i valori percentuali*

Ditte	Classi di età						Totale
	≤ 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Green Line	31 (24,0)	62 (48,0)	12 (9,3)	15 (11,7)	7 (5,4)	2 (1,6)	129 (100)
Polish	89 (48,7)	74 (40,4)	10 (5,5)	5 (2,7)	4 (2,2)	1 (0,5)	183 (100)

Ditte	Classi di età						Totale
	≤ 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Gubela	9 (15,5)	25 (43,2)	14 (24,1)	8 (13,8)	2 (3,4)	—	58 (100)
Scarpellini	34 (27,5)	62 (50)	18 (14,5)	6 (4,8)	1 (0,8)	3 (2,4)	124 (100)
Totale	163 (33,0)	223 (45,2)	54 (10,9)	34 (6,9)	14 (2,8)	6 (1,2)	494 (100)

Tab. 5.2.b - *Distribuzione della coorte di 174 lavoratori addetti alla bonifica per ditta e classi di età. Tra parentesi i valori percentuali*

Ditte	Classi di età						Totale
	≤ 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Green Line	10 (21,3)	22 (46,8)	7 (14,9)	4 (8,5)	3 (6,4)	1 (2,1)	47 (100)
Polish	26 (43,4)	30 (50,0)	2 (3,4)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	60 (100)
Gubela	0 (0)	9 (50,0)	4 (22,2)	4 (22,2)	1 (5,6)	0 (0)	18 (100)
Scarpellini	11 (22,5)	25 (51,0)	8 (16,3)	3 (6,1)	0 (0)	2 (4,1)	49 (100)
Totale	47 (27,0)	86 (49,4)	21 (12,1)	12 (6,9)	5 (2,9)	3 (1,7)	174 (100)

Per prima cosa sono stati considerati i valori delle analisi di laboratorio ( $\gamma$ -GT; GOT; GPT; Colesterolo totale) che si riferivano al prelievo iniziale e gli scostamenti percentuali di tali valori per i 3 prelievi successivi.

Al fine di rappresentare graficamente la distribuzione di questi scostamenti percentuali sono stati costruiti alcuni diagrammi con disaggregazione dei dati per ditta e per esame. Si è provveduto, inoltre, al calcolo delle medie e delle deviazioni standard per i valori delle analisi effettuate in occasione del primo prelievo.

Il secondo criterio seguito è consistito nel calcolo delle medie e delle deviazioni standard per i valori delle analisi eseguite, rispettivamente, entro 60, 120, 180 giorni dalla determinazione iniziale. Per il confronto tra alcune medie ritenute particolarmente interessanti si è eseguito il test del t di Student per il confronto di dati appaiati.

Uno studio mirato è stato condotto su 12 soggetti dichiarati non idonei, ma non ospedalizzati, e su 11 soggetti dichiarati non idonei ed ospedalizzati, nel corso delle visite periodiche di controllo. Per i primi sono stati esaminati l'anamnesi, le risultanze dell'esame obiettivo subito alla prima visita e i giudizi di idoneità e non idoneità alle visite successive; per i secondi, oltre all'anam-

nesi e all'obiettività riscontrata in occasione della prima visita, sono state considerate le diagnosi di ammissione e di dimissione e, quando possibile, le risultanze dei controlli successivi alla dimissione.

## 5.2 Risultati e discussione

Nella Tab. 5.3 sono riassunti i valori medi e le deviazioni standard delle determinazioni analitiche per  $\gamma$ -GT, GOT, GPT e Colesterolo totale, divisi per ditta, eseguite in occasione della prima visita di assunzione.

Tab. 5.3 - *Medie e Deviazioni Standard delle analisi effettuate in occasione del primo prelievo, divise per ditta. Tra parentesi il numero di soggetti*

Analisi	Ditta Green Line		Polish		Gubela		Scarpellini	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
$\gamma$ -GT	28,27 (47)	18,90	17,60 (60)	10,08	36,16 (18)	22,19	21,57 (49)	11,74
GOT	20,12 (47)	8,62	12,55 (60)	4,14	22,55 (18)	8,41	16,24 (49)	9,44
GPT	22,17 (47)	13,92	15,26 (60)	11,06	20,38 (18)	6,77	17,00 (49)	9,53
Colesterolo	203,71 (14)	38,24	186,17 (56)	39,40	217,85 (7)	28,11	219,55 (36)	29,18

Si può notare che i lavoratori della Polish presentano i valori medi più bassi nelle quattro determinazioni; quelli della Scarpellini valori lievemente superiori ai primi per le  $\gamma$ -GT, GOT e GPT mentre presentano i valori più elevati per il colesterolo; i lavoratori della Green Line e Gubela, infine, presentano valori medi ad andamento più irregolare.

Tale differenza non pare di agevole interpretazione. Per quanto riguarda i lavoratori della ditta Polish forse non è da escludere l'importanza del fattore età. Infatti circa il 93 % dei lavoratori non supera i 30 anni di età, con il 43,4 % dei soggetti di età inferiore ai 20 anni. Tuttavia va tenuto presente che il 73 % circa dei lavoratori della ditta Scarpellini è costituito da soggetti di età inferiore a 30 anni (22,5 % sotto i 20 anni); nonostante ciò il valore medio del colesterolo totale è quello relativamente più elevato.

Nelle Figg. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 sono rappresentate le distribuzioni di frequenza delle variazioni percentuali, rispetto ai valori iniziali, per le varie analisi eseguite a 60, 120 e 180 giorni, divise per ditta. Si può notare che tali distribuzioni sono piuttosto disperse soprattutto nel caso delle ditte Polish e Scarpellini. Per le ditte Green Line e Gubela le distribuzioni sono, invece, più concentrate su

valori che tendono al negativo. Un siffatto andamento delle distribuzioni di frequenza si riflette, naturalmente, su valori medi delle variazioni percentuali (Tabb. 5.4 a, b, c, d).

Tali valori medi sono in generale negativi per le ditte Green Line e Gubela se si escludono i seguenti casi particolari: GOT (a 120 giorni) e colesterolo totale (a 100 giorni) per la ditta Green Line; e colesterolo (nei tre periodi) per la ditta Gubela.

In questi casi i valori medi sono risultati lievemente positivi, sempre tuttavia inferiori al 5 %.

Tab. 4.4 - *GPT: valori medi e deviazioni standard nei diversi periodi, per mansione. Tra parentesi il numero dei soggetti*

Mansioni	Impiegati		Operai ICMESA		Operai appaltatori	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
I	9,40 (20)	5,00	11,01 (59)	5,94	8,75 (24)	3,72
II	14,80 (19)	10,45	21,80 (57)	10,60	22,91 (24)	9,66
III	17,00 (20)	12,35	17,59 (59)	10,64	16,08 (24)	6,59
IV	15,75	11,75	18,89 (59)	10,82	16,04 (24)	6,98

Tab. 4.5 - *Colesterolo totale: valori medi e deviazione standard nei diversi periodi, per mansione. Tra parentesi il numero dei soggetti*

Mansioni	Impiegati		Operai ICMESA		Operai appaltatori	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
I	—	—	—	—	—	—
II	233,61 (13)	33,31	200,97 (47)	45,97	197,25 (20)	45,25
III	203,15 (20)	36,74	208,29 (57)	45,26	204,68 (22)	38,26
IV	210,05 (20)	33,74	212,44 (59)	43,02	212,55 (18)	46,31

Tab. 5.4.a -  *$\gamma$ -GT: variazioni percentuali medie rispetto ai valori iniziali, per ditta*

Prelievo	Ditte	Green Line	Polish	Gubela	Scarpellini
	a 60 giorni		- 15 %	- 9 %	- 36 %
a 120 giorni		- 19 %	+ 12 %	- 29 %	+ 3 %
a 180 giorni		- 25 %	+ 21 %	- 18 %	+ 21 %

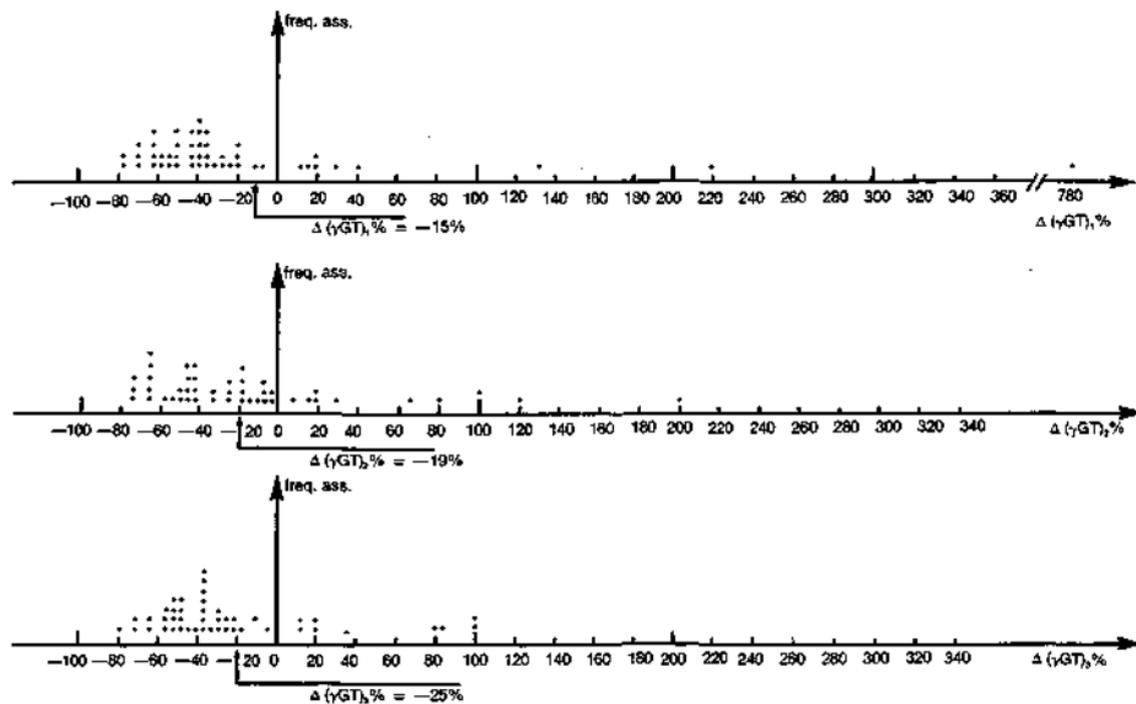


FIGURA 5.1.a: Ditta GREEN LINE - Esame  $\gamma$ GT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

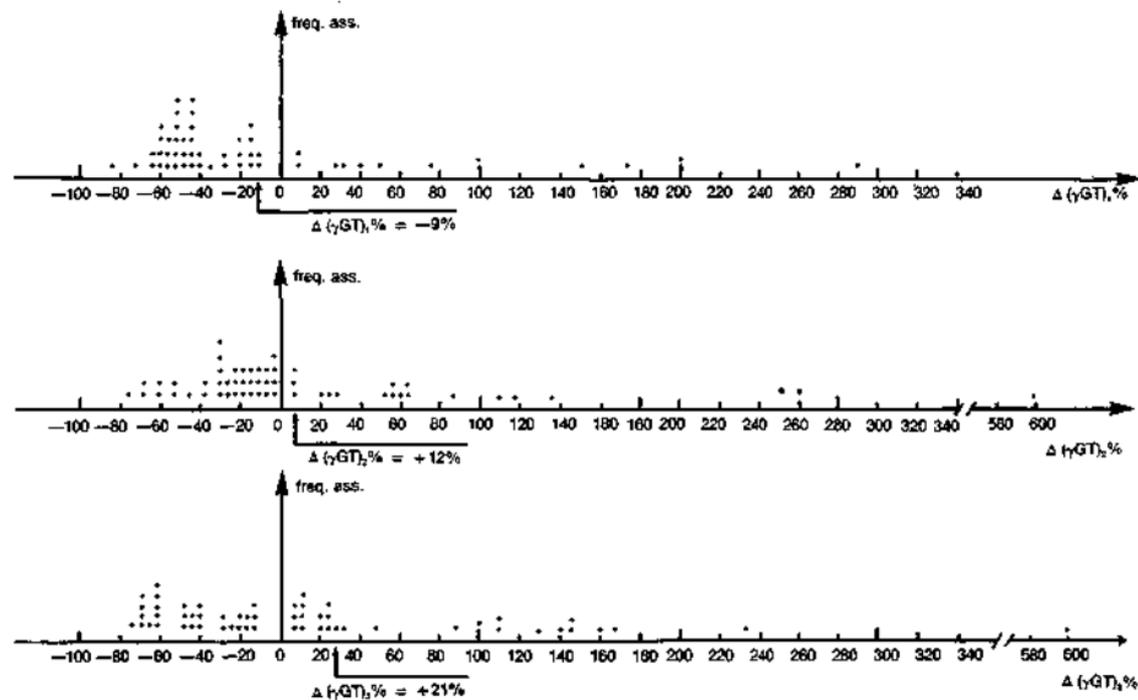


FIGURA 5.1.b: Ditta POLISH - Esame  $\gamma$ GT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

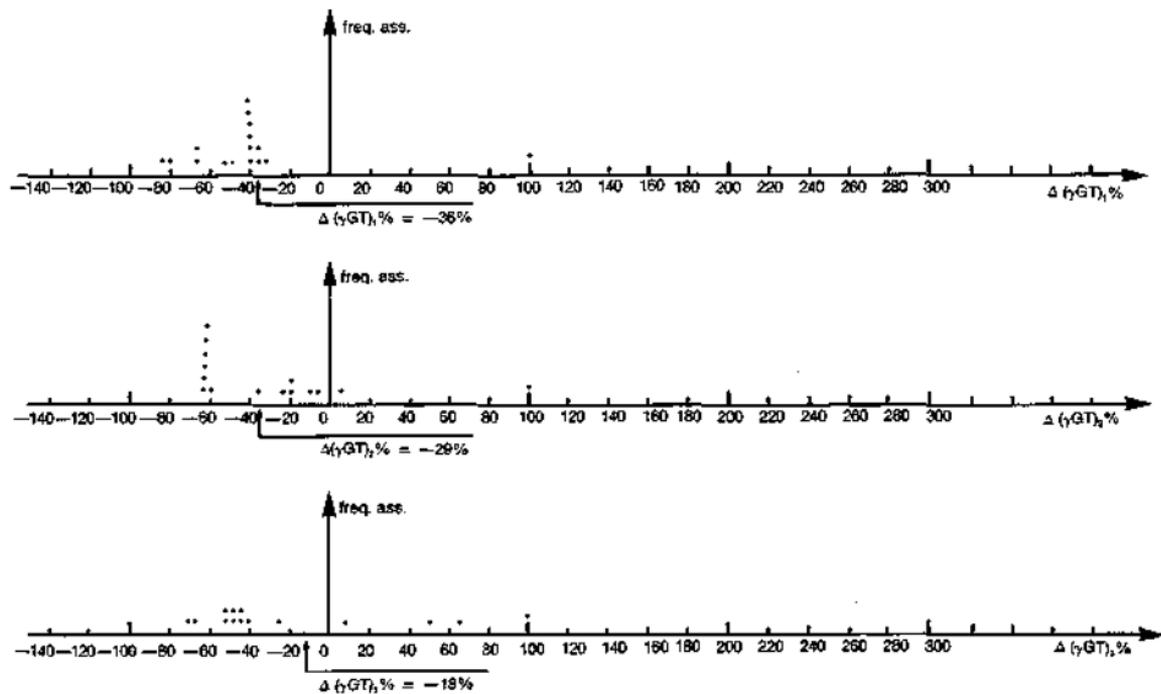


FIGURA 5.1.c: Ditta GUBELA - Esame  $\gamma GT$ . Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

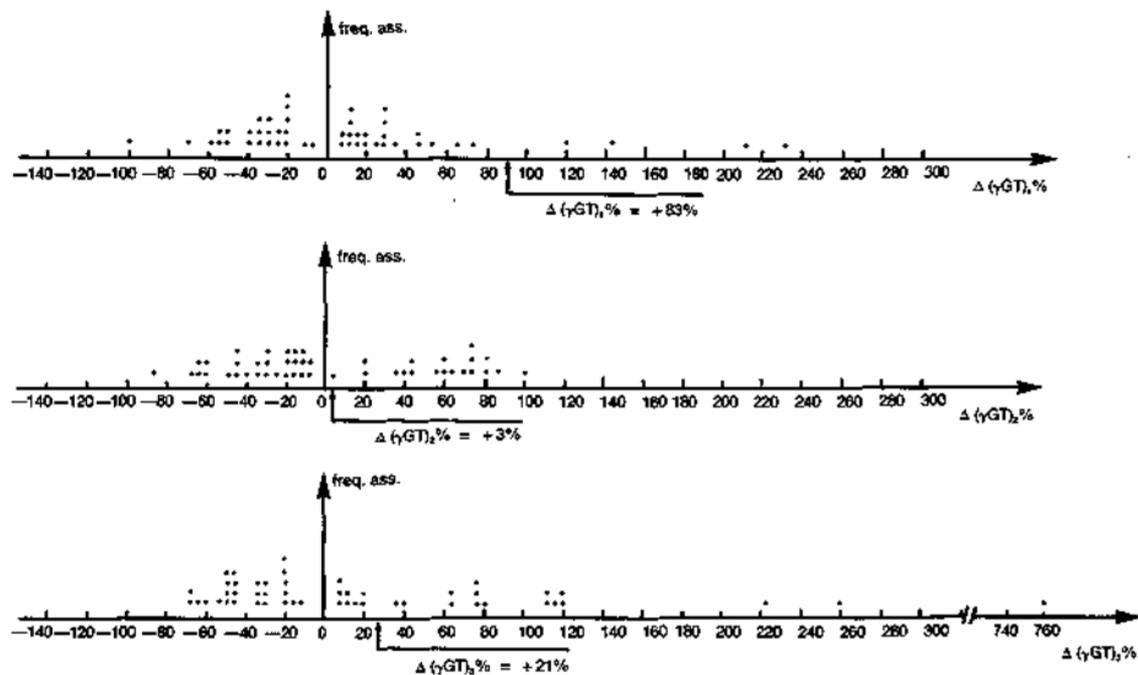


FIGURA 5.1.d: Ditta SCARPELLINI - Esame  $\gamma$ GT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

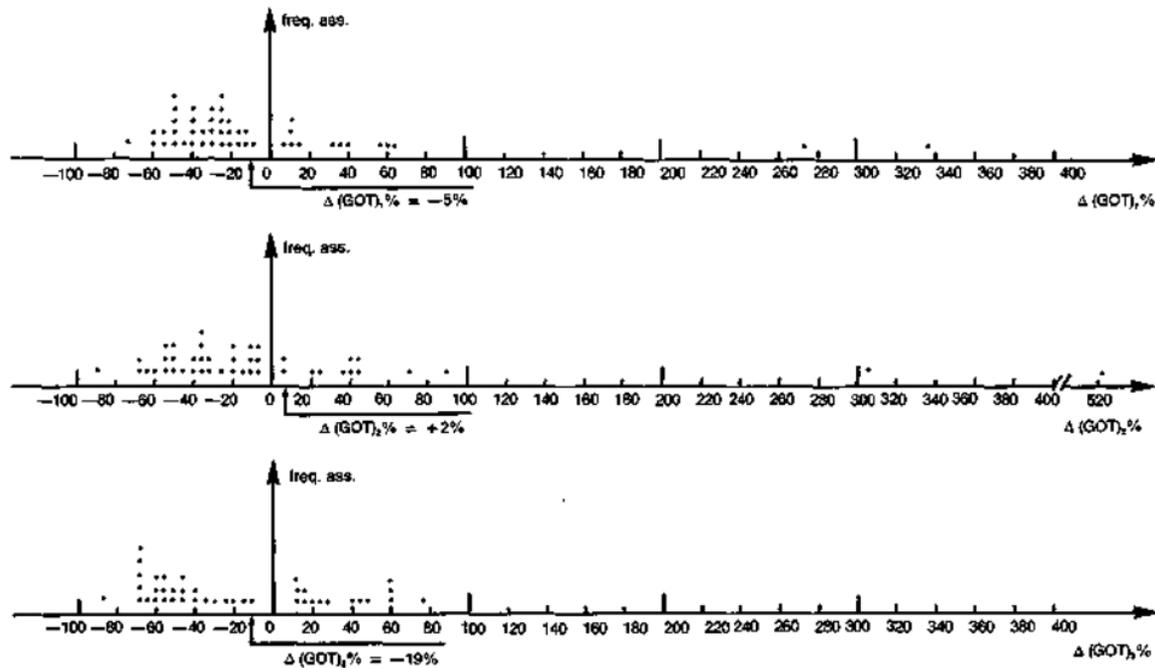


FIGURA 5.2.a: Ditta GREEN LINE - Esame GOT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

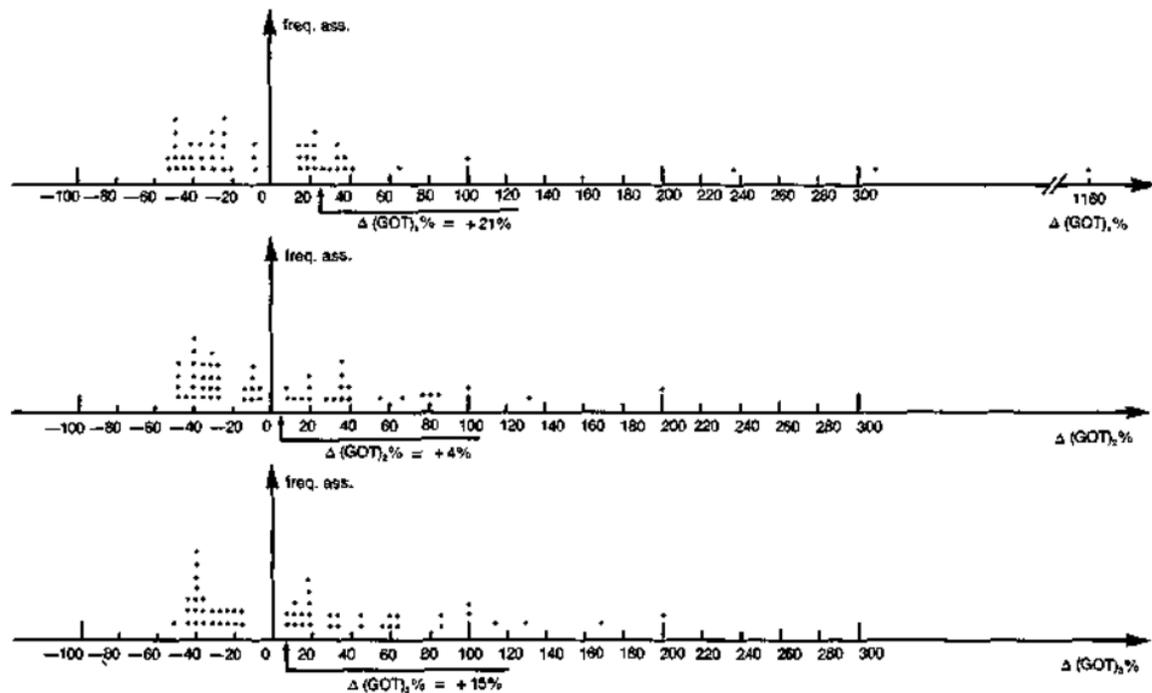


FIGURA 5.2.b: Ditta POLISH - Esame GOT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

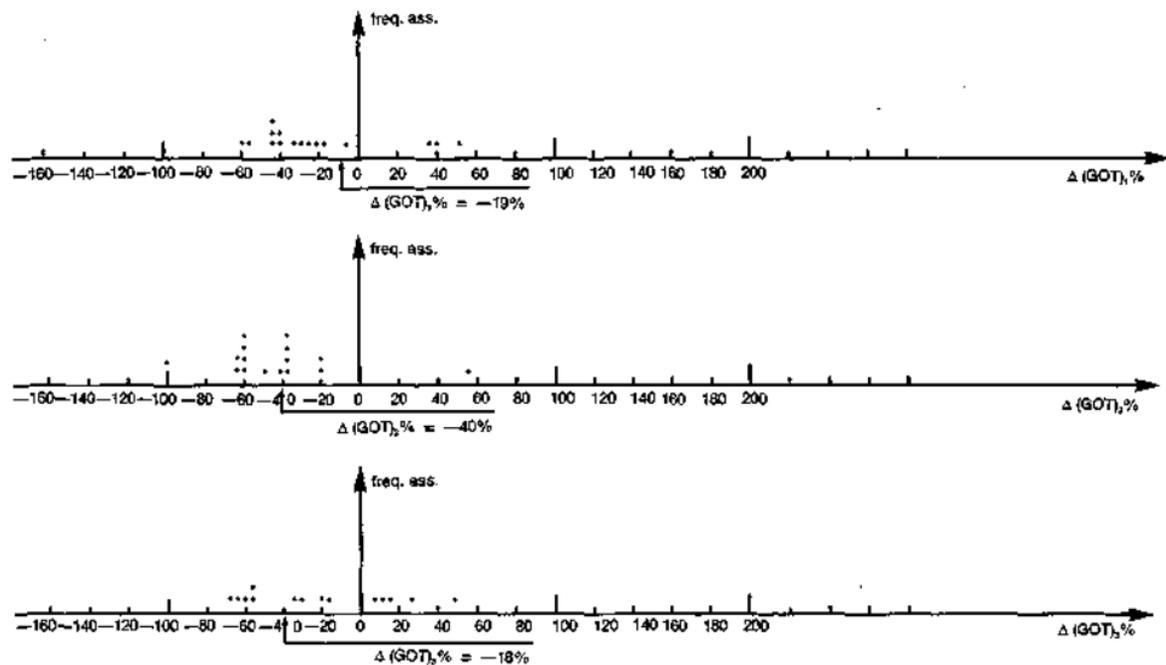


FIGURA 5.2.c: Ditta GUBELA - Esame GOT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

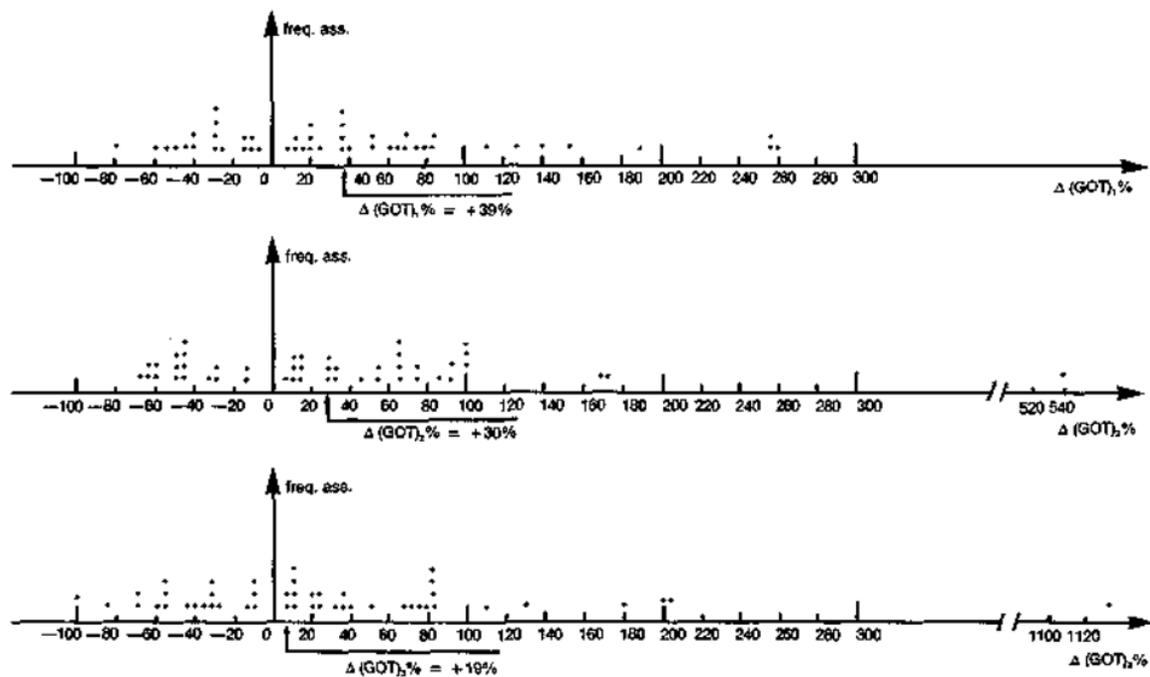


FIGURA 5.2.d: Ditta SCARPELLINI - Esame GOT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

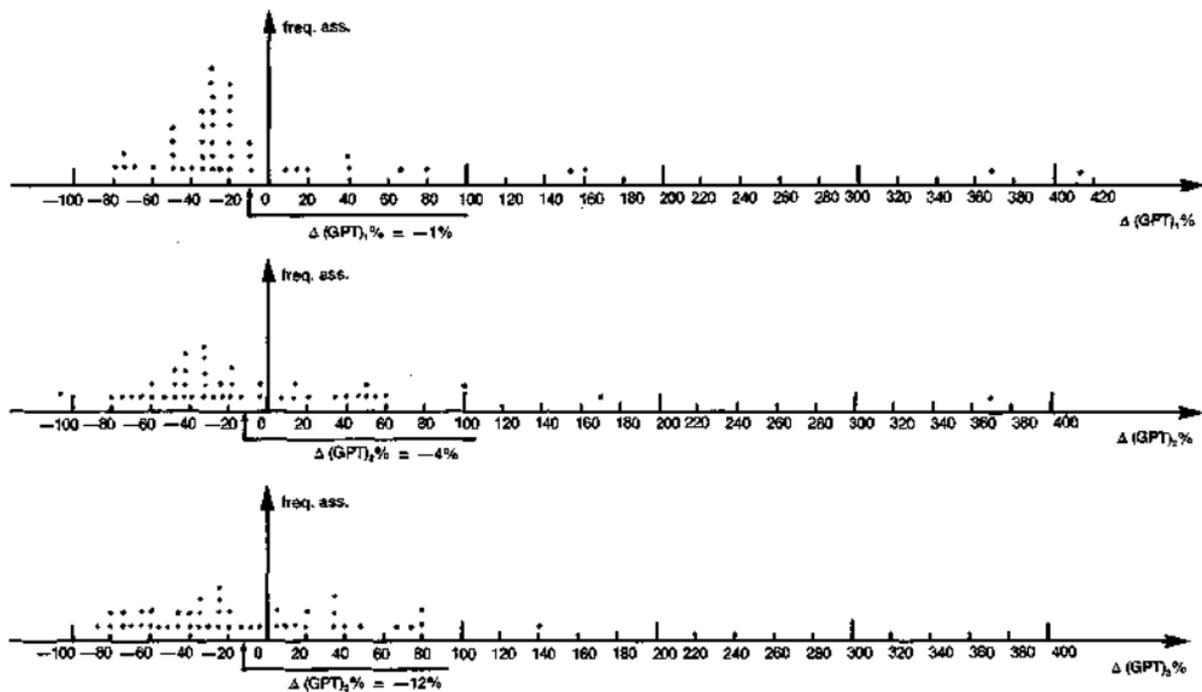


FIGURA 5.3.a: Ditta GREEN LINE - *Esame GPT*. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

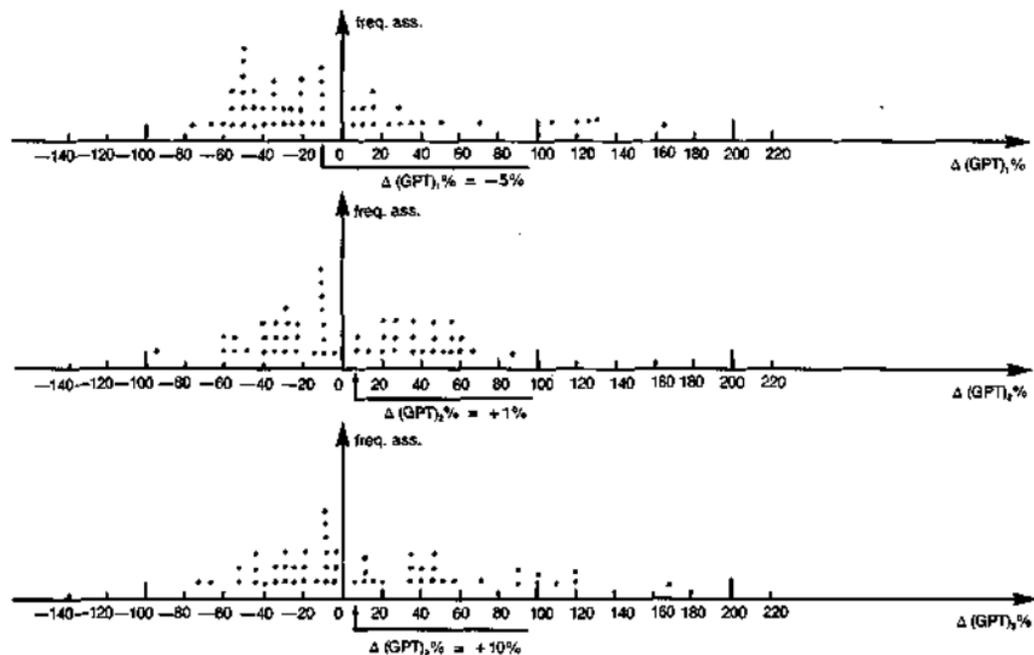


FIGURA 5.3.b: Ditta POLISH - Esame GPT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

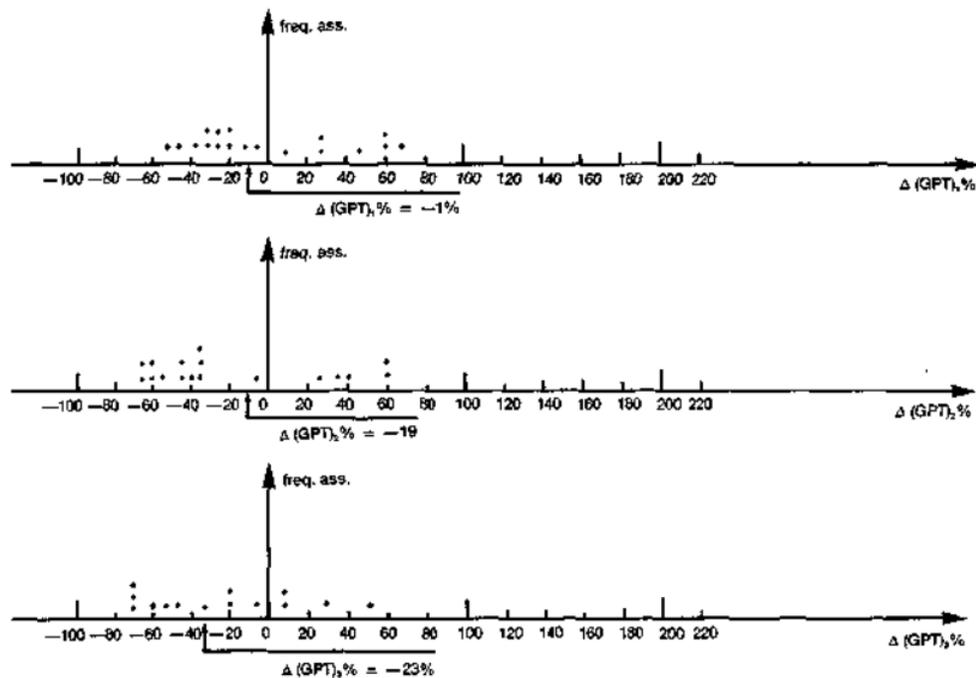


FIGURA 5.3.c: Ditta GUBELA - Esame GPT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

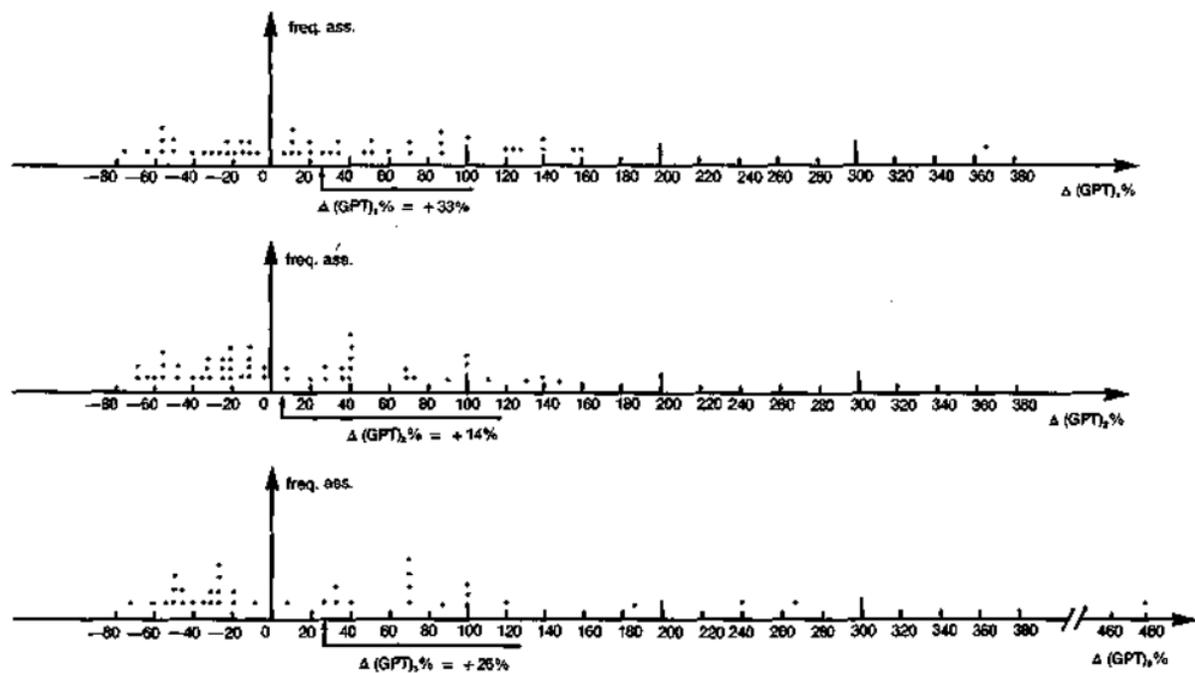


FIGURA 5.3.d: Ditta SCARPELLINI - Esame GPT. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

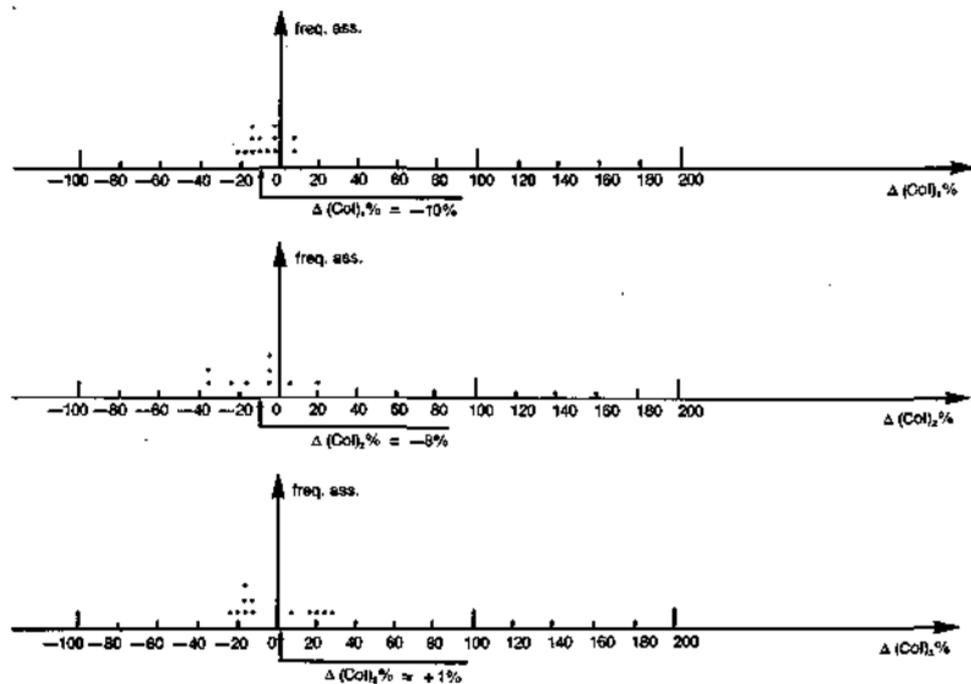


FIGURA 5.4.a: Ditta GREEN LINE - *Esame colesterolo. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.*

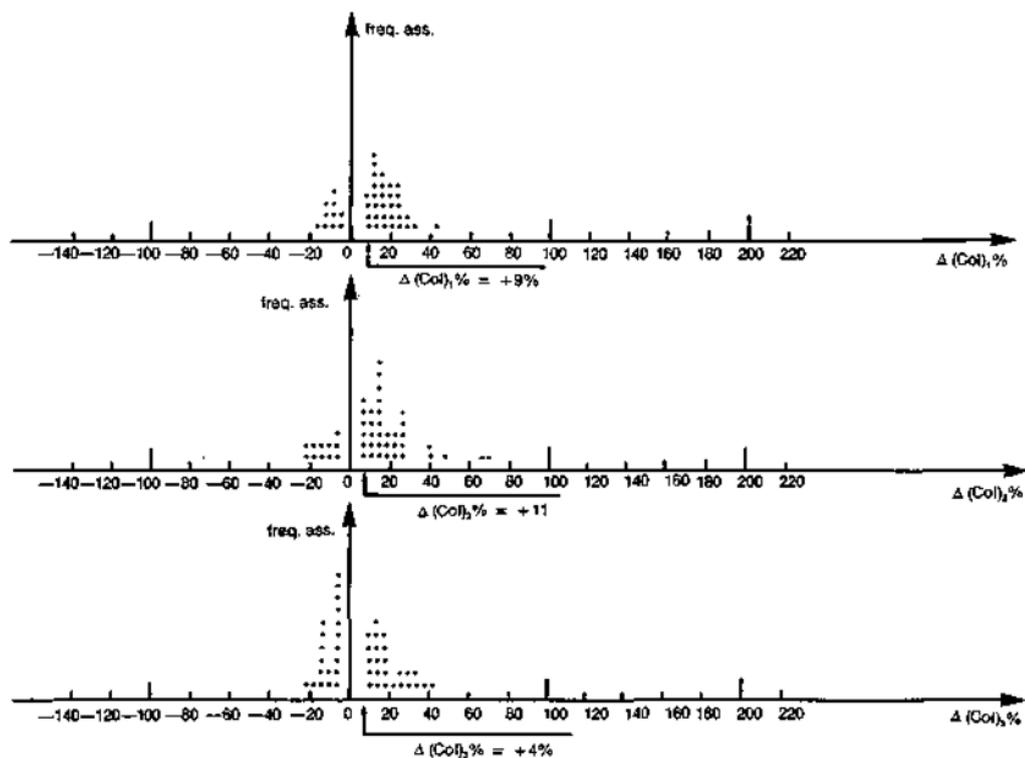


FIGURA 5.4.b: Ditta POLISH - Esame colesterolo. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

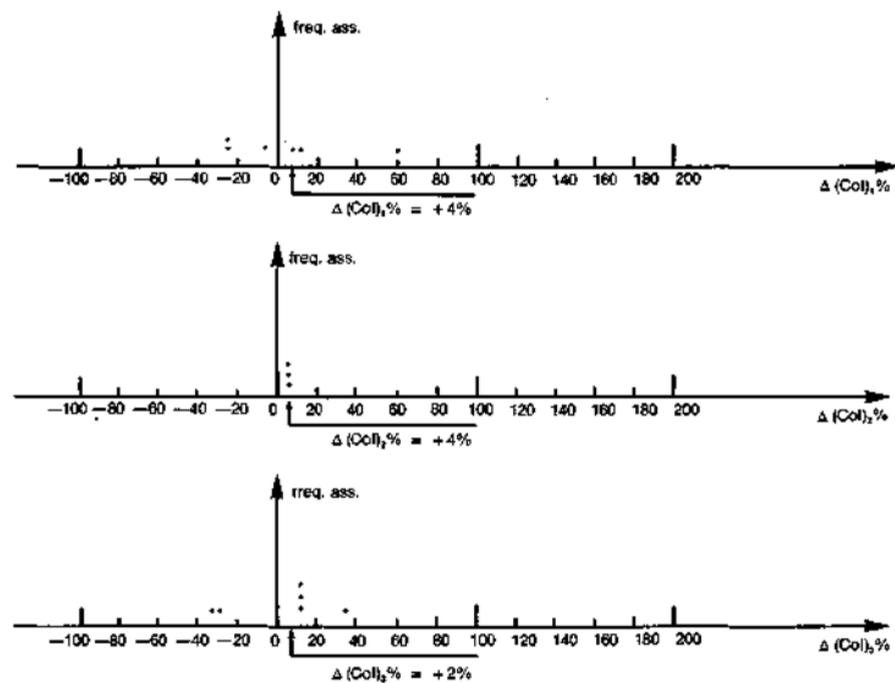


FIGURA 5.4.c: Ditta GUBELA - *Esame colesterolo. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.*

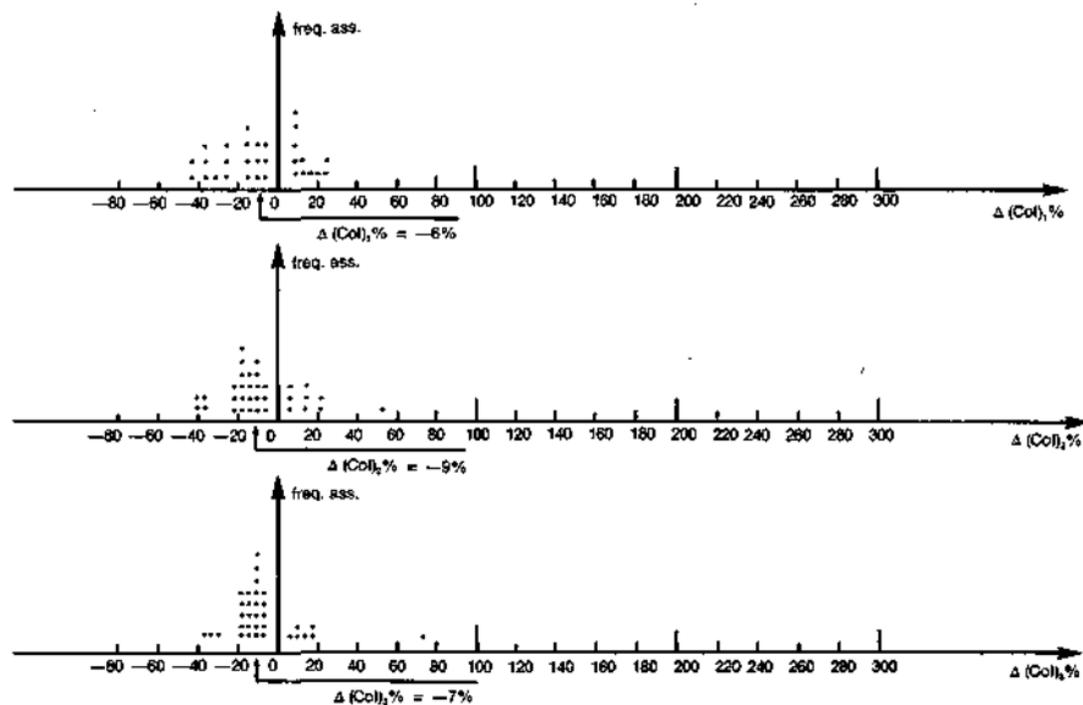


FIGURA 5.4.d: Ditta SCARPELLINI - Esame colesterolo. Distribuzione di frequenza delle variazioni percentuali rispetto ai valori iniziali.

**Tab. 5.4.b - GOT: variazioni percentuali medie rispetto ai valori iniziali, per ditta**

Prelievo	Ditte	Green Line	Polish	Gubela	Scarpellini
a 60 giorni		- 5 %	+ 21 %	- 19 %	+ 39 %
a 120 giorni		+ 2 %	+ 4 %	- 40 %	+ 30 %
a 180 giorni		- 19 %	+ 15 %	- 18 %	+ 19 %

**Tab. 5.4.c - GPT: variazioni percentuali medie rispetto ai valori iniziali, per ditta**

Prelievo	Ditte	Green Line	Polish	Gubela	Scarpellini
a 60 giorni		- 1 %	- 5 %	- 1 %	+ 33 %
a 120 giorni		- 4 %	+ 1 %	- 19 %	+ 14 %
a 180 giorni		- 12 %	+ 10 %	- 23 %	+ 26 %

**Tab. 5.4.d - Colesterolo totale: variazioni percentuali medie rispetto ai valori iniziali, per ditta**

Prelievo	Ditte	Green Line	Polish	Gubela	Scarpellini
a 60 giorni		- 10 %	+ 9 %	+ 4 %	- 6 %
a 120 giorni		- 8 %	+ 11 %	+ 4 %	- 9 %
a 180 giorni		+ 1 %	+ 4 %	+ 2 %	- 7 %

I lavoratori delle ditte Polish e Scarpellini hanno, invece, presentato variazioni medie in generale positive, con punte anche marcate, piuttosto irregolari nei vari periodi. Unica eccezione si nota a proposito dei valori di colesterolo totale nei lavoratori della Scarpellini, che presentano un andamento negativo.

Alcuni singoli scostamenti positivi dalle determinazioni iniziali di entità cospicua hanno indotto ad uno studio particolare, in cui si è seguito l'andamento delle variazioni stesse in termini di valori assoluti. Nei casi verificati i valori iniziali erano marcatamente bassi, sicché aumenti percentuali anche elevati, si riferivano a valori assoluti delle analisi rientranti nei limiti di riferimento e border-line. Alcuni casi isolati, inoltre, si riferivano a soggetti privati dell'idoneità al lavoro durante una visita di controllo. La notevole irregolarità nei valori medi delle variazioni percentuali in questione si può vedere

nella Tab. 5.5, dove sono riassunti i valori medi generali per le varie analisi nei periodi a 60, 120, 180 giorni: il valore minimo si nota a carico delle  $\gamma$ -GT eseguite a 120 giorni ( $-8,25\%$ ), mentre il valore massimo si nota a carico delle GOT eseguite a 60 giorni ( $+9,00\%$ ).

Lo studio sui valori medi delle varie analisi di laboratorio prese in considerazione è riassunto nelle Tabb. 5.6 a, b, c, d.

Per quanto riguarda le  $\gamma$ -GT si nota che i valori medi sono inferiori ai valori iniziali nei periodi successivi per i lavoratori delle ditte Green Line, Polish e Gubela, mentre per quelli della ditta Scarpellini vi è un aumento del valore medio in occasione del prelievo a 180 giorni. La differenza non è statisticamente significativa ( $P > 0,05$ ). I valori medi delle GOT si mantengono inferiori al valore iniziale per i lavoratori Green Line e Gubela, mentre notiamo un incremento statisticamente non significativo, a 180 giorni per i lavoratori della Polish ( $P > 0,05$ ) e ai 120 e 180 giorni per la ditta Scarpellini. L'incremento del valore medio del prelievo a 180 giorni si nota anche per le GPT nella ditta Scarpellini, mentre per le altre ditte i valori rimangono inferiori rispetto alle determinazioni iniziali. L'incremento costante che si nota a carico della ditta Scarpellini è dovuto alla presenza di un singolo soggetto dichiarato non idoneo a proseguire i lavori di bonifica: l'esclusione dei valori che si riferiscono a questo soggetto fa sì che il comportamento degli enzimi citati sia omogeneo rispetto agli altri gruppi. Per quanto riguarda il colesterolo totale si nota che i valori medi si mantengono inferiori rispetto a quelli iniziali per le ditte Green Line e Scarpellini; sono praticamente costanti per la ditta Gubela, mentre vi è un aumento statisticamente significativo al prelievo eseguito a distanza di 120 giorni per i lavoratori della Polish ( $P < 0,001$ ). Il valore medio del colesterolo ritorna, tuttavia, ai livelli iniziali nella determinazione successiva.

Tab. 5.5 - *Variazioni percentuali medie rispetto ai valori iniziali, per le varie analisi di laboratorio. Tutte le ditte*

A % Analisi	$\gamma$ -GT	GOT	GPT	Colesterolo
Prelievo				
a 60 giorni	5,75 %	9,00 %	6,50 %	- 0,75 %
a 120 giorni	- 8,25 %	- 1,00 %	- 2,00 %	4,00 %
a 180 giorni	- 0,25 %	- 0,75 %	0,25 %	0,00 %

Tab. 5.6.a - *Medie e deviazioni standard per l'analisi  $\gamma$ -GT (in U/l), nei vari periodi, per ditta. Tra parentesi il numero dei soggetti*

Ditte Prelievi	Green Line		Polish		Gubela		Scarpellini	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
Iniziale	28,27 (47)	18,90	17,60 (60)	10,08	36,16 (18)	22,19	21,57 (49)	11,74
a 60 giorni	15,85 (47)	10,73	13,49 (56)	7,85	20,13 (18)	8,91	20,44 (48)	16,62
a 120 giorni	17,22 (47)	10,00	16,74 (59)	12,65	27,53 (16)	25,80	20,42 (49)	13,68
a 180 giorni	16,68 (47)	9,07	16,74 (59)	11,71	27,73 (18)	18,05	24,40 (49)	22,74

Tab. 5.6.b - *Medie e deviazioni standard per l'analisi GOT (in U/l), nei vari periodi, per ditta. Tra parentesi il numero dei soggetti*

Ditte Prelievi	Green Line		Polish		Gubela		Scarpellini	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
Iniziale	20,12 (47)	8,62	12,55 (60)	4,14	22,55 (18)	8,41	16,24 (49)	9,44
a 60 giorni	17,55 (47)	13,21	12,96 (56)	12,57	17,33 (18)	4,82	18,12 (48)	7,99
a 120 giorni	18,19 (47)	19,08	12,15 (60)	5,19	12,57 (18)	5,38	18,42 (49)	25,36
a 180 giorni	13,76 (47)	6,97	13,08 (60)	5,41	16,20 (18)	6,16	16,92 (49)	13,85

Tab. 5.6.c - *Medie e deviazioni standard per l'analisi GPT (in U/l), nei vari periodi, per ditta. Tra parentesi il numero dei soggetti*

Ditte Prelievi	Green Line		Polish		Gubela		Scarpellini	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
Iniziale	22,17 (47)	13,92	15,26 (60)	11,06	20,38 (18)	6,77	17,00 (49)	9,53
a 60 giorni	16,89 (47)	11,24	12,18 (58)	5,63	19,73 (18)	7,00	19,64 (48)	12,41
a 120 giorni	16,63 (47)	8,91	13,20 (60)	5,60	14,64 (18)	5,52	14,76 (46)	6,41
a 180 giorni	14,29 (47)	4,48	14,95 (60)	7,66	14,33 (18)	7,33	17,60 (48)	22,38

Tab. 5.6.d - *Medie e deviazioni standard per l'analisi colesterolo totale (in mg/100 ml), nei vari periodi, per ditta. Tra parentesi il numero di soggetti*

Ditte	Green Line		Scarpellini		Polish		Gubela	
	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.	M.	D.S.
Prelievi								
Iniziale	203,71 (14)	38,24	186,17 (56)	39,40	217,85 (7)	28,11	219,55 (36)	29,18
a 60 giorni	173,42 (14)	33,97	197,03 (56)	41,05	215,16 (7)	42,62	195,57 (33)	39,37
a 120 giorni	179,85 (14)	35,60	205,87 (56)	48,07	221,40 (7)	26,71	197,33 (33)	35,07
a 180 giorni	185,00	27,96	188,26 (56)	38,96	218,42 (6)	41,63	201,21 (33)	30,18

In generale, si deve notare che i valori delle deviazioni standard per le varie analisi nei diversi periodi sono piuttosto difforni tra loro: in alcuni casi la D.S. è molto vicina al valore medio, in altri addirittura lo supera.

Nella Tab. 5.7 sono raccolte le medie generali delle analisi prese in considerazione nei quattro periodi.

Tab. 5.7 - *Valori medi generali delle analisi considerate, nei vari periodi. Tutte le ditte*

Prelievi	Analisi	$\gamma$ -GT u/l	GOT u/l	GPT u/l	Colesterolo mg/100 ml
Iniziale		23,52	16,66	18,14	200,93
a 60 giorni		16,82	16,16	16,36	194,74
a 120 giorni		18,93	15,59	14,71	200,98
a 180 giorni		20,03	14,66	15,44	193,42

In complesso i valori presentano variazioni piuttosto ridotte rispetto alle determinazioni iniziali, con la tendenza a non superarli.

Uno studio particolare è stato condotto su alcuni soggetti dichiarati non idonei. Nelle Tabb. 5.8 a, b, c, d, è riassunta brevemente la storia clinica e l'obiettività riscontrata in occasione delle varie visite mediche. I soggetti rappresentati sono 12, divisi nelle varie ditte. Nella tabella 5.8 d, non abbiamo conteggiato il soggetto C.E. (22-3-1959) che è compreso nella successiva Tab. 5.10 che si riferisce agli ultimi ricoveri ospedalieri. Si può notare che nella maggioranza dei soggetti era presente, all'atto della prima visita di idoneità, qualche fattore anamnestico ed obiettivo che, per aggravamento anche lieve, o per la sua persistenza nelle visite successive, ha consigliato la sospensione dell'idoneità.

Tab. 5.8.a - *Lavoratori addetti alla bonifica. Ditta Green Line: dati anamnestici e clinici dei soggetti dichiarati non idonei ad una visita di controllo.*

Cognome e nome	Data 1ª visita	Data visita non idonea	Anamnesi 1ª visita	Obiettività 1ª visita	Altre visite	Giudizio non idoneità	Controlli successivi
T.L. 3-4-18 Organizzatore del lavoro	18-11-76	20-9-77	Arteriopatia arti inferiori; in terapia anti-coagulante (forte bevitore)	Fegato 1,5 cm; + $\gamma$ -GT e GPT idoneo	15-2-77: + Colesterolo fegato 1 cm 15-3-77: + Colesterolo e trigliceridi 18-4-77: + Colesterolo e trigliceridi 18-5-77: + Colesterolo e trigliceridi 27-6-77: idoneo con dislipidemia aggravata 22-7-77: idoneo 26-8-77: miglioramento dislipidemia	29-9-77: dislipidemia marcata in arteriopatico	
S.G. 14-5-19 Defoliazione	22-9-76	4-2-77	Riduzione visus nicotica (medio bevitore)	Fegato 1 cm; + $\gamma$ -GT (ricontrollate e persistenti)	10-11-76: idoneo 16-12-76: idoneo segni ECG di sofferenza coronarica; + $\gamma$ -GT e colesterolemia	4-2-77: segni ECG di I.V.S.; + Colesterolo	9-3-77: come visita precedente 13-2-78: si conferma
G.L. 4-9-24	20-9-76	10-5-77	Iperteso in terapia; dispepsie; tosse; astenia (medio bevitore)	Fegato 1,5 cm; + $\gamma$ -GT, GOT, GPT, F.A.; non idoneo (lavora circa 6 gg. prima dell'esito della visita)			8-11-76 16-12-76 4-3-77 27-12-77 i controlli confermano il quadro: non segni intossicazione in atto
F.L. 19-4-50 trattorista	22-10-76		negativa (medio bevitore)	linfonodi ascellari e laterocervicali; fegato 1/2 cm; lieve innalz. indici epatici idoneo: lieve epatopatia e leucocituria	16-12-76: + F.A. 7-2-77 idoneo 9-3-77 + F.A. 9-4-77	10-5-77: + F.A.	

Tab. 5.8b - *Lavoratori addetti alla bonifica. Ditta Polish: dati anamnestici e clinici dei soggetti dichiarati non idonei ad una visita di controllo.*

Cognome e nome	Data 1ª visita	Data visita non idon.	Anamnesi 1ª visita	Obiettività 1ª visita	Altre visite	Giudizio non idoneità	Controlli successivi
F.P. 6-12-56	27-11-76	15-3-77	negativa (abitudini all'alcool non raccolte)	negativa idoneo	1-3-77: dopo assenza dal lavoro di 2 mesi per incidente stradale, temporaneamente non idoneo per probabile epatopatia con innalzamento indici epatici	15-3-77: non idoneo per innalzamento indici epatici	17-3-78: + Fosf. alcalina sospetta colecistopatia (controllo tra 6 mesi)
S.A. 19-4-54	10-3-77	26-4-77	negativa (medio bevitore)	ipotrofia testicolare idoneo		26-4-77: non idoneo; segni bioumorali di sofferenza epatocitaria (ha mangiato prima dell'esame)	

Tab. 5.8.c - *Lavoratori addetti alla bonifica. Ditta Gubela: dati anamnestici e clinici dei soggetti dichiarati non idonei ad una visita di controllo.*

Cognome e nome	Data 1ª visita	Data visita non idonea	Anamnesi 1ª visita	Obiettività 1ª visita	Altre visite	Giudizio non idoneità	Controlli successivi
M.G. 9-4-48 recinzione	22-9-76	23-3-77	bruciore occhi; tosse e nervosismo (forte bevitore)	incremento $\gamma$ -GT e Fosf. alcalina idoneo	28-10-76 $\gamma$ -GT idoneo 2-2-77: $\gamma$ -GT., F.A., leucocitaria idoneo	23-3-77: stabili $\gamma$ -GT e F.A.; flogosi vie urinarie; non idoneo	1-3-78: $\gamma$ -GT; consigliata diminuzione alcoolici
P.B. 22-9-20 geometra	11-11-76	2-2-77	psoriasi (medio bevitore)	Psoriasi; fegato deborda 1 cm; $\gamma$ -GT (104 mU/ml) idoneo a lavori di controllo	14-12-76: $\gamma$ -GT normale idoneo	2-2-77: + $\gamma$ -GT in iperteso hepatomegalico; non idoneo alla zona A 29-4-77: idem	Nota: è sempre stato considerato idoneo ai lavori di controllo
P.A. 30-6-27 recinzione	26-10-76	11-2-77	dispepsie (medio bevitore)	fegato deborda 1/2 cm; riduzione G.R.; microematuria idoneo	14-12-76: idem idoneo	11-2-77: epatomegalia; sofferenza renale non idoneo	23-3-77: colecistopatia, sofferenza renale 13-3-77: lieve epatopatia senza indici bioumorali alterati

Tab. 5.8.d - *Lavoratori addetti alla bonifica. Ditta Scarpelini: dati anamnestici e clinici dei soggetti dichiarati non idonei ad una visita di controllo.*

Cognome e nome	Data 1ª visita	Data visita non idon.	Anamnesi 1ª visita	Obiettività 1ª visita	Altre visite	Giudizio non idoneità	Controlli successivi
B.G. 3-8-47 trattorista	22-9-76	20-2-77	tosse; dispepsie; nevralgie; depressione (medio bevitore)	negativa + incremento G.B.	24-11-76: + Fosf. alcalina e trigliceridi; idoneo 1-2-77: assunta eroina per 4 mesi	20-2-77: non idoneo per netta alterazione indici epatici	
C.E. 22-3-59 defoliatore	24-3-77	6-5-77	negativa (medio bevitore)	leucocitaria idoneo		6-5-77: test epatici seriamente alterati; consigliato ricovero	dopo molti richiami (si era licenziato) 6-10: epatopatia migliorata 10-12: sofferenza epatica 15-2-78: sofferenza epatica (cfr. ricoveri)
G.D. defoliazione decorticazione	22-9-76	28-10-76	epatite virale; colite; dispnea da sforzo; tosse; vomito emorroidi; crampi arti inferiori; astenia, nervosismo (forte bevitore)	acne giovanile idoneo		28-10-76: sospetta epatopatia con innalzamento indici bioumorali	24-11: + indici epatici 12-2-77: + indici epatici 10-3-77: + indici epatici
C.M. 11-2-34	22-9-76	25-3-77	tosse; dispepsie; nervosismo (medio bevitore)	fegato deborda 1 cm con margine tagliente; + F.A. idoneo	7-12-76: dopo 2 mesi assenza per infortunio; idoneo 13-1-77: + F.A. e $\gamma$ -GT; idoneo	25-2-77: fegato deborda 2 cm; + $\gamma$ -GT non idoneo con consiglio riduzione alcolici	16-3: quadro inv. 4-4: quadro inv. 4-5: quadro inv. 30-5: quadro inv. 11-7: quadro inv. 14-2-78: quadro inv. 17-3-78: quadro riferibile ad epatopatia alcolica

Tab. 5.9 - *Lavoratori addetti alla bonifica. Ricoveri ospedalieri fino al 31-12-1977.*

Cognome, nome e data di nascita	Anamnesi	Data visita assunzione Obiettività clinica Giudizio di idoneità	Data visita che ha portato al ricovero Diagnosi dimissione	diagnosi ammissione	Controlli successivi
B.M. 11-5-44 (Polish)	negativa (medio bevitore)	24-11-76: fegato deborda di 1 dito; idoneo	17-1-77: astenia dimagrimento	artrosi piede sinistro, neurodystonia	idoneo ai controlli del 25-2, 17-3, 10-4-1977
C.L. 28-5-38 (Polish)	crampi allo stomaco (forte bevitore)	7-1-77: fegato deborda di 1 dito; idoneo	8-3-77: colecistopatia	coliche biliari subentranti da empiemia colecisti - colecistectomia	28-4-77: non idoneo temporaneamente (in attesa cartella ricovero) non si è più presentato
T.M. 28-1-57 (Scarpellini)	negativa (medio bevitore)	24-11-77: lieve incremento fosf. alc. e dimin. G.B.; idoneo	6-5-77: epatopatia di n. d.d.	epatopatia con lievi alteraz. da causa non accertabile	10-6-77: non idoneo definitivamente. Per il permanere delle alteraz. biochim. è attualmente ricoverato per biopsia
Z.D. 2-9-57 (Sarpellini)	tosse (forte bevitore)	17-11-76: fegato all'arco; glicosuria; idoneo	11-2-77: sospetta epatite acuta	epatite cronica persistente	nessun controllo
R.A. 10-10-57 (Green Line)	negativa (medio bevitore)	28-2-77: fegato all'arco; idoneo	11-1-77: sospetta gastrite	gastrite acuta	nessun controllo
R.I. 14-2-49 (Green Line)	cefalee (medio bevitore)	18-10-76: fegato deborda di 1 cm	1-2-77: Herpes Zoster	Herpes Zoster e prostatite subacuta	4-3-77: idoneo
M.A. 10-11-58					epatite virale HBS Ag negativo

Nella Tab. 5.9 sono riassunti i dati dei soggetti ospedalizzati prima del 31-12-77, di cui in generale si dispone di dati completi; mentre nella Tab. 5.10 sono riportati i soggetti ricoverati negli ultimi tempi e per i quali non si conosce, al momento, l'esito del ricovero. In quest'ultima tabella compare un soggetto (T.M.: 28-1-1957) già compreso nella precedente attualmente ricoverato per l'esecuzione di una epatobiopsia che finora aveva rifiutato.

Tab. 5.10 - *Lavoratori addetti alla bonifica*

---

Ricoveri ospedalieri dall'1-1-1978:

1) M.G. (31-1-1942): soggetto medio bevitore, con anamnesi negativa; ricovero per sospetta epatite, diagnosi dimissione: epatopatia cronica (biopsia).

2) T.M. (28-1-1957): ricovero per biopsia epatica (vedi tabella ricoveri).

3) C.E. (22-3-1959): ricovero per epatopatia di n.d.d. (vedi anche tabella inidoneità ditta Scarpellini).

4) M.L. (22-1-1955): ricovero sospetta epatopatia.

5) S.M. (26-2-1958): ricovero sospetta epatite virale.

---

Come si è già detto per i lavoratori ospedalizzati della ICMESA, la patologia presentata è molto varia e pare difficile riconoscere qualche elemento di particolare evidenza. Un approfondimento clinico di tali casi sembra preliminare per una corretta valutazione epidemiologica. Dai dati sopra esposti, non sembra che l'andamento degli esami di laboratorio presi in considerazione si sia modificato nel corso delle successive determinazioni, come si può notare per esempio nella Tab. 5.7, che riporta le medie generali delle varie analisi.

Anche considerando i dati disaggregati per ditta (Tab. 5.6 a, b, c, d) non si manifestano sostanziali variazioni nei 4 periodi. Un aumento, statisticamente significativo, del valore medio di colesterolo totale, nel periodo a 120 giorni nei lavoratori della Polish, non risulta di facile interpretazione anche perché esso non è confermato nella determinazione successiva.

Le variazioni notate, che, d'altra parte, sono in prevalenza negative, sono probabilmente dovute alla naturale variabilità delle indagini laboratoristiche stesse.

Le differenze dei valori medi delle analisi considerate tra le 4 ditte che si sono fatte osservare nel commento alla Tab. 5.3, relativa ai prelievi iniziali, sembrano seguire un andamento analogo per i lavoratori della ditta Polish, quanto meno per  $\gamma$ -GT, GOT, GPT; l'andamento è invece irregolare per le altre ditte.

Sulla scorta dei dati attualmente disponibili, non sembra che esistano differenze sostanziali e costanti tra le diverse ditte, nel tempo. Queste prime informazioni sui dati di laboratorio dovranno, comunque, essere successivamente confermate quando si potrà approfondire l'analisi attraverso disaggregazioni più fini dei dati stessi: in particolare attraverso una valutazione sufficientemente precisa della mansione e dell'esposizione lavorativa. Sarà utile, inoltre, lo studio dei dati clinici completi.

## 6. OSSERVAZIONI

Non si intende in quest'ultimo capitolo addentrarsi in considerazioni conclusive sui risultati presentati.

Per una valutazione complessiva dei dati analizzati si rimanda a quanto già esposto nei precedenti capitoli.

E nostra intenzione, invece, tentare alcune considerazioni di ordine metodologico scaturite dall'esperienza acquisita durante lo svolgimento del lavoro che, oltre ad agevolare la comprensione del reale contenuto informativo dei dati riportati, servano a meglio orientare la programmazione dei lavori futuri.

Partiamo da due considerazioni di base:

a) nella definizione dei gruppi a rischio si sono seguiti dei criteri inclusivi relativamente ad ogni specifica zona determinata (A, B, 3<sup>a</sup> fascia). Ciò comporta, ad esempio, che non tutti, o almeno non tutti in modo omogeneo, gli abitanti di zona A sono stati esposti al rischio di « tipo A » e ciò vale, a maggior ragione, per gran parte degli altri gruppi considerati a rischio;

b) a quasi due anni dalla fuoriuscita della nube tossica non si sono rilevate, se si eccettua il fenomeno cloracne, manifestazioni patologiche di entità e di dimensioni tali da essere evidenziate con gli strumenti di sorveglianza sanitaria del primo livello, come si deduce anche dalle tabelle 6.1 → 6.6.

Tab. 6.1 - Zona A;  $\gamma$ -GT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 37$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione

Classe di valori	Periodo	10-7-76	8-10-76	27-1-77	15-8-77
		7-10-76	26-1-77	14-8-77	13-4-78
37-60		30	45	14	21
61-120		18	29	15	12
$\geq 121$		13	5	3	3
Totale		61	79	32	36

Tab. 6.2 - Zona A; GOT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 34$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione

Classe di valori	Periodo	10-7-76	8-10-76	27-1-77	15-8-77
		7-10-76	26-1-77	14-8-77	13-4-78
27-40		25	34	13	7
41-80		13	9	5	1
$\geq 81$		—	2	—	—
Totale		38	45	18	8

Tab. 6.3 - Zona A; GPT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 34$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione

Classe di valori	Periodo	10-7-76	8-10-76	27-1-77	15-8-77
		7-10-76	26-1-77	14-8-77	13-4-78
34-45		13	20	7	7
46-90		9	16	5	4
$\geq 91$		—	4	—	—
Totale		22	40	12	11

Tab. 6.4 - Bambini di zona B;  $\gamma$ -GT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 37$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione

Classe di valori	Periodo	10-7-76	8-3-77	23-11-77
		7-3-77	22-11-77	13-4-78
37-60		4	3	3
61-120		5	—	—
$\geq 121$		1	—	—
Totale		10	3	3

Tab. 6.5 - Bambini di zona B; GOT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 27$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione

Classe di valori	Periodo	10-7-76	8-3-77	23-11-77
		7-3-77	22-11-77	13-4-78
27-40		32	14	3
41-80		13	2	—
$\geq 81$		—	1	—
Totale		45	17	3

Tab. 6.6 - *Bambini di zona B; GPT: frequenze assolute di soggetti con valori  $\geq 34$  U/l, distribuzione nel tempo per intervalli di concentrazione*

Classe di valori	Periodo		
	10-7-76 7-3-77	8-3-77 22-11-77	23-11-77 13-4-78
34-45	7	2	3
46-90	3	1	—
$\geq 91$	—	—	—
Totale	10	3	3

Una immediata conseguenza di queste due osservazioni è che il trattamento dei dati disponibili con tecniche statistiche elementari può portare in molte occasioni ad una perdita di informazione. Infatti:

— il calcolo dei *tassi di morbosità* risente della sovrastima dei denominatori (vedi considerazione a);

— le *medie e le varianze* sono difficilmente modificabili da eventi sanitari relativamente rari (vedi considerazione b);

— i *tests di significatività*, di conseguenza, o non possono essere applicati perché le frequenze osservate sono troppo basse dopo disaggregazioni anche minime dei dati, o, potendo essere applicati, non sono idonei ad evidenziare differenze che si sa a priori essere piccole dal punto di vista statistico ma rilevanti dal punto di vista sanitario.

Per questi motivi riteniamo che nella programmazione delle indagini future si debba dare maggiore sviluppo a quelle tecniche epidemiologiche particolarmente idonee per l'analisi degli eventi rari predisponendo e/o utilizzando a pieno gli strumenti di osservazione più sensibili per la rilevazione ed elaborazione tempestiva dei dati di mortalità, con particolare riferimento ad alcune cause, della incidenza di tumori, ed in particolare di alcuni tipi fra essi, di certi quadri morbosi meno specifici e di tutti quelli più specifici per esposizione a TCDD. In questa situazione, però, con la dizione « eventi rari » si vogliono comprendere non solo i quadri clinici conclamati e definitivamente diagnosticati ma qualsiasi deviazione dallo stato di salute accertata soggettivamente, oggettivamente, strumentalmente che possa far pensare ad una associazione causale con l'esposizione ai tossici fuoriusciti con la nube.

Gli studi *caso-controllo*, assieme ad altre tecniche di osservazione ed analisi epidemiologica, hanno caratteristiche tali da raccomandare l'uso quando si debbano affrontare problemi come quelli qui indicati. Gli studi *caso-controllo*, però, generalmente prevedono che entrino

a far parte dei « casi » quei soggetti che mostrano un quadro clinico precisamente definito in fase di progettazione dello studio stesso. Per adattare queste tecniche epidemiologiche alla specificità della situazione in cui operiamo, quindi, è opportuno che al gruppo dei casi possano affluire, specificandolo di volta in volta, tanto casi clinici propriamente detti quanto situazioni cliniche o sub-cliniche meno definite come, ad esempio, sintomi denunciati soggettivamente, segni clinici obbiettivati o valori anormali di esami di laboratorio non ricondotti a precisa diagnosi, ecc.

Queste tecniche, inoltre, addensando i casi, consentono di formare gruppi di individui di numerosità tale da rendere plausibile un loro confronto e da facilitare la comprensione dei risultati raggiunti anche mediante l'uso di tests di significatività statistica.

La numerosità dei gruppi prevista da tali studi, infine, è sufficientemente grande da risolvere i problemi di confronto più sopra accennati ma anche sufficientemente piccola da consentire di svolgere analisi ad un più spinto grado di approfondimento. È possibile cioè considerare simultaneamente più variabili (cliniche, veterinarie, analitiche) della complessa situazione di rischio. Per quanto riguarda la componente veterinaria (moria di animali, esami necroscopici, determinazioni tossicologiche), l'utilizzazione dei dati disponibili consentirebbe di integrare l'informazione contenuta nei questionari-intervista. Il riferimento obiettivo (la determinazione tossicologica) permette, infatti, una validazione del dato raccolto anamnesticamente.

### *Ringraziamenti*

Gli autori ringraziano il prof. F. Bonetti, coordinatore del P.O.2., il prof. C. Volpato, che ha curato il collegamento tecnico-organizzativo tra gli organismi regionali e quelli del territorio, i colleghi A. Andreani, G. Beltrami, G. Blanco, F. Formigaro, A. Garavaglia, M. Mauri, A. Niccoli, A.M. Rosa per la loro preziosa collaborazione nella raccolta ed elaborazione dei dati, gli operatori dei servizi impegnati nelle attività del piano di sorveglianza sanitaria, che hanno fornito la base materiale per lo svolgimento di questo lavoro.

## LE EPATOPATIE TOSSICHE: PATOGENESI

Prof. NICOLA DIOGUARDI

*Direttore della Clinica Medica III dell'Università di Milano*

*Relazione presentata all'ospedale di Desio il 1° giugno 1978*



*Prof. Dioguardi:*

Il mio intervento di questa sera è rivolto alla definizione dei problemi connessi con la patogenesi delle epatiti tossiche.

Nonostante che la sperimentazione tossicologica sull'animale abbia dimostrato che pochi farmaci sono reattivi sull'organismo ed in particolare sul fegato, la letteratura clinica è ricca di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci ed, in particolare, di epatopatie da farmaci.

Ogni sostanza xenobiotica viene metabolizzata nell'organismo umano a livello del sistema enzimatico microsomiale dell'epatocita. Il prodotto di tale elaborazione può essere un metabolita meno reattivo dei composti, originale e pertanto meno tossico, oppure un prodotto più reattivo (Fig. 1). In quest'ultimo caso il metabolita

---

## FEGATO E FARMACI

### EPATOTOSSICITA CORRELATA CON I METABOLITI

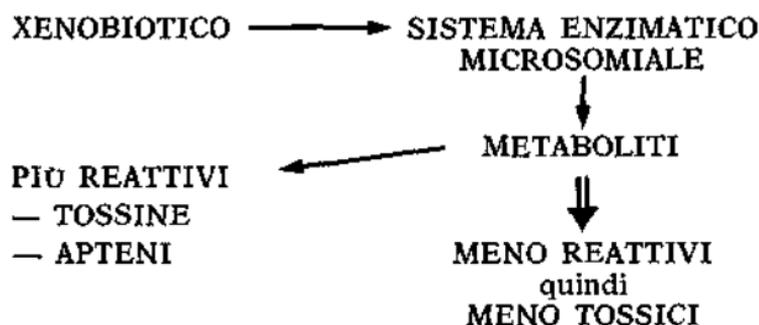


Fig. 1

può agire come aptene o come tossina e legandosi a macromolecole dell'epatocita generare reazioni lesive che vengono distinte in imprevedibili (aptene → antigene → reazione allergica) o prevedibili (metabolita → tossina → re-

azione tossica) (Fig. 2). Si intende per lesione prevedibile di un farmaco quella riproducibile negli animali da esperimento, legata alla dose somministrata e presente, ai dosaggi tossici, in tutti i pazienti trattati. Altri farmaci causano lesioni imprevedibili, perché non riproducibili nell'animale da esperimento e non correlate alla dose di farmaco somministrata.

---

## FEGATO E FARMACI

### OGNI FARMACO HA UNA POTENZIALE EPATOTOSSICITA

- Lesioni prevedibili: — tutti i pazienti;  
— dipendenti dalla dose;  
— spesso riproducibili nell'animale;  
— non sono correlate all'età;  
— lesioni renali.
- Lesioni imprevedibili: — alcuni pazienti;  
— non dipendenti dalla dose;  
— non riproducibili nell'animale  
— sintomi sistemici.
- 

Fig. 2

#### *Spettro delle lesioni epatiche da farmaco*

Ogni farmaco metabolizzato dal fegato induce un'alterazione istologica che sta al limite tra il compenso funzionale dell'organo e la lesione epatica ed è identificabile nell'induzione enzimatica del reticolo endoplasmico liscio (Fig. 3). L'equivalente morfologico di tale fenomeno è l'ipertrofia dell'ergastoplasma citoplasmatico. Il fenobarbital è un esempio classico di farmaco capace di induzione enzimatica. Il trattamento prolungato con fenobarbital causa epatomegalia per aumento della componente proteica degli epatociti. Il farmaco determina un aumento cospicuo degli enzimi citoplasmatici che metabolizzano i farmaci ed espone, pertanto, il paziente al rischio di attivare altri farmaci somministrati in concomitanza, cioè di aumentarne la potenziale tossicità epatica. I farmaci comunque capaci di causare malattia epatica sono classificati a seconda della loro potenziale epatotossicità in: *maggiori* (metildopa, isoniazide, alotano) e *minori* (allopurinolo, fenotiazine, aspirina).

## FEGATO E FARMACI

### RUOLO DEL RETICOLO ENDOPLASMICO LISCIO SULLA TOSSICITÀ DEI FARMACI

a) Il reticolo endoplasmico liscio produce metaboliti reattivi tossici dal farmaco;

b) tale produzione dipende dai livelli di attività degli enzimi microsomiali

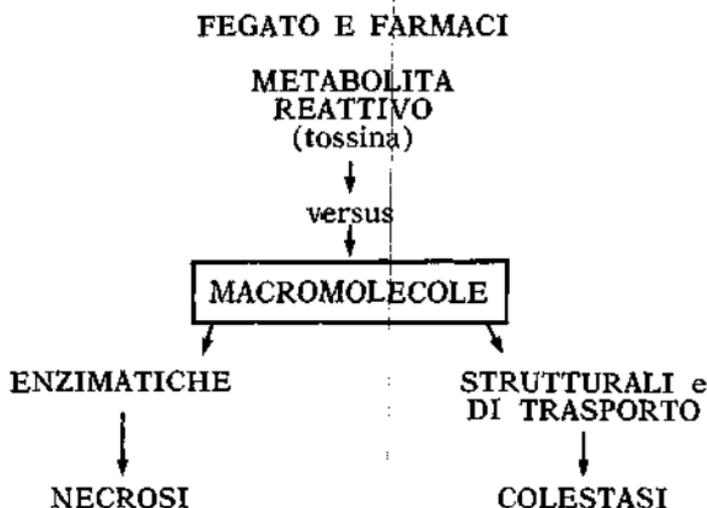
quindi

a) un elevato livello di attività (induzione) stabilisce un alto rischio di epatotossicità;

b) riduce la latenza di comparsa degli effetti tossici.

Fig. 3.

Le lesioni istologiche fondamentali del fegato causate dai farmaci vanno dal semplice accumulo di trigliceridi nel fegato (tetracicline) alla colestasi (steroidi anabolizzanti, estrogeni), ad una reazione granulomatosa nel contesto del lobulo (sulfamidici), a necrosi ed infiammazione del parenchima in grado di configurare una vera e propria epatite acuta o cronica fino alla cirrosi, alla trasformazione neoplastica benigna o maligna del fegato (contraccettivi orali estroprogestinici) (Fig. 4).



L'isoniazide è l'esempio classico di lesione epatica da metabolita. Esso è metabolizzato dal fegato in un composto che normalmente viene eliminato dall'emunto-

rio renale. Nel caso in cui tale composto abbia una ridotta polarità, esso viene inglobato nelle macromolecole citoplasmatiche e causa necrosi della cellula epatica con un quadro morfologico molto simile a quello dell'epatite virale.

Il legame tra metabolita dell'isoniazide e macromolecole avviene dopo l'acetilazione del farmaco. Pertanto l'epatite da isoniazide è più frequente nei soggetti dotati di una rapida acetilazione del farmaco (induzione enzimatica) ed è comunque più frequente nelle popolazioni orientali che non negli europei. Alla tossicità del farmaco contribuisce la somministrazione contemporanea di farmaci induttori, quali la rifampicina, mentre essa è mitigata dalla somministrazione di farmaci che bloccano le sintesi degli enzimi (PAS). Infine l'epatite da isoniazide può essere causata dalla reazione immunologica evocata dalle proteine citoplasmatiche alterate dal legame con il metabolita.

L'epatite da isoniazide è un evento frequente nei pazienti trattati per forme specifiche. È osservata con maggiore frequenza nelle donne che abbiano superato i 50 anni. L'incubazione dell'epatite è di circa 3 mesi e l'ittero è preceduto dai classici prodromi dell'epatiche che possono durare da 1 a 4 settimane. La gravità della lesione epatica è direttamente correlata alla dose di farmaco somministrata. Può talora ingannare la discrepanza esistente tra l'estesa necrosi del fegato e la relativa modestia dei sintomi classici. L'epatite si risolve rapidamente con la sospensione del farmaco.

## NEURONOPATIE PERIFERICHE

Prof. PAOLO PINELLI

*Direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Pavia*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio l'8 giugno 1978*



*Prof. Pinelli:*

Mi complimento anch'io con il Prof. Bucinelli ed è a partire dagli accertamenti da lui fatti che possiamo analizzare il problema delle eventuali complicazioni neurologiche.

Avete sentito già il 1° giugno un'illustrazione sulle possibili epatopatie da diossina e attualmente vi è stato ricordato il risultato delle ricerche sulle alterazioni della cute.

Ora la domanda che ci si può legittimamente fare è la seguente: questa sostanza che entra nell'organismo per inalazione o per ingestione, arriva alla cute e ne provoca alterazioni, arriva al fegato e ne provoca alterazioni; a livello del S.N. che effetti produce?

Nel nostro caso si tratta di impostare la risposta anche da un punto di vista epidemiologico. Ma la neuroepidemiologia impone al neurologo una preparazione tecnica e modalità di programmazione dei rilievi semeiologici diverse che per la comune neurologia clinica.

Il rapporto al quale siamo generalmente abituati è quello del malato che ha dei disturbi e che si rivolge al medico; quindi è lui che presenta già i primi sintomi e i primi segni. Poi il medico, attraverso una preparazione acuita dall'esperienza, arriva alla diagnosi e di qui ad un'impostazione di tipo terapeutico. Nell'approccio epidemiologico invece vi è l'obbligo, vi è la necessità, vi è l'esigenza razionale di andare a cercare possibili segni o sintomi di ordine neurologico in un paziente che non ha disagi tali da segnalare qualche cosa al medico; tutta la successiva impostazione di conoscenza ed il rilievo stesso dei sintomi ne risultano estremamente diversi. Per tornare al nostro problema, consideriamo le alterazioni potenziali che un tossico può produrre nel S.N.

Si può anzitutto verificare un contatto diretto: attraverso l'irrorazione sanguigna quando si fosse comunque verificato un abbassamento della barriera emato-encefalica, ma anche attraverso le terminazioni nervose nella cute con un processo di flusso retrogrado verso la cellula.

Si conoscono modelli sperimentali di questo tipo in particolare per il piombo. Ma certamente il S.N. può essere colpito da tossici per processi patologici inter-

medi, in quanto il tossico lede il fegato o l'intestino e così comporta disturbi dismetabolici o carenziali.

Le alterazioni saranno all'inizio di ordine puramente funzionale e potrebbero interessare sia il S.N.C. che quello periferico. Per quanto riguarda il S.N.C. dobbiamo qui limitarci a delle osservazioni generali di ordine critico in quanto non emergono effettive incidenze di rischio in rapporto alla diossina. Le strutture più sensibili sono estremamente sensibili ad un danno acuto diretto e ne seguirebbero sintomi e segni di tipo confusionale. I danni cronici possono essere responsabili di disturbi rilevabili solo con ricerche epidemiologiche estremamente impegnative e di difficile valutazione: se consideriamo i disturbi di tipo neurastenico o distimico, ci si rende conto come un loro rilievo epidemiologico diagnostico, anche col concorso di indagini con reattivi psicodiagnostici e parametri elettroencefalografici, ci porterebbero su un terreno sfuggente ad una analisi statistica differenziale soddisfacente. Di qui l'opportunità di considerare prioritariamente il settore del S.N. periferico per risalire ad una più mirata indagine sul S.N.C. se dal primo emergessero indizi positivi. L'operazione epidemiologica è meglio affrontabile per il sistema nervoso periferico perché qui certi sintomi e segni possono emergere come significativi anche prima della impostazione della ricerca epidemiologica. Per questo si giustifica l'interesse ad analizzare stasera questi segni. Essi potrebbero figurare nel contesto di una polineuropatia (o polineurite). Il quadro della polineuropatia è più direttamente e quasi intuitivamente rapportabile a una genesi dismetabolica tossica, perché è una affezione del sistema nervoso periferico a distribuzione simmetrica sui due lati. Dobbiamo però tener presenti anche le neuriti multiple, cioè lesioni di nervi colpiti in maniera asimmetrica. In questo caso si tratterebbe ancora di una compromissione generalizzata, ma più lieve, che per alcuni nervi rimane subclinica. Esiste infatti la possibilità che vengano alterati solo i processi che assicurano il fattore di sicurezza della funzione dei nervi; se questo margine di sicurezza fosse abbassato, la funzione del nervo sarebbe ancora normalmente assicurata, però i traumi fisiologici che agiscono su determinati nervi, in caso di insufficiente fattore di sicurezza, possono determinare una neurite; il fattore scatenante è traumatico, ma la causa prima è l'abbassamento dei fattori di sicurezza, provocato, in qualche modo, dal tossico.

I fattori di sicurezza sono mantenuti da tutta una serie di processi e meccanismi, da strutture ed attività biochimiche-energetiche che stanno alla base delle rispettive funzioni di conduzione e di trasmissione degli impulsi. Se consideriamo le strutture mieliniche, o le caratteristiche biofisiche della membrana e quindi dell'equilibrio

elettrolitico e dei processi di pompa dei rispettivi ioni, e le varie sostanze fornite dalla cellula nervosa in riferimento alla liberazione del trasmettitore, vediamo che il livello della « carica » di base, per esempio il potenziale di membrana a riposo, la quantità di quanti di acetilcolina liberabili al primo impulso nervoso e il numero di recettori nicotinici di acetilcolina attivabili sul versante post sinaptico, tutti questi valori sono di circa 10 volte superiori a quelli che sono indispensabili per assicurare un normale funzionamento; abbiamo cioè in condizioni normali un fattore di sicurezza 10.

Vediamo quali tipi di alterazioni possono abbassare tali fattori di sicurezza così da compromettere globalmente i nervi o da rendere alcuni di essi compromessi, quando cimentati da banali cause esogene.

Mentre il processo « distruttivo » finale, la degenerazione walleriana, elimina drasticamente la funzione del neurone colpito, esistono certamente alterazioni « minori » che, superato un certo limite, possono bloccare la conduzione in modo reversibile. Per esempio, le alterazioni della mielina possono semplicemente ridurre la velocità di conduzione del nervo senza che ne derivi una effettiva alterazione delle prestazioni indispensabili al soggetto. Oppure il potenziale di membrana della fibra nervosa può abbassarsi in una ristretta zona fino ad essere annullato: la fibra nervosa al di sopra e al di sotto di questa alterazione è perfetta, però la conduzione fino al muscolo è eliminata completamente; se studiamo la eccitabilità anche a valle del punto leso, l'eccitabilità è perfetta, tuttavia l'impulso volontario non arriva al muscolo. Questa è un'alterazione molto lieve, e ci sono oggi molti modelli sperimentali riprodotti anche con tossici, dalla acrilamide al triortocresilfosfato, agli *n*-esani, alle ischemie, alle compressioni e così via: si possono così riprodurre dei blocchi della conduzione reversibili; cioè quando si ripristina la normalità della membrana e della mielina la conduzione riprende perfettamente senza che si sia dovuta verificare una rigenerazione. Tali disturbi di conduzione nervosa possono andare e venire, possono così disorientare il soggetto; anche in carenza di mielina il nervo funziona, però risente di tutti i fattori ambientali in maniera notevole; se aumentiamo la temperatura di ognuno di noi, per esempio durante un bagno caldo a 38° C, la nostra conduzione è perfetta; ma in un nervo con demielizzazione segmentaria può cessare; altri fattori possono indurre gli stessi effetti: il soggetto può in certe ore della giornata avere buone prestazioni, in certe altre ore può accusare un peggioramento.

Vi è poi il problema delle disneuropatie. Che cosa sono? Il grande magazzino dell'elemento nervoso è la cellula (soma cellulare o pirenoforo) da cui si prolunga la fi-

bra nervosa. E prevalentemente la cellula che nutre tutto il neurone, è la cellula che manda il flusso axoplasmatico, è la cellula che provvede alla formazione di neurotrasmettitori, è la cellula che provvede al trofismo delle sue strutture lontane e delle stesse fibre muscolari. Se tale cellula è danneggiata da un tossico o dai meccanismi indiretti che esso può suscitare, può anche benissimo sopravvivere, ma si troverà in condizioni di insufficienza (disneuropatia). La cellula è viva, ma è malata; e quando è ammalata, che cosa può succedere? Può succedere che non nutre più bene la fibra nervosa, la fibra nervosa può diventare più piccola, la fibra nervosa può trasmettere meno bene gli impulsi; quindi vedremo tutta una serie di sintomi funzionali che sono legati a questa disneuropatia.

Ad un grado più elevato o più diffuso di alterazioni subentrano anche diminuzione dei riflessi, disturbi della sensibilità, debolezza motoria, che lo specialista deve saper rilevare in qualsiasi distretto venga elettivamente a determinarsi. Teniamo comunque presente che quando vengono accertati questi primi segni clinici, anche lievi, quasi il 50 % delle fibre nervose del conseguente muscolo o area cutanea sono praticamente fuori funzione. Che cosa possono dire le indagini elettromigrafiche sulle riduzioni dei fattori di sicurezza della conduzione e della trasmissione nervosa e più in genere sulle alterazioni subcliniche? La domanda è: siamo in grado di vedere le riduzioni dei fattori di sicurezza coi suddetti esami? Certe volte sì, certe volte no. E naturalmente quando si cercano questi dati, diventa importante il criterio epidemiologico; *nei soggetti normali fino a che punto possono essere ridotti tali fattori di sicurezza? Se sì, in quale percentuale? In effetti ciò può avvenire per l'azione di tossici abituali, per esempio quelli voluttuari.*

Tra gli esami più comuni indichiamo la ricerca sulla velocità di conduzione del nervo che può essere rallentata, mentre la prestazione motoria resta ancora normale. Inoltre possono essere modificati i parametri dipendenti dalla densità della unità motoria, oppure può essere alterata la loro modalità di reclutamento. Si tratterà di effettuare le rispettive indagini nella maniera più corretta. E questo il grosso capitolo della EMG quantitativa e delle elaborazioni statistiche dei dati così ottenuti.

Per l'applicazione metodologica è importante poter disporre di risultati comparativi, e cioè sia di quelli concernenti la popolazione sottoposta al rischio specifico, sia di quelli raccolti nelle stesse condizioni, colle stesse metodologie, in popolazioni corrispondenti, non sottoposte a quel rischio specifico.

Io direi di aver toccato così tutti i punti più importanti di questo settore ed essendo convinto della validità del-

l'impostazione che è stata data dal nostro moderatore, su questi punti sono disponibile non solo per ulteriori informazioni, ma anche per discutere l'apporto di altri neurologi che vedo qua presenti. Vi ringrazio.



**PROBLEMI DERMATOLOGICI DELLA ZONA**

**Prof. VITTORIO PUCCINELLI**

*Direttore della Clinica Dermatologica dell'Università di  
Milano*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio l'8 giugno 1978*



*Prof. Puccinelli:*

Preferendo lasciare spazio alla discussione che seguirà, desidero riferirvi, più rapidamente possibile, quanto noi abbiamo fatto a Seveso durante l'ultimo semestre. Voi sapete che, dopo il periodo ambulatoriale della fase acuta del luglio '76, è stato eseguito un lavoro di ricerca di quella che è soprattutto la lesione caratteristica determinata dalla diossina nell'uomo, cioè la cloracne. La cloracne è stata sinora poco o nulla reperita nell'adulto, tanto che in tutta la zona, sino ad oggi, ne sono stati osservati 5-6 casi in tutto.

La cloracne invece si è manifestata con molta maggior frequenza nel bambino tanto che nel marzo, aprile e maggio 1977, durante due screenings scolastici abbiamo potuto segnalare, vale a dire tenere in sospetta evidenza, ben 607 soggetti che sono poi stati riesaminati e controllati ripetutamente. Potremmo darvi anche i singoli risultati delle osservazioni su questi bambini, ma penso che a voi interessino soprattutto i dati generali che in seguito vi esporrò.

Nel secondo semestre 1977, oltre a varie ricerche collaterali, è stato effettuato un terzo screening per verificare se la patologia specifica del bambino, la cloracne, diventava più frequente o meno.

L'indagine di massa è stata effettuata soprattutto nel bambino in quanto la cloracne, nel soggetto sotto i 9-10 anni, ha un carattere molto più specifico non essendo presenti normalmente comedoni a quell'età. Quindi, qualunque elemento noi trovassimo nelle scuole elementari poteva essere rapportato, con una certa attendibilità, alla cloracne. Sopra a tale età la specificità delle lesioni si perde perché il ragazzo sopra i 10 anni entra nell'età prepubere, poi pubere e comincia quindi a presentare comedoni che non si possono differenziare clinicamente da quelli della cloracne.

I comedoni dell'età pubere non avendo carattere specifico e significativo, per valutarne la patogenicità, si è pensato di girare l'ostacolo in questo modo. Se tutti i fattori intrinseci che dall'età fra i 10 ed i 14 anni agiscono sulla parete del follicolo, determinando il comedone dell'acne comune giovanile, questi fattori pro-

voceranno in una determinata popolazione una certa percentuale di quadri di acne giovanile; tale percentuale dovrebbe essere pressapoco simile, a parità di condizioni e su popolazioni uniformi per razza, habitat, alimentazione, età, condizioni sociali, ecc. in tutta una regione. Se nel determinismo del comedone, oltre ai fattori generali comuni, si aggiunge l'interferenza della diossina, che è ritenuta un fattore altamente acneigeno, nella zona inquinata dal TCDD noi dovremmo trovare percentuali di giovani colpiti da acne comedonica più alte di quelle dei ragazzi abitanti in zone non colpite dalla diossina. Si tratta di un esperimento clinico molto semplice, pratico, che consente, attraverso un esame statistico di confronto, di rilevare un dato patologico non altrimenti evidenziabile.

A tal fine abbiamo esaminato la frequenza della presenza di comedoni in tutti i ragazzi delle scuole medie inferiori di Seveso, Meda, Desio e Cesano Maderno, cioè dei 4 Comuni interessati con maggiore intensità dall'inquinamento, e li abbiamo confrontati statisticamente con quelli di tutti i ragazzi di 13-14 anni delle scuole di Como e di Lecco, zone che riteniamo non inquinate. È stata questa l'esperienza che ci ha permesso di poter vedere se era determinabile un'attività acneigena della diossina su ragazzi di età superiore ai 10 anni.

Parallelamente, ci è giunta richiesta dalla zona 9 di Milano, relativa alla zona di Niguarda, più volte inondata dal Seveso in questi ultimi mesi e nella quale qualche traccia di diossina è stata trovata, di effettuare uno screening scolastico sui bambini di quella zona che, vivendo a contatto di un ambiente sospetto, avrebbero potuto essere interessati dall'inquinamento da diossina e presentare cloracne.

Abbiamo esaminato in tre scuole materne ed elementari della zona 9 di Milano, circa 2.000 bambini, segnalando ogni caso sospetto.

I risultati di tutte queste ricerche comprese nel periodo gennaio 1977-maggio 1978, possono essere così sintetizzati.

Il complesso dei quadri di cloracne che abbiamo osservato in conseguenza dell'episodio ICMESA del 10-7-1976, può essere suddiviso in tre gruppi. Il primo gruppo comprende i quadri di cloracne osservati, nel settembre-ottobre 1976, a Bruzzano e Assago nella popolazione della zona A, quadri spesso gravi nella loro intensità clinica dermatologica; rispetto a *tutta* la popolazione della zona A i casi osservati riguardano circa il 6,0 % e, poiché è stata potuto controllare solo metà della popolazione residente nella zona, tale percentuale sale, per i soli soggetti esaminati, al 13 %.

Si tratta di una percentuale notevolmente elevata, ma naturalmente essa si riferisce alla popolazione che più

direttamente e più intensamente ha subito l'influenza diretta della nube tossica.

Nel secondo gruppo, riferentesi ai casi di cloracne osservati nella popolazione scolastica con gli screenings della prima metà del 1977, la percentuale dei casi segnalati scende all'1,5-2 % dei soggetti controllati.

Il terzo gruppo, relativo ai casi di cloracne segnalati nel corso del terzo screening, riporta una percentuale pari allo 0,7 % dei soggetti osservati.

Si noti bene, le percentuali patologiche rilevate nel corso dei vari screenings, si riferisce ai casi « segnalati ». Con il termine « segnalato » si intende un bambino che è stato visitato come si può fare in una scuola, in un esame di massa, quindi piuttosto sommariamente, senza mezzi di indagine particolari o strumentali, ed è stato quindi inviato all'ambulatorio per essere meglio guardato e controllato. Si tratta comunque di bambini che hanno presentato sempre segni sospetti, con carattere specifico più o meno evidente, e che meritavano quindi un riesame di conferma o di esclusione. Se si tengono presenti i rapporti fra casi segnalati e casi poi confermati positivi, le reciproche percentuali non cambiano sensibilmente, per cui se nel terzo screening ci sarà qualche altro caso nuovo oltre ai 6 che abbiamo confermato, non riteniamo che la citata percentuale dello 0,7 % possa modificarsi sensibilmente. Il dato importante e fondamentale tuttavia è questo: questi bambini che hanno presentato cloracne al terzo screening, erano già stati osservati alla fine del '77, vale a dire ad un anno e mezzo di distanza dall'esplosione del 10 luglio '76, cioè dall'episodio acuto. Voi sapete che la nostra principale preoccupazione, al principio del '77, era di stabilire se la cloracne osservata con i primi screenings, fosse rapportabile all'introduzione della diossina nel luglio '76 o invece non fosse riferibile a diossina introdotta successivamente o addirittura ancora oggi. Non so se noi siamo tuttora in grado di portare delle cifre probanti in grado di dirimere il dilemma. L'osservazione e lo studio delle cartelle cliniche potrebbe dare qualche ulteriore indicazione ma, comunque, già da un punto di vista generale, il dato essenziale che emerge dagli screenings scolastici è che ancora oggi alcuni bambini continuano a mostrare segni di cloracne di insorgenza recente. Infatti alcuni bambini, al terzo screening si sono mostrati positivi dopo esser stati riscontrati negativi nei due screenings precedenti. Si tratta di soli 6 casi, ma, pur nella loro esiguità casistica, sono tuttavia molto indicativi.

Infine, alcuni casi che noi avevamo visti, segnalati, considerati poi negativi nel 1° screening, riesaminati successivamente, hanno mostrato qualche modesto segno di cloracne; sono bambini che presentano segni

clinici molto tenui, molto piccoli, ma che acquistano notevole rilevanza in quanto insorti certamente adesso.

Da tutto questo noi traiamo la convinzione che il terreno, sia pure in modo ridotto e scarso, è ancora inquinato e capace quindi di determinare quadri minimi di cloracne nei bambini che con esso sono sempre a contatto. Tutto questo, comunque, lo valuteremo meglio in futuro.

I risultati del confronto tra le percentuali di acne comedonica osservata a Como e Lecco e quelle rilevate a Desio, Cesano Maderno, Meda e Seveso, considerate sotto un profilo globale in base a tutte le ricerche statistiche effettuate, dimostrano che la sintomatologia acneica è paragonabile nei due gruppi esaminati.

Le statistiche infatti sono quasi sovrapponibili e, se qualche piccola differenza c'è, indica forse una percentuale di acne giovanile più alta a Como e Lecco che qua, nei 4 comuni interessati. Quindi nel bambino dagli 11 ai 14 anni, non può dimostrarsi un effetto diretto della diossina sulla produzione dei comedoni; e ciò o perché la diossina non è stata introdotta, oppure non ha provocato manifestazioni apprezzabili sull'apparato pilosebaceo.

Il dato più interessante invece è questo: noi abbiamo osservato, ed oggi posso riferirlo in maniera ufficiale, dopo sei mesi di meditazione, il seguente fenomeno: nell'osservazione di tutti i bambini di Como e Lecco è risultato che un certo numero di essi, corrispondente ad una percentuale fra 0,1 e 0,3 (fino a 0,4 e 0,5 nelle diverse scuole) presentano manifestazioni di tipo cloracneico, manifestazioni che in quella sede non assumevano significato specifico, ma che, se le avessimo osservate qua, certamente le avremmo almeno segnalate. Quindi, evidentemente, esiste *ovunque* una quota di manifestazioni che noi qui abbiamo compreso nella cloracne specifica da diossina, ma che può trovarsi in altre zone non inquinate dal TCDD.

Il vecchio concetto clinico-scientifico che il bambino non presenta comedoni merita di essere rivisto, almeno entro certi limiti, in senso generale.

Questa quota di manifestazioni comedoniche e loro esiti nel periodo infantile ci obbliga ad una riflessione. Non vi è dubbio infatti che finché in una scuola di Seveso si osserva il 28 % di bambini con manifestazioni di cloracne, tale fenomeno è imputabile alla diossina presente nell'ambiente, ma quando questo 28 % scendesse gradatamente in futuro a 0,3-0,4 % allora questa percentuale perderebbe di significato specifico, rientrando in quella che potrebbe considerarsi la patologia cloracneica di base, presente ovunque.

Purtroppo non esistono dati e statistiche su quella che

potrebbe chiamarsi la *patologia normale* di una popolazione, cioè di quella patologia minima o comunque ambulatoriale, non presa in considerazione dalla medicina ufficiale in quanto non debilitante invalidante, non dolorosa e consacrata dall'abitudine.

Indubbiamente a Desio vi sono persone con piccoli fatti acneici uguali a quelli rilevati a Como e Lecco. Quanti siano lo ignoriamo. E ciò vale sia per ogni regione sia per ogni tipo di alterazione presa in considerazione.

Questo dato, che noi abbiamo trovato ed abbiamo confermato statisticamente anche a Milano nella zona 9 dove su duemila bambini ne abbiamo osservati 5 con piccole manifestazioni sospette anche se non sicuramente specifiche, è il fattore patologico di base al quale dovrà tornare statisticamente la popolazione delle zone inquinate allorché la diossina avrà terminato di esercitare la sua azione tossica attuale.

Quali possono essere le cause di queste manifestazioni aspecifiche non è facile dire, ma la presenza diffusa di scorie clorate solide, gassose, derivanti dall'impiego di tanti materiali che le contengono, può avere certamente significato. Si tratta però, comunque, di una piccola patologia di base che, al di sopra di certi limiti per ora non sale, e quindi dobbiamo attenerci a questa come base statistica.

Nell'anamnesi di vari bambini nei quali abbiamo riscontrato questa piccola patologia o suoi esiti, figura sovente l'affermazione che tali manifestazioni precedevano il 10 luglio 1976; in passato noi non accettavamo questo dato anamnestico, ma oggi siamo costretti a rivedere questo ordine di idee.

Concludendo, penso di poter affermare che la cloracne di Seveso e di Comuni limitrofi interessati dall'inquinamento, sta calando statisticamente, sia *quantitativamente* come numero dei soggetti colpiti e sia come *gravità clinica*; difficilmente infatti si osservano quadri clinici più gravi di CA1, qualche volta CA2. Si tratti infatti di pochissimi comedoni allo zigomo, in sede specifica, qualche piccola cisti, o qualche piccolo comedone di più, ma questo è tutto.

Rimangono finalmente da classificare ora le lesioni cicatriziali che esitano da questi comedoni e, fra queste, soprattutto l'*atrofodermia vermiculata* che rappresenta un segno quasi specifico di pregressa cloracne.

Ma il rilievo più importante a tutt'oggi è che alcuni bambini che in passato non presentavano alcun segno, oggi manifestano qualche cosa ed in qualche caso che abbiamo potuto seguire a lungo, può osservarsi un andamento ondulante, nel senso di riduzione o scomparsa di manifestazioni sospette o specifiche, alternate a piccole

recidive; è una fenomenologia molto attenuata, ma ritengo ormai con certezza che il fenomeno esiste.

Un anno fa mi posi il quesito: le manifestazioni acneiche tardive che vediamo sono riferibili all'episodio del 10-7-76 e giorni seguenti, o sono autoctone?

Oggi a questo posso rispondere che se per la maggior parte devono ancora riferirsi all'episodio del 1976, in parte sono certamente autoctone.

Il quesito che invece mi pongo oggi è questo: questi bambini hanno la cloracne perché toccano qualche cosa di inquinato ed eliminano facilmente questa diossina di cui il comedone è l'espressione clinica visibile, o si tratta di una eliminazione graduale, cioè un deposito di diossina magari di vecchia data che a poco a poco viene eliminato sotto la spinta di stimoli metabolici od altro?

Il problema non è di poco conto ed è molto grave, perché se il bambino una volta introdotta la diossina dall'ambiente la elimina subito, non ritengo vi siano molte preoccupazioni per il suo avvenire in quanto ciò dimostra che l'uomo smaltisce bene la diossina, eliminandola rapidamente (anche se ciò è da verificare sperimentalmente); se invece il bambino avesse accumulato, nella fase acuta, dei depositi (probabilmente in sede epatica) del tossico che elimina a poco a poco, la situazione sarebbe molto più grave, come è facile comprendere a Voi medici pratici.

Se mi è concesso esprimere un'opinione personale, penserei che sia più aderente alla realtà la prima delle due ipotesi e ciò per una constatazione semplice: i bambini che hanno assunta molta diossina il 10-7-1976 direttamente dalla nube tossica e quindi massivamente, sono quelli che avrebbero dovuto presentare questo andamento ondulante più di quelli che l'assumono ora saltuariamente dall'ambiente, ciò che invece non è.

Ripeto comunque che si tratta di dati tutti da verificare, ed a questo proposito io chiedo a voi, che seguite sempre questa popolazione in quanto medici della zona, di voler essere attenti e segnalarci ogni manifestazione comedonica che non sia stata già osservata, in modo che noi possiamo seguire questo fenomeno molto da vicino e per un certo tempo. In una patologia dermatologica che si va spegnendo è questo forse l'unico problema di una certa gravità che dobbiamo ancora risolvere.

LE EPATOPATIE DELL'INFANZIA;  
CENNI DI CLINICA E DI LABORATORIO

Prof. ROBERTO GENOVA

*Primario Incaricato di Pediatria all'ospedale civile di  
Borgomanero*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio il 15 giugno 1978*



*Prof. Genova:*

Spero di non deludervi perché il tema « epatopatie nell'infanzia » è molto vasto.

Una considerazione di premessa è che il fegato è un organo con una notevole riserva funzionale per cui una alterazione epatica non si evidenzia subito dopo un piccolo danno epatico, ma solo dopo un interessamento discretamente importante è possibile rilevare la patologia di organo sia clinicamente che con i vari tests di laboratorio. Nell'ambito strettamente pediatrico bisogna ricordare che vi sono delle condizioni di patologia proprie del neonato ed altre che si caratterizzano in un certo modo a seconda dell'età del soggetto. Un concetto generale infine è che essendo il fegato un organo complesso (componente vascolare, biliare, epatocellulare, reticolo-endoteliale) può essere interessato in toto o può andare incontro ad una patologia di settore.

Le premesse generali sulle epatopatie nell'età infantile possono essere quindi così riassunte: grande margine funzionale del fegato, caratterizzazioni a seconda delle varie età, possibilità di quadri infettivi ad origine prenatale.

Un piccolo cenno di natura semeiologica riguarda la « fisiologica » epatomegalia del neonato e del lattante; in queste età infatti è del tutto normale *palpare* il fegato ad un centimetro dall'arcata costale.

Restando nel periodo strettamente neonatale esiste tutta una patologia propria di questa età legata a condizioni infettive materne. Mi riferisco alcosì detto complesso TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia; Citomegalovirus, Herpesvirus) cioè a condizioni infettive che si verificano in gravidanza con quadri a volte molto modesti ma che possono esprimersi nel neonato contagiato « in utero » con una sintomatologia sia di organo (epato-splenomegalia, ittero a bilirubina mista) che generale anche di notevole gravità. Pur non trattandosi di epatopatie in senso stretto l'interessamento epatico ha una notevole componente nel quadro clinico generale.

L'epatite neonatale (di solito per passaggio transplacentare del virus) ha una sua peculiarità istologica, in quanto il fegato del neonato reagisce all'insulto virale

con la formazione di cellule giganti e del così detto sincizio cellulare. E inoltre una condizione che può essere definita « a rischio » poiché con una frequenza molto maggiore rispetto alle età successive l'epatite neonatale può andare incontro alla necrosi post-epatitica con la successiva evoluzione in cirrosi post necrotica.

Sembra oggi che questa forma « neonatale » di epatite oltre che dal virus B possa essere data anche (come quadro epatitico puro) dal virus della rosolia o dal Citomegalovirus. Ed è interessante notare come tali virus siano stati isolati in neonati portatori di una condizione peculiare, quale l'atresia congenita delle vie biliari, che entra in diagnosi differenziale, a volte assai difficile, con la stessa epatite neonatale. Questa associazione ha fatto formulare l'ipotesi che l'infezione virale endouterina possa provocare nel fegato fetale sia una condizione « malformativa » che francamente infettiva. Come accennato in precedenza la diagnosi differenziale clinica fra le due forme è spesso difficile; in entrambi i casi si ha ittero con alta quota di bilirubina diretta, ipocolia fecale, epatomegalia significativa, ipercromia delle urine. L'acolia fecale è infatti tardiva nell'atresia delle vie biliari perché attraverso i vasi della mucosa intestinale si ha nei primi giorni di vita la trasudazione di piccole quantità di bilirubina. Poiché la diagnosi di atresia deve essere fatta in tempi brevi, per evitare di intervenire quando il danno epatico legato alla condizione malformativa è irreversibile, non si può attendere passivamente che il quadro si chiarisca da sé. Ciò giustifica i tentativi di documentare la condizione di colestasi dell'atresia delle vie biliari con tutti i mezzi disponibili. Tra questi è di moderno impiego il Rosa Bengala legato con lo Iodio 131. Nella condizione di atresia l'escrezione delle feci non supera l'8 %, mentre nell'epatite neonatale può raggiungere il 20 %; purtroppo si possono avere in quest'ultima condizione anche valori più bassi sino al 5 %. Ciò significa che non sempre si può ottenere una risposta chiara ed inequivocabile e che esistono delle risposte (valori di escrezione tra il 5 e l'8 %) che possono essere interpretate in un senso o nell'altro. Neanche il riscontro dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B è derimente in quanto può aversi anche nei neonati portatori di atresia e nelle loro madri.

Il quadro istologico (cellule giganti, aspetto sinciziale nell'epatite, proliferazione dei dotti biliari nell'atresia) è di solito derimente anche se... a volte anche la biopsia epatica può fornire quadri intermedi in cui pur essendoci una proliferazione dei dotti biliari non mancano epatociti che tendono ad assumere aspetto sinciziale.

Disturbi su base genetico-dismetabolica, tendono (tranne la galattosemia che è precoce come espressione) ad

estrinsecarsi nell'età del lattante dando dei quadri caratteristici e notevole interessamento epatico. Mi riferisco alla glicogenosi, alle mucopolisaccaridosi, alla malattia di Gaucher etc. Condizioni queste abbastanza note sulle quali forse non è utile soffermarsi; più interessante una condizione di recente riconoscimento legata al deficit di Alfa<sub>1</sub> antitripsina. Questa proteina con attività di anti-enzima è prodotta dal fegato e veicolata dalle Alfa<sub>1</sub> globuline. La sua carenza può essere documentata con un semplice tracciato elettroforetico delle sieroproteine, dove il picco riguardante le Alfa<sub>1</sub> globuline è quasi assente. Clinicamente la condizione è sospettabile quando alla epatomegalia ed al danno epatico si associa una condizione polmonare che ricorda come corredo sintomatologico quello della fibrosi cistica del pancreas. Purtroppo anche il riconoscimento precoce della malattia non risolve molti problemi perché difficilmente si può modificare il decorso della stessa.

Tra le forme rare di malattie da accumulo con interessamento epatico merita un cenno la forma di Bolman con deficit di una lipasi acida ed accumulo anche negli epatociti di colesterolo e trigliceridi. Purtroppo questa condizione non è curabile ed il bambino muore piuttosto precocemente.

Al di fuori delle forme su base genetica, altre condizioni « sistematiche » possono avere un notevole interessamento epatico; per tutte le Istiocitosi X specialmente la forma più grave (Letterer-Siwe) che colpisce anche il lattante, e che non infrequentemente ha un esito infausto.

Non manca, purtroppo, anche nei bambini la patologia neoplastica, sia come tumori intrinseci del fegato, che come coinvolgimento epatico in corso per esempio di emoblastosi.

L'epatoblastoma per fortuna è abbastanza raro; può essere endocrino-attivo con produzione di gonadotropine e presentarsi clinicamente con un quadro di pubertà precoce. Ne consegue che quando ci troviamo di fronte ad un inizio assai precoce della pubertà in un soggetto portatore di epatomegalia, quest'ultima deve essere attentamente valutata e studiata. Vi sono anche dei tumori extraepatici (p.e. il Wilms) che se hanno punto di partenza dal rene di destra possono dare una pseudoepatomegalia in quanto « spingono » il fegato dal basso e possono fare sì che debordi anche di diversi centimetri dall'arco costale. Non è raro l'errore diagnostico, che spesso trae in inganno sin sul tavolo operatorio.

Un coinvolgimento prevalentemente epatico si può avere in alcune forme di leucemie (specialmente la mieloide cronica e la mieloide acuta) nella fase del tutto iniziale, prima ancora cioè che sia evidente il pieno corredo sintomatologico della emoblastosi (splenomegalia, emorragie

etc.). In un caso venuto alla nostra osservazione la diagnosi di leucemia mieloide acuta è stata fatta dopo biopsia epatica, non essendo ancora apparentemente compromesso il tessuto midollare.

Al di là dell'età del lattante un interessamento epatico si riscontra in condizioni sistematiche quali le collagenopatie; tra queste oltre il lupus eritematoso, l'artrite reumatoide giovanile. Un quadro congenito, ad espressione clinica ritardata, è la fibrosi epatica congenita che compare appunto oltre l'età del lattante. Ciò è legato da un canto al fatto che il danno epatico è progressivo, dall'altro per quell'ampio margine di funzionalità del fegato di cui facevo cenno all'inizio.

Nella seconda infanzia la patologia infettiva acuta (epatite) non è dissimile da quella delle età successive, esiste tuttavia un quadro peculiare che pur essendo su base genetica compare di solito tardivamente. Si tratta della malattia di Wilson che nella sua intima essenza consiste in un disturbo del metabolismo del rame. Contrariamente ad altre forme congenite, la malattia di Wilson, se riconosciuta precocemente, si giova della terapia.

Un segno extra-epatico precoce è l'anello di Kaiser-Flescher che può essere evidenziato con l'esame oculistico (lampada a fessura), inoltre la glossite e l'infiammazione gengivale. A volte, poiché la turba metabolica interessa anche l'encefalo, si può avere un debutto di tipo neurologico con tremori, distonie, disartrie; quando questi sintomi si associano ad epatomegalia è opportuno pensare a questa condizione legata all'accumulo del rame. La cupremia è risolutiva per la diagnosi.

Un cenno merita la sindrome di Mac Mahon, caratterizzata da lievi dismorfie facciali (occhi infossati e distanti), prurito con grattamento, come segno di colestasi. Con la biopsia epatica si documenta una ipoplasia dei dotti intraepatici; a volte si associa una ipoplasia delle vie biliari extra-epatiche, mentre la cistifellea è di solito conservata. In alcuni casi sono state osservate delle schisi a livello della colonna vertebrale. Suggestivo per il sospetto diagnostico, il dato anamnestico di un prurito con grattamento che inizia verso l'età di 3-4 anni; la terapia è ancora « palliativa » poggiando sulla steramina che riduce la componente biliare intestinale.

Per finire alcuni cenni sui tests di funzionalità epatica per quanto riguarda le loro peculiarità in età infantile. Una prima considerazione riguarda la fosfatasi alcalina; come è noto essa è prodotta oltre che dal fegato dagli osteoblasti dello scheletro. Poiché il bambino per definizione è un organismo in crescita non meraviglia che normalmente i suoi valori di fosfatasi alcalina sono più alti di quelli normali per l'adulto. Nei casi sospetti di stasi epatica si può dosare un sub-enzima della fosfatasi

alcalina, la 5 nucleotidasi che è di produzione quasi esclusivamente epatica. Oggi trova impiego anche in pediatria il Tecnezio 99 per la scintigrafia epatica; nuovo è anche l'uso degli ultrasuoni che avrebbero il vantaggio della assoluta non pericolosità.

Infine, l'angiografia epatica, che sembra la metodica con più alto potere di risoluzione (1 cm di diametro), può essere impiegata quando ne esiste la precisa indicazione.

Con questi ultimi cenni termina la mia esposizione, che certamente ha trascurato molte cose ma che mi auguro possa aver, anche sia poco, contribuito a destare interesse sulla patologia epatica del bambino.



**ASPETTI CLINICI  
DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE**

**Prof. ERNESTO MARNI**

*Aiuto della Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio il 22 giugno 1978*



Il periodo di vita endouterina suole dividersi in un *periodo embrionale* (dalla terza alla dodicesima settimana dal concepimento) ed in un *periodo fetale* (dalla dodicesima alla quarantesima settimana) (fig. 1):

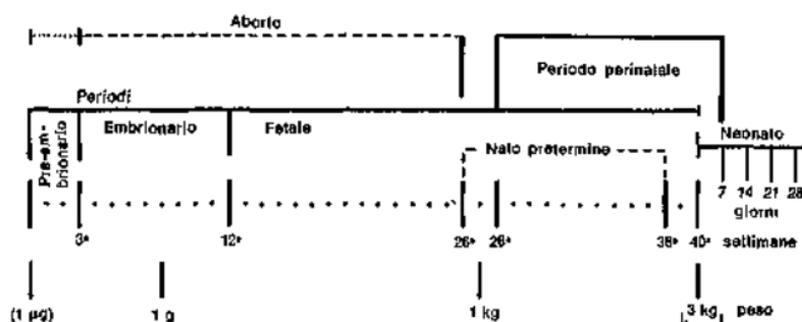


FIGURA V-1 - I periodi della vita prenatale e neonatale. N.B. L'andamento ponderale rispetto al primo valore (1 µg) è di ben 3 miliardi di volte. L'indicazione delle settimane è stata segnata al compimento delle medesime.

Il periodo embrionale è essenzialmente organogenetico, nel senso che in questo lasso di tempo avviene la formazione e la differenziazione dei vari organi ed apparati; il periodo fetale è invece caratterizzato dalla maturazione, sia in senso morfologico che biochimico, e dallo sviluppo ed accrescimento dei vari organi e tessuti. Il limite di demarcazione tra questi due periodi non è netto, ma va inteso in senso biologico, con passaggio graduale da embrione (fino al terzo mese) a feto con caratteristiche e funzioni che vanno perfezionandosi all'adattamento alla vita extrauterina; tuttavia questa distinzione (embrione-feto) poggia su basi biologiche documentate in quanto, dalla sedicesima settimana circa, il modo di reazione del concepito agli agenti patogeni cambia radicalmente: da quest'epoca si può infatti osservare l'inizio della produzione anticorpale, il fenomeno della infiltrazione cellulare antiinfiammatoria, i processi di rigenerazione locale, attuandosi così una reazione generalizzata sempre più simile a quella del neonato.

Non sempre però la sequenza di eventi biochimici e morfologici avviene in modo ordinato ed equilibrato: questo può avvenire sia per cause genetiche o cromosomiche (circa il 25 % dei concepiti va incontro ad alterazioni dello sviluppo dovuto a queste cause) ed allora lo zigote porta già in sé una alterata struttura biochimica che prelude alla formazione, più o meno completa, di un essere malformato o, più genericamente, malato: gran parte di questi esseri vengono espulsi nei primi periodi di vita (aborto), oppure giungono alla nascita con un quadro clinico (fenotipo) più o meno tipico di malformazioni o malattia: esempi ne sono le trisomie cromosomiche (sindrome di Down, di Edwards, ecc.), le aneuploidie a carico dei cromosomi sessuali (sindrome di Turner, di Klinefelter, ecc.), o malattie trasmesse in modo recessivo o dominante (ad es. talassemie, emofilie, ecc.).

Lo zigote congenitamente sano (75 % dei concepiti) può però essere turbato nel suo normale sviluppo anche da fattori estranei alla sua costituzione genica, dovuti all'ambiente che lo circonda; ambiente inteso in senso lato: dall'utero materno, all'intero organismo materno, allo stesso ambiente in cui vive la madre che non protegge sempre e comunque il prodotto del concepimento, ma, anzi, può essere tramite di fattori più o meno nocivi sia per l'embrione (e in questo caso, se non si giunge all'aborto, si può determinare una embriopatia con malformazione in senso stretto di organi ed apparati), sia per il feto (in questo caso se non si perviene ad aborto o parto prematuro, si osserverà una fetopatia come esito di malattia sofferta in utero, oppure si avrà la nascita, più o meno a termine, di un feto ancora malato). È dunque evidente l'importanza dell'epoca in cui una determinata noxa patogena agisce (orologio o calendario embriologico o fetale).

È altresì importante che la noxa patogena agisca per un tempo sufficiente con una determinata soglia di intensità, poiché, a seconda della intensità con cui viene esercitata, si può andare incontro a vari eventi: aborto, nascita di un feto malformato, malato, sano, più o meno vitale e più o meno a termine.

Purtroppo solo nel 10 % delle alterazioni dello sviluppo è possibile riconoscere fattori ambientali noti; nel 65 % dei casi questo non è possibile. Gli agenti sicuramente teratogeni per l'uomo non di natura farmacologica sono elencati nella tab. 1:

Tab. 1 - *Agenti, sicuramente teratogeni per l'uomo, di natura non farmacologica*

Gruppo	Agente teratogeno	Sintomatologia
Agenti fisici	Radiazioni ionizzanti	Lesioni variabili soprattutto a carico del SNC Neoplasie, soprattutto leucemia
Agenti biologici	Virus della rosolia	Lesioni oculari, cardiache
	Infezione citomegalica	Varia
	Malattia erpetica	Varia
Agenti chimici	Metil-mercurio	Malattia di Minamata (microcefalia, paralisi cerebrale) (Slone, 1977)

Anche i farmaci somministrati alla gravida possono però avere effetti dannosi (tab. 2):

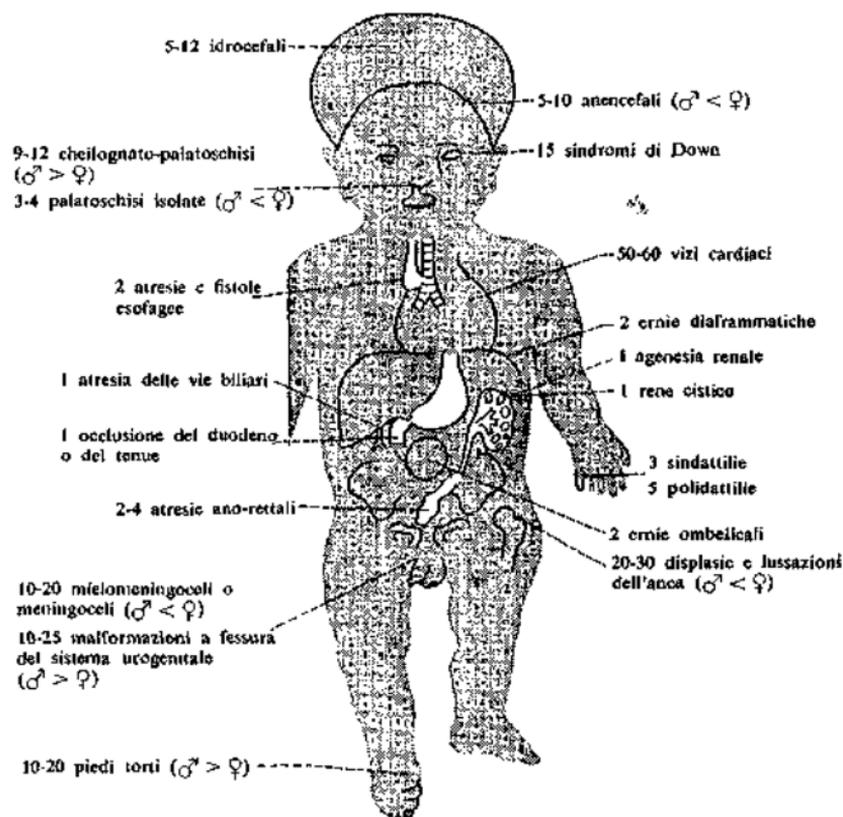
Tab. 2 - *Farmaci teratogeni per l'uomo*

Farmaci	Sintomatologia
Steroidi sessuali Androgeni, progestinici sintetici (chimicamente vicini al metiltestosterone)	Mascolinizzazione del feto femmina
Dietilstilbestrolo	Adenocarcinoma della vagina in giovani donne
Antagonisti dell'acido folico (methotrexate, aminoptericina, ecc.)	Ritardo della crescita, malformazioni del SNC e varie altre
Antiblastici	Anomalie del SNC, dello scheletro ecc.
Tetracicline	Scolorazione dentaria, dello smalto

(Slone, 1977)

Sia per fattori genetici che per fattori peristatici è dunque possibile osservare nel 2-3 % dei neonati malformazioni, dalle più gravi e incompatibili con la vita, alle più lievi, quasi tratti caratteristici individuali.

Praticamente ogni organo, apparato o tessuto può presentare note malformative e non sembra qui il caso di addentrarci in una analisi delle singole malformazioni osservate nella specie umana: basterà sottoporre una figura riassuntiva delle maggiori malformazioni tratta dal testo di pediatria di Harnack:



**FIGURA V-12 - Malformazioni riconoscibili nel primo periodo di vita (150-250 malformazioni su 10.000 nascite nell'Europa centrale, con la frequenza di distribuzione, per singola anomalia).** (Da HARNACK, *Kinderheilkunde*, Springer-Verlag, 1974).

Data la problematica specifica dei Consorzi Sanitari di Brianza di Seveso non sembra inutile riportare una tabella in cui sono elencati gli effetti tossici della TCDD nell'uomo (sottolineando però che non si tratta di malformazioni, ma di danni documentati in soggetti generalmente adulti) (tab. 3):

### Tab. 3 - Effetti tossici della TCDD nell'uomo

---

*Dermatologici* = cloracne; porfiria cutanea tarda; iperpigmentazione e irsutismo.

*Internistici* = danno epatico; aumento dei livelli serici di alcuni enzimi; disordini del metabolismo dei grassi e dei polisaccaridi; disordini cardiovascolari, respiratori, pancreatici, urinari.

*Neurologici* = polineuropatie; senso di stanchezza alle gambe; disturbi sensoriali.

*Psichiatrici* = neurastenia o sindrome depressiva.

---

Dal Vietnam è stato segnalato un aumento di malformazioni quali spina bifida e palatoschisi, mentre è stato segnalato un aumento di alterazioni cromatiniche in lavoratori esposti a prodotti contenenti TCDD. Nella tab. 4 sono riportati alcuni dati sperimentali nell'animale:

### Tab. 4 - Effetti teratogeni ed embriotossici provocati da TCDD negli animali

---

*Ratto* = emorragie intestinali; malformazioni renali.

*Topo* = palatoschisi; malformazioni renali.

---

Ricordiamo ancora la possibile interferenza con lo sviluppo del sistema linfatico e infiltrazione grassa del fegato.

## LA SITUAZIONE LOCALE

Le denunce di neonati malformati pervenute agli uffici del medico provinciale per gli anni 1976, 1977 suddivise per tipo di malformazione sono elencate in tabella (tabella 5):

Tab. 5 - *Tipo di malformazione osservati al momento della nascita durante gli anni 1976, 1977 negli 11 comuni sotto controllo*

Tipo di malformazione	anno	1976	1977
Anencefalia		0	1
Agenesia polmonare		0	1
Atresia condotto uditivo		0	1
Cardiopatìa congenita		0	8
Estrofia vescicale		0	1
Gastroschisi		0	1
Idrocefalo		0	1
Ipospadià		2	2
Malformazione addominale		0	2
Malformazione anale		4	1
Malformazioni agli arti inferiori		0	10
Meningocele e mielomeningocele		0	1
Neoplasia		0	2
Osteogenesi imperfetta		0	1
Sindrome di Down		2	2
Sindattilia		0	3
	Totale	4	38

Nel 1976 su 3209 nati sono state denunciate solo 4 malformazioni (1,24 ‰); il dato è sicuramente non attendibile; in caso contrario saremmo la popolazione più sana del globo e non se ne vede il motivo; la verità è che i casi di malformazione non venivano denunciati che in modo sporadico. Nel 1977, forse a seguito della sensibilizzazione dei sanitari, sono stati denunciati 38 casi di nati deformi su 2774 nati (13,69 ‰): la differenza con l'anno precedente è vistosa, ma persistono ancora grosse perplessità sulla reale e completa denuncia di nati deformi; non considerando i dati ISTAT, essi pure assolutamente inattendibili per difetto, si rimane sempre a livelli assai bassi rispetto a quanto segnalato in letteratura mondiale. Riteniamo che ancora molte malformazioni sfuggano alla denuncia e crediamo di dover verificare questo sospetto con adatti filtri di controllo di cui diremo più oltre. A seconda del tipo di malformazione segnalato, le cardiopatie congenite passano da 0 a 8 casi

(2,8%; nel mondo: 6,8%) e le malformazioni agli arti inferiori da 0 a 10 (ma sono tutte da verificare).

Data la scarsa attendibilità ed incompletezza dei dati fino ad ora pervenuti è stata proposta alla Commissione Medico-Epidemiologica dell'Ufficio Speciale l'adozione di un sistema integrativo (e non sostitutivo) di quello imposto per legge, al fine di conoscere con più esattezza la situazione del territorio; apportando alcune modifiche al progetto originale, la Commissione ha ritenuto di approvare uno schema d'indagine comprendente tre filtri:

- 1) a livello dei consultori del territorio;
- 2) a livello degli Uffici d'igiene al momento vaccinale (III somministrazione antipolio);
- 3) a livello della visita scolastica all'entrata nella scuola dell'obbligo.

In queste occasioni è prevista la compilazione di una *scheda di sospetto di malformazione* che sarà inviata alla sede del settore sanitario dell'Ufficio Speciale.

Qui, sotto la responsabilità del Coordinatore per la Pediatria e di un epidemiologo, si procederà alla verifica delle sospette malformazioni e, dopo la stesura di una cartella clinica ritenuta adatta ai fini della ricerca, si procederà all'inserimento dei casi accertati in un apposito registro di nati malformati.

Alleghiamo la scheda di segnalazione di sospetta malformazione o affezione genica, rilevando che si tratta di comunicazione di semplice sospetto, quindi da intendersi in senso largamente estensivo, senza problemi di false segnalazioni o doppie comunicazioni; è infatti necessario raccogliere nel modo più ampio tutti i sospetti malformati, lasciando alla verifica diagnostica l'eliminazione sia delle false segnalazioni che dei casi comunque non pertinenti a questa indagine.

Crediamo che in questo modo si possa ottenere il massimo di informazioni dal territorio, potendo così disporre di documentazione largamente utile a qualsiasi tipo di confronto con altre casistiche.

Naturalmente esistono altri problemi inerenti alle possibili influenze negative della TCDD sulla riproduzione, come la natalità, la natimortalità, la prematurità e basso peso alla nascita, l'abortività e gli effetti genetici. In questo senso sarà necessario far seguire al suddetto progetto di ricerca altre indagini specifiche che meglio chiariranno l'influenza del contatto del tossico con la popolazione e potranno altresì servire di modello operativo per altri territori.

*SISTEMA NERVOSO CENTRALE*

- 01 Anencefalia
- 02 Encefalocele
- 03 Mielomeningocele, Mielocele, Meningocele
- 04 Spina fibida
- 05 Microcefalo
- 05 Altre

*ORGANI DI SENSO*

*Occhio*

- 06 Anoftalmia
- 07 Microftalmia
- 08 Cataratta
- 09 Colomboma
- 10 Glaucoma
- 11 Altre

*Orecchio*

- 12 Atresia orecchio esterno
- 13 Altre

- 14 *Naso*

*CUORE E CIRCOLO*

*Cardiopatie congenite non cianogene:*

- 15 sospetta      comunicazione interventricolare
- 16 accertata      comunicazione interventricolare
- 17 sospetta      comunicazione interatriale
- 18 accertata      comunicazione interatriale
- 19 sospetta      pervietà del dotto di Botallo
- 20 accertata      pervietà del dotto di Botallo
- 21 sospetta      stenosi aortica e coartaz. aortica
- 22 accertata      stenosi aortica e coartaz. aortica
- 23 sospetta      altre
- 24 accertata      altre

*Cardiopatie congenite cianogene:*

- 25 sospetta      tetralogia di Fallot
- 26 accertata      tetralogia di Fallot
- 27 sospetta      trasposiz. grossi vasi arteriosi
- 28 accertata      trasposiz. grossi vasi arteriosi
- 29 sospetta      altre
- 30 accertata      altre

*APPARATO RESPIRATORIO E DIGERENTE*

- 31 Labbro leporino
- 32 Palatoschisi
- 33 Labbro leporino + palatoschisi
- 34 Malformazione lingua, bocca, faringe
- 35 Agenesia o ipogenesia polmone
- 36 Altri difetti laringe, trachea, bronchi, polmoni
- 37 Fistola tracheo-esofagea o atresia esofagea
- 38 Atresia intestinale
- 39 Assenza, atresia o imperforazione dell'ano
- 40 Altre

## CAVITA ADDOMINALE

- 41 Ernia diaframmatica
- 42 Onfalocele
- 43 Ernia inguinale
- 44 Altre

## SISTEMA GENITOURINARIO

- 45 Agenesia renale
- 46 Rene policistico
- 47 Altre malformazioni renali
- 48 Estrofia vescicale
- 49 Anomalie degli ureteri e della vescica
- 50 Idronefrosi, idrouretere ed altre
- 51 Ipospadi
- 52 Criptorchidia bilaterale (in nato a termine)
- 53 Altre anomalie organi genitali maschili
- 54 Anomalie organi genitali femminili

## OSSA E ARTICOLAZIONI

- 55 Sindattilia
- 56 Polidattilia
- 57 Piede torto
- 58 Lussazione anca
- 59 Focomelia
- 60 Altre malformazioni delle estremità
- 61 Alterazioni osteo-muscolari della testa e del tronco
- 62 Acondroplasia
- 63 Distrofie osteo-cartilaginee

## CUTE

- 64 Difetti congeniti della cute
- 65 Emangiomi di Ø superiore a 5 mm (rilevati oppure piani in sedi atipiche)

## ANOMALIE CROMOSOMICHE

- 66 sospetto Trisomia 21
- 67 accertato
- 68 sospetto Trisomia 18
- 69 accertato
- 70 sospetto Trisomia 13
- 71 accertato
- 72 sospetto Cri du chat
- 73 accertato
- 74 sospetto Sindrome di Turner
- 75 accertato
- 76 Altre

## AFFEZIONI GENICHE (barrare i codici che interessano)

- 77 Diabete mellito
- 78 Mucoviscidiosi
- 79 Emofilia
- 80 Talassemia
- 81 Altre

STATE OF MISSISSIPPI  
DEPARTMENT OF REVENUE  
TAX MAP OF THE STATE OF MISSISSIPPI  
FOR THE YEAR 1967





— A. *Carattere generale:*

BURGIO G.R., PERINOTTO G., *Pediatria essenziale*, UTET, Torino, 1978 (vedi soprattutto cap. V, pagg. 66-113).

SAXEN L., *Il registro delle malformazioni in Finlandia (1963-1976)*, *Prosp. Ped.*, 27, 217, 1977.

SLONE D., SHAPIRO S., *Effetto teratogeno dei farmaci*, *Prosp. Ped.*, 27, 225, 1977.

THALHAMMER O., *Infezioni prenatali da virus*, *Prosp. Ped.*, 8, 469, 1972.

— B. *Sul problema specifico della TCDD:*

FELLIN G., TOGNONI G., *Note sulla cinetica e sulla tossicologia della TCDD per gli operatori sanitari*, Assessorato Sanità Regione Lombardia, settembre 1976.

TUCHMANN-DUPLESSIS H., *Problems embryologiques posés par l'accident de Seveso*, *Coucours Medical*, 99, 6899, 1977.

TUCHMANN-DUPLESSIS H., *Influence of environmental factors on offspring*, Views of Working Group, Lyon, 8-15 feb. 1977.

*Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to mansome fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T ecc.*, International Agency for Research on Cancer, 15, 40-103, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Environmental health criteria for tetrachlorodibenzodioxin*.

**ASPETTI CLINICI DELL'ABORTIVITA  
(ETIOPATOGENESI E PREVENZIONE)**

**Prof. G. BATTISTA CANDIANI**

*Direttore della I<sup>a</sup> Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Milano*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio il 29 giugno 1978*



Non vi è dubbio che anche il fenomeno dell'abortività richiede un accurato studio epidemiologico e infatti basta pensare che circa il 50 % delle uova fecondate può esitare in aborto nelle prime fasi di sviluppo (Hertig). Purtroppo il problema etiologico dell'aborto spontaneo non è sempre bene identificabile e ciò spiega come, per taluni casi, l'alto indice di abortività sia considerato « sine causa » mentre approfondite indagini multidisciplinari potrebbero spesso spiegare i motivi del cosiddetto aborto abituale.

In ogni caso, per affrontare il problema etiopatogenetico rimane valido un certo schematismo che elenca una serie di cause riferibili ai difetti germinali e dell'annidamento, alle malattie che colpiscono l'organismo della gravida, alle anomalie del suo apparato genitale, alle insufficienze di natura endocrina, ecc. (tab. 1).

### *Fattori ovulari*

Questi riguardano le alterazioni di crescita del concepito e va subito detto che numerosi aborti sono conseguenza di aberrazioni cromosomiche: in uno studio condotto da Singh e Carr su 387 aborti spontanei, sono stati reperiti 168 embrioni, 50 sacchi ovulari vuoti intatti e 69 sacchi lesionati, 95 embrioni avevano corredo cromosomico normale e tuttavia 16 di questi presentavano anomalie strutturali.

Nell'aborto più tardivo è invece più frequente il rilievo di un impianto placentare inadeguato, riferibile ad annidamento sul segmento uterino inferiore, a malattia cardiovascolare ipertensiva o diabetica, circostanze nelle quali può verificarsi un'anomalia della circolazione nella zona della placentazione, riferibile a danno di natura vascolare.

Ma non vanno ignorati i fattori esogeni che possono rendere imperfetti uno o ambedue i gameti, rendendo patologico il prodotto del concepimento. Basta far riferimento alle azioni tossiche o farmacologiche sull'organismo materno, effetti che si sviluppano attraverso un meccanismo diretto (passaggio della sostanza dalla madre al feto), indiretto (mediato da modificazioni delle funzioni materne) o multiplo.

Pertanto, di fronte ad un'aggressione farmacologica o tossicologica si possono avere effetti indifferenti od effetti dannosi (nella maggior parte dei casi).

I meccanismi d'azione vanno tuttavia correlati al periodo di sviluppo, per cui è necessario considerare:

a) *la fase gametica* (prima del concepimento) quando talune sostanze possono interferire sul metabolismo dell'acido desossiribonucleinico, realizzando delle « mutazioni » che non risultano letali per il corredo genico, ma che possono ingenerare *sterilità*;

b) *la fase blastogenetica* (fino al 16° giorno), quando la blastocisti è scarsamente protetta sia dai liquidi extravascolari che dal sangue materno per cui, se il danno esogeno non è compensato, può verificarsi l'aborto precoce;

c) *la fase embriogenetica* (fino alla 12ª settimana), periodo nel quale può verificarsi un'azione letale o teratogena sui tessuti ovarici. E va detto che la differente sensibilità dei vari abbozzi embrionari agli agenti chimico-fisici dipende dalle proprietà biochimiche, dalla velocità di accrescimento e dal potenziale differenziativo del p.d.c. Tale comportamento spiega infatti come per ogni malformazione esista un periodo vulnerabile;

d) *la fase fotogenetica* (dalla 13ª settimana al parto) durante il quale l'effetto teratogeno diminuisce progressivamente, fino a scomparire.

Questa modalità di comportamento da spiegazione, per esempio, dei differenti effetti lesivi sul concepito ad opera del virus della rosolia, in rapporto all'epoca gestazionale.

Va naturalmente ricordato che il concetto di barriera placentare intesa come « filtro » è assai relativo: in pratica oggi si sa che la placenta è permeabile a qualunque molecola. Ed è sulla base di queste conoscenze biologiche che si possono individuare i rischi offerti dai vari agenti chimici e fisici, quando la madre si espone ad essi.

Sono state individuate, a questo proposito, vere e proprie intossicazioni. Di queste, le *acute* (che possono essere di vario genere) rappresentano pericoli specifici per il p.d.c. nel corso dello gravidanza, secondari alla compromissione di fondamentali funzioni materne come la circolatoria, la respiratoria, la digestiva e la metabolica.

Fattori specifici possono invece comparire al termine della gestazione.

Sono invece intossicazioni *croniche* quelle professionali che possono portare a riduzione della fertilità, all'aborto ripetuto, al parto prematuro, ai ritardi di accrescimento. Gli stessi effetti possono essere sostenuti dagli inquinamenti dell'ambiente. Nello stesso capitolo trovano posto il fumo, gli stupefacenti, le tossicomanie, determinati farmaci (come il talidomide, alcuni citostatici e ormoni sessuali) e le vaccinazioni.

Corre appena l'obbligo di dire, a questo proposito, che

mentre va evitata la vaccinazione per la rosolia, sono invece possibili, nel corso della gravidanza, quelle per il tetano, il tifo, la pertosse e l'influenza. Così come va anche detto che esiste una farmacoterapia positiva nei confronti dell'unità materno-fetale: infatti possono rivelarsi vantaggiosi per il p.d.c. determinati antibiotici (come la penicillina e le cefalosporine), i betastimolanti, i cortisonici, l'insulina.

### *Fattori materni*

È noto che una *malattia febbrile acuta* può indurre la morte dell'embrione e quindi l'aborto, mentre la tubercolosi e la sifilide sono raramente causa di aborto. Lo sono invece la peritonite diffusa, gli ascessi appendicolari e pelvici. Da qualche tempo si sostiene che anche l'herpes genitale può essere abortivo. Ugualmente responsabili si rivelano le deficienze di nutrizione che possono ostacolare il proseguimento della gravidanza.

Certamente importanti sono le anomalie degli organi riproduttivi: tra queste assumono rilevante importanza quelle dello sviluppo uterino, in particolare i *difetti di fusione* più pronunciati (utero bicorni) quando l'architettura anormale del viscere non permette una distensione consensuale all'accrescimento del feto. Ugualmente incidenti sul tasso di abortività si dimostrano i *miofibromi* dell'utero, soprattutto se il loro sviluppo sottomucoso deforma la cavità e modifica la vascolarizzazione della decidua.

Si devono ancora ricordare le *lesioni cervicali estese* all'orifizio uterino interno, con conseguente insufficienza segmentaria, responsabili di ripetuti aborti tardivi e di parti prematuri, e la presenza dei vizi di posizione; la *retroversoflessione* in talune rare circostanze può essere causa di aborto per incarcerazione del viscere nella piccola pelvi.

Infine sembra utile soffermare la nostra attenzione anche sulle *turbe endocrine* che talora giocano un ruolo importante nell'aborto spontaneo, anche se una valutazione precisa dell'importanza delle deficienze ormonali richiede ulteriori progressi nel settore dell'endocrinologia.

È acquisito che il corpo luteo, con l'instaurarsi della gravidanza, continua a produrre estrogeni e progesterone; gli stessi ormoni vengono inoltre elaborati dal trofoblasto e si ritiene che, unitamente alla gonadotropina corionica, vengano elaborati in quantità sufficiente a mantenere la gravidanza fin dalla 7ª settimana. Ora, se nelle prime settimane l'increzione di estrogeni e di progesterone da parte del corpo luteo è insufficiente, il tessuto deciduale può risultare inadeguato all'annidamento e alla nutrizione dell'uovo per cui si può verificare l'aborto precoce; oppure

può accadere che lo sviluppo del trofoblasto sia anormale e quindi inidoneo a secernere quantità di ormoni sufficiente a mantenere il livello richiesto nel momento in cui la funzione del corpo luteo regredisce.

Questa breve rassegna etiopatogenetica dell'aborto spontaneo ha fatto escludere gli aspetti diagnostici e terapeutici del problema: del resto essi sono da tempo noti, e quindi, probabilmente, interessano meno i presenti.

Pertanto vale la pena, prima di concludere, fare riferimento alla *prevenzione* in ostetricia: questo tema, tra l'altro, ci trova ampiamente impegnati anche per la numerosa casistica che nel nostro Istituto ci deriva da molte Regioni per lo studio e la cura dell'aborto abituale.

Si deve infatti considerare una *prevenzione primaria* che, nel nostro campo, si attua attraverso un'educazione socio-sanitaria e sessuale; ed una *prevenzione secondaria*, più specifica, ed in funzione delle differenti situazioni patologiche da prevenire.

La prevenzione in ostetricia va riferita a tre fasi fondamentali dell'età feconda della donna: esse riguardano l'*epoca pre-gravidica*, la *gravidanza*, il *parto* ed il *puerperio* (tabelle 2-3-4-5).

Dalle tabelle si può desumere come di fronte alla prevenzione non possa esistere suddivisione tra ostetricia e ginecologia: effettivamente, esistono condizioni ginecologiche che — se corrette — eliminano la patologia ostetrica; e modalità di comportamento ostetrico che possono evitare il verificarsi di situazioni patologiche ginecologiche.

Cosicché si può affermare che la *prevenzione ostetrica è fatta dal ginecologo e quella ginecologica dall'ostetrico*.

## Tabella 1

---

### I. DIFETTO DEL PLASMA GERMINALE

- A. ovulo
- B. spermatozoo

### II. DIFETTO DI ANNIDAMENTO

- A. endometrio progestazionale inadeguato

### III. MALATTIA MATERNA

- A. infezioni acute gravi
- B. deficienze nutrizionali gravi
- C. malattia debilitante cronica

### IV. ANOMALIE DEGLI ORGANI DELLA RIPRODUZIONE

- A. lacerazioni cervicali
- B. miomi dell'utero
- C. anomalie congenite

## V. TRAUMI FISICI

- A. traumi esterni gravi
- B. laparotomia

## VI. INSUFFICIENZE ENDOCRINE

- A. deficienza di gonadotropina corionica
- B. deficienza di progesterone
- C. deficienza tiroidea

## VII. FATTORI PSICOGENI

## VIII. INCOMPATIBILITÀ DEL GRUPPO SANGUIGNO ABO

Tabella 2

---

### LA PREVENZIONE IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

*Generica:* educazione socio-sanitaria e sessuale.

*Specifica:* per le situazioni patologiche da prevenire.

Ostetricia e ginecologia sono inscindibili:

- la prevenzione della patologia ostetrica si attua correggendo le affezioni ginecologiche;
- la prevenzione della patologia ginecologica si attua con una corretta conduzione del parto.

Tabella 3

---

### PREVENZIONE IN OSTETRICIA

*In epoca pregravidica* (controlli medici e ginecologici):

- A) sterilità della coppia (endocrina, anatomica);
- B) malattie della madre pericolose per il feto;
- C) malattie congenite anamnesticamente sospettabili;
- D) esposizione ad agenti esterni nocivi;
- E) assunzione di farmaci potenzialmente teratogeni - vaccinazioni;
- F) infertilità (malformazioni, insuff. istmica, miomi, ecc.).

Tabella 4

---

### PREVENZIONE IN OSTETRICIA

*In gravidanza* (controlli ostetrici ripetitivi):

- A) condizioni socio-economiche e ambiente di lavoro;
- B) identificazione precoce di stati patologici materni;
- C) diagnosi di malformazioni del p.d.c.;
- D) stato di salute e di maturità del feto;
- E) rischio del parto prematuro;
- F) prevenzione farmacol. della malattia da membrana ialina.

**PREVENZIONE IN OSTETRICIA**

*In travaglio:*

monitoraggio biofisico e biochimico (> T.C.; < P.V.).

*In puerperio:*

A) sieroprofilassi Rh;

B) informazioni e pratica della contraccezione.

**ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'ABORTIVITA**

**Prof. GIANNI REMOTTI**

*Straordinario di Patologia Ostetrica e Ginecologica del-  
l'Università di Milano*

*Relazione tenuta all'ospedale di Desio il 29 giugno 1978*



*Prof. Remotti:*

L'epidemiologia dell'aborto non è un argomento molto vasto, anche dal momento che l'aborto non è di per sé una malattia contagiosa, e quindi, proprio anche per questa ragione, non è stato particolarmente studiato dal punto di vista epidemiologico. Tuttavia nell'ambito della distribuzione dell'abortività esistono alcuni aspetti che sono stati molto dibattuti e tra questi ce ne sono anche alcuni che indubbiamente possono interessare in modo particolare nella nostra zona in rapporto col fatto che si è ritenuto un certo momento che potesse esserci un effetto della TCDD sull'abortività spontanea, e proprio per valutare se questo effetto esisteva il problema ha dovuto essere affrontato dal punto di vista epidemiologico.

A proposito della frequenza dell'aborto dobbiamo chiaramente fare una distinzione tra abortività spontanea e abortività, chiamiamola così, volontaria; bisogna tenere presente che la presenza di questi 2 tipi di abortività interferisce di solito molto pesantemente nelle statistiche. Se esistono delle leggi cosiddette liberali (che danno la possibilità di interrompere la gravidanza per chi vuole abortire) le statistiche sull'abortività spontanea generalmente sono fedeli e rispecchiano esattamente l'andamento del fenomeno. Se invece non esiste libertà di abortire, accade che l'abortività clandestina si riversa in parte nella categoria degli aborti spontanei, soprattutto per effetto di aborti volontari tecnicamente imperfetti che entrano nella patologia post-abortiva e di conseguenza arrivano in quest'ultima a conoscenza degli organi che raccolgono le statistiche.

Una statistica valida sulla frequenza con cui la gravidanza evolve spontaneamente in aborto necessiterebbe anzitutto la conoscenza di quante donne sono gravide; questo tentativo è stato fatto qualche volta anche in tempi molto lontani (il primo obbligo storico di denuncia della gravidanza è stato fatto da Enrico II di Francia che aveva fatto una legge che obbligava a denunciare ad un apposito Ufficio tutte le donne che rimanevano in stato interessante: risale quindi a 4 secoli addietro). Però il tentativo non ha avuto nessun successo e anche quando

tentativi del genere sono stati ripetuti come ad esempio nella Germania nazista, il risultato è stato non diciamo zero, ma indubbiamente inadeguato.

Poi, siccome la donna che aveva iniziato una gravidanza e non la portava a termine, in pratica veniva esposta a delle conseguenze sia di ordine penale, sia magari soltanto di ordine, chiamiamolo sociale, non abbiamo nessuna statistica valida che si riferisce alla abortività spontanea fino al 1920. Nel 1920 è uscita in Russia la prima legge moderna che rendeva libero o quanto meno permetteva con condizioni molto larghe l'interruzione volontaria della gravidanza: ebbene le statistiche sull'abortività di questo Paese, in conseguenza della liberalizzazione dell'aborto volontario, hanno subito rivelato una contrazione notevolissima nel numero degli aborti cosiddetti spontanei, cioè degli aborti che richiedevano un ricovero in Ospedale come se fossero spontanei (fig. 1).

L'introduzione della legge liberale sull'aborto ha condotto a un aumento nettissimo nel numero totale degli aborti cioè delle gravidanze che si interrompevano, però ha portato anche a una riduzione molto netta del numero degli aborti cosiddetti spontanei; seguendo il trend degli ultimi 20-30 anni, la linea di abortività avrebbe dovuto mantenersi più o meno a un certo livello invece vediamo che la fascia degli aborti spontanei è molto più bassa. Questo praticamente cosa significa? Che prima una fascia compresa nell'abortività spontanea era invece data da aborti volontari che successivamente si ricoveravano in Ospedale ed erano diagnosticati come spontanei, perché probabilmente non si raggiungeva o non si voleva rilevare la prova del fatto che l'interruzione fosse stata volontaria.

Questa osservazione si riferisce ad un Paese dove non era in atto nessun programma contraccettivo.

Analogamente, ancora oggi abbiamo molte statistiche sull'abortività che devono essere interpretate in modo un po' particolare, cioè alla luce della legislazione esistente al riguardo.

Un'altra osservazione che ritengo importante quando si parla di abortività o di quozienti di abortività riguarda il fatto che esistono molti sistemi statistici per rilevare il tasso di abortività. Si dice: in fondo non dovrebbe essere difficile: si hanno tot aborti e si calcola cosa rappresentano in percentuale. Invece in statistica se non si fa attenzione alle volte anche partendo dagli stessi dati si possono dimostrare cose molto diverse, esattamente tra loro opposte. Quindi bisogna che facciamo una rassegna rapida anche perché poi devo lasciar parlare il prof. Candiani su cose molto più interessanti dei quozienti di abortività: dobbiamo comunque tenere presente che esistono vari criteri per calcolare questi quozienti.

Il quoziente che è utilizzato dalla maggior parte delle statistiche sanitarie, cioè quello delle organizzazioni sanitarie, riferisce il numero di aborti al totale della popolazione, cioè un tasso di abortività per 1000 abitanti. Questo tipo di statistica può indubbiamente avere insieme delle funzioni importanti e dei grossi elementi di errore, soprattutto in rapporto con quello che si vuole ottenere dallo studio di questa statistica.

Perché? Se noi calcoliamo il numero degli aborti per abitanti della zona, noi abbiamo un dato che può essere molto diverso anche se in realtà per le donne che rimangono gravide il rischio di abortire è uguale; questo accade quando abbiamo una situazione in cui confrontiamo una popolazione nella quale esiste una netta preponderanza di persone anziane, con un'altra costituita in netta prevalenza da persone giovani come per esempio in zone di recente immigrazione. Se troviamo 5 aborti per 1000 abitanti dove c'è una popolazione giovane, può significare che abbiamo relativamente pochi aborti, se li troviamo viceversa da una popolazione costituita da anziani può significare che quasi tutte le gravidanze vanno incontro ad una interruzione abortiva.

Questo sistema di valutazione statistica deve essere quindi impiegato soprattutto in un caso: quando si vuole preventivare la capacità di un servizio sanitario che assista questi aborti, o lo si vuole creare in una zona la cui popolazione abbia caratteristiche «normali» cioè vicine alla media nazionale: si prevede allora un determinato numero di aborti applicando questo criterio statistico.

Un criterio più accurato di tipo analogo si ha rapportando il numero degli aborti al numero delle donne in età fertile, se si dispone di questo dato; in questo caso evidentemente ci riferiamo ad un quoziente nel quale il denominatore è più omogeneo, cioè abbiamo un denominatore costituito tutto da persone che possono abortire, mentre nel caso contrario avremmo potuto avere nel denominatore solo un piccolo numero di persone in grado di iniziare una gravidanza, e quindi di abortire.

La finalità praticamente è la stessa del metodo precedente, ma i risultati saranno più attendibili in quanto partono da dati meno influenzabili da fattori estranei (composizione per età o sesso della popolazione, etc.).

Quando invece si vuol verificare se una determinata malattia o (come nel caso qui della Brianza) una determinata sostanza incide sull'esito di una gravidanza, cioè in altre parole se la gravidanza viene danneggiata al punto di provocare un aborto bisogna calcolare un rapporto che non sia tra aborti e popolazione, ma viceversa tra aborti e numero delle gravidanze. In pratica più frequentemente si ricorre al rapporto col numero delle na-

scite; si utilizza il numero delle nascite più che le gravidanze per la ragione che il numero delle nascite si ottiene con estrema facilità attraverso le anagrafi; invece il numero delle gravidanze può risultare abbastanza più difficile da raccogliere. Questo rapporto tra aborti e nascite e serve essenzialmente a vedere l'effetto di una qualsiasi condizione patologica sulla gravidanza.

Vi sono anche qui alcuni fattori interferenti: ad esempio si è dimostrato che c'è una certa influenza, tra percentuale di aborti e dimensioni della famiglia: quanto più ampia è la dimensione media delle famiglie di una popolazione, aumenta il numero delle interruzioni delle gravidanze.

Il rapporto che di fatto risulta più corretto per quello che si riferisce alla valutazione dell'effetto di un qualsiasi agente patogeno sulla gravidanza è il rapporto aborti/totale delle gravidanze. Per fare questo rapporto tra aborti e totale delle gravidanze, sarebbe necessario però conoscere in partenza quante sono le gravidanze, ma questo evidentemente richiederebbe quella famosa denuncia di gravidanza che come abbiamo visto non si riesce in pratica ad ottenere mai. Allora si finisce col l'accontentarsi di dati indiretti, cioè si sommano le cifre di tutti gli eventi connessi colla conclusione di una gravidanza (aborti, nati morti, nati vivi) e si ottiene una cifra probabilmente molto vicina (e comunque mai superiore) al numero totale delle gravidanze.

La fig. 2 dimostra l'importanza della scelta del metodo nel determinare il tasso di abortività. In questa statistica noi vediamo l'andamento del numero di gravidanze per 1000 persone, in Ungheria dove nel 1956 è stata introdotta una legge che liberalizzava l'aborto. Si vede come si è avuto un decremento abbastanza costante dell'indice di natalità, dal 1880 al 1950. Si vede anche come condizioni completamente estranee all'esito delle gravidanze possono interferire notevolmente su un indice di abortività calcolato rapportandosi alla popolazione totale: infatti si vede che la guerra del '14-'18 ha abbassato nettamente l'indice di natalità, e quindi, in corrispondente misura, quello dell'abortività se rapportato al totale della popolazione. Ma questo non certo perché la guerra migliora le condizioni della gravidanza: è perché si cominciavano meno gravidanze, poiché il richiamo alle armi delle classi maschili giovani aveva un effetto contraccettivo molto netto. Certamente non se ne può concludere che la guerra abbassando l'indice di abortività migliori l'esito delle gravidanze. Tutt'altro!

In quel caso non era la guerra che faceva bene alle gravidanze, cioè le faceva arrivare quasi tutte a termine bene, senza abortire, ma semplicemente abbassava il numero

delle gravidanze è l'impiego di un tasso di abortività inadatto che dà questa falsa impressione.

In Svezia invece dove l'introduzione dell'aborto libero più o meno coincide con l'anno in cui è entrata in vigore in Ungheria (lo precede solo di 4 anni) siccome esisteva già una contraccezione efficace, si vede (fig. 3) che la fascia dell'abortività volontaria non ha quasi effetto sull'andamento dell'area dei parti: infatti si vede che praticamente la linea dal '30 al '70 si mantiene orizzontale.

Quest'altra statistica (fig. 4), che è stata fatta a New York, la presento perché serve a spiegare l'importanza del « denominatore » cioè del numero delle gravidanze cui si rapporta il numero degli aborti che è stato calcolato in 2 modi. Nella prima fascia è stato calcolato sulla base del totale delle gravidanze di cui si veniva a conoscenza successivamente; la fascia superiore si riferisce invece soltanto al totale delle gravidanze già diagnosticate all'epoca in cui si è verificato l'aborto.

Si vede come, volendo partire da una diagnosi di gravidanza già fatta alla 4-5<sup>a</sup> settimana, accadeva che il numero degli aborti era estremamente alto perché la diagnosi di gravidanza veniva fatta di solito successivamente. Le donne in cui veniva fatta la diagnosi di gravidanza in un'epoca precoce della gravidanza sembrava abortissero quasi tutte, ma perché? Semplicemente per la ragione che in genere la donna veniva a farsi visitare dall'ostetrico soltanto quando aveva dei disturbi, cioè aveva già una minaccia di aborto, mentre viceversa, quelle che avevano una gravidanza normale e stavano bene, arrivavano a farsi visitare più avanti, alla 6<sup>a</sup>, alla 7<sup>a</sup>, all'8<sup>a</sup> settimana di gravidanza e quindi non entravano nelle statistiche che calcolavano gli aborti alla 4<sup>a</sup> settimana. Quindi avevano un tasso di abortività che superava solo il 25 %, cioè una gravidanza su 4, di quelle viste a quell'epoca, si interrompeva.

Segue un'altra statistica (fig. 5) che dimostra come se si facesse una diagnosi sistematica molto all'inizio della gravidanza, si vedrebbe che gli aborti sono molto, molto più frequenti di quanto si ritiene normalmente. In questa statistica è considerato un piccolo numero di gravidanze, 34 in tutto, repertate nell'utero di donne sottoposte ad isterectomia, per cause che non avevano niente a che vedere con la gravidanza in atto; in genere non si conosceva nemmeno l'esistenza della gravidanza.

Si trattava di donne operate da 15 a 30 giorni, dopo l'ultima mestruazione, che cioè non avevano neanche ancora avuto il ritardo mestruale e in cui quindi praticamente la donna stessa non sapeva di essere gravida. Ebbene in questo gruppo si è trovata una quota di embrioni gravemente anormali, cioè non in grado di svilupparsi e che quindi senz'altro sarebbero andati incontro

ad una interruzione della gravidanza magari asintomatica, estremamente alta: intorno al 18° giorno per esempio abbiamo addirittura una maggioranza di embrioni anormali rispetto a quelli normali e anche più avanti, al 26° la quota di embrioni anomali rappresenta circa 1/3 del totale delle gravidanze.

Vi sono poi altri indici che mirano ad altre finalità, così per esempio l'indice di Kapor e Beriç che è un indice che tiene conto del numero degli aborti rapportato al numero degli anni di matrimonio meno un anno per ogni gravidanza, che serve non tanto ad indicare l'andamento di un fenomeno della popolazione, quanto a prevedere per una singola donna di quella determinata popolazione, quanti aborti in media può attendere di avere nel corso della sua vita.

Abbiamo poi l'indice di Tietze che è il quoziente di abortività totale per donna, che indica a sua volta il sistema con cui una donna controlla la sua fecondità.

Ma consideriamo ora con attenzione quello che può interessare maggiormente noi, in questa zona.

In questa zona, dopo una certa discussione, si è deciso di scegliere il criterio del « Pregnancy Loss Rate » cioè delle gravidanze che vanno incontro a perdita (cioè quante gravidanze vengono perse) cioè il rapporto tra numero di aborti e numero totale delle gravidanze di cui si viene a conoscenza.

In pratica di quali gravidanze veniamo a conoscenza?

Veniamo a conoscenza di quelle gravidanze che o vanno incontro a un aborto, o vanno incontro a un parto. È chiaro che da questo computo escono tutti i casi di aborto volontario, e perché? Perché di quelli clandestini non veniamo a conoscenza e per quelli legali, non è certamente il fattore studiato quello che influisce sull'esito di quella gravidanza.

Nel caso particolare non è la diossina (ammesso e non concesso che la diossina possa far interrompere una gravidanza) che fa sì che quella gravidanza si interrompe ma semplicemente quella gravidanza è come se non fosse esistita, dal punto di vista dell'esito. È un esito che è del tutto indipendente dall'andamento naturale delle cose ed è esclusivamente collegato ad una scelta o del medico o della donna, a seconda che si tratti di un aborto terapeutico o di un aborto semplicemente volontario.

Qual'è normalmente il « Pregnancy Loss Rate »? Qual'è la quota di gravidanze che si interrompono spontaneamente? La prima statistica che è stata fatta su una popolazione piuttosto ampia, è stata portata nel 1927 alla World Population Conference di quell'anno e indicava (sulla base delle 20 statistiche più rappresentative che allora erano disponibili in cui andava dal 5,1 al 12,9 %) come media il 9 %. Molto interessante anche una ricerca

in Thailandia, su un gruppo di 1000 donne che sono state chiamate (nel '71) con la promessa di un controllo del glucosio nell'urina; effettivamente questo controllo è stato fatto, però in più è stato fatto un test di gravidanza, di cui non è stata data comunicazione alla donna; poi quando c'era stato un test di gravidanza positivo attraverso le anagrafi si è verificato com'era finita la gravidanza. Se era nato un figlio, bene: altrimenti evidentemente aveva abortito. Sulla base di questo calcolo si è visto anzitutto che le donne tra i 15 e 19 anni (ricordiamoci che siamo in Thailandia e non in Italia) erano per il 39 % in stato di gravidanza; questo stato di gravidanza si riduceva al 7 % oltre i 35 anni. Sul totale delle donne in stato di gravidanza, che erano oltre 100, si è rilevato che le gravidanze che andavano perse erano il 16 %.

In Italia purtroppo non abbiamo dei dati così attendibili anche se si ammette che in quel 16 % probabilmente entravano anche alcuni aborti provocati, dal momento che semplicemente si sapeva che la gravidanza non era arrivata a termine; però va ricordato che l'aborto provocato in Thailandia non è una cosa molto diffusa, poiché le famiglie molto numerose lì vengono accettate senza grossi problemi, dato che il bambino già a 8-10 anni non è più economicamente passivo.

In Italia abbiamo alcuni dati: abbiamo i dati dell'ISTAT in cui facendo il rapporto tra aborti e aborti più nati nel 1971 c'era il 13,95 % di interruzioni di gravidanza, nel '74 si era scesi al 12,31. Anche in Lombardia abbiamo qualche dato: nel '76 avevamo il 12,81, tra il '66 e il '73 su una statistica più selezionata, raccolta negli Ospedali della Lombardia, che teneva conto di tutte le gravidanze di tutti i parti avvenuti e di tutti gli aborti avvenuti si aveva il 12,80. Si può quindi presumere che effettivamente viste le due sorgenti nettamente diverse che si sono utilizzate in Lombardia l'abortività chiamiamola così spontanea come si poteva avere nell'epoca fino al 5 giugno scorso, si collocava all'incirca fra il 12,50 e il 13 %.

Ho accennato che c'è stata discussione se era opportuno scegliere questo criterio per la valutazione dell'indice di abortività; voglio per questo farvi vedere un'ultima diapositiva per spiegare perché si è arrivati alla scelta di questo criterio.

Partiamo da una ipotesi che evidentemente è una ipotesi limite: che una sostanza tossica X (che può anche essere un agente fisico, per esempio una fuga di materiale radioattivo) esponga una popolazione a un inquinamento che oltre ad avere un effetto tossico sulla gravidanza, anche riduca la fertilità. Ricordiamo infatti che sugli indici di abortività rapportati al totale della popolazione (abbiamo visto quella statistica ungherese che mostrava

un abbassamento nettissimo nel corso degli anni della guerra) il numero dei concepimenti ha un'importanza notevole. Se questo inquinamento riducesse dell'80 % la fertilità di una popolazione e questo stesso agente arrivasse a interrompere tutte le gravidanze che egualmente sono iniziate e, inoltre, se in questa popolazione (sapendo che esiste il rischio) fosse stato eseguito un programma contraccettivo abbastanza efficace, diciamo al 50 %, il risultato cosa sarebbe? Che, mentre in condizioni normali su 100.000 donne in età fertile si avrebbero 8000 gravidanze all'anno, in questo caso, sia per effetto della riduzione della fertilità, sia per effetto del programma contraccettivo, noi avremmo soltanto 800 gravidanze.

Delle prime 8000 gravidanze, normalmente (basandoci sull'indice di interruzioni di gravidanza della Lombardia che è di circa il 12,30 %) si arriverebbe a un po' di più di 1000 aborti: così se noi rapportassimo 1024 aborti alle 100.000 donne in età fertile, noi avremmo un indice di abortività del 10,24 %. Questo in condizioni *normali*.

Prendiamo invece il secondo caso: avevamo solo 800 gravidanze e sappiamo che quella sostanza ha un effetto tale per cui tutte le gravidanze si interrompono, cioè è una sostanza o un agente radiante (come abbiamo detto) estremamente tossico, estremamente lesivo per la gravidanza. Le 800 gravidanze si interrompono tutte, abbiamo quindi 800 aborti; rapportiamo questi 800 aborti alle 100.000 donne in età fertile, e con il primo criterio statistico noi avremmo un indice di abortività soltanto dell'8 %. In altre parole se prendessimo in esame soltanto questo indice di abortività, dovremmo arrivare alla conclusione che quella sostanza che interrompe tutte le gravidanze in effetti riduce il tasso di abortività: conclusione evidentemente assurda.

Fortunatamente nel caso della diossina non siamo in questa situazione dell'interruzione del 100 % delle gravidanze, ma chiaramente non potevamo adottare un criterio di valutazione di questo tipo, cioè del rapporto col numero delle donne in età fertile, perché in questo modo il risultato avrebbe potuto essere falsato anche solo dalla contraccezione. Per questo abbiamo scelto il criterio del Pregnancy Loss Rate che è quello che viene utilizzato attualmente e sul quale potremo eventualmente anche dare qualche informazione in sede di discussione per valutare l'abortività nella nostra zona.

Le figg. da 1 a 5 sono tratte da: « Abortion » di Potts, Digory e Peel (Cambridge University Press, ed. 1977).

## ESPERIENZE SULL'INCIDENTE DI SEVESO

*a cura del Programma operativo n. 2 (Sanità) dell'Ufficio speciale di Seveso (1978).* L. BISANTI, F. BONETTI, F. CARAMASCHI, G. DEL CORNO, C. FAVARETTI, S.E. GIAMBELLUCA, E. MARNI, E. MONTESARCHIO, V. PUCCINELLI, G. DEMOTTI, C. VOLPATO, E. ZAMBRELLI.



## I. Introduzione

Il 10-7-76, a mezzogiorno, si verificò una reazione incontrollata in una fabbrica per la sintesi di triclorofenolo, l'ICMESA di Meda, una città a circa 30 km a nord di Milano. La valvola di sicurezza del reattore non era provvista di dispositivi protettivi cosicché i vapori caldi furono immessi nell'atmosfera e la nube risultante, trasportata da un debole vento, cominciò a depositarsi sul terreno di un'area a sud-est della fabbrica. Pochi giorni dopo, cominciarono ad apparire lesioni, del tipo ustione, sulla pelle di parecchie persone, soprattutto i più giovani; inoltre si verificò una moria di animali di allevamento, soprattutto conigli. Fu solo 9 giorni più tardi che l'ICMESA ammise che anche la TCDD e non solo TCP, idrossido di sodio, triclorofenato di sodio, etilenglicole, avrebbe potuto essere stata emessa dal reattore; così per circa 2 settimane la gente non fu sottoposta ad alcuna misura contro i danni da TCDD.

Immediatamente, il Laboratorio Provinciale di Igiene e Profilassi cominciò a lavorare sull'estensione e l'intensità dell'inquinamento da TCDD con determinazioni di GC-MS su campioni di suolo superficiale prelevati ad intervalli di 50-100 metri.

Furono delineate tre zone, come si può vedere in fig. 1. La zona A fu inoltre divisa in 7 subzone (A1-A7): la zona A1, la più vicina alla fabbrica, è anche la più inquinata. La zona B si stende a sud-est della zona A, mentre la zona R (« rispetto ») che circonda sia la zona A che la zona B, fu inizialmente considerata priva di contaminazione. In seguito, con il miglioramento della sensibilità dei tests, fu rilevato un inquinamento moderato ed irregolare.

La Tab. 1 mostra la dimensione dell'area interessata, le concentrazioni medie e massime di TCDD per tutte le zone e subzone. Le concentrazioni medie di TCDD, più elevate nella sottozona A1 (580.4  $\mu\text{g}/\text{mq}$ ), sono molto basse nella zona B (3  $\mu\text{g}/\text{mq}$ ) ed R (0.9  $\mu\text{g}/\text{mq}$ ); ma una distribuzione irregolare di TCDD, in particolare in zona B ed R, è suggerita sia dagli ampi intervalli delle singole misurazioni sia dalle percentuali per ciascuna zona, dei punti privi di contaminazione (soglia di concentrazione: 0.75  $\mu\text{g}/\text{mq}$ ): dal 24.5 % in zona B al 68.6 % in zona R.

Quando furono disponibili i primi dati si provvide all'evacuazione della zona A; invece gli abitanti di zona B ed R non furono evacuati ma furono invitati a seguire alcune norme di comportamento, che comprendevano il temporaneo controllo delle nascite e la sospensione dell'allattamento al seno. Fu predisposta solo l'evacuazione dei bambini e delle gravide. Fu proibito di coltivare verdure e di allevare animali, furono distrutti gli ortaggi e gli animali commestibili furono allontanati o abbattuti dopo rimborso economico.

Così gli abitanti di zona A devono essere considerati come un gruppo direttamente esposto alla nube tossica e alla zona già inquinata, ma solo per un periodo di 19 giorni. Gli abitanti di zona B, rimasti nelle loro case, potrebbero essere considerati un gruppo esposto continuamente a livelli di TCDD molto più bassi?

Il fatto che questa esposizione cronica sia reale o solo teorico dipende da:

1) quanta TCDD depositata nel suolo possa in realtà raggiungere gli organismi, se vengono rispettate le norme di comportamento prescritte dalle Autorità Sanitarie. Questo è un punto di controversia che non è stato ancora chiarito da nessuno;

2) quanto attualmente vengono seguite le norme. È veramente difficile stabilire questo. Per esempio, a causa della mancanza di grosse conseguenze sanitarie molta gente non ha mai smesso, o ha ripreso, a coltivare verdure e ad allevare animali. Alla fine dell'agosto 1978, un centinaio di questi sono stati denunciati all'Autorità Giudiziaria per disobbedienza alle ordinanze sindacali di non coltivare verdure e di non allevare animali (Corriere della Sera, sett. 1, 1978).

Inoltre a causa di molte controversie politiche ed ideologiche che sono imperversate nella zona anche i questionari di esposizione, somministrati alle popolazioni di zona A e B che avevano accettato di cooperare, sono spesso non attendibili.

Il piano di sorveglianza sanitaria, illustrato due anni fa a Gargnano (Fara, 1976) e in seguito lievemente modificato, comprendeva:

1) sorveglianza clinica di ciascun individuo abitante nella zona inquinata. Questo non fu impostato principalmente per scopi epidemiologici, ma fu deciso per questioni umanitarie in seguito alla domanda della popolazione;

2) controllo longitudinale di gruppi ad alto rischio;

3) progetti speciali per indagare i danni neurologici, immunologici, cromosomici. Come suggerito da precedenti incidenti che avevano coinvolto l'uomo e dagli esperimenti sugli animali;

4) sorveglianza degli indicatori sanitari generali.

Gli obiettivi del programma e l'ampiezza dei mezzi per

raggiungerli erano in contrasto con la reale situazione, in particolare riguardo alla quasi totale mancanza di servizi di sanità pubblica.

Nonostante ciò, la decisione del Consiglio Regionale di non affidare la responsabilità diretta del piano ad organizzazione esterna, ma quella di migliorare i servizi periferici e di completare il loro staff. Questa decisione, anche se democraticamente corretta ed in linea con la strategia regionale in campo sanitario, determinò una notevole lentezza per il decollo del piano e per la sua piena funzionalità.

Così, dopo il generoso aiuto dato da molti su base volontaria nei primissimi mesi, le cose procedettero lentamente. Per esempio, il gruppo di lavoro epidemiologico ha cominciato il suo lavoro solo nel gennaio 1978!

Perciò, la raccolta e l'elaborazione dei dati disponibili è ancora ben lontana dalla completezza.

Sullabase degli interessi prevalenti in questa sede, presenteremo i dati sulle malformazioni, abortività e mortalità. Presenteremo alcuni dati sull'unica conseguenza, clinicamente rilevabile, dell'incidente: la cloracne. Daremo inoltre alcune informazioni su alcuni progetti specifici di ricerca in corso.

La Tab. 2 mostra la distribuzione per zone della popolazione interessata dall'incidente. La zona A comprende segmenti della popolazione di 2 comuni, Seveso e Meda; la zona B comprende quelli di 3: Seveso, Cesano e Desio; la zona R, 31.800 persone, segmenti di sei (i 4 già citati più Seregno e Barlassina).

In base alla Tab. 2 gli 11 comuni possono essere divisi in 3 gruppi. Il primo gruppo, Seveso e Cesano, ha più del 50 % degli abitanti in zona inquinata (A + B + R); il secondo gruppo (Meda e Desio) ha circa il 20 %; mentre il terzo gruppo (sette comuni) ha solo lo 0,2 % degli abitanti in zona inquinata.

## II Cloracne

Durante il primo mese dopo l'incidente, furono osservate tra gli abitanti della zona solo lesioni dovute ai componenti della nube in grado di produrre ustioni; nel periodo successivo furono diagnosticati 187 casi di cloracne, 164 in bambini da 0-14 anni e gli altri 23 in adulti.

Una prima ondata di cloracne, 50 casi (34 bambini di 0-14 anni) fu scoperta tra settembre e dicembre 1976; 137 altri casi (solo 7 in adulti) furono diagnosticati tra febbraio e aprile 1977, compresi sia i casi presentatisi spontaneamente ai medici che quelli rilevati durante uno screening scolastico mirato.

La distribuzione dei casi e dei tassi, per zona di inquinamento, è riassunta in Tab. 3. I tassi per la cloracne (1)

« precoce » e (2) « tardiva » della zona A sono i più elevati. Ma per la cloracne « tardiva » i tassi per la zona R di Seveso e Meda sono più elevati di quelli della zona B.

La presenza di alcuni casi di cloracne in zone dove l'inquinamento del terreno è scarso, irregolare o apparentemente assente, è difficile da spiegare, anche perché spesso le risposte ai questionari di esposizione sono reticenti o non affidabili.

Se si fa attenzione al fatto che la zona R di Seveso e Meda è più vicina alla zona A di molte parti della zona B-sud, si può pensare che la gente di questa zona abbia probabilmente avuto contatto diretto o indiretto con la zona A prima della sua evacuazione e della sua recinzione.

La Tab. 4 mostra la distribuzione per zone di inquinamento (ed i tassi) della cloracne « precoce » e « tardiva » ed anche delle « altre lesioni » (definizione che comprende atrofodermia e lesioni dermatologiche con insorgenza riferita antecedente al 10 luglio 1976) in bambini di 0-14 anni. La cloracne « precoce » ha colpito apparentemente solo bambini di zona A; il tasso più alto di cloracne « tardiva » si osserva in zona A ed il più basso nelle zone non (A, B, R), mentre nella zona B ed R i tassi di cloracne « tardiva » sono bassi e molto simili. Le considerazioni già avanzate per le precedenti tabelle possono essere ripetute. Inoltre, si devono considerare le « altre lesioni », la cui distribuzione in zona A, B, R non differisce da quelle della cloracne. Il significato di queste lesioni e la loro distribuzione per zona, tenuto conto che la produzione di TPC da parte dell'ICMESA risale al 1975, è ora sotto attenta valutazione.

La Tabella 5 mostra i rischi relativi di cloracne nei bambini per coppie di zone. I rischi relativi di zona A vs B, R e non R sono i più elevati, i rischi relativi di B ed R vs non (A, B, R) sono intorno a 7, mentre il rischio relativo di B vs R è circa 1.

Altri studi sono in corso sulle persone colpite da cloracne.

Dai rapporti clinici e dermatologici non sembra che finora tali soggetti presentino segni di patologia, ed anche il sistema immunitario non sembra presentare segni di alterazioni, a due anni dall'incidente, in confronto ai controlli (Sirchia et al., 1978).

### III. Malformazioni

Subito dopo l'incidente del 10 luglio 1976, temendo che la TCDD potesse essere responsabile di un aumento del tasso di malformazioni (come suggerito dalla letteratura sulla sperimentazione animale), speciali raccomandazioni

furono impartite ai medici locali che sono il mittente delle denunce di malformazioni, mettendo in evidenza l'importanza di attenersi alla notifica. Questo fu fatto perché è ben conosciuto che le malformazioni in Italia sono largamente sottodenunciate: la Tab. 6 mostra che solo 1 o 2 malformazioni su 1600-1800 nascite furono notificate, per ogni anno, tra il 1972 e il 1975, nei 4 Comuni che sarebbero diventati i più inquinati da TCDD.

I corrispondenti tassi ( $0,55 - 1,24 \times 1000$ ) non erano troppo diversi dai tassi nazionali,  $1,6 - 1,9 \times 1000$ ; inoltre è stato accertato che prima dell'evento ICMESA molti medici avevano consentito a non segnalare innumerevoli malformazioni, perché una tale notificazione era sentita dei genitori come un segno socialmente negativo. (Uno studio retrospettivo è ora in via di esecuzione per recuperare le malformazioni insorte negli anni precedenti per mezzo di controlli sui bambini ed esame delle denunce di morte per causa).

Durante il 1976 furono notificate solo 4 malformazioni, di cui 3 prima del luglio e 1 in agosto, tutte ovviamente non correlate alla TCDD: il possibile aumento di malformazioni era atteso per l'inizio del gennaio 1977, quando le donne stavano per partorire i loro bambini concepiti a distanza di tre mesi o meno dalla data dell'incidente.

Durante il 1977 (senza aggregazioni in qualche particolare mese) furono notificate 38 malformazioni negli 11 Comuni, 7 a Seveso e Cesano, 16 a Desio e Meda, 15 negli altri 7 Comuni. Durante il 1° semestre 1978 furono notificati altri 22 casi di malformazioni. I tassi per i tre gruppi di Comuni sono, rispettivamente, 12,72, 23,02 e 9,81 nel 1977; 8,13, 9,18 e 13,44 nel 1978 (Tab. 6).

Dunque, è stato osservato un preoccupante aumento di malformazioni nell'intera area degli 11 Comuni che può suggerire il fatto che «qualcosa è avvenuto». Ma molti punti sono in contraddizione con l'eventualità di associare un tale aumento con l'incidente.

1) Nel 1977 il tasso a Meda e Desio, meno inquinati, è due volte superiore al tasso di Seveso e Cesano, più inquinati; mentre, nel 1978, il tasso più alto viene rilevato ancora a Meda e Desio sebbene a Seveso e Cesano le malformazioni siano aumentate (16,7 %);

2) un contemporaneo aumento delle notifiche di malformazioni si è verificato in numerose province della Lombardia (Tab. 7): esso è raddoppiato a Mantova e Varese triplicato a Sondrio, aumentato in modo diverso nelle altre 4 province, ed è probabilmente dovuto a un miglioramento nell'accuratezza della notifica (in armonia alle raccomandazioni impartite dalle Autorità Sanitarie);

3) la distribuzione delle malformazioni per tipo non

mostra alcuna aggregazione e un'ampia varietà di malformazioni in confronto al loro numero totale (Tab. 8);

4) i tassi osservati nel 1977 e 1978 nei differenti gruppi di Comuni, superiori a  $23.0 \times 1000$ , non sono più elevati di quello solitamente osservato nei paesi occidentali dove i sistemi di notifica funzionano. Ciò è confermato anche da uno studio longitudinale nel nostro paese promosso dal Consiglio Nazionale delle Ricerche: il tasso su 2409 nati in 4 cliniche ostetriche,  $23.2 \times 1000$ , è del medesimo ordine di grandezza di quello osservato ora nell'area di Seveso (Fara e Marubini, 1974).

I tassi di malformazioni per il 1977, calcolati per la zona inquinata (Tab. 9), sono 12.45 (non R) e 23.93 (zona R). Nessuna malformazione è stata osservata nella zona B (su 66 nati) e in zona A (su 4 nati).

Sarebbe interessante conoscere se l'assenza di malformazioni in zona A e B è solo dovuta al piccolo numero di nascite, e se l'ipotesi di un aumento del tasso di malformazioni è ancora compatibile con l'osservazione di tali risultati negativi.

Nella Tab. 10, sono state calcolate le probabilità che nessun caso di malformazioni sia osservato fra i nati di zona A e B, supponendo alcuni livelli teorici dell'incidenza di malformazioni.

Poco si può concludere per zona A: la probabilità che l'incidenza abbia toccato il 50 %, è solo del 6 %; ma non si può rifiutare l'ipotesi che l'incidenza abbia raggiunto il 5 o il 10 o anche il 20 %, perché la probabilità che non si verifichi alcuna malformazione su 4 nascite è ancora, rispettivamente, dell'81,5 %, 66 % e 41 %.

Al contrario, c'è ancora una probabilità del 20 % che nessuna malformazione sia osservata in zona B su 66 nascite, se l'incidenza fosse uguale a quella di zona R (cioè 2,4 %); ma ci sarebbe solo la probabilità del 3,4 % se l'incidenza fosse del 5 %.

Dunque, nonostante il basso numero di nascite in zona B, fra le quali non si è verificata nessuna malformazione, si può concludere che l'incidenza in zona B non è più elevata di quella in zona R. Niente si può dire per la zona A, con solo 4 nascite, eccetto che, se si verificasse un aumento, questo non sarebbe superiore ad un'incidenza del 20 %!

Un'osservazione per concludere questa parte. Il fatto che le malformazioni non siano aumentate nella zona potrebbe essere dovuto al tipo di aborto « terapeutico » a cui alcune donne si sono sottoposte temendo gli effetti; d'altra parte nulla si può dire su quelle che abortirono segretamente all'estero. Ma dei 30 aborti ufficiali, che furono esaminati dal Prof. Gropp della Società Europea di Teratologia, 4 erano di donne di zona A, di cui 3 esposte per 14 giorni prima dell'evacuazione.

Nessuna malformazione è stata trovata nei loro embrioni (Rehder et al., 1978). Perciò, nonostante alcune incertezze intrinseche alla diagnosi embriologica di malformazione, si può concludere che almeno 8 gravidanze in zona A non presentavano nessuna malformazione.

#### IV. Abortività spontanea

Per valutare i possibili effetti dell'inquinamento da TCDD sulla frequenza degli aborti spontanei si stanno seguendo due linee di indagine: la prima assume come fonte di informazione le denunce di aborto spontaneo che i medici inviano al Medico Provinciale, la seconda integra tale fonte con una speciale ricerca sulle schede ospedaliere di ammissione/dimissione. Il primo studio consente il confronto con i dati regionali e nazionali, quando disponibili, mentre il secondo costituisce un'indagine ad hoc.

La Tab. 11 mostra i tassi di abortività per 100 gravidanze, per anno. Tali tassi fluttuano dal 1973 al 1977. Nel 1977 essi sono costantemente più elevati che nel 1976: tuttavia sono inferiori o simili a quelli degli anni precedenti. Non è agevole interpretare questo aumento che potrebbe essere influenzato da una migliore sollecitudine, da parte dei medici, nella notificazione. Infatti l'aumento, per altro piuttosto limitato, si verifica in tutti gli 11 Comuni. La figura 2 mette a confronto i dati esposti con quelli di Milano e della Lombardia. L'andamento dei tassi della zona inquinata è molto simile a quello di Milano e della Lombardia, i quali sono sempre più elevati fino al 1976. Nel 1977 si assiste al già citato incremento dei tassi nella zona inquinata, ma tuttavia l'incremento di notificazioni non permette che il tasso superi il livello rilevato a Milano ed in Lombardia.

Per quanto riguarda la seconda linea di ricerca, l'obiettivo è quello di rapportare gli aborti spontanei di un certo periodo con il totale dei concepimenti avvenuti nello stesso periodo di tempo.

$$\text{Preganncy loss Rate (PLR)}^1 = \frac{+ \text{aborti (G+F+M)}}{\text{nati vivi + nati morti (L+A+S) + aborti (G+F+M)}} \cdot 100$$

I dati sui nati vivi ed i nati morti provengono dalle anagrafi comunali e dalle schede ospedaliere. Gli aborti terapeutici sono esclusi sia dal numeratore che dal denominatore del tasso. Tale sistema di raccolta dei dati è stato

<sup>1</sup> G = gennaio; F = febbraio; M = marzo; L = luglio; A = agosto; S = settembre.

possibile solo a partire dal 10-7-76: dopo la data dell'incidente ICMESA, infatti, le schede ospedaliere relative ai soggetti domiciliati nell'area C.S.Z Brianza di Seveso vengono archiviate separatamente da tutte le altre. I dati sono stati esaminati manualmente perché nel calcolatore regionale, che opera più con criteri amministrativi che epidemiologici, i dati non sono registrati nominativamente.

La Tab. 12 mostra i PLR trimestrali dal luglio 1976 al dicembre 1977. Nei Comuni con oltre il 50 % degli abitanti in zona inquinata, i tassi mostrano un incremento nel quarto trimestre 1976 per poi ridiscendere nei trimestri successivi. Nelle città con circa il 20 % degli abitanti in zona inquinata, i tassi presentano un incremento fino al primo trimestre 1977 cui segue una diminuzione in quelli successivi. Negli altri 7 comuni l'andamento è simile.

Non è facile interpretare questi dati, anche perché non si dispone di informazioni anteriori alla data dell'incidente. Tra l'altro sarà difficile ottenere queste informazioni a causa dell'impostazione del sistema informativo delle schede ospedaliere. Inoltre, anche se le difficoltà fossero superate, non si potrà risalire oltre il primo gennaio 1976 data di inizio della sistematica raccolta delle schede di ammissione/dimissione in Lombardia.

Attualmente si sta cercando di giungere ad una più precisa definizione dei livelli di esposizione. La Tab. 13 mostra i PLR per area di inquinamento (zona B, terza fascia ed altre zone): i dati della zona A sono stati esclusi per il piccolo numero di gravidanze. I PLR di zona B sono sempre più alti che in altre zone. Solo nel terzo trimestre del 1977 i tassi presentano differenze statisticamente significative ( $P < 0.005$ ). Tuttavia, le fluttuazioni dei tassi nella zona B, nei vari trimestri, non hanno messo in luce differenze statisticamente significative.

#### *V. Tassi di natalità e di mortalità generica*

I dati sulle nascite e le morti vengono forniti dalle anagrafi comunali all'Ufficio del Medico Provinciale.

I tassi sono calcolati per anno e per 1000 abitanti. La Tab. 14 mostra i tassi di natalità dal 1973 al 1977. Essi sono forniti per 3 gruppi di Comuni che differiscono tra loro per la quota di abitanti in area inquinata. Tali tassi sono in generale decremento dal 1973 al 1977.

Nella fig. 3 il decremento è molto evidente nel 1976, soprattutto nei due Comuni con oltre il 50 % delle persone in zona inquinata. La riduzione della natalità si verifica con grande evidenza dei Comuni più inquinati, probabilmente, a causa della campagna di controllo delle na-

scite intrapresa dalle Autorità per circa un anno a partire dal luglio 1976.

La fig. 4 mostra i tassi di natalità per le 4 e le 7 città, per la Lombardia e l'Italia. Nelle aree inquinate i tassi sono in generale più elevati che in Lombardia ed in Italia. Il fenomeno più interessante si verifica nel 1977 quando la natalità nelle aree inquinate presenta un marcato decremento rispetto agli anni precedenti. Per quanto riguarda la natalità, si è in grado per ora di fornire solo tassi generici. Finora è stato impossibile ottenere tassi specifici per cause di morte, sesso ed età a causa della mancanza di informazioni specifiche. Tuttavia, è in corso un programma di ricerca per ottenere, per il passato, tassi di mortalità per età e sesso, mentre quelli per causa di morte saranno possibili solo d'ora in avanti.

La Tab. 15 mostra i tassi generici di mortalità per anno, per i 3 gruppi di Comuni. Si possono osservare andamenti diversi dei tassi a Cesano Maderno e Seveso, che hanno più del 50 % di abitanti nelle aree inquinate. I tassi sono in crescita a Cesano Maderno fino al 1975 per poi scendere nel 1976-1977. A Seveso invece essi decre-scono fino al 1975, presentano un incremento nel 1976, per scendere di nuovo nel 1977. Nei Comuni con circa il 20 % di abitanti in zona inquinata (Desio e Meda) i tassi sono irregolari con modeste variazioni. Negli altri 7 Comuni i tassi di mortalità sono stabili se si eccettua un incremento nel 1976.

La fig. 5 mostra gli stessi dati disaggregati per i 4 e i 7 Comuni. Si verifica un incremento dei tassi di mortalità nel 1976: tale incremento ha fatto sorgere qualche sospetto per una sua possibile associazione con l'inquinamento da TCDD. Tuttavia, la disaggregazione semestrale dei tassi (Tab. 16) mette in luce che l'incremento è generalmente a carico del primo trimestre dell'anno, anteriore all'incidente del 10 luglio. Tale fenomeno si verifica in tutti gli 11 Comuni ed in particolare a Seveso. Esso si ripete nel 1977 se si esclude il caso di Seveso dove il tasso è più alto nel secondo semestre.

La fig. 6 mette in relazione i tassi generici di mortalità nei 4 e 7 Comuni con quelli dell'Italia e della Lombardia. In Italia e in Lombardia i tassi sono sempre più elevati che nelle aree inquinate. Inoltre, in Lombardia si verifica lo stesso moderato incremento dei tassi osservati nelle aree inquinate.

In conclusione, la natalità ha presentato un marcato decremento nel 1977 probabilmente a causa della campagna di controllo delle nascite; mentre i tassi di mortalità, stando almeno ai dati finora a disposizione, non sembrano essere stati influenzati dall'inquinamento da TCDD.

## VI. Specifici programmi di ricerca

Specifici programmi di ricerca sui problemi immunologici, neurologici e citogenetici sono stati affidati a gruppi di specialisti: finora si sono avuti solo rapporti parziali che vengono di seguito riferiti.

**Immunologia:** 45 bambini che vivevano in zona A (21 di essi con cloracne « precoce ») sono stati esaminati per saggiare la loro risposta immunitaria, in confronto con gruppi non esposti di controllo eseguendo un « matching » per età. Il progetto è iniziato nel settembre 1976 ed i test sono stati ripetuti 3 volte ad intervalli di 4 mesi. Secondo la valutazione statistica dei dati, non sono state dimostrate differenze significative tra i bambini esposti ed i controlli (Sirchia et al., 1978).

**Neurologia:** l'esame strumentale di gruppi di persone ha messo in luce più alte quote di alterazioni neurologiche subcliniche di causa ignota in zona A che in zona B ed R (in particolare riduzione delle velocità di conduzione). Tale reperto è confermato dalle osservazioni eseguite nel 1978. Non è stata trovata alcuna associazione tra lesioni cutanee e danni neurologici. È in corso un'attenta valutazione di questi reperti (Boeri et al., 1978).

**Test citogenetici:** sono stati condotti su linfociti di sangue periferico stimolati con fitoemagglutinina, ottenuti da 125 persone di zona A, 59 operai dell'ICMESA e su 69 controlli. La frequenza di gaps, breaks e riarrangiamenti non è significativamente diversa nei vari gruppi, né tra le persone con cloracne e senza cloracne. Tuttavia, negli operai ICMESA, negli abitanti di zona A e nelle persone con cloracne è stata osservata una più alta frequenza di aberrazioni cellulari totali (Morganti et al., 1978).

Le ricerche immunologiche, neurologiche e citogenetiche sono tuttora in corso per verificare se qualche alterazione apparirà col tempo.

### Conclusioni

Quanto esposto costituisce un primo rapporto su alcuni punti particolari della ricerca affrontata dal gruppo di lavoro della Regione Lombardia. Gli sforzi congiunti, partiti alla fine di luglio 1976, e basati su di un piano sviluppato non solo per esigenze di conoscenze epidemiologiche ma anche per rispondere all'urgente domanda di assistenza sanitaria, di aiuto e di prevenzione che saliva dalla popolazione interessata, hanno trovato immediatamente grandi difficoltà.

Gli ostacoli sono stati molti e grandi, dalla disponibilità di informazioni inadeguate di natura demografica e dalla mancanza di organizzazione delle strutture locali di sa-

nità pubblica; dalla lotta politica pro o contro la disposizione di indurre aborti sulle donne gravide e da un'infinità di soluzioni senza senso per determinare l'inquinamento proposte da molti cosiddetti « scienziati » provenienti anche dall'estero; e per finire con la sempre più diffusa resistenza della popolazione a collaborare con il piano di sorveglianza. Tuttavia non tutti i dati sono disponibili per dipingere un quadro definitivo degli eventi sanitari seguiti all'incidente del 10 luglio 1976. In parte essi sono perduti per sempre, in parte sono stati raccolti ed accumulati ma la loro elaborazione è stata ritardata dalla mancanza di operatori e dalla necessità di rivolgersi ad attività più urgenti.

L'analisi sistematica e l'elaborazione dei dati è partita solo all'inizio del 1978 quando il gruppo di lavoro a Seveso è stato completato.

L'interpretazione dei dati presentati non sembra per ora indicare l'insorgenza di importanti eventi nel campo delle malformazioni, degli aborti, della natalità e della mortalità (tassi generici).

È difficile dire se questo deve essere attribuito ad una esposizione a TCDD di per sé limitata oppure all'efficacia delle misure sanitarie immediatamente prese, compresa l'evacuazione degli abitanti di zona A.

Per quanto riguarda la cloracne, per lo meno i casi più gravi (« precoci ») sono stati trovati tra gli abitanti di zona A (o tra quelli che vi si trovavano al momento dell'incidente); nonostante le raccomandazioni di rivolgersi ai medici, non sono stati reperiti casi in zona B e solo uno in zona R, il quale aveva una storia di contatto con la zona A. I casi « tardivi » (molto meno gravi) sono stati diagnosticati per lo più durante uno screening, ma la loro distribuzione non è confinata alle zone A e B: essa copre anche la zona R e l'area cosiddetta non (A, B, R) con una prevalenza maggiore nella zona R di Seveso e Meda, molto più vicina alla zona A che alla zona B. Tale mancanza di sovrapposizione della cloracne con la mappa dell'inquinamento da TCDD sul terreno è oggetto di attenta valutazione attraverso l'esame dei questionari-intervista somministrati ai soggetti con cloracne.

A parte il fatto che gli abitanti della zona R di Seveso e Meda hanno avuto, dopo l'incidente e prima dell'evacuazione, facile accesso e contatto con la zona in seguito definita zona A, c'è la possibilità che il 10 luglio 1976 la nube abbia interessato l'atmosfera di un'area più vasta di quella delimitata sulla base dei livelli di TCDD determinati sul terreno. Ciò sarà chiarito solo quando il reattore ICMESA, attualmente sotto sequestro giudiziario, sarà studiato con riferimento a quanto in esso contenuto.

Sono necessari altri studi per chiarire il significato dell'atrodermia e delle altre lesioni diagnosticate come si-

mili ad esiti di cloracne e con insorgenza dal punto di vista anamnastico anteriore al 10 luglio 1976.

Sono necessari ulteriori dati anche per l'interpretazione dei segni di interessamento neurologico che sono stati trovati con maggior frequenza negli abitanti di zona A che negli altri gruppi; e per la spiegazione del loro significato clinico e dell'apparente mancanza di correlazione con la cloracne.

Infine, sebbene gli studi immunologici e citogenetici, su soggetti con e senza cloracne, non abbiano messo in luce finora alterazioni significative, c'è un generale accordo sull'opportunità di continuarli dal momento che non si può escludere che in futuro si possa presentare qualche anormalità.

### *Riassunto*

Si riportano i primi dati su specifici problemi sanitari sollevati dall'incidente di Seveso del 10 luglio 1976. Sono stati diagnosticati 187 casi di cloracne, per lo più in bambini: 50 nel periodo immediatamente successivo all'incidente, gli altri più tardi nel corso di 1 anno. Nella zona più inquinata (zona A) sono stati trovati quasi tutti i casi di cloracne « precoce », ma la distribuzione territoriale dei tassi di prevalenza della cloracne mostra qualche discrepanza con la mappatura analitica del terreno; vengono discusse le interpretazioni di tali risultati.

38 malformazioni sono state diagnosticate nel 1977 (9 in zona A e B), più che negli anni precedenti, ma ancora meno di quanto atteso in una popolazione « normale » ben controllata: non è stato osservato alcun clustering di tipi particolari di malformazioni. Gli aborti spontanei, valutati sia come tassi di abortività che come pregnancy loss rates, mostrano variazioni irregolari e statisticamente non significative, senza particolare accordo con la mappatura analitica del terreno. Non sono state osservate differenze nei tassi di natalità e di mortalità in confronto ad aree vicine. Sono commentati anche alcuni dati che si riferiscono a ricerche mirate sui problemi neurologici, citogenetici ed immunologici.

Vengono discussi i limiti dei dati attualmente disponibili e sono anticipate alcune linee di ricerca.

## BIBLIOGRAFIA

BOERI R., FILIPPINI G., MASSETTO M., BORDO B., CRENNNA P., ZECCHINI A., *Preliminary results of a neurological investigation of the population exposed to TCDD in the Seveso region*. Incontro Italo-Polacco, Varenna (Como) 17-18 giugno 1978.

CARRERI V., BURATTA A. (1976), *Andamento epidemiologico della rosolia negli anni 1971-1975. Confronto con i casi di aborto e di nati malformati in Lombardia*, Ann. Sclavo, 18, 714-19.

FARA G.M. (1976), *Preliminary data on the accident in Seveso*. In: Round Table on the Seveso accident (M.A. Klingberg, Chairman). Proc. 5th Conference of the European Teratology Society (in press).

FARA G.M., MARUBINI E. (1974), *Monitoring Birth Defects: an Italian Project*. Proc. 3rd Conference European Teratology Society. Abstract in Teratology, 10, 309.

MORGANTI G., *Relazione conclusiva sull'attività di ricerca clinica nel settore genetico*, Milano 31-7-1978.

MODLIN J.F., HERRMANN K., BRANDLING-BENNET A.P., EDDINS D.L., HAYDEN G.F. (1976), *Risk of Congenital abnormality after inadvertent Rubella Vaccination of Pregnant Women*, New Engl. J. Med., 294, 972-74.

REHDER H., SANCHIONI L., CEFIS F., GROPP A. (1978), *Pathologisch-embryologische Untersuchungen an Abortusfällen im Zusammenhang mit dem Seveso-Unglück*, Schweiz. med. Wschr. 108, 1617-25.

SIRCHIA G., *Relazione riassuntiva sull'attività di ricerca clinica nel settore immunologico*, Milano 31-5-1978.

Tab. 1 - *Distribuzione delle concentrazioni di TCDD ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ) nel terreno delle zone A, B, R. Campioni di terreno analizzati con il metodo GC-MS (dati forniti dalla Regione Lombardia, Piano Operativo n. 1)*

Zona	Area (ha)	Valori di TCDD in $\mu\text{g}/\text{mq}$		Campioni negativi (1)		n. campioni	Quantità di TCDD sul terreno (gr.)
		media	max	N.	%		
A tot	80.3			306	12	3.9	147.5
A 1	10.7	580.4	5447	51	1	1.9	62.1
A 2	5.1	421.1	1700	19	0	0	26.5
A 3	9.2	350.5	2015	34	3	8.8	32.2
A 4	7.2	134.9	902	26	3	11.5	9.7
A 5	16.3	62.8	427	50	2	4.0	10.02
A 6	14.0	29.9	270	61	2	3.2	4.1
A 7	17.8	15.5	91.7	65	1	1.5	2.7
B	269.4	3.0	43.8	106	26	24.5	8.0
R	1430.0	0.9	9.7	449	308	68.6	8.5

(1) valore  $< 0.75 \mu\text{g}/\text{m}^2$

(2) solo 950 ha mappati

Tab. 2 - Distribuzione degli

Zona	Comuni	Zona A	Zona B	Zona R	Zona A, B, R	Zona non A, non B, non R	Totale per Comuni	Totale C.S.Z.
1	Barlassina	—	—	72	72	5.584	5.656	75.102
	Lentate	—	—	—	—	13.037	13.037	
	Meda	62	—	4.017	4.079	15.492	19.571	
	Seregno	—	—	—	—	36.838	36.838	
2	Bovisio M.	—	—	167	167	11.058	11.225	73.840
	Cesano M.	—	2.736	14.991	17.727	16.072	33.799	
	Seveso	668	628	7.945	9.241	7.734	16.975	
	Varedo	—	—	—	—	11.841	11.841	
3	Desio	—	1.373	4.608	5.981	27.030	33.011	71.168
	Muggiò	—	4.737	—	—	18.690	18.690	
	Nova	—	—	—	—	19.467	19.467	
E C.S.Z. 1-2-3		730	—	31.800	37.267	182.843	220.110	

Tab. 3 - *Dati di cloracne (n. e × 1000 abitanti) per zona d'inquinamento.*

Zone d'inquinamento	(1) Cloracne sett.-dic. 76 « precoce »		(2) Cloracne feb.-apr. 76 « tardiva »		Cloracne (1) + (2)	
	N.	×1000	N.	×1000	N.	×1000
	Zona A	46	63.01	15	20.55	61
Zona B	0	—	9	1.90	9	1.90
Seveso	1	0.13	28	3.52	29	3.65
Meda Zona R	0	—	20	4.98	20	4.98
Cesano M. Zona R	0	—	13	0.87	13	0.87
Desio Zona R	0	—	2	0.43	2	0.43
Seveso Zona R	0	—	13	1.68	13	1.68
Meda Zona non (A, B, R)	0	—	14	0.90	14	0.90
Cesano M. Zona non (A, B, R)	0	—	8	0.50	8	0.50
Desio Zona non (A, B, R)	0	—	5	0.18	5	0.18
Altri Comuni Zona non (A, B, R)	3	—	10	—	13	—
<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>—</b>	<b>137</b>	<b>—</b>	<b>187</b>	<b>—</b>

Tab. 4 - *N. e percentuale di soggetti 0-14 anni con lesioni dermatologiche [zona A, B, R, non (A, B, R)]*

	Zona A		Zona B		Zona R		Zona non (A, B, R)	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
(1) Cloracne, sett.-dic. 76 (« precoce »)	31	14.5	0	0	0	0	0	0
(2) Cloracne feb.-apr. 77	11	5.1	8	0.5	63	0.7	46	0.1
(3) Cloracne (1) + (2)	42	19.6	8	0.5	63	0.7	46	0.1
(5) Totale dei soggetti 0-14 anni (**)	214	—	1.68	—	8,680	—	48,263	—

(\*) Atrofodermia febbraio-aprile 1977

+ lesione dermatologiche antecedenti il 10 luglio 1976;

+ atrofodermia antecedente il 10 luglio 1976.

(\*\*) Popolazione 0-14 anni al 31 dicembre 1976.

Tab. 5 - *Cloracne (1) + (2) in soggetti 0-14 anni. Rischio relativo per coppie di gruppi (zone), errore standard e limiti di confidenza al livello di probabilità del 95 %*

Rischi Relativi (RR)	E.S. (ln RR)	Limiti di confidenza al 95 %	
		Inferiore	Superiore
A vs B = 44.6	0.39	20.6	96.5
A vs R = 33.4	0.21	22.0	50.8
A vs non (A, B, R) = 255.9	0.23	164.1	339.1
R vs B = 1.33	0.38	0.6	2.8
B vs non (A, B, R) = 5.7	0.38	2.7	12.2
R vs non (A, B, R) = 7.7	0.19	5.2	11.2

Tab. 6 - *Malformazioni nelle aree interessate dall'incidente ICMESSA e in Italia dal 1972 al 1978 (I-VI)*

Anno	Seveso + Cesano	Meda + Desio	Altri 7 Comuni	Italia
1972	1/1712 or 0.58 ‰		N.A.	1.8
1973	1/1812 or 0.55 ‰		N.A.	1.6
1974	1/1721 or 0.58 ‰		N.A.	N.A.
1975	2/1603 or 1.24 ‰		N.A.	N.A.
1976	0/754	1/825 (1.212‰)	3/1630 (1.84 ‰)	N.A.
1977	7/550 (12.72)	16/695 (23.02)	15/1529 (9.81)	N.A.
1978 (I-VI)	5/298 (16.7)	7/321 (21.8)	10/716 (13.97)	N.A.

N.A. = Non ancora disponibile

Tab. 7 - *Malformazioni (%) in Lombardia e nelle sue provincie. Dati per 1970-1975: Carreri e Buratta (1976). Anni 1976-1977: per cortesia del Dott. V. Carreri, Assessorato alla Sanità, Regione Lombardia (dati non pubblicati)*

Provincie	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
Brescia	4.01	4.75	4.33	4.91	4.40	3.62	3.70	3.14
Bergamo	3.08	3.37	2.41	1.97	3.44	5.02	5.14	3.62
Como	3.82	4.11	5.64	5.52	4.56	5.61	6.39	6.50
Cremona	7.21	6.54	4.17	6.20	2.09	5.60	6.44	6.93
Mantova	1.16	3.97	0.59	1.75	2.22	1.94	1.38	3.84
Milano	0.74	2.00	3.08	3.49	3.44	3.86	4.13	4.99
Pavia	6.03	3.73	N.A.	4.01	5.46	4.38	5.59	7.48
Sondrio	3.09	3.02	3.12	2.09	1.79	3.31	2.07	6.02
Varese	1.80	1.73	1.51	1.92	2.20	2.82	1.74	4.45
Lombardia	2.25	2.94	3.01	3.52	3.50	4.01	4.15	4.85
Italia	1.9	1.8	1.8	1.6				

Tab. 8 - *Tipi di malformazione osservati al momento della nascita durante gli anni 1976, 1977, 1978 negli 11 Comuni sotto controllo*

Tipo di malformazione	1976	Anno 1977	1978
Agenesia poknonare	0	1	1
Anencefalia	0	1	0
Atresia condotto uditivo	0	1	0
Cardiopatìa congenita	0	8	15
Estrofia vescicale	0	1	0
Gastroschisi	0	1	0
Idrocefalo	0	1	0
Ipospadia	2	2	4
Malformazione addominale	0	2	0
Malformazione anale	0	1	0
Malformazione podale	0	10	7
Meningocele e mielemeningocele	0	1	5
Neoplasia	0	2	0
Osteoegnesi imperfetta	0	1	0
Sindattilia	0	3	0
Palatoschisi	0	0	2
Trisomia 21	2	2	2
Ernia inguinale	0	0	1
Anomalia degli ureteri e vescica	0	0	1
Polidattilia	0	0	3
Piede torto	0	0	0
Altre malformazioni delle estremità	0	0	4
Altre malformazioni organi senso	0	0	1
Altre anomalie organi genitali maschil	0	0	1
Atresia orecchio esterno	0	0	2
Labbro leporino	0	0	2
Ernia diaframmatica	0	0	1
Capezzoli soprannumerari	0	0	1
<b>Totale</b>	<b>4</b>	<b>38</b>	<b>53</b>

Tab. 9 - *Malformazioni/nascite per zone inquinate e per anno [1976-1978 (I-VI)]*

Anni (mesi)	Zona A	Zona B	Zona R	3 C.S.Z. (non A, B, R)
1976 (VII-XII)	0/2	0/29	0/221	1/1280 (7,8 %)
1977	0/4	0/66	9/376 (23,93 %)	29/2328 (12,45 %)
1978 (I-VI)	0/...	1/...	5/...	16/...

Ammettendo un tasso di malformazioni di zona B uguale a zona R ci si dovrebbe attendere  $1.5 \pm 0.7$  oppure da 0,8 a 2,2 malformazioni su 66 nati ( $P < 0.05$ ).

Tab. 10 - *Probabilità di alcun caso di malformazioni nel 1977 in zona A e zona B ammettendo alcuni ipotetici livelli d'incidenza (adattato da Modlin e al., 1976)*

1977	Zona A		Zona B	
	Malf. osservate	0	0	0
	N. nati	4	66	

Livelli d'incidenza ipotetici di malformazioni ( $\times 100$ )	Zona A		Zona B	
	N. casi di malf. attesi	Probabilità di nessuna malfor.	N. casi di malf. attesi	Probabilità di nessuna malfor.
2.4	0.096	0.907	1.6	0.201
5.0	0.2	0.815	3.3	0.034
10.0	0.4	0.660	6.6	0.001
20.0	0.8	0.410	13.2	$4 \times 10^{-7}$
50.0	2.0	0.060		

Tab. 11 - *Tassi d'abortività spontanea ( $\times 100$  gravide) dal 1973 al 1977*

Comuni	Anni	1973	1974	1975	1976	1977
		Cesano M. Seveso	9.55	9.76	10.04	10.13
Desio Meda	12.34	10.57	10.81	9.01	12.31	
Totale 4 Comuni	10.91	10.15	10.45	9.54	11.30	
Altri 7 Comuni	10.88	10.90	9.64	10.11	11.81	
Totale 11 Comuni	10.89	10.55	10.01	9.74	11.63	

Tab. 12 - *Pregnancy loss rates (PLR) per trimestre dal luglio 1976 al dicembre 1977*

Comuni		Lugl.- sett. 1976	Ott.- dic. 1977	Apr.- giu. 1977	Lugl.- sett. 1977	Ott.- dic. 1976	Gen.- mar. 1977
		Cesano M. Seveso	A	27	30	21	21
	P	164	141	188	171	186	186
	R	16.5	21.3	11.2	12.3	12.9	13.4
Desio Meda	A	18	26	33	27	25	32
	P	200	187	208	197	198	237
	R	9.0	13.9	15.9	13.7	12.6	13.5
Altri 7 Comuni	A	50	58	84	59	44	66
	P	427	414	462	418	423	443
	R	11.7	14.0	18.2	14.1	10.4	14.8

A = aborti; P = concepimenti; R = PLR

Tab. 13 - *Pregnancy loss rates (PLR) per zone inquinate e per trimestre dal luglio 1976 al dicembre 1977*

Comuni		Lugl.- sett. 1976	Ott.- dic. 1976	Gen.- mar. 1977	Apr.- giu. 1977	Lug.- sett. 1977	Ott.- dic. 1977
Zona B	A	3	4	5	8	10	4
	P	27	18	29	28	32	29
	R	11.1	22.2	17.2	28.5	31.2	13.7
Zona R	A	19	17	15	17	16	20
	P	138	104	118	135	140	144
	R	13.7	16.3	12.7	12.5	11.4	13.8
3 C.S.Z. non A, B, R	A	74	94	119	81	67	99
	P	670	632	713	621	634	691
	R	11.0	14.8	16.6	13.0	10.5	14.3

A = aborti; P = concepimenti; R = PLR

Tab. 14 - *Tassi di natalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977*

Comuni	Anni	1973	1974	1975	1976	1977
Cesano M. Seveso		18.78	17.51	14.86	13.62	10.94
Desio Meda		17.44	16.63	16.54	15.77	13.20
Totale 4 Comuni		18.21	17.07	17.51	15.36	12.10
Altri 7 Comuni		17.68	17.15	16.68	14.14	13.22
Totale 11 Comuni		17.93	17.11	16.22	14.72	12.66

Tab. 15 - *Tassi grezzi di mortalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977*

Comuni	Anni	1973	1974	1975	1976	1977
Cesano M. Seveso		6.28	6.65	7.13	7.07	6.51
Desio Meda		9.18	7.50	6.83	9.55	7.72
Desio Meda		8.92	8.27	8.86	9.05	7.69
Desio Meda		8.48	7.72	8.33	8.25	8.71
Totale 4 Comuni		8.00	7.51	7.86	8.33	7.51
Altri 7 Comuni		7.91	7.94	7.80	8.36	7.69
Totale 11 Comuni		7.95	7.73	7.83	8.35	7.61

Tab. 16 - Tassi grezzi di mortalità semestrale ( $\times 1000$ )  
dal 1976 al 1977

Anni Comuni	1976		1977			
	Gennaio- giugno	Luglio dic.	Gennaio- dic.	Gennaio- giugno	Luglio- dic.	Gennaio- dic.
Cesano M.	3.64	3.43	7.07	3.57	2.94	6.51
Seveso	5.66	3.89	9.55	3.65	4.06	7.72
Desio	5.16	3.88	9.05	4.14	3.54	7.69
Meda	4.38	3.86	8.25	4.43	4.28	8.71
Totale 4 Comuni	4.60	3.73	8.33	3.93	3.58	7.51
Altri 7 Comuni	4.45	3.91	8.36	3.88	3.81	7.69
Totale 11 Comuni	4.52	3.83	8.35	3.91	3.70	7.61

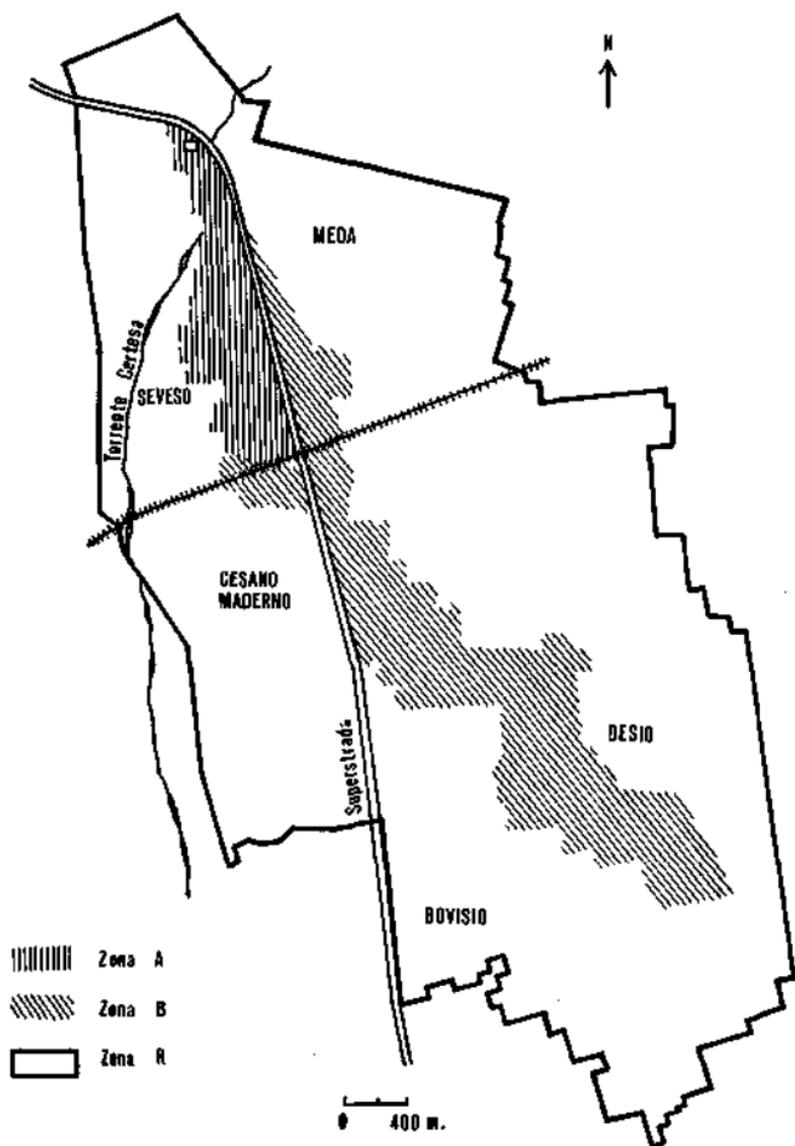


FIGURA 1 - Mappa delle zone contaminate dell'area di Seveso.

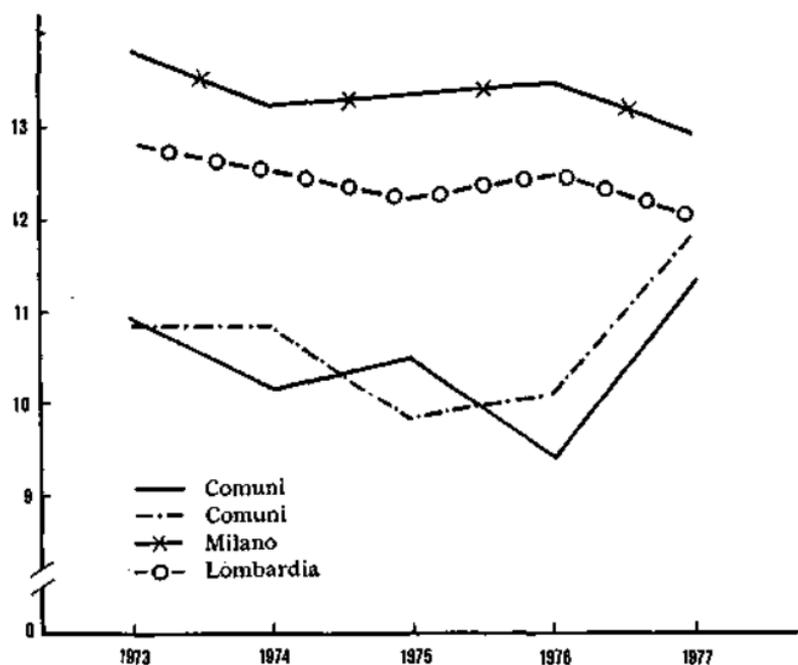


FIGURA 2 . Tasso d'abortività ( $\times 100$  gravidanze) dal 1973 al 1977.

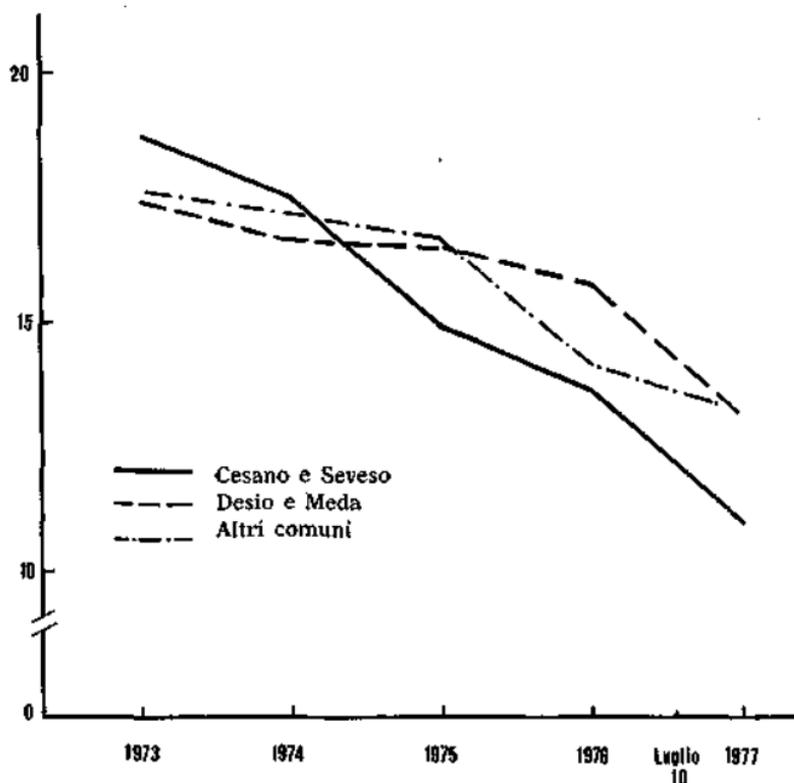


FIGURA 3 - Tassi di natalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977.

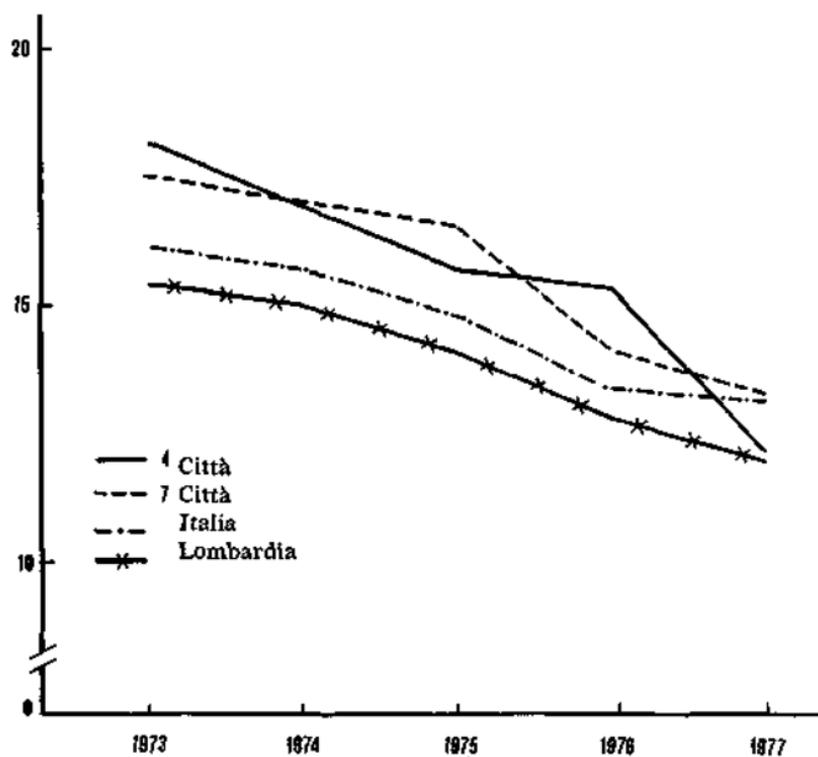


FIGURA 4 - Tassi di natalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977.

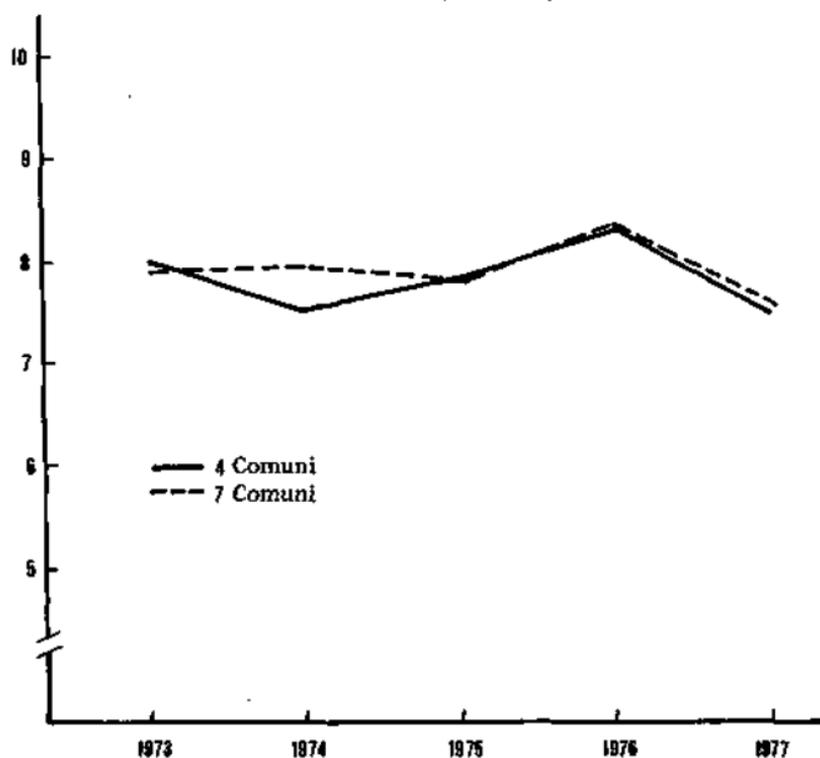


FIGURA 5 - Tassi grezzi di mortalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977.

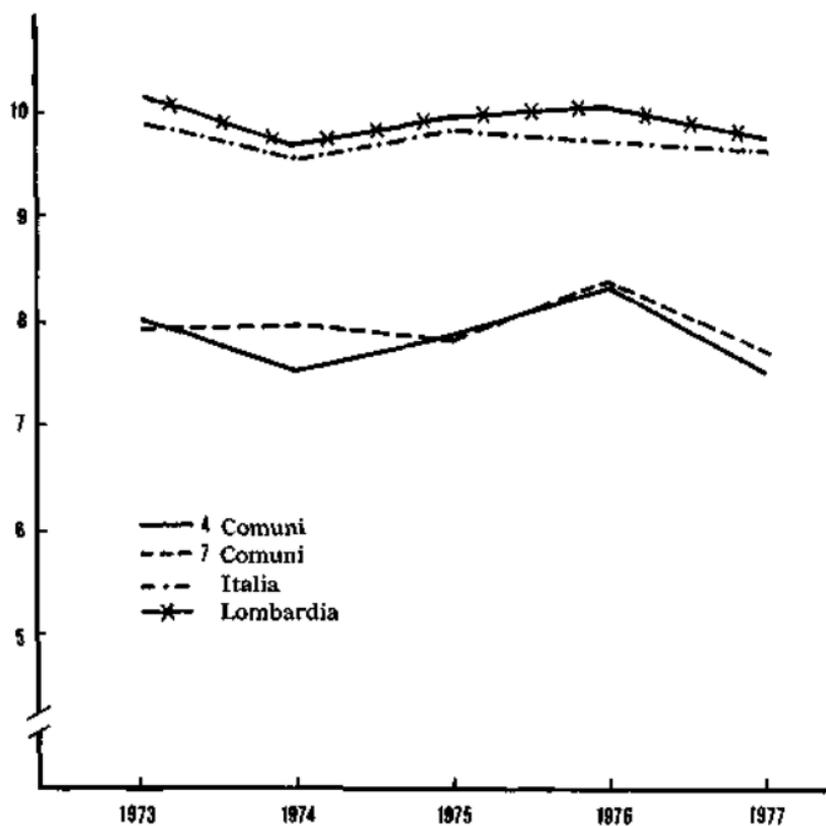


FIGURA 6 - Tassi grezzi di mortalità ( $\times 1000$ ) dal 1973 al 1977.

**DISTRIBUZIONE DEI CASI DI CLORACNE  
NELL'AREA DI SEVESO  
IN SEGUITO AD INQUINAMENTO  
DA TCDD (2,3,7,8 TETRACLORODIBENZO-p-DIOSSINA)**  
*a cura del Programma operativo n. 2 (Sanità) dell'Ufficio  
speciale di Seveso (marzo 1979)*

**DEL CORNO G., FAVARETTI C., CARAMASCHI F., GIAMBELLUCA  
S.E.<sup>1</sup>; MONTESARCHIO E.<sup>2</sup>; BONETTI F., VOLPATO C.<sup>3</sup>.**

---

<sup>1</sup> Epidemiologi.

<sup>2</sup> Ricercatore operativo.

<sup>3</sup> Coordinatore dei Servizi Pediatrici.

<sup>4</sup> Dirigenti del Programma Sanitario.



## 1. Premessa

Tra le manifestazioni più tipiche e diffuse osservate in soggetti coinvolti in episodi di inquinamento da TCDD sono a tutt'oggi da annoverare alterazioni di vario tipo ed entità a carico della cute. Soprattutto la cloracne, descritta per la prima volta da Herxheimer (1899) e, successivamente, segnalata in vari episodi di intossicazione in addetti alla produzione industriale di sostanze nocive, costituisce un quadro dermatologico tipico dovuto all'azione di alcune categorie di composti clororganici (PCB, PCF, TCF) o di loro impurezze (diossine).

Dal punto di vista clinico, la cloracne è una manifestazione caratterizzata dalla presenza di comedoni di grandezza variabile e di cisti cornee a distribuzione simmetrica, di regola non associata a fenomeni infiammatori, localizzata elettivamente ai lati del volto con inizio dalle regioni temporali, causata dall'eliminazione di prodotti clorati attraverso l'apparato pilosebaceo. In casi particolarmente gravi le manifestazioni possono localizzarsi in altre sedi e presentare fenomenologia infiammatoria o pustolosa (Puccinelli, comunicazione personale).

Episodi di manifestazioni cloracneiche in lavoratori dell'industria sono riferiti da Bauer et al. 1961; Bleiberg et al. 1964; Carter et al. 1975; Dugois et al. 1968; Firestone 1977; Goldman 1972, 1973; Jensen e Walker 1972; Jirasek et al. 1973, 1974; Kimming e Schulz 1957; Oliver 1975; Poland et al. 1971; May 1973; Taylor et al. 1974, 1977.

In alcuni casi l'esposizione ai tossici durò per anni; tra esposizione e prime manifestazioni cutanee furono osservati dei periodi di latenza con una forte variabilità individuale; numerose lesioni risultarono resistenti a qualsiasi terapia e gli esiti si evidenziarono con ritardi di anni dalla comparsa dei primi segni (May 1973; Bauer et al. 1961; Jirasek et al. 1973, 1974).

Accanto alla caratteristica patologica dermatologica, questi ed altri autori riferiscono alterazioni, di vario tipo ed entità, a carico di numerosi organi ed apparati quali: nervoso, gastroenterico, respiratorio, cardiaco, ecc...

In questo articolo viene descritta e studiata la distribuzione delle lesioni dermatologiche osservate su un ampio territorio (9.285 ettari) della Regione Lombardia, parte

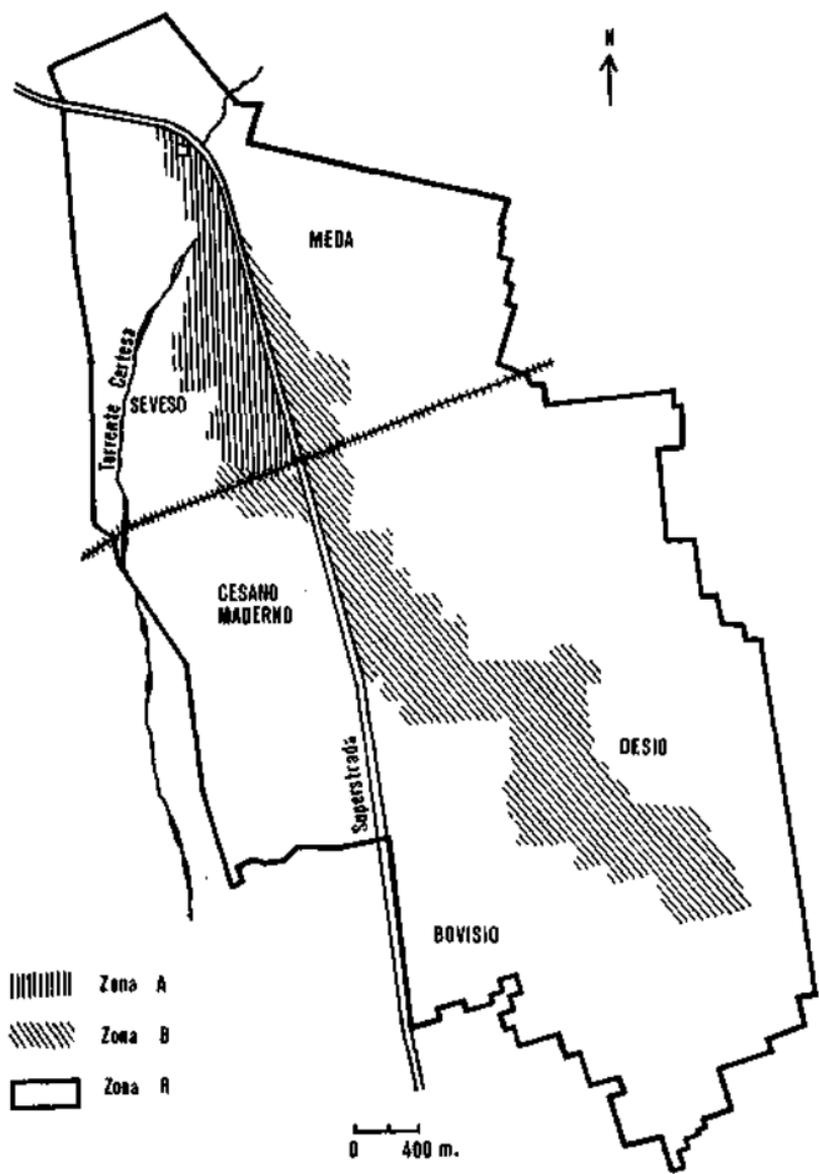


FIGURA 1 - *Mappa delle zone contaminate dell'area di Seveso.*

del quale fu direttamente coinvolto nell'incidente dell'ICMESA di Seveso avvenuto il 10 luglio 1976. Com'è noto, un guasto nell'impianto di produzione di TCF dell'industria chimica ICMESA, situata a 20 km circa a nord di Milano, causò l'inquinamento di una vasta area a sud-est dell'impianto. In seguito a sistematici dosaggi della TCDD in campioni di terreno, fu definita l'entità e l'estensione della contaminazione e si stabilirono i confini di tre zone con differenti livelli di inquinamento. La fig. 1 mostra le delimitazioni di queste tre zone:

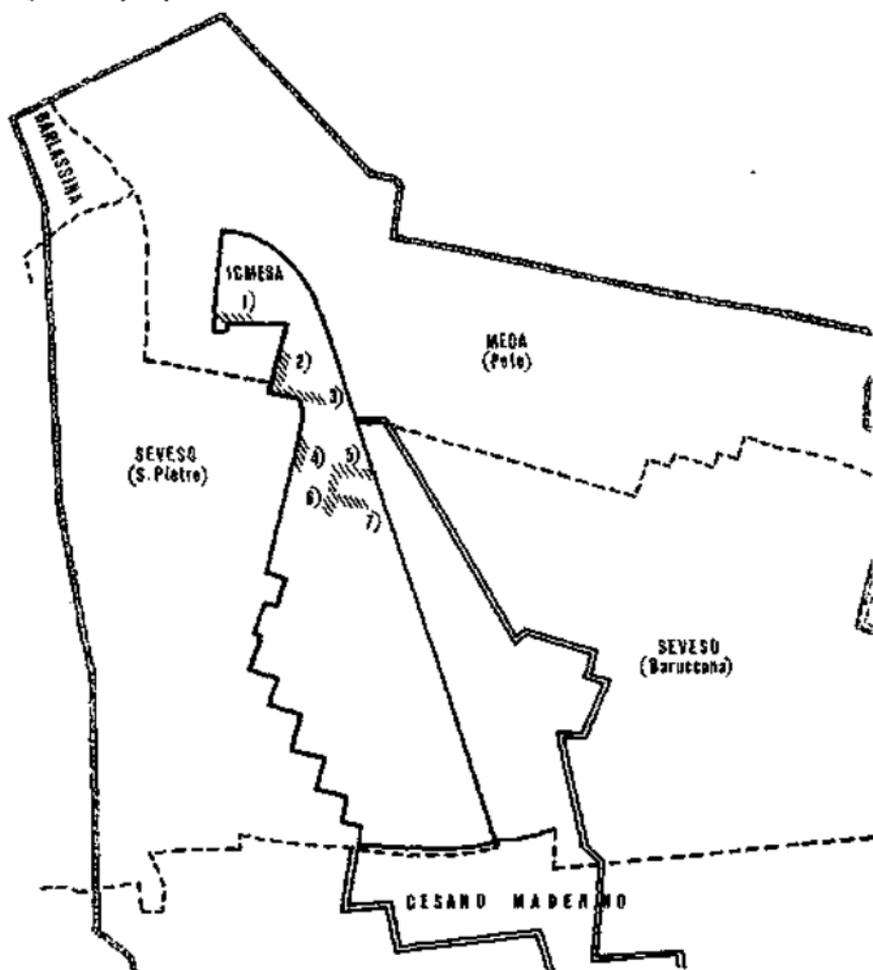
— la zona A (80.3 ettari), che risulta la più inquinata, fu suddivisa in sette sottozone (da A1 a A7), di cui la A1 è confinante con la ditta ICMESA;

— la zona B (269.4 ettari) costituita da una parte dei territori comunali di Cesano Maderno, Seveso, Desio e con livelli di inquinamento mediamente inferiori a zona A;

— la zona R (o zona di « rispetto », con un'area di 1.430 ettari) che circonda le due zone precedenti e presenta una distribuzione discontinua del contaminante con concentrazioni relativamente basse di TCDD.

È stata individuata, all'interno della zona A, una porzione di territorio a massimo livello di inquinamento e sono stati identificati gli eventuali casi di cloracne ivi residenti. Questa zona, che comprende un gruppo di vie appartenenti alle zone A1, A2 e A3, fu definita come zona A max e la sua delimitazione stradale con relativi numeri civici è illustrata in fig. 2.

**FIGURA 2 - Rappresentazione grafica delle vie della zona Amax e di una parte delle delimitazioni territoriali delle zone A, B, R.**



**Legenda**

Limite zona A, 
  Limite zona B; 
  Limite zona R  
 Limiti confini comunali

Vie con abitazioni di zona Amax (coincidente, con buona approssimazione con le zone A1, A2, A3 Nord)

**Comune di Meda: Zona A1**

- 1) Via Privata Icmesa 22, 41, 43;
- 2) Via Certosa 3, 10, 12;
- 3) Via Vignazzola 53, 55, 71, 79.

**Comune di Seveso: Zona A2**

- 4) Via Grossi 2.

**Zona A3 Nord**

- 5) Via Porta 3, 8, 24, 30, 34, 36, 38, 40, 41, 44, 50, 52, 54, 58, 60, 62;
- 6) Via De Amicis 3, 5;
- 7) Via Fogazzaro 5, 7, 9.

La Tab. 1 riporta: l'area delle zone interessate, i valori medi<sup>1</sup> e massimi di concentrazione di TCDD nel terreno per singole zone e sottozone, il numero di campioni raccolti e quelli risultati negativi (concentrazione < 0.75 µg/m<sup>2</sup>), oltre ad una stima della quantità di TCDD caduta sul terreno.

Le tre zone sopracitate fanno parte, a loro volta, di un territorio più ampio costituito da undici Circostrizioni Comunali e in cui l'organizzazione e la gestione di numerosi attività afferenti al Piano di Sorveglianza Sanitaria per le zone colpite sono affidate ai Consorzi Sanitari di Zona Brianza di Seveso 1, 2, 3.

La Tab. 2 riporta il numero di abitanti dei tre Consorzi Sanitari suddivisi per Comune di residenza e per zona di appartenenza. I dati sono stati forniti dalle rispettive Anagrafi Comunali e sono aggiornati a tutto il 31-12-1976.

Non è stato sinora possibile acquisire il dato sulla popolazione residente al luglio 1976 e distinto per classi di età (v. nota di Tab. 2); pertanto, per alcune statistiche relative alla classe d'età 0-14 anni si sono utilizzate stime della popolazione al dicembre 1976.<sup>1</sup>

Scopo di questo articolo è di giungere ad una più corretta definizione di aree a differente livello di rischio attraverso l'integrazione della mappatura analitica del terreno con la distribuzione territoriale dei casi di cloracne, che costituiscono un sensibile indicatore di esposizione al tossico. Oltre ad un'analisi sulle caratteristiche di tale distribuzione, viene eseguito un tentativo per stabilire una possibile associazione fra manifestazioni cloracniche e grado di inquinamento del terreno.

Tab. 1 - *Distribuzione delle concentrazioni di TCDD (µg/m<sup>2</sup>) nel terreno delle zone A, B, R. Campioni di terreno analizzati con il metodo GC-MS (dati forniti dalla Regione Lombardia, Piano Operativo n. 1)*

Zone	Area (ha)	Valori di TCDD in µg/mq		n. campioni	Campioni negativi (1)		Quantità di TCDD sul terreno (gr)
		media	max		n.	%	
A tot.	80.3			306	12	3.9	147.5
A 1	20.7	580.4	5447	51	1	1.9	62.1
A 2	5.1	421.1	1700	19	0	0	26.5
A 3	9.2	350.5	2015	34	3	8.8	32.2
A 4	7.2	134.9	902	26	3	11.5	9.7
A 5	16.3	62.8	427	50	2	4.0	10.02
A 6	14.0	29.9	270	61	2	3.2	4.1
A 7	17.8	15.5	91.7	65	1	1.5	2.7
B	269.4	3.0	43.8	106	26	24.5	8.0
R	1430.0	0.9	9.7	449	308	68.6	8.5
	(2)						

(1) valore < 0.75 µg/m<sup>2</sup>

(2) solo 950 ha mappati

Tab. 2 - Disaggregazione degli abitanti dei 3 C.S.Z. per Comune di residenza e per zona

C.S.Z.	Comuni	Zona A	Zona B	Zona R	Zone A, B, R	Zona non A, non B, non R	Totale per Comuni	Totale C.S.Z.
C.S.Z. 1	Barlassina	—	—	72	72	5.584	5.656	75.102
	Lentate	—	—	—	—	13.037	13.037	
	Meda	62	—	4.017	4.079	15.492	19.571	
	Seregno	—	—	—	—	36.838	36.838	
C.S.Z. 2	Bovisio M.	—	—	167	167	11.058	11.225	73.840
	Cesano M.	—	2.736	14.991	17.727	16.072	33.799	
	Seveso	668	628	7.945	9.241	7.734	16.975	
	Varedo	—	—	—	—	11.841	11.841	
C.S.Z. 3	Desio	—	1.373	4.608	5.981	27.030	33.011	71.168
	Muggiò	—	—	—	—	18.690	18.690	
	Nova	—	—	—	—	19.467	19.467	
Totale C.S.Z. 1-2-3		730	4.737	31.800	37.267	182.843	220.110	

Nota: il numero esatto di abitanti dei tre C.S.Z. al 10-7-76 non è stato mai rilevato per una serie di difficoltà operative. Attraverso successive elaborazioni si è cercato di approssimare i numeri veri con delle stime, ottenendo, in alcuni casi, stime diverse per uno stesso dato di popolazione. Ai fini dell'analisi epidemiologica, tuttavia, le grandezze statistiche di uso tradizionale (frequenze relative, quozienti, tassi, ...), calcolate a partire dai valori disponibili per uno stesso parametro, non hanno manifestato variazioni apprezzabili (comunque contenute entro poche unità percentuali).

S ritiene, pertanto, opportuno avvertire che i numeri assoluti che figureranno in alcune tabelle sono da considerarsi *approssimati*, mentre le corrispondenti grandezze relative sono sufficientemente attendibili.

Nel presente lavoro non viene affrontata la valutazione delle informazioni ricavate da un questionario-intervista somministrato ai dermolesi, né viene esaminata la documentazione clinica, raccolta dai servizi sanitari, riguardante questi stessi soggetti. Per una dettagliata analisi di questi dati si rimanda, rispettivamente, agli articoli di Caramaschi et al. (1979) e Favaretti et al. (1979).

Inoltre, un'ampia e dettagliata descrizione delle metodologie seguite nella trattazione dei diversi argomenti esaminati, nonché un'approfondita discussione sui principali criteri conoscitivi che hanno guidato tali scelte metodologiche, sono esposte nel lavoro di Montesarchio et al. (1979).

## 2. *Popolazione in studio e metodi*

Le informazioni e i dati, che verranno in seguito esposti e discussi, sono stati raccolti dall'équipe dermatologica della I Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Milano (dir. Prof. V. Puccinelli), che opera nell'ambito del Piano di Sorveglianza Sanitaria e che è presente a Seveso con gli stessi operatori dal luglio 1976. Questa équipe ha visitato tutti i casi di lesioni dermatologiche presentatisi spontaneamente agli ambulatori o selezionati attraverso uno screening sulla popolazione scolastica dei tre Consorzi Sanitari di Seveso. I soggetti sono stati classificati dall'équipe dermatologica in rapporto al diverso quadro cutaneo manifestato o riferito anamnesticamente alla visita. Di seguito viene riportata la terminologia sistematica adottata:<sup>1</sup>

- soggetti con lesioni cutanee specifiche (cloracne);
- soggetti osservati nel periodo febbraio-aprile 1977 (screening dermatologico) e successivamente definiti « negativi »;
- soggetti con atrofodermia segnalata nel periodo febbraio-aprile 1977 (screening dermatologico);
- soggetti con lesioni specifiche (cloracne e atrofodermia) insorte prima del 10-7-76.

Il gruppo di soggetti con lesioni dermatologiche specifiche (cloracne) era costituito complessivamente da 187 individui alla fine della primavera 1977. Di questi, 164 erano, al 10-7-76, bambini di età compresa fra 0 e 14 anni; mentre gli altri 23 erano adulti distribuiti nel seguente ordine: 19 in zona A, 1 in zona B, 1 in zona R, 1 in zona non A, non B, non R e 1 in altri Comuni.

A questo riguardo occorre distinguere tra i casi di cloracne manifestatisi nel quadrimestre settembre-dicembre 1976 e quelli segnalati in epoca più recente ma, soprattutto, accertati in seguito allo screening condotto nelle scuole, su bambini fino al 14° anno d'età, dal febbraio all'aprile 1977.

Tab. 3 - Distribuzione per sesso ed età (riferita al 10-7-76) delle manifestazioni dermatologiche

Classi d'età	Cloracne sett.-dic. 1976			Cloracne febr.-apr. 1977			Segnalati allo screening e successiv. «negativi»			Atrofodermia febr.-apr. 1977			Cloracne e atrofodermia ante 10-7-1976		
	m	f	mf	m	f	mf	m	f	mf	m	f	mf	m	f	mf
0 - 4	6	5	11	4	4	8	11	5	16	0	0	0	0	0	0
5 - 9	6	7	13	59	36	95	156	121	277	17	14	31	27	18	45
10 - 14	4	6	10	18	9	27	61	38	99	3	2	5	7	4	11
15 - 19	2	8	10	2	1	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0
20 - 24	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25 - 29	1	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
30 - 34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35 - 39	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40 - 44	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45 - 49	0	1	1	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	30	50	83	54	137	230	164	394	20	16	36	34	22	56

La Tab. 3 riporta la suddivisione per classi d'età e sesso, della popolazione di dermolesi.

L'analisi della distribuzione quantitativa nel territorio dei casi di dermolesione è stata condotta calcolando delle frequenze relative per Comune di residenza e per zona di appartenenza dei soggetti.

Si è ritenuto di utilizzare il termine di frequenza relativa perché, in questa circostanza, è parso quello di più facile ed immediata comprensione oltre che il più adatto ad interpretare i fenomeni osservati. Non è stato possibile, come verrà in seguito chiarito, calcolare dei tassi di incidenza né quasi mai ragionare in termini di prevalenza. Per quest'ultima, forse, un indice più pertinente risulta l'espressione della prevalenza periodale, che non implica necessariamente la conoscenza della data di insorgenza della malattia ma che, a rigore, necessita del dato della popolazione media nel periodo considerato.

Il termine di frequenza relativa va qui interpretato come l'equivalente di « proportion » trattandosi di un rapporto di derivazione (la « massa » dei bambini 0-14 anni dei tre C.S.Z. è condizione di esistenza della « massa » dei bambini con cloracne).

L'esistenza di un'associazione tra la diffusione del contaminante e la distribuzione territoriale dei casi di cloracne è stata ricercata attraverso l'applicazione di opportune elaborazioni.

A questo scopo è stato utilizzato il procedimento statistico per il calcolo di « trend lineari di frequenze e proporzioni » (Armitage, 1955) e si sono calcolati importanti indici epidemiologici quali il rischio attribuibile (RA) e il rischio relativo (RR).

Quest'ultimo esprime, con buona approssimazione, l'entità del rischio di presentare manifestazioni cloracneiche per il gruppo di soggetti appartenenti a una certa zona in confronto al gruppo di una seconda zona.

### 3. RISULTATI

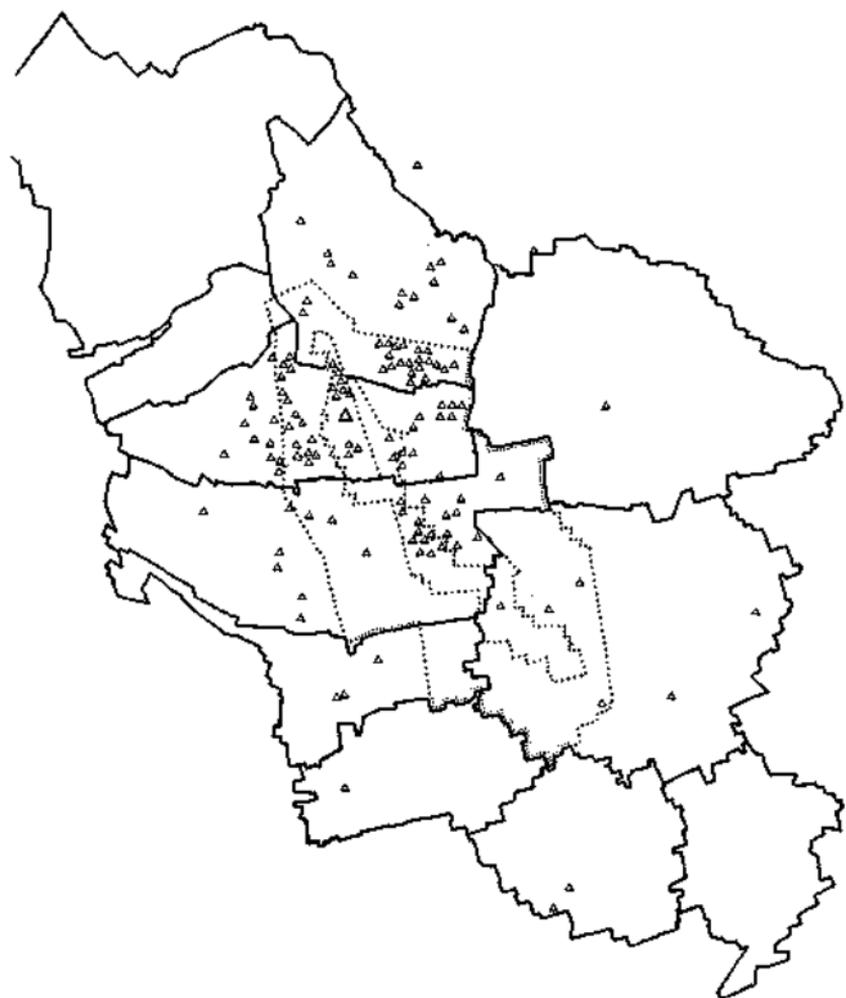
#### 3.1 Distribuzione delle lesioni dermatologiche

Non è stato possibile recuperare, per buona parte dei casi, la data di insorgenza della patologia dermatologica a causa di una documentazione incompleta ed imprecisa. La Tab. 4, che riporta il numero e la percentuale di casi di cloracne con data di insorgenza accertata, dimostra l'impossibilità di disaggregare i casi secondo un criterio temporale che permetterebbe di calcolare, tra l'altro, dei tassi di incidenza.

Tab. 4 - *Percentuali dei soggetti con cloracne di cui è riferita la data di insorgenza nelle Relazioni del Servizio Dermatologico.*

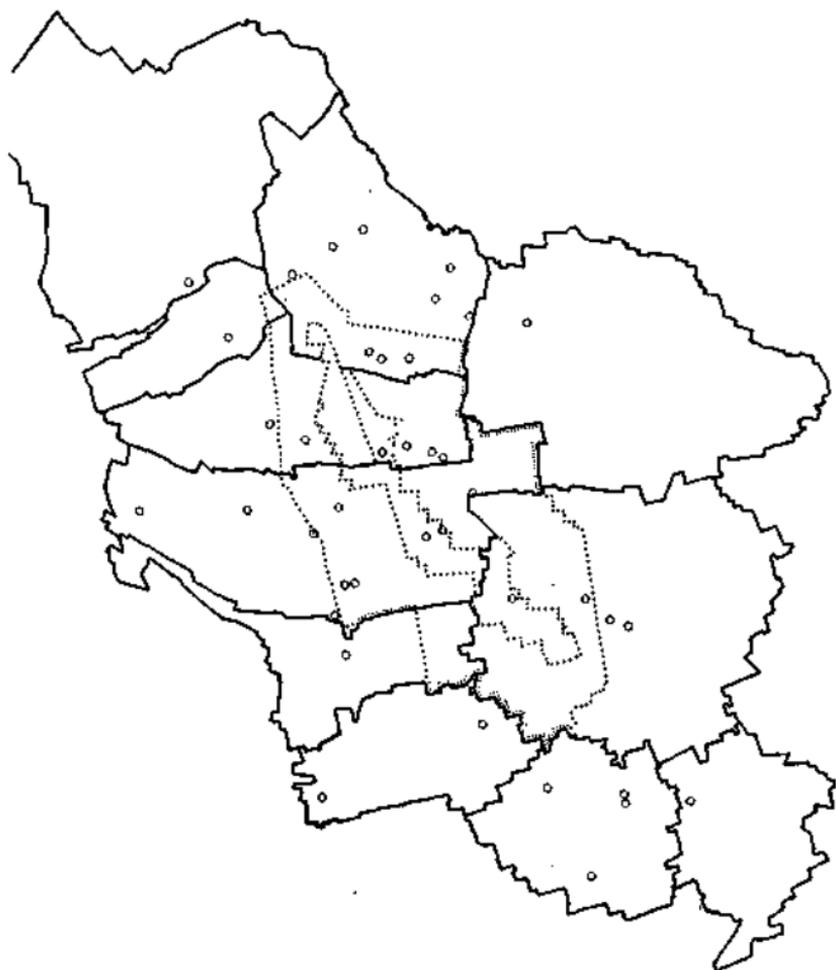
Gruppi	numero di casi	Casi con data di insorgenza n.	%
Soggetti con cloracne accertata nel periodo settembre-dicembre 1976	50	43	86.0
Soggetti osservati nel periodo febbraio-aprile 1977 e successivamente definiti « cloracneici »	137	46	33.5
Totale soggetti	187	89	47.5

Pertanto è stata eseguita un'analisi degli eventi secondo il solo criterio spaziale disegnando anzitutto delle mappe su cui visualizzare la localizzazione dei casi (v. figg. 3, 4, 5, 6, 7) e successivamente calcolando le frequenze relative dei casi di cloracne disaggregati per zone e per Comuni di residenza (Tab. 5).



**FIGURA 3** - *Distribuzione dei casi di cloracne osservati nel territorio della Brianza di Seveso dal 10 luglio '76 al luglio '77.*

$\triangle = 1$  caso     $\Delta = 50$  casi.



**FIGURA 4** - *Distribuzione dei casi di sospetta cloracne osservati nel territorio della Brianza di Seveso dal 10 luglio '76 al luglio '77 ad insorgenza riferita antecedente al 10 luglio '76.*

○ = 1 caso.

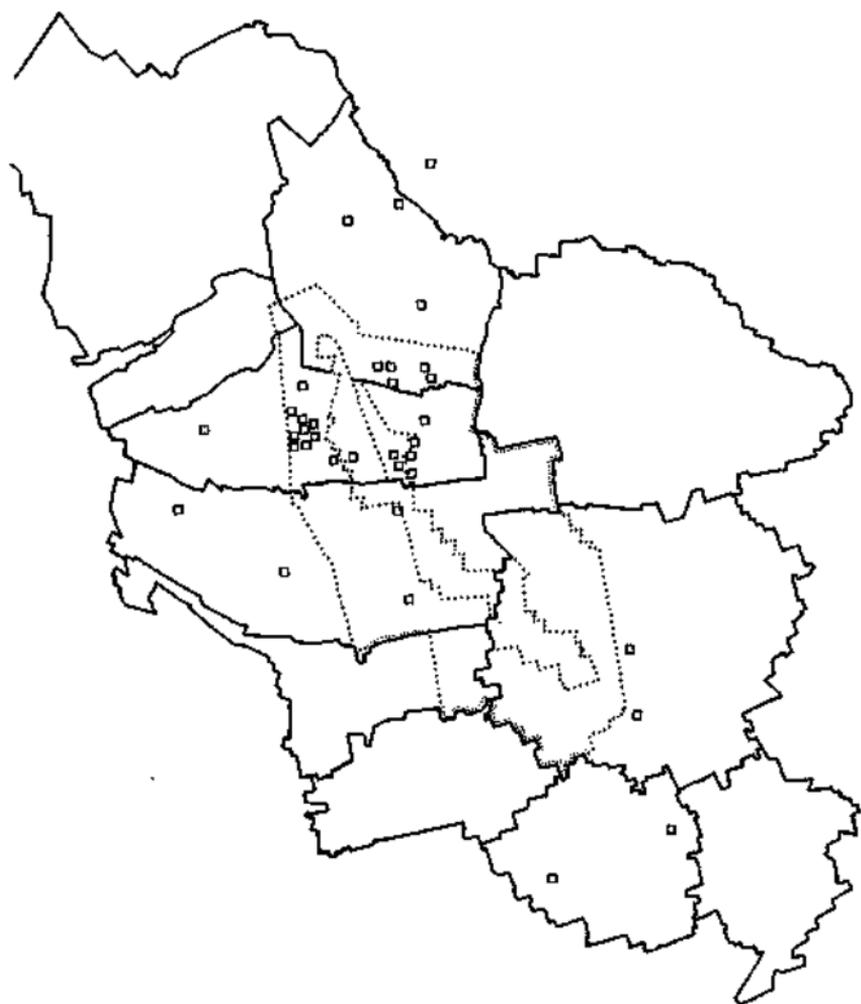
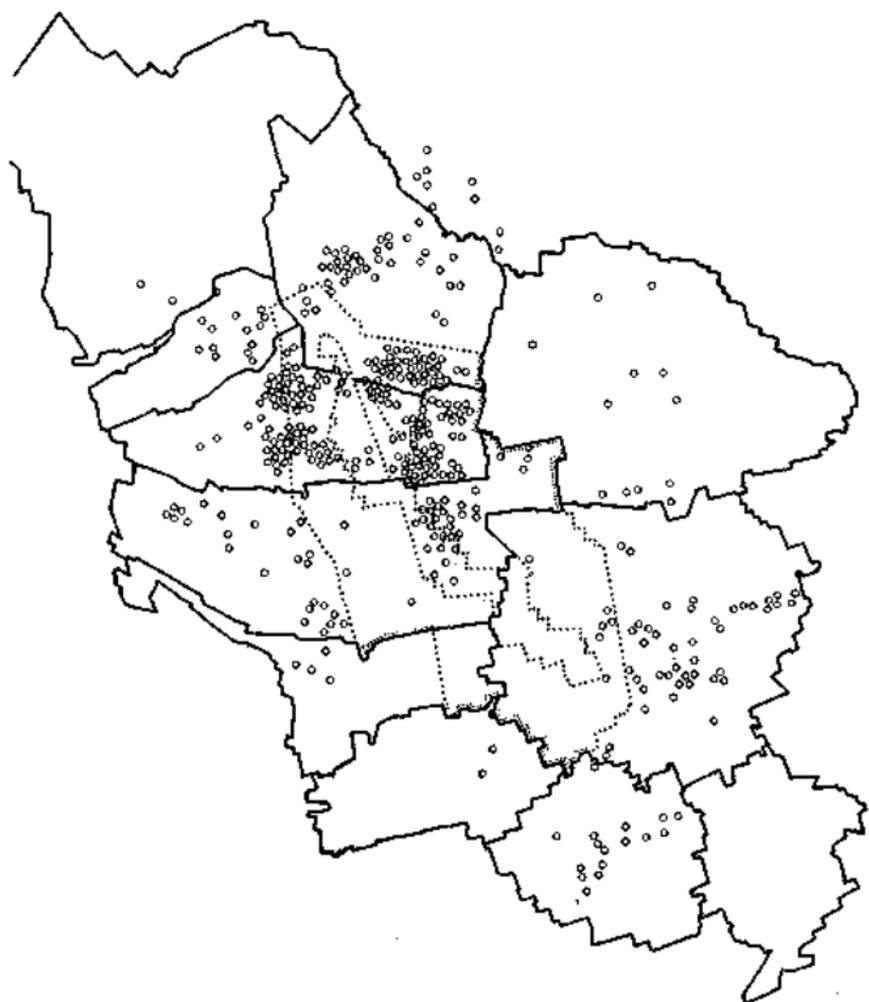


FIGURA 5 - Distribuzione dei casi di atrofodermia osservati nel territorio della Brianza di Seveso dal 10 luglio '76 al luglio '77.  
□ ≈ 1 caso.



**FIGURA 6 - Distribuzione dei casi di atrofodermia osservati nel territorio della Brianza di Seveso dal 10 luglio '76 al luglio '77 ed insorgenza riferita antecedente al 10 luglio '76.**  
O = 1 caso.



**FIGURA 7 - Distribuzione dei soggetti selezionati nel corso di screenings scolastici effettuati fino al luglio 1977 e ritenuti successivamente negativi per cloracne nel territorio della Brianza di Seveso.**

Tab. 5 - *Distribuzione territoriale dei casi di cloracne in soggetti di ogni età. Sono riportate le frequenze assolute e, in parentesi, le frequenze relative espresse in n. di casi per 1000 residenti.*

Zona	Comune	Cloracne	Cloracne	Totale
		sett.-dic. 76	febb.-apr. 77	
		n. soggetti	n. soggetti	n. soggetti
A	Meda	3	—	3
	Seveso	43	15	58 (86,8 %)
Subtotale Zona A		46 (63 %)	15 (21 %)	61 (83 %)
B	Cesano M.	—	7	7
	Seveso	—	1	1 (1,6 %)
	Desio	—	1	1
Subtotale Zona B		—	9	9 (1,9 %)
R	Meda	—	20	20 (5 %)
	Cesano M.	—	13	13
	Seveso	1	28	29 (3,6 %)
	Desio	—	2	2
Subtotale Zona R		1	63	64 (2,01 %)
non A	Meda	—	14	14 (0,9 %)
non B	Seregno	—	1	1
non R	Bovisio M.	—	3	3
nei 3 C.S..Z	Cesano M.	—	8	8
	Seveso	—	13	13 (1,7 %)
	Varedo	—	1	1
	Desio	—	5	5
	Nova M.	—	2	2
Subtotale Zona non A. B. R nei 3 C.S.Z.		—	47	47 (0,25 %)
Altri Comuni (Milano, Mariano C., Cabiante)		3	3	6
Totale		50	137	187

Per quanto attiene ai casi di cloracne del periodo settembre-dicembre 1976, essi appartengono per più della metà alla zona A e costituiscono il 63 % della popolazione di questa area.<sup>1</sup>

Relativamente alla distribuzione delle cloracni accertate a partire dal febbraio 1977 si osserva ancora una frequenza nettamente più elevata in zona A (21 %).

Il gruppo della cloracne nella sua totalità mostra una maggior frequenza nella zona R dei Comuni di Seveso e Meda in confronto alle frequenze di zona B (rispettivamente 3,6 % e 5,0 % contro 1,9 % di zona B). Questa distribuzione delle lesioni cutanee specifiche, che non sembra coincidere del tutto con la disseminazione del tossico nel territorio determinata per via analitica, trova forse una giustificazione nella posizione relativamente ravvicinata nella zona R di Seveso e Meda alla zona A. Ciò po-

trebbe aver favorito, durante i giorni successivi all'incidente e precedenti l'evacuazione della popolazione dalle aree più inquinate, un agevole accesso nella zona più tardi classificata come A.

D'altro canto non va esclusa l'ipotesi che la disseminazione aerea del tossico abbia interessato limiti territoriali più vasti di quelli definiti dalla TCDD depositata sul terreno. Ne consegue che qualche soggetto residente nella zona R di Seveso e Meda può aver sviluppato manifestazioni cloracniche per essere venuto a contatto diretto (anche per inalazione) con dosi elevate di TCDD.

La Tab. 6 presenta le frequenze assolute e relative dei bambini da 0 a 14 anni con lesioni cutanee.

I casi di cloracne accertata nei mesi di settembre-dicembre 1976 sono localizzati in zona A max e in zona A (rispettivamente il 48,1 % e il 14,5 % dei bambini delle due zone presentavano lesioni tipiche in fase precoce), mentre sono del tutto assenti nelle zone B, R e non A, B, R.

Tab. 6 - *Distribuzione territoriale dei casi di cloracne e delle altre lesioni dermatologiche per i soggetti di età 0-14anni al 10-7-76. Sono indicate le frequenze assolute e, in parentesi, le frequenze percentuali rispetto alla popolazione della stessa classe di età.*

Gruppi Zone	Cloracnici 0-14 anni			Atrof. e le- sioni cutanee specif. 0-14 anni	Tot.
	sett.- dic. 1976	febb.- apr. 1977	tot.		
Zona A (Pop. <sub>0-14</sub> = 214)	31 (14.5)	11 (5.1)	42 (19.6)	2 (0.9)	44 (20.5)
Zona A max (Pop. <sub>0-14</sub> = 54)	26 (48.1)	0 (0.0)	26 (48.1)	0 (0.0)	26 (48.1)
Zona B (Pop. <sub>0-14</sub> = 1.468)	0 (0.0)	8 (0.5)	8 (0.5)	7 (0.5)	15 (1.0)
Zona R (Pop. <sub>0-14</sub> = 8.680)	0 (0.0)	63 (0.7)	63 (0.7)	38 (0.4)	101 (1.2)
Polo (Pop. <sub>0-14</sub> = 7.501)	0 (0.0)	19 (2.5)	19 (2.5)	8 (1.1)	27 (3.6)
Zona non A - non B - non R nei 3 C.S.Z. (Pop.* <sub>0-14</sub> = 48.263)	0 (0.0)	46 (0.1)	46 (0.1)	44 (0.1)	90 (0.2)
Altre zone	3	2	5	1	6

\* valore determinato supponendo che in ogni Comune appartenente alla zona indicata le sottopopolazioni residenti nella zona stessa avessero, al 10-7-76, la stessa struttura per età della popolazione dell'intero Comune.

Le percentuali di cloracne riscontrate nel periodo febbraio-aprile 1977 oscillano tra il 5,1 % in zona A e lo 0,1 % in zona non (A, B, R), con una leggera prevalenza di zona R (0,7 %) rispetto alla zona B (0,5 %).

Analogo comportamento mostrano le percentuali calcolate per il totale dei casi di cloracne: da 48,1 % di zona A max a 0,1 % di zona non A, B, R.

Una considerazione a parte merita la situazione del quartiere Polo di Meda ubicato nella zona R, confinante a ovest con la zona A e a sud con le zone B ed R di Seveso e distante 1 km circa in linea d'aria dalla ditta ICMESA (v. fig. 2).

Nel quartiere si sono verificati 19 casi di cloracne con una frequenza relativa (2,5 %) superiore a quella di zona B ed R.

Il gruppo delle altre lesioni (atrofodermie dello screening dermatologico e patologia dermatologica insorta prima del 10-7-76), pur rispettando la stessa distribuzione per zone osservata a proposito della cloracne, mostra differenze più esigue tra le percentuali: massimo per il quartiere Polo di Meda (1,1 %) e un minimo per la zona non A, B, R (0,1 %).

Anche in questo caso la frequenza percentuale del quartiere Polo sembra riflettere l'esistenza di una dissociazione tra la distribuzione della patologia cutanea e quella della contaminazione del terreno.

Un'ulteriore conferma di questa tendenza si può rilevare dall'osservazione della Tab. 7 in cui sono elencati i rischi relativi calcolati sui rapporti tra i casi di cloracne con età 0-14 anni delle zone A, B, R, quartiere Polo e non A, B, R. La Tab. 7 riporta gli intervalli di confidenza dei rischi relativi al livello di significatività del 5 %. I casi di cloracne delle zone R e non A, B, R, sono stati disaggregati nei rispettivi Comuni di appartenenza e i corrispondenti rischi relativi sono stati calcolati in rapporto alla popolazione di 0-14 anni ivi residente. Nella disaggregazione non sono stati considerati quei Comuni di zona non (A, B, R) con un numero troppo esiguo di casi di cloracne (Seregno, Bovisio M., etc., v. Tab. 5).

Inoltre, si è ritenuto di non calcolare il rischio relativo della porzione di zona R appartenente al Comune di Meda, in quanto su 20 casi rilevati in quest'area, 19 risiedono al quartiere Polo.

Dalla Tab. 7 si deduce che il rischio di manifestare lesioni cloracneiche aumenta già considerevolmente per un soggetto di zona A rispetto ad uno di zona B (RR = 44.6), diminuisce nel confronto tra zona A verso Seveso zona R (RR = 17.4), totale di zona R (RR = 33.4) e quartiere Polo (RR = 9.4) per poi elevarsi ulteriormente rispetto a Cesano M. e Desio di zona R e all'intera zona non A, B, R.

Complessivamente il rischio di manifestare cloracne

Tab. 7 - *Rischi Relativi (RR) calcolati per i casi di cloracne di età 0-14 anni e con riferimento alle zone A, B, R, non (A, B, R) e quartiere Polo. (I valori dei rischi relativi < 1 sono riportati per facilitare la lettura).*

		Zona A e B		Zona R				Zona non A, B, R nei 3 C.S.Z.						
		Zona A	Zona B	Quartiere Polo	Cesano Maderno	Seveso	Desio	Totale Zona R	Meda	Cesano Maderno	Seveso	Desio	Totale Zona non A, B, R	
Zona A e B	Zona A	vs	—	44.6 (**)	9.4 (**)	8.12 (**)	17.4 (**)	146.3 (**)	33.4 (**)	70.6 (**)	141.6 (**)	36.8 (**)	343.7 (**)	255.9 (**)
	Zona B	vs	—	—	1.8	—	3.3	—	1.6	3.2 (*)	—	7.7 (**)	5.7 (**)	
Zona R	Q. Polo	vs	—	4.7 (**)	—	8.6 (**)	1.9	15.6 (**)	4.7 (**)	7.5 (**)	15.1 (**)	3.9 (**)	36.6 (**)	27.2 (**)
	Cesano	vs	—	—	—	—	1.8	—	—	1.7	—	4.2 (**)	3.1 (**)	
	Seveso	vs	—	2.6 (*)	—	8.1 (**)	—	8.4 (**)	2.6 (**)	4.0 (**)	8.1 (**)	2.1 (*)	19.7 (**)	14.7 (**)
	Desio	vs	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.3	1.7	
	Tot. Zona R	vs	—	1.33	—	3.9 (**)	—	4.9 (*)	—	2.1 (*)	4.2 (**)	1.1	10.3 (**)	7.7 (**)
Zona non A, B, R nei 3 C.S.Z.	Meda	vs	—	—	—	—	2.1	—	—	2.0	—	4.9 (**)	4.8 (**)	
	Cesano	vs	—	—	—	—	1.0	—	—	—	—	2.4	2.0	
	Seveso	vs	—	1.2	—	2.2	—	4.0	—	1.9	3.8 (**)	—	9.3 (**)	9.3 (**)
	Desio	vs	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Tot. Zona non A, B, R	vs	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.4	—	

Nota: (\*) =  $p < 0.05$ ; (\*\*) =  $p < 0.01$ .

Tab. 7 bis - Limiti (inferiore, superiore) degli intervalli di confidenza dei Rischi Relativi di Tab. 7. Livello di significatività del 5%

		Zona A e B		Zona R				Zona non A, B, R nei 3 C.S.Z.					
		Zona A	Zona B	Quartiere Polo	Cesano Maderno	Seveso	Desio	Totale Zona R	Meda	Cesano Maderno	Seveso	Desio	Totale Zona non A, B, R
Zona A e B	Zona A vs		20.6 96.5	5.3 16.6	42.8 154.0	10.5 28.8	35.1 609.7	22.0 50.8	37.8 131.7	65.5 306.3	19.4 70.0	134.3 879.3	164.1 399.1
	Zona B vs		—	—	0.7 4.4		0.7 15.5		0.7 3.8	1.2 8.5		2.5 23.6	2.7 12.2
Zona R	Q. Polo vs		2.1 10.9		4.2 17.6	1.0 3.3	3.6 67.0	2.7 8.0	3.7 15.1	6.6 34.6	1.9 8.0	13.6 98.3	15.9 46.7
	Cesano vs				—		0.4 8.0			0.7 4.2		1.5 11.9	1.7 5.8
	Seveso vs		1.2 5.6		3.7 17.8		2.0 35.3	1.6 4.4	2.1 7.7	3.7 17.8	1.1 4.1	7.6 51.1	9.1 23.5
	Desio vs						—					0.5 12.1	0.4 7.2
	Tot. Zona R vs		0.6 2.8		2.1 7.1		1.2 20.2	—	1.2 3.8	2.0 8.9	0.6 2.0	4.1 25.6	5.2 11.2
Zona non A, B, R nei 3 C.S.Z.	Meda vs				0.5 2.4		0.5 9.1		—	0.8 4.8		1.7 13.5	2.5 8.9
	Cesano vs						0.22 0.9			—		0.6 7.4	0.9 4.2
	Seveso vs		0.5 2.9		1.0 4.8		0.9 17.6		0.9 4.1	1.6 9.3		3.3 26.2	4.9 17.7
	Desio vs											—	
	Tot. Zona non A, B, R vs											0.5 3.5	—

per un soggetto di zona A è da 8 volte (quartiere Polo) a circa 340 (Desio - zona non A, B, R) superiore a quello presente nelle altre aree e i valori calcolati risultano altamente significativi ( $p < 0.01$ ) per tutti i confronti eseguiti. Questo risultato appare in accordo con le rilevazioni analitiche dell'inquinamento sul terreno che indicano la zona A come area a maggiore rischio.

Analogamente alla zona A anche i soggetti abitanti nel quartiere Polo corrono un rischio di presentare cloracne significativamente superiore ( $p < 0.01$ ) a quello dei bambini di altre aree. Solo il rischio relativo versus Seveso zona R ( $RR = 1.9$ ), pur essendo superiore all'unità, non raggiunge la significatività statistica.

Particolarmente interessanti risultano i confronti di zona B sia con il quartiere Polo che con il territorio di zona R del Comune di Seveso. Dai valori dei rischi relativi di queste due aree versus zona B — rispettivamente 4.7 ( $p < 0.01$ ) e 2.6 ( $p < 0.01$ ) — si deduce che in questi settori esiste un rischio più accentuato rispetto all'intera zona B per quanto riguarda la manifestazione cloracneica.

D'altro canto anche i rischi relativi di zona R ( $RR = 1.33$ ) e di Seveso zona non A, B, R ( $RR = 1.2$ ) versus zona B appaiono superiori all'unità, senza, peraltro, essere statisticamente significativi. I rimanenti valori riportati in Tab. 7, che si riferiscono ad altre porzioni di territorio in zona R e non A, B, R, confermano il criterio seguito dagli accertamenti analitici del terreno nel definire aree a diverso inquinamento.

Non si è proceduto al calcolo dei rischi relativi della zona A max a causa della assunzione imposta dal metodo di elaborazione applicato agli studi retrospettivi, che esclude le frequenze troppo elevate di malattia nella popolazione esposta al rischio (48 % per la zona in oggetto).

Un'analisi che permette di integrare ed estendere le osservazioni dedotte dallo studio sui rischi relativi, è stata condotta confrontando i risultati dello screening, effettuato a Seveso, con quelli di un analogo accertamento, eseguito dalla stessa équipe dermatologica, nelle scuole materne ed elementari della zona n. 9 di Milano.<sup>1</sup>

La Tab. 8 riporta le frequenze assolute e relative dei soggetti « segnalati » nei due screenings e il numero dei visitati nelle sole scuole materne ed elementari.

Per questo confronto è stato calcolato, oltre al rischio relativo dei soggetti « segnalati » a Seveso rispetto ai « segnalati » di Milano, anche un rischio attribuibile (RA) inteso a stimare il contributo riferibile (« attribuibile ») ad uno o più fattori di rischio nel produrre la distribuzione dei casi « segnalati » osservata nello screening di Seveso.

Tab. 8 - *Frequenze assolute e relative (in parentesi) dei soggetti visitati e « segnalati » allo screening dermatologico di Seveso e nello screening condotto nella zona n. 9 di Milano*

	Segnalati (S)	(T) - (S)	Totale pop. visitata (T)
Screening dermatologico di Seveso	515 (2,46 %)	20.403	20.918
Screening dermatologico zona n. 9 di Milano	5 (0,47 %)	1.049	1.054
Totale	520	21.452	21.972

Nella Tab. 9 sono indicati i valori del rischio relativo e attribuibile con i rispettivi limiti di confidenza al livello di probabilità del 95 %.

Tab. 9 - *Valori di RR ed RA (con relativi limiti di confidenza al 95 % di probabilità) per il confronto tra screenings.*

Confronto	Stima del rischio	Limiti di confidenza (p = 95 %)	
		inf.	sup.
« Segnalati » allo screening dermatologico	RR = 5,29	2,2	12,8
versus			
« Segnalati » allo screening dermatologico zona n. 9 di Milano	RA = 80,3 %	63,1 %	97,5 %

Il rapporto frequenze di « segnalati » allo screening di Seveso/frequenze di « segnalati » al controllo eseguito a Milano (RR = 5.29) risulta superiore all'unità; pertanto, l'esposizione ad uno o più fattori potrebbe aver aumentato — in senso relativo — il rischio di essere « segnalati » nell'area inquinata dei tre C.S.Z.

Il valore di RA indica che una frazione (80,3 %) di tutti i casi « segnalati » allo screening di Seveso è associata (o attribuibile) ad uno o più fattori di rischio presenti in zona.

### 3.2 Relazione tra contaminazione ambientale e casi di cloracne

Si è ritenuto interessante procedere ad analizzare una possibile associazione tra i due gruppi di manifestazioni cloracneiche (cloracne del settembre-dicembre 1976 e cloracne del febbraio-aprile 1977) nelle zone A, B ed R e un gradiente di rischio espresso attraverso intervalli di valori di TCDD opportunamente scelti.

Pertanto sono stati presi in considerazione i valori di TCDD dosati nei punti di prelievo più vicini alla residenza dei soggetti.

La tabella di contingenza (Tab. 10) mostra, appunto, i casi di cloracne e i dati analitici in questione disaggregati secondo le indicazioni appena descritte.

Tab. 10 - *Distribuzione di frequenza dei soggetti cloracneici in funzione di classi di valori di TCDD*

Gruppi	TCDD nel terreno ( $\mu\text{g}/\text{mq}$ )				Totale
	n.v. (*)	< 5	$\geq 5$ - < 50	$\geq 50$ - < 500	
Cloracne sett.-dic. 1976 (0-14 anni)	4	2	3	22	31
Cloracne febb.-apr. 1977 (0-14 anni)	65	12	0	0	77
Totale	69	14	3	22	108

(\*) n.v. = non valutabile

Se si escludono 5 cloracneici del gruppo febbraio-aprile 1977 — non compresi in tabella in quanto per essi non risulta determinato il corrispondente valore analitico — la distribuzione dei casi presenta una maggior concentrazione dei cloracneici settembre-dicembre 1976 verso valori più elevati di diossina e, viceversa, una più nutrita presenza di cloracneici febbraio-aprile 1977 nelle classi inferiori di TCDD.

Le ipotesi a cui si è cercato di dare una risposta, in senso statistico, sono di due ordini:

1) se le distribuzioni dei due gruppi di cloracneici, per classi di valori di TCDD, differiscono significativamente tra loro;

2) se queste distribuzioni mostrano una significativa tendenza crescente (per i casi del settembre-dicembre 1976) o decrescente (per i casi del febbraio-aprile 1977) in funzione del tipo di ordinamento usato.

I risultati ottenuti applicando il test per i « trend lineari » sono riportati in Tab. 11.

Tab. 11 - *Valori di probabilità riscontrati per il test dei « trend lineari »*

$\chi^2$ totale (3 G.L.)	$p < 0.01$
$\chi^2$ per il « trend » (1 G.L.)	$p < 0.01$
$\chi^2$ per lo scostamento dalla regressione lineare (2 G.L.)	$0.05 < p < 0.10$

In sostanza il test esclude (ad un livello di probabilità superiore al 99 %) che le distribuzioni delle frequenze osservate e il loro ordinamento siano attribuibili al solo effetto del caso, mentre la non significatività ( $p > 0.05$ ) dello scostamento dalla linearità consente di ritenere l'interpolazione di primo grado un modello interpretativo sufficientemente adeguato (nei limiti della disaggregazione scelta per i valori di TCDD).

Nel suo complesso i risultati qui riferiti aggiungono interessanti indicazioni per una più corretta interpretazione della distribuzione del fenomeno cloracne. In particolare:

— i rischi relativi e le frequenze dei casi, calcolati sia sulla popolazione totale che su quella infantile, non sempre appaiono in accordo con la suddivisione del territorio in aree secondo i livelli di contaminazione;

— il confronto tra lo screening effettuato a Seveso e quello eseguito nella zona n. 9 di Milano ha messo in evidenza che la percentuale dei casi « segnalati » nei tre C.S.Z. e associati, o « attribuibili », ad una o più fattori presenti in zona, oscilla (con un livello di  $p \approx 95\%$ ) tra il 63 % e il 97 % circa;

— l'articolazione dei soggetti con cloracne in una classificazione dicotoma (settembre-dicembre 1976 e febbraio-aprile 1977) che riflette, secondo l'équipe dermatologica, una diversa gravità delle manifestazioni, sembra essere qualitativamente legata ad una distribuzione dell'intensità del rischio espressa attraverso classi di valori di TCDD. Va, peraltro, sottolineato che tale relazione non stabilisce un rapporto di causalità tra presunto fattore di rischio e manifestazione patologica né, tanto meno, viene espressa in termini quantitativi del tipo dose-effetto;

— lo studio eseguito sul territorio per rilevare il maggior numero possibile di casi di cloracne è stato condotto capillarmente (screenings) solo per la popolazione da 4 a 14 anni mentre, è ovvio, non altrettanto esaurienti sono le indicazioni sulla prevalenza in zona della patologia per altre classi di età.

#### 4. *Discussione*

L'analisi della distribuzione delle lesioni dermatologiche e, in modo particolare, della cloracne consente di individuare con maggior precisione la delimitazione di aree a rischio per la notevole sensibilità dimostrata da questa patologia nei confronti della TCDD.

Lo studio, di tipo retrospettivo, è stato sviluppato attraverso il calcolo di frequenze relative per i casi di cloracne in rapporto sia all'intera popolazione residente — opportunamente disaggregata — sia alla sola popolazione di età 0-14 anni al 10-7-76. Le Tab. 5 e 6 riassumono

i valori di queste frequenze calcolate per Comune di residenza dei soggetti, oltre che per zone a diverso livello di contaminazione (A, B, R e non A, B, R nei tre C.S.Z.).

A questo proposito si deve osservare che non sempre si è notato accordo tra suddivisione del territorio in zone a diverso inquinamento e frequenza di soggetti affetti da lesioni dermatologiche (in particolare da cloracne). È stata infatti rilevata una maggiore frequenza di casi di cloracne, rapportati alla popolazione generale, nella terza fascia (zona R) di Seveso e Meda rispetto alla zona B.

La posizione di questi settori di zona R, particolarmente vicini in linea d'aria alla zona A, può legittimare l'ipotesi di un'esposizione a concentrazioni di tossico superiori a quelle rilevate nel terreno. Ad esempio la presenza di componenti volatili della nube, facilmente trasportabili dalle correnti aeree e più a lungo sospese nell'atmosfera, favorirebbe un meccanismo di assunzione del tossico per via inalatoria.

Anche l'analisi dei rischi relativi (Tab. 7), pur confermando un sostanziale accordo con la distribuzione dei valori di inquinamento per quanto riguarda le zone A e non (A, B, R), evidenzia per alcuni settori della zona R (Seveso in zona R, quartiere Polo) un rischio di manifestare cloracne più elevato rispetto alla zona B.

Una quantificazione del rischio, che consente di stimare la quota di casi rilevati associabile ad uno o ad alcuni sospetti fattori eziologici, è stata ottenuta confrontando la frequenza dei soggetti « segnalati »<sup>1</sup> allo screening dermatologico di Seveso con quella dei « segnalati » allo screening dermatologico eseguito nella zona n. 9 di Milano (Tab. 8). Risulta che l'80,3 % di tutti i casi segnalati allo screening di Seveso è attribuibile ad uno o più fattori di rischio presenti in zona.

I risultati dell'elaborazione dedicata alla ricerca di una relazione tra contaminazione del terreno e manifestazione della cloracne sono riassunti nelle Tab. 10 e 11. Si rileva l'esistenza di una associazione positiva tra concentrazioni più elevate di TCDD nel terreno e casi di cloracne diagnosticati nel periodo settembre-dicembre 1976, che sono considerati più gravi dal punto di vista della manifestazione clinica. È stata inoltre verificata e confermata l'ipotesi dell'esistenza di un « trend » lineare tra i casi di cloracne disaggregati in due gruppi (del settembre-dicembre 1976 e del febbraio-aprile 1977) e una distribuzione in intervalli arbitrariamente scelti dei valori di TCDD rilevati nei punti più vicini alla residenza dei soggetti.

L'inconsistenza del dato riguardante l'insorgenza della patologia cloracneica non ha permesso un'analisi della sua progressione temporale. Ciò esclude la possibilità di prevedere con sufficiente approssimazione la futura evoluzione del fenomeno e di valutare appieno il significato

epidemiologico di « nuovi » casi di cloracne eventualmente segnalati nei prossimi screenings dermatologici.

Un contributo ad una più corretta verifica del rapporto tra distribuzione territoriale dei casi di cloracne e contaminazione del terreno potrà derivare:

1) dall'analisi della gravità della manifestazione clinica osservata espressa secondo il sistema di classificazione adottato dall'équipe dermatologica dell'Università di Milano;

2) dall'elaborazione di un modello di zonizzazione del territorio che consenta di individuare aree subcomunali con caratteristiche di omogeneità per numerose variabili (epidemiologiche, demografiche, socio-economiche, topografiche ecc.).

L'impostazione del programma di lavoro e le scadenze che gli Autori hanno inteso osservare per il presente articolo non hanno permesso di utilizzare gli elementi conoscitivi che deriveranno dall'attuazione dei due punti sopra accennati. Gli Autori se ne propongono l'esecuzione, e successivamente, un loro attento studio che sarà oggetto di una seconda pubblicazione sull'argomento.

### *Riassunto*

È stata studiata la distribuzione di 187 casi di cloracne nel territorio di Seveso coinvolto in un episodio di inquinamento da TCDD. Le frequenze relative, calcolate per la popolazione generale e per la sola classe d'età 0-14 anni, nonché i rischi relativi definiti per zone a differente livello di contaminazione (A, B, R, non A, B, R), hanno ribadito una sufficiente concordanza tra la distribuzione dei casi di cloracne e la delimitazione territoriale mediante rilevazione della TCDD nel terreno. Tale concordanza non si verifica, per altro, a proposito della zona R di Seveso e del quartiere Polo (zona R) verso la zona B.

Un confronto tra la frequenza di soggetti, sospetti dermolesi, segnalati allo screening dermatologico di Seveso e a quello della zona n. 9 di Milano, ha permesso di rilevare che più dell'80% di tutti i casi osservati allo screening di Seveso è attribuibile ad uno o più fattori di rischio presenti in zona. È stata, infine, messa in evidenza l'esistenza di una associazione positiva tra localizzazione dei casi più gravi ed acuti di cloracne e livelli più elevati di concentrazione di TCDD. Gli Autori si propongono di studiare il fenomeno cloracne in un successivo lavoro utilizzando gli elementi informativi forniti dalla distribuzione della gravità delle manifestazioni dermatologiche e dall'elaborazione di un modello di zonizzazione del territorio interessato.

Gli Autori ringraziano per la preziosa collaborazione tecnica ed amministrativa: il Sig. Andreani A. ed i Dr.

Beltrami G. e Sicurello F. del Gruppo Informatico; le Sig. ne Formigaro M., Garavaglia A., Mauri M., Rosa A.M. e il Sig. Blanco G. dell'Ufficio Speciale di Seveso, senza l'aiuto dei quali questo lavoro non sarebbe stato realizzabile.

## BIBLIOGRAFIA

ARMITAGE, *Test for linear trends in proportions and frequencies*, Biometrics, 1955, 11, 375.

BAUER H., SCHULZ K.H., SPIEGELBERG U., *Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorophenol-Verbindungen*, Arch. Gewerb. Geweib., 1961, 18, 538.

BLEIBERG J., WALLIN M., BRODKIN R., APPLEBAUM I.L., *Industrially acquired porphyria*, Arch. Dermatol., 1964, 89, 793-797.

CARAMASCHI F. et al. (1979 in stampa).

CARTER C.D., KIMBROUGH R.D., LIDDIE J.A., CLINE R.E., ZACK M.M., BARTHEL W.F., KOEHLER R.E., PHILLIPS P.E., *Tetrachlorodibenzodioxin: an accidental poisoning episode in Horse arenas*, Science, 1975, 188, 738-740.

DUGOIS P., AMBLARD P., AIMARD M., DESHORS G., *Acné chlorique collective et accidentielle d'un type nouveau*, Bull. Soc. Derm. Syphil., 1968, 75, 260-261.

FAVARETTI C., DEL CORNO G., CARAMASCHI F., GIAMBELLUCA S.E., MONTESARCHIO E., MARNI E., BONETTI F., VOLPATO C., *Cloracne e manifestazioni cliniche generali in un gruppo di soggetti di 0-14 anni, esposti a TCDD nell'area di Seveso* (1979 in stampa).

FIRESTONE D., *The 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin problem: a review*. In Ramer C. ed., *Chlorinated Phenoxy Acids and their dioxin: mode of action, health risks and environmental effects*, Ecol. Bull (Stockholm), 1977, 27, in corso di stampa.

GOLDMAN P.J., *Schwerste akute Chloracne durch Trichlorphenol-Zersetzungsprodukte*, Arbeitsmed., Sozialmed. Arbeitshyg., 1972, 7, 12-18.

GOLDMAN P.J., *Schwerste akute Chloracne, eine Massenintoxikation durch 2,3,6,7-tetrachlordibenzodioxin*, Hautarzt, 1973, 24, 149-152.

HERXHEIMER K., *Über Chloracne*, Munch. Med. Wochenschr., 1899, 46, 278.

JENSEN N.E., WALKER A.E., *Chloracne: Three cases*, Proc. Roy. Soc. Med., 1972, 75, 687-688.

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBECK K., *Acne Chlorina and porphyria cutanea tarda during the manufacture of herbicides*, Cs. Dermatol., 1973, 48, 306-317.

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBECK K., PAZDEROVA J., LUKAS E., *Acne chlorina, porphyria cutanea tarda and other manifestations of general intoxication during the manufacture of herbicides*, II, Cs. Dermatol., 1974, 49, 145-157.

KIMMING J., SCHULZ K.H., *Berufliche Akne durch Chlorierte Aromatische Zyklische Ather*, Dermatologica, 1957, 115, 540-546.

MAY G., *Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin*, Brit. J. Ind. Med., 1973, 30, 276-283.

MONTESARCHIO E. et al. (1979 in stampa).

OLIVER R.M., *Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4*

Dioxin in laboratory workers, *Brit. J. Ind. Med.*, 1975, 32, 49-53.

POLAND A.P., SMITH D., METTER G., POSSICK P., *A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant with special attention to chloracne, porphyria cutanea tarda and psycologic parameters*, *Arch. Environ. Hlth*, 1971, 22, 316-317.

TAYLOR J.S., *Chloracne - a continuing problem*, *Cutis*, 1974, 13, 585-591.

TAYLOR J.S., WUTHRICH R.C., CLOYD K.M., POLAND A., *Chloracne from manufacture of a new herbicide*, *Archived of Dermatology* 1977, 113, 616.

◆

CLORACNE E MANIFESTAZIONI CLINICHE  
GENERALI IN UN GRUPPO DI SOGGETTI  
DI 0-14 ANNI, ESPOSTI A TCDD  
NELL'AREA DI SEVESO

C. FAVARETTI, G. DEL CORNO, F. CARAMASCHI, S.E. GIAMBEL-  
LUCA<sup>1</sup>; E. MONTESARCHIO<sup>2</sup>; E. MARNI<sup>3</sup>; F. BONETTI, C.  
VOLPATO<sup>4</sup>

*Programma operativo n. 2 (Sanità) dell'Ufficio Speciale  
di Seveso (1979).*

---

<sup>1</sup> Epidemiologi.

<sup>2</sup> Ricercatore operativo.

<sup>3</sup> Dirigenti del Programma Sanitario.



### *Premessa*

I dati che si possiedono sugli effetti della TCDD sull'uomo sono legati prevalentemente a studi condotti in seguito ad incidenti verificatisi nell'industria.

Alcune difficoltà di interpretazione dei dati sono dovute, tra l'altro, alle differenti condizioni di esposizione, alla differente numerosità dei soggetti riportati nei vari studi, alle differenti metodologie di indagine.

La malattia più frequentemente segnalata è la cloracne, che fu descritta per la prima volta da Herxheimer (1899). Dal punto di vista clinico, la cloracne è una manifestazione caratterizzata dalla presenza di comedoni di grandezza variabile e di cisti cornee a distribuzione simmetrica, di regola non associata a fenomeni infiammatori, localizzata elettivamente ai lati del volto con inizio dalle regioni temporali, causata dall'eliminazione di prodotti clorati attraverso l'apparato pilosebaceo.

In casi particolarmente gravi le manifestazioni possono localizzarsi in altre sedi e presentare fenomenologia infiammatoria o pustolosa (Puccinelli, comunicazione personale).

La cloracne è dovuta a diversi composti chimici come i cloronaftaleni, i policlorobifenili (PCB), i policlorodibenzofurani (PCF), i contaminanti dei clorofenoli (TCDD ed altre diossine) e i clorobenzoni (Crow, 1970; Kimbrough, 1974; Taylor, 1974).

Casi di cloracne successivi agli incidenti industriali sono riferiti da Bauer et al. 1961; Bleiberg et al. 1964; Carter et al. 1975; Dugois et al. 1968; Firestone 1977; Goldman 1972, 1973; Jensen e Walker 1972; Jirasek et al. 1973, 1974; Kimming e Schulz 1957; Oliver 1975; Poland et al. 1971; May 1973; Taylor et al. 1977.

In alcuni di tali episodi le manifestazioni dermatologiche risultarono particolarmente resistenti al trattamento terapeutico e la loro regressione così lenta che gli esiti si evidenziarono anche a distanza di anni dalla loro comparsa (May 1973; Bayer et al. 1961; Jirasek et al. 1973, 1974).

Accanto alle manifestazioni cutanee specifiche sono riportati anche altri sintomi cutanei come la porfiria cutanea tarda (Bleiberg et al. 1964; Jirasek et al. 1973, 1974)

e iperpigmentazione ed irsutismo (Bleiberg et al. 1964; Oliver 1975; Poland et al. 1971).

In alcuni casi si sono notati danni morfologici a carico del fegato come moderata fibrosi e steatosi, degenerazione epatocellulare e depositi di emofucsina (Bauer et al. 1961; Bleiberg et al. 1964; Dugois et al. 1968; Goldman 1972, 1973; Jirasek et al. 1973, 1974) e innalzamento degli enzimi epatici serici: Bleiberg et al. (1964) nel 10% dei soggetti, Jirasek et al. (1973, 1974) nel 20%; Taylor et al. (1977) nel 9%; May (1973) nel 36% dei soggetti. Tale innalzamento è stato notato anche da Poland et al. (1971). Sono state pure descritte turbe del metabolismo lipidico (Jirasek et al. 1973 nel 56% dei casi; Oliver 1975; Poland et al. 1971) e glucidico (Goldman 1972, 1973; Jirasek et al. 1973, 1974; Poland et al. 1971).

Gli esami condotti sulle porfirine risultarono alterati in soggetti esposti ma non necessariamente affetti da manifestazioni cloracneiche. Bleiberg et al. notarono aumenti delle uroporfirine nel 37% dei lavoratori esposti a 2,4 DCF e 2,4,5 TCF, ma concludevano che l'aumento delle porfirine non corrispondeva al grado di esposizione alle sostanze nocive; né la severità dei casi di cloracne corrispondeva generalmente alla presenza di porfiria. Alle stesse conclusioni giunse Poland secondo il quale la cloracne non risulta correlata con i valori delle porfirine escrete. Jirasek descrisse la simultanea presenza di cloracne e di alterazioni del metabolismo delle porfirine (con aumento marcato e duraturo) nel 14% dei soggetti.

Per quanto riguarda l'Ala-U, Jirasek ha notato un marcato incremento di questa analisi nei casi di cloracne rispetto ai controlli: l'alterazione tuttavia non è correlata con la porfiria cutanea tarda.

Un aumento relativo dell'Ala-U in un gruppo di lavoratori esposti alla TCDD è stato messo in evidenza anche da Poland.

Goldman (1972) riporta un transitorio interessamento del miocardio, del tratto respiratorio, del pancreas e del tratto urinario, e Jirasek (1974) un caso di aggravamento di arteriosclerosi.

Interessamento del tratto respiratorio è stato notato anche da Bauer et al. (1961) e quello del tratto urinario da Carter et al. (1975).

Nel campo dei disturbi neurologici sono descritti casi di neuropatie (Goldman 1972, 1973; Jirasek et al. 1973, 1974) di debolezza alle estremità inferiori (Bauer et al. 1961; Firestone 1977; Goldman 1972, 1973; Jirasek et al. 1973, 1974; Oliver 1975; Poland et al. 1971) e di deficit sensoriali a carico della vista, udito, gusto e olfatto (Goldman 1972, 1973; Oliver 1975; Poland et al. 1971; Tung 1977). Sono pure riportate turbe depressive e neurastenia

(Bauer et al. 1961; Firestone 1977; Goldman 1972, 1973; Jirasek et al. 1973, 1974; Oliver 1975; Poland et al. 1971).

Kimming e Schulz (1957) riferiscono il manifestarsi di sintomi soggettivi a carico dell'apparato gastroenterico in casi di cloracne preceduti da lesioni cutanee acute aspecifiche, senza tuttavia segni clinici obiettivi di interessamento generale. L'assenza di segni clinici generali è riferita anche da May (1973). Anche Poland et al. (1971) non hanno diagnosticato alcuna malattia sistemica definita.

In quest'ultimo studio di grande interesse metodologico la cloracne è stata definita come una manifestazione caratterizzata da cisti, comedoni o pustole. Dal punto di vista epidemiologico ciascuna delle tre lesioni è stata quantificata con un punteggio su scala ordinale che teneva conto della severità del quadro clinico (espressa con punteggio da 0 a 4) nelle 5 aree del corpo su cui era stata osservata (faccia, collo, dorso, petto e altre sedi). Il coefficiente risulta dal prodotto dei tre punteggi. Per esempio il coefficiente massimo possibile è il seguente: grado di severità 4 nelle 5 localizzazioni corporee = 20 per ciascuna delle 3 lesioni = 60.

I casi di esposizione a TCDD nella popolazione generale hanno mostrato lesioni cutanee, cefalee ricorrenti, poliartralgie scomparse a distanza di circa 5 anni (Beale et al. 1977). Gli studi sulla popolazione vietnamita esposta a defolianti usati durante le operazioni belliche hanno messo in evidenza un incremento delle malformazioni e delle nascite premature (Cutting et al. 1970) e dei tumori del fegato (Tung 1973). Tuttavia l'inadeguatezza del sistema di rilevazione, in particolare delle malformazioni (Messelson et al. 1972) e l'insufficienza dei dati epidemiologici non consentono considerazioni conclusive, anche in relazione al fatto che una grande quantità di composti diversi dalla TCDD erano contenuti nei defolianti.

Il 10 luglio 1976, nello stabilimento ICMESA di Meda, si verificò un incidente durante la produzione di tricloro-fenolo, in seguito al quale parte del territorio dei Comuni di Seveso, Meda, Cesano M. e Desio è risultato inquinato da 2, 3, 7, 8 tetraclorodibenzo-para-diossina (TCDD).

In base alle determinazioni analitiche sul terreno, il territorio inquinato fu diviso in una zona ad alto inquinamento di 80.3 ettari (zona A) in cui vivevano 730 persone che furono evacuate tra il 24 luglio ed il 2 agosto 1976; e in una zona ad inquinamento meno elevato (zona B) di 269.4 ettari con una popolazione di circa 4.000 persone. Fu tracciata, inoltre, una terza fascia di territorio, ad inquinamento sporadico e non elevato, che comprende parte del territorio dei Comuni facenti parte dei Consorzi Sanitari di Zona della Brianza di Seveso (Del Corno et al. 1979).

In seguito all'incidente fu approntato, tra l'altro, un vasto e complesso piano di monitoraggio della popolazione interessata dall'inquinamento. Durante lo svolgimento del piano di sorveglianza sanitaria l'équipe dermatologica della I Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Milano, diretta dal Prof. V. Puccinelli, ha diagnosticato, dal settembre 1976 al luglio 1977, 187 casi di cloracne nel corso dell'attività ambulatoriale e di uno screening di massa sulla popolazione scolastica dei Consorzi Sanitari di Zona Brianza di Seveso. Nel presente lavoro vengono presi in considerazione i soggetti di età 0-14 anni (alla data del 10 luglio 1976) che sono stati seguiti dal punto di vista dermatologico, pediatrico, laboratoristico e, in parte, neurologico.

L'obiettivo del presente lavoro è la valutazione globale dello stato di salute di questo particolare sottogruppo di popolazione, in confronto ad un gruppo di soggetti senza lesioni dermatologiche, provenienti dalla stessa zona. Inoltre, si è tentato di dare risposta ai seguenti interrogativi, suggeriti dall'attento esame della letteratura:

1) la cloracne è associata a manifestazioni cliniche generali? E, se ciò è vero, è possibile mettere in evidenza una successione cronologica tra i diversi eventi clinici?

2) Le eventuali manifestazioni cliniche possono presentarsi anche in soggetti senza cloracne?

### *Popolazione in studio e metodi*

Sul totale di 164 cloracnei (CA) di età 0-14 anni, 146 (89%) sono stati seguiti dal punto di vista clinico generale. La composizione di questo sottogruppo è risultata sovrapponibile, per sesso ed età, alla popolazione di partenza.

Fra i 146 soggetti affetti da cloracne, 52 (35,6%) hanno riferito lesioni cutanee di tipo acuto nel periodo immediatamente successivo alla fuoriuscita della nube dall'ICMESA. Solo in una piccolissima parte di questi 52 soggetti, tuttavia, l'équipe dermatologica ha rilevato direttamente lesioni acute in atto.

Come gruppo di confronto sono stati scelti 182 individui senza lesioni dermatologiche (non dermolesi) provenienti dalle zone A, B e da altre zone diverse da queste (zona non A non B) della stessa classe di età, sulla base della disponibilità di documentazione clinica.

I segni e sintomi clinici, registrati su moduli inviati dai servizi di base al gruppo epidemiologico, sono stati classificati dal pediatra a posteriori in 11 categorie (Tab. 1). La classificazione a posteriori è stata imposta dal fatto

che la registrazione dei dati non è finora potuta avvenire sulla base di una soddisfacente standardizzazione preliminare delle diverse situazioni cliniche.

Tab. 1 - *Classificazione dei segni e sintomi clinici registrati sui « fogli mobili » dei soggetti di età  $\leq 14$  anni.*

- 
1. Apparato urinario (ematuria, stranguria, cistite, enuresi)
  2. Algie agli arti (mialgie, atralgie).
  3. Prime vie respiratorie (rinite, bronchite, bronchite asmatica).
  4. Apparato gastroenterico (inappetenza, nausea, vomito, dolori addominali, gastrite).
  5. Cefalea.
  6. Irritazione agli occhi.
  7. Deficit del visus.
  8. Micromesoadenia.
  9. Epatomegalia e/o subittero sclerale.
  10. Pallore cutaneo
  11. Altri sintomi cutanei (prurito, esantemi, ipercromia, pitiriasi).
- 

Il pediatra ha rilevato per ogni soggetto la presenza o l'assenza di tali segni e sintomi in ciascuna delle visite mediche di cui si è potuto avere notizia. È stata valutata la quota di soggetti con positività clinica in almeno una vista. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio sono stati presi in considerazione i seguenti tests:  $\gamma$ -GT (gamma-glutamyl-transpeptidasi), GOT (transaminasi glutammico-ossalacetica), GPT (transaminasi glutammico-piruvica), Colesterolo totale, Ala-U (acido- $\delta$ -aminolevulinico), FA (fosfatasi alcalina) e bilirubina totale.

Per ogni test si è valutata la quota dei soggetti che superavano soglie prefissate in almeno una determinazione analitica. I valori soglia sono stati fissati dalla Commissione Regionale Tecnico Consultiva Medico Clinica sulla base della letteratura e di una indagine ad hoc su di una popolazione di riferimento residente in un'area vicino a quella di Seveso, sicuramente indenne da inquinamento da TCDD.

I confronti tra cloracneici e non dermolesi sono stati eseguiti mediante il test di significatività del  $\chi^2$ , applicando la correzione di Yates, per ogni singolo reperto clinico (salvo in due casi dove si è provveduto all'aggregazione di due reperti) e per ogni determinazione analitica.

L'esiguità numerica delle situazioni riscontrate ha invece impedito di studiare i soggetti con lesioni dermatologiche e quelli di confronto per la presenza contemporanea di più rilievi e/o di più determinazioni di laboratorio.

Per alcune situazioni particolarmente interessanti si sono calcolati i rischi relativi, espressi come « odds ratio », con i corrispondenti errori standard e limiti di confidenza al livello di probabilità del 95 %.

Prima di procedere al confronto è stato verificato che tra i due gruppi non vi fosse una eccessiva disparità del numero delle visite mediche eseguite: un tale fatto avrebbe potuto produrre un maggior numero di rilievi clinici positivi nei casi rispetto ai controlli.

Si è eseguito, inoltre, il confronto tra i soggetti con cloracne e quelli senza lesioni dermatologiche di zona A e di zona non A non B, rispettivamente. Per quanto riguarda la zona B, invece, data l'esiguità numerica del gruppo di soggetti con cloracne, non si è provveduto al confronto.

La documentazione clinica di natura neurologica era disponibile solo per i soggetti con cloracne abitanti in zona A. In una tabella sono state raccolte in sintesi le informazioni cliniche generali e di laboratorio per 8 soggetti con esame neurologico positivo.

### Risultati

La Tabella 5 illustra la frequenza di reperti clinici positivi, già ricordati, nei soggetti con cloracne e nei non dermolesi.

Tab. 5 - Frequenze di reperti clinici positivi nei soggetti con cloracne e nei non dermolesi

Segni e sintomi clinici	Casi		Controlli		p
	n. 146	% 100	n. 182	% 100	
1. Apparato urinario	8	5.47	3	1.64	—
2. Algie agli arti	4	2.73	1	0.54	—
3. Prime vie respiratorie	9	6.16	6	3.29	N.S.
4. Apparato gastroenterico	19	13.01	4	2.19	<0.001
5. Cefalea	7	4.79	3	1.64	
6. Irritazione agli occhi	9	6.16	4	2.19	<0.05
7. Deficit del visus	11	7.53	8	4.39	N.S.
8. Micromesoadenia	20	13.69	33	18.13	N.S.
9. Epatomegalia e/o subittero sclerale	12	8.21	10	5.49	N.S.
10. Pallore cutaneo	1	0.68	5	2.74	
11. Altri sintomi cutanei	2	1.36	8	4.39	<0.05

Una significativa differenza ( $P < 0.001$ ) si riscontra nel confronto dei segni e sintomi a carico dell'apparato ga-

stroenterico (inappetenza, nausea, vomito, dolori addominali, gastrite). A questo proposito è stato calcolato anche il rischio relativo (soggetti con cloracne versus soggetti non dermolesi) e i corrispondenti limiti di confidenza a livello del 95 % [RR = 6.65 con ES (ln RR) = 0.562 e limiti di confidenza 1.612-27.491].

Per cefalea e irritazione agli occhi, considerate insieme, il livello di significatività statistica del test è inferiore ( $P < 0,05$ ) a quello riscontrato per l'apparato gastroenterico.

Per le rimanenti situazioni le differenze sono piuttosto contenute: l'applicazione del test del  $\chi^2$  per i sintomi a carico dell'apparato urinario e degli arti non è stata possibile a causa della bassa numerosità delle frequenze osservate ed attese.

Sintomi come il pallore cutaneo o altri sempre a carico della cute si sono rivelati più frequenti nel gruppo di confronto.

Uno studio particolare è stato condotto confrontando il gruppo dei cloracneici e dei non dermolesi, per zona di residenza. La Tab. 6 illustra i dati che si riferiscono ai soggetti di zona A.

Tab. 6 - Frequenze di reperti clinici positivi nei soggetti con cloracne e nei non dermolesi di zona A.

Segni e sintomi clinici	Soggetti di zona A con CA (40)		Soggetti di zona A senza CA (45)	
	n.	%	n.	%
1. Apparato urinario	2	5.0	1	2.2
2. Algie agli arti	1	1.5	—	—
3. Prime vie respiratorie	2	5.0	1	2.2
4. Apparato gastroenterico	10 (*)	25.0	2 (*)	4.4
5. Cefalea	3	7.5	1	2.2
6. Irritazione occhi	6	15.0	3	6.6
7. Deficit del visus	1	2.5	2	2.2
8. Micromesoadenia	4	10.0	4	8.8
9. Epatomegalia e/o subittero sclerale	8 (**)	20.0	7 (**)	15.5
10. Pallore cutaneo	—	—	—	—
11. Altri sintomi cutanei	2	5.0	3	6.6

(\*)  $P < 0,025$

(\*\*) N.S.

In essa vengono messi a confronto 40 soggetti affetti da cloracne e 45 soggetti non dermolesi, tutti provenienti dalla zona A. Come si può notare la frequenza delle os-

servazioni positive per i vari sintomi e segni è piuttosto bassa.

Anche in questo caso la differenza tra cloracneici e non dermolesi di zona A per quanto riguarda l'apparato gastroenterico è statisticamente significativa ( $P < 0.025$ ), mentre tale differenza non appare per l'epatomegalia e/o subittero sclerale.

Per i gruppi di zona non A non B la frequenza di osservazioni positive è molto contenuta e non si presentano in dettaglio i dati.

Tuttavia sintomi a carico dell'apparato gastroenterico sono stati riferiti dal 9,1 % dei cloracneici e dallo 0,8 % dei non dermolesi. Come si è detto si è tralasciato il gruppo di zona B per le sue dimensioni ridotte e per il fatto che, almeno in linea teorica, i due sottogruppi considerati costituiscono le situazioni estreme.

Sono stati anche messi a confronti i dati riguardanti l'apparato gastroenterico dei soggetti con cloracne rispettivamente di zona A e di zona non A non B. I risultati sono esposti in Tab. 7. La differenza che emerge tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

Tab. 7 - *Distribuzione dei segni e sintomi dell'apparato gastroenterico nei cloracneici di zona A e di zona non A non B*

	Segni e sintomi gastroenterici		Totale
	+	-	
CA (zona A)	10	30	40
CA (zona non A non B)	9	90	99
Totale	19	120	139

I dati neurologici sono disponibili, come si è detto, solo per alcuni cloracneici di zona A; le osservazioni più interessanti sono riportate nella tabella sinottica 8 che considera anche i dati pediatrici e di laboratorio. Tuttavia, allo stato attuale, non è possibile andare al di là di un'analisi descrittiva degli otto casi.

Nella Tab. 9 vengono messi a confronto i dati di laboratorio dei soggetti con cloracne e quelli dei non dermolesi di zona A, B e non A non B. In entrambi i gruppi, non tutti i soggetti con documentazione clinica hanno subito anche determinazioni di laboratorio, come si può

Tab. 8 - Sintesi clinica sui soggetti di età  $\leq 14$  anni con reperti neurologici positivi

Iniziali	Reperti clinici pediatrici	Neurologia	Laboratorio
A.S.	1. Apparato urinario 2. Algie agli arti 8. Micromesoadenia	Segni di neuropatia subclinica a causa ignota. Insorgenza non accertabile	negativo
B.A.	11. Altri sintomi cutanei	21-4-77: negativo 30-1-78: soggettività negativa. Esame neuro-fisiologico normale. Obiettivamente interessamento del troncoencefalo a causa ignota	9-11-76: Colest. 280 mg/l 11-6-77: Colest. 190 mg/l 14-1-78: Colest. 170 mg/l 19-6-78: Colest. 174 mg/l
C.D.	negativi	Meningite a 11 mesi. Segni piramidali a dx: postumi di cerebropatia neonatale	19-2-77: GOT 45 U/ml 9-7-77: GOT 9 U/ml 14-1-78: GOT 8 U/ml 17-6-78: GOT 8 U/ml
C.E.	1. Apparato urinario 4. Apparato gastroenterico 9. Epatomegalia e/o subittero sclerale	Modesti segni di sofferenza neurogena periferica a causa ignota	23-5-77: $\gamma$ -GT 87 U/ml, Ala-U 6.54 mg/l 14-12-77: $\gamma$ -GT 6 U/ml, Ala-U non eseg. 20-5-78: $\gamma$ -GT 5 U/ml, Ala-U non eseg.
P.L.	negativi	Asimmetria facciale inferiore. Segni piramidali bilaterali. Postumi di cerebropatia neonatale	negativo
P.P.	negativi	Postumi di cerebropatia neonatale	8-11-77: Colest. 235 mg/l 23-4-77: Ala-U 14.6 mg/l, Colest. 200 mg/l 28-11-77: Ala-U 0.75 mg/l, Colest. 150 mg/l 10-5-78: Ala-U 1.7 mg/l, Colest. 200 mg/l
S.M.	3. prime vie respiratorie 4. apparato gastroenterico 6. Irritazione occhi 8. Micromesoadenia	3.-5-77: negativo 11-4-78: modesti segni di sofferenza neurogena periferica a causa ignota	negativo
S.R.	9. Epatomegalia e/o subittero sclerale	7-4-77: postumi di cerebropatia-epilessia secondaria	29-10-76: Ala-U 3.3 mg/l 18-4-77: Ala-U 7.85 mg/l 21-7-78: Ala-U 4.5 mg/l

notare dalla colonna in cui è indicato il numero di soggetti con almeno un prelievo.

Tab. 9 - Frequenze di soggetti con analisi di laboratorio fuori soglia: soggetti con cloracne e non dermolesi

Analisi	CA ≤ 14 anni (146)			Controlli ≤ 14 anni (182)			P
	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	
γ-GT (≥ 37 U/l)	141	4	2.83	138	—	—	—
GOT (≥ 27 U/l)	141	16	11.34	138	14	10.14	N.S.
GPT (≥ 34 U/l)	141	5	3.54	138	—	—	—
Col. (≥ 231 mg %)	138	21	15.21	120	15	12.50	N.S.
Ala-U (≥ 61 mg/l)	137	33	24.08	135	7	5.18	< 0.001
F.A. (≥ 151 U/l)	142	7	.492	148	8	5.40	N.S.
Bil. (≥ 1.2 mg %)	142	—	—	145	—	—	—

La bilirubina totale non è mai risultata alterata in alcun soggetto dei due gruppi; la GPT e la γ-GT sono alterate solo nei cloracneici, mentre non esistono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda GOT, il Colesterolo e la Fosfatasi alcalina. L'Ala-U, invece, è più frequentemente alterato nei soggetti con cloracne ( $P < 0.001$ ); per questo gruppo si è calcolato il Rischio relativo rispetto al gruppo di confronto e i corrispondenti limiti di confidenza, al livello di significatività del 95 %, di seguito riportati:  $RR = 5.80$ , con  $E.S. (\log e) = 0.4365$  e limiti di confidenza 2.038-16.518.

Nel gruppo di cloracneici, non sembra, tuttavia, che tali alterazioni siano di grande entità, come si può vedere nella Tabella 10.a b, c che riassume i dati su GOT, Ala-U e Colesterolo. Nella Tab. 11, che considera i cloracneici e i non dermolesi in funzione della residenza in zona A, i dati più interessanti sembrano essere quelli a carico della γ-GT (questo enzima è risultato alterato solo nei cloracneici di zona A) e dell'Ala-U.

Quest'ultimo rimane più frequentemente alterato nei cloracneici rispetto ai non dermolesi ( $P < 0.025$ ).

Tab. 10.a - *Frequenze di soggetti affetti da cloracne con valori di GOT  $\geq 27$  U/l, per intervalli di concentrazione*

Intervalli di concentrazione (U/l)	Soggetti con valori di GOT fuori soglia	
	n.	%
27 - 80	14	87.5
41 - 80	2	12.5
$\geq 81$	—	—
<b>Totale</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>

Tab. 10.b - *Frequenze di soggetti affetti da cloracne con valori di Ala-U  $\geq 6.1$  mg/l, per intervalli di concentrazione*

Intervalli di concentrazione (mg/l)	Soggetti con valori di Ala-U fuori soglia	
	n.	%
6.1 - 20	29	87.9
20.1 - 40	3	9.1
$\geq 40.1$	1	3.0
<b>Totale</b>	<b>33</b>	<b>100.0</b>

Tab. 10.c - *Frequenze di soggetti affetti da cloracne con valori di Colesterolo totale  $> 90$  percentile, per intervalli di concentrazione*

Intervalli di concentrazione (mg %)	Soggetti con valori di Colesterolo tot. fuori soglia	
	n.	%
231 - 290	20	95.2
$\geq 291$	1	4.8
<b>Totale</b>	<b>21</b>	<b>100.0</b>

Tab. 11 - Frequenze di soggetti con analisi di laboratorio fuori soglia: soggetti con cloracne e non dermolesi di zona A

Analisi	Ca ≤ 14 zona A (40)			Controlli ≤ 14 zona A (45)			P
	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	
γ-GT (≥ 37 U/l)	39	4	10.25	44	—	—	—
GOT (≥ 27 U/l)	39	6	15.38	44	12	27.27	N.S.
GPT (≥ 34 U/l)	39	3	7.69	44	—	—	—
Colesterolo (≥ 231 mg %)	36	9	23.07	40	13	32.5	N.S.
Ala-U (≥ 6.1 mg/l)	39	14	35.89	39	4	10.25	< 0.025
F.A. (≥ 151 U/l)	39	—	—	44	4	9.09	—
Bilirubina (≥ 1.2 mg %)	39	—	—	45	—	—	—

Tale differenza tra i due gruppi ( $P < 0.001$ ) è confermata quando si considerino i due gruppi in funzione della residenza in zona non A non B, come si può notare dalla Tab. 12. Si può notare, inoltre, che il gruppo dei cloracnei di questa zona presenta una frequenza di valori fuori soglia, per quanto riguarda la GOT, significativamente diversa da quella del gruppo di confronto ( $P < 0.025$ ).

Tab. 12 - Frequenze di soggetti con analisi di laboratorio fuori soglia: soggetti con cloracne e non dermolesi di zona non A non B

Analisi	CA ≤ 14 anni (99) zona non A non B			Controlli ≤ 14 anni zona non A non B (125)			p
	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	n. sogg. con prel.	n. fuori soglia	%	
γ-GT (≥ 37 U/l)	95	—	—	86	—	—	—
GOT (≥ 27 U/l)	95	10	10.52	86	1	1.16	< 0.025
GPT (≥ 34 U/l)	95	2	2.10	86	—	—	—
Colesterolo (≥ 231 mg %)	95	11	11.57	74	2	2.70	N.S.
Ala-U (≥ 6.1 mg/l)	91	17	18.68	86	1	1.16	< 0.001
F.A. (≥ 151 U/l)	93	6	6.45	93	4	4.30	N.S.
Bilirubina (≥ 1.2 mg %)	93	—	—	89	—	—	—

Il fenomeno osservato nell'analisi dei sintomi e segni a carico dell'apparato gastroenterico (secondo cui la frequenza di tali sintomi era maggiore non solo nei casi rispetto al gruppo di confronto, ma anche nei casi di zona A rispetto ai casi di zona non A non B) ha suggerito di porre a confronto, anche per quanto riguarda il laboratorio, i cloracneici di zona A e quelli di zona non A non B. In particolare, si desiderava saggiare il comportamento dell'Ala-U che appariva il dato più interessante e coerente.

Nelle nostre osservazioni i soggetti con cloracne di zona A hanno presentato una frequenza di valori fuori soglia doppia rispetto a quelli di zona non A non B. Anche se la differenza non risulta statisticamente significativa ( $\chi^2 = 3,55$ , 1 grado di libertà,  $0,05 < P < 0,10$ ) il dato sembra avere un notevole interesse per la sua coerenza con altre osservazioni.

Un'attenzione particolare è stata dedicata a 10 soggetti (6,84 %) con cloracne (4 rilevati nel periodo settembre-dicembre 1976 e 6 successivamente), che presentavano più di una determinazione analitica con valori fuori soglia.

Per i 10 soggetti il Coordinatore di Pediatria ha eseguito un'ulteriore e più approfondita analisi dei dati clinici e di laboratorio.

Al di là delle alterazioni di alcuni dati di laboratorio, non esistono in nessuno dei 10 soggetti segni di un interessamento sistemico che possa fare sospettare una malattia clinicamente definita. In un caso si è notata un'alterazione ripetuta dell'Ala-U di una certa entità che suggerisce l'opportunità di tenere sotto attento controllo la situazione.

### *Validità dei risultati*

L'interpretazione dei risultati esposti non si presenta agevole. Innanzitutto, vanno attentamente valutati alcuni fattori che potrebbero limitare la validità delle nostre considerazioni:

1) i casi di cloracne sono stati tutti cumulati in unico gruppo a prescindere dalla gravità della manifestazione dermatologica e soprattutto a prescindere dalla data di insorgenza. Quest'ultimo dato non è infatti disponibile per oltre il 50 % del totale dei casi e per il 40 % dei soggetti che si sono presentati di propria iniziativa ai dermatologi nel periodo settembre-dicembre '76. Ciò ha impedito, tra l'altro, di valutare la cloracne in termini di incidenza;

2) i non dermolesi non possono, a rigore, essere considerati un vero gruppo di controllo: infatti i soggetti sono entrati in questo gruppo solo perché per loro si disponeva della documentazione clinica e/o del questionario-intervista e/o dei dati di laboratorio. Questo fatto,

estremamente importante, deve essere attentamente considerato in qualsiasi valutazione dei dati;

3) la raccolta dei dati clinici per entrambi i gruppi non è potuto avvenire sulla base di una standardizzazione preliminare dei criteri di rilevazione. La classificazione dei segni e sintomi clinici è stata effettuata a posteriori sulla base delle registrazioni effettivamente disponibili nel tentativo di aggregare in qualche modo i numerosi dati.

Inoltre, gli accertamenti clinici non sono avvenuti con periodicità uniforme per i diversi soggetti dei due gruppi per cui, anche in questo caso, non è stato possibile dare una dimensione temporale alle osservazioni cliniche che sono state considerate globalmente. È bene ricordare che le visite pediatriche su cloracneici, di cui si ha documentazione, sono state eseguite prevalentemente nel 1977, mentre una sola visita è stata compiuta nel 1976 ed un numero ridotto si è svolto nel 1978.

### *Discussione*

Dal punto di vista clinico, il dato più interessante sembra essere quello a carico dell'apparato gastroenterico. Turbe di questo apparato sono state, infatti, registrate con maggior frequenza tra i cloracneici rispetto ai soggetti senza lesioni dermatologiche: i primi presentano, rispetto ai secondi, un rischio più elevato del 665 % di avere manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico, ad un livello di probabilità del 95 %. Inoltre all'interno del gruppo dei cloracneici, tali turbe sono più frequenti nei soggetti di zona A rispetto a quelli di zona non A, B.

Tuttavia un confronto tra soggetti con cloracne, rispettivamente di zona A e di zona non A non B, mette in luce una maggior frequenza di questi rilievi nel gruppo di zona A. Tale fatto rende più complessa l'interpretazione dei risultati a carico dell'apparato gastrointestinale, limitando la coerenza dell'associazione sopra descritta.

Accanto alle riserve di ordine generale già esposte in merito alla validità dei risultati ci pare utile ricordare che nella categoria « apparato gastroenterico » sono comprese situazioni cliniche obiettive e soggettive alcune molto precise altre piuttosto generiche, molto difficili da valutare anche solo dal punto di vista clinico.

Inoltre non va dimenticata la possibilità che i dati siano stati raccolti con maggiore attenzione e cura nel gruppo dei soggetti affetti da cloracne rispetto al gruppo di non dermolesi.

Va ricordato, tuttavia, che ad osservazioni analoghe erano giunti Kimming e Schulz (1957) i quali avevano rile-

vato più frequentemente questi segni e sintomi nei soggetti con cloracne rispetto ai controlli.

Tra i dati di laboratorio, il rilievo più interessante sembra essere quello a carico dell'Ala-U, che si presenta costantemente più elevato nei soggetti con cloracne rispetto ai non dermolesi, con una frequenza di soggetti con valori fuori soglia relativamente più alta nel gruppo di zona A. Questo rilievo fu già descritto da Poland et al. (1971) e da Jirasek et al. (1973, 1974).

In base alle nostre osservazioni i soggetti con cloracne presentano un rischio di manifestare alterazioni dell'Ala-U superiore del 580 % rispetto ai soggetti senza lesioni dermatologiche, a livello di probabilità del 95 %.

L'entità qualitativa delle alterazioni biochimiche sembra in generale modesta. In accordo con i dati presentati da Kimming e Schulz (1957), Poland et al. (1971) e May (1973), i quali non avevano riscontrato impegno clinico sistematico nei soggetti affetti da cloracne da loro esaminati, nessuna malattia sistemica clinicamente definita è stata finora diagnosticata, anche se i problemi connessi alla valutazione dei reperti neurologici richiedono un ulteriore, attento approfondimento.

### *Riassunto*

146 soggetti con cloracne di 0-14 anni di età, abitanti nell'area di Seveso, interessata dall'inquinamento da TCDD, sono stati seguiti dal punto di vista dermatologico, clinico generale e di laboratorio e studiati in confronto con un gruppo di 182 soggetti senza lesioni dermatologiche, della stessa classe di età e provenienti dalle stesse zone.

In accordo con le osservazioni di altri AA., turbe dell'apparato gastroenterico sono state rilevate più frequentemente nei soggetti con cloracne che nei non dermolesi, con una maggior prevalenza di esse nel gruppo di cloracneici residenti nella zona a maggiore inquinamento (zona A). Anche il test dell'Ala-U si è dimostrato più frequentemente alterato nei cloracneici, in particolare di zona A, rispetto ai non dermolesi, mentre l'andamento degli altri tests di laboratorio ( $\gamma$ -GT, GOT, GPT, Colesterolo totale, FA, Biliribina totale) non sembra correlato con la patologia dermatologica.

Non è stata tuttavia finora diagnosticata alcuna malattia sistemica clinicamente definita, anche se i problemi connessi alla valutazione dei reperti neurologici richiedono un ulteriore approfondimento.

## Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano per la preziosa collaborazione fornita nella raccolta ed elaborazione dei dati presentati in questo lavoro il sig. A. Andreani ed i Dr. G. Beltrami e F. Sicurello del Gruppo Informatico, le sig.re M. Mauri, M. Formigaro, le sig.ne A. Garavaglia, A.M. Rosa, il sig. G. Blanco e la A.S.V. P. Basso dell'Ufficio Speciale di Seveso.

## BIBLIOGRAFIA

BAUER H., SCHULZ K.H., SPIEGELBERG U., *Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorophenol-Verbindungen*, Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 1961, 18, 538-555.

BEALE M.G., SHEARER W.T., KARL M.M., ROBSON A.M., *Long Term effects of dioxin Exposure*, Lancet, 1977, I, 748.

BLEIBERG J., WALLEN M., BRODKIN R., APPLEBAUM I.L., *Industrially acquired porphyria*, Arch. Dermatol., 1964, 89, 793-797.

CARTER C.D., KIMBROUGH R.D., LIDDIE J.A., CLINE R.E., ZACK M.M., BARTHEL W.F., KOEHLER R.E., PHILLIPS P.E., *Tetrachlorodibenzodioxin: an accidental poisoning episode in Horse arenas*, Science, 1975, 188, 738-740.

CROW K.D., *Chloracne. A critical review including a comparison of two series of cases of acne from Chloronaphtalene and Pitch fumes*, Trans. St. Johns Hosp., Dermatol. Soc., 1970, 56, 79-99.

CUTTING R.T., PHUOC T.H., BELLO J.M., BENENSON M.W., EVANS C.H., *Congenital malformations, hydatiform moles and stillbirths in the Republic of Vietnam 1960-1969*, December 1970.

DEL CORNO G., FAVARETTI C., CARAMASCHI F., GIAMBELLUCA S.E., MONTESARCHIO E., BONETTI F., VOLPATO C., *Distribuzione dei casi di cloracne nell'area di Seveso in seguito ad inquinamento da TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina)* (1979, in stampa).

DUGOIS P., AMBLARD P., AIMARD M., DESHORS G., *Acné chlorique collective et accidentielle d'un type nouveau*, Bull. Soc. Derm. Syphil., 1968, 75, 260-261.

FIRESTONE D., *The 2,3,7,8-tetrachloridibenzo-p-dioxin problem: a review*. In Ramer C. ed., *Chlorinated Phenoxy Acids and their dioxin: mode of action, health risks and environmental effects*, Ecol. Bull. (Stockholm), 1977, 27, in corso di stampa.

GOLDMAN P.J., *Schwerste akute Chloracne durch Trichlorphenol-Zersetzungsprodukte*, Arbeitsmed, Sozialmed. Arbeits-hyg., 1972, 7, 12-18.

GOLDMAN P.J., *Schwerste akute Chloracne, eine Massenintoxikation durch 2,3,6,7-tetrachloridibenzo-dioxin*, Hautarzt, 1973, 24, 149-152.

HERXHEIMER K., *Über Chloracne*, Munch. Med. Wochenschr., 1899, 46, 278.

JENSEN N.E., WALKER A.E., *Chloracne: Three cases*, Proc. Roy. Soc. Med., 1972, 75, 687-688.

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBECK K., *Acne Chlorina and porphyria cutanea tarda during the manufacture of herbicides*, Cs. Dermatol., 1973, 48, 306-317.

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBECK K., PAZDEROVA J., LUKAS E.,

*Acne chlorina, porphyria cutanea tarda and other manifestations of general intoxication during the manufacture of herbicides*, II, Cs. Dermatol., 1974, 49, 145-157.

KIMBROUGH R.D., *The toxicity of Polychlorinated Polycyclic compounds and related chemicals*, CRC Crit. Rev. Toxicol., 1974, 2, 445-498.

KIMMING J., SCHULZ K.H., *Berufliche Akne durch Chlorierte Aromatische Zyklische Ather*, Dermatologica, 1957, 115, 540-546.

MAY G.: *Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin*, Brit. J. Ind. Med., 1973, 30, 276-283.

MESELSON M.S., WESTING A.H., CONSTABLE J.D., COOK R.E., *Preliminary report of Herbicide Assessment Commission of the American Association for the advancement of science*, USA Congressional Record, Proceeding and Debates of the 92nd Congress, Second Session, 1972, 118, Part 6, 6806-6813.

OLIVER R.M., *Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4 Dioxin in laboratory workers*, Brit. J. Ind. Med., 1975, 32, 49-53.

POLAND A.P., SMITH D., METTER G., POSSICK P., *A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant with special attention to chloracne, porphyria cutanea tarda and psycologic parameters*, Arch. Environ. Hlth, 1971, 22, 316-317.

TAYLOR J.S., *Chloracne - a continuing problem*, Cutis, 1974, 13, 585-591.

TAYLOR J.S., WUTHRICH R.C., CLOYD K.M., POLAND A., *Chloracne from manufacture of a new herbicide*, Archives of Dermatology 1977, 113, 616.

TON THAT TUNG, *Le cancer primaire du foie en Viet-nam*, Chirurgie, 1973, 99, 427-436.

TON THAT TUNG, *Pathologie humaine et animale de la dioxine*, Rev. Med. (Paris), in corso di stampa.



**ANDAMENTO DELLA PATOLOGIA DERMATOLOGICA  
OSSERVATA A SEVESO E NEI COMUNI VICINI  
IN CONSEGUENZA DELL'INCIDENTE ICMESA**

*III Relazione del Servizio Dermatologico (1979)*

**PUCINELLI VITTORIO, BERTI EMILIO, DRAGO GRAZIA, GASPARINI  
GIOVANNI, MONTI MARCELLO, SALA GIOVANNI, STUCCHI DARIO,  
MASINI RENATA**



## *Premessa*

La presente relazione ha il fine di puntualizzare, al mese di giugno 1979, la situazione dermatologica venutasi a determinare a Seveso e comuni limitrofi in conseguenza dell'incidente ICMESA del 10 luglio 1976. Essa segue, ad oltre un anno di distanza, la relazione del maggio 1978; la relativa lunghezza dell'intervallo fra la relazione n. 2 e l'attuale, trova spiegazione essenzialmente nella esiguità della casistica specifica rilevata dall'equipe dermatologica durante la sua attività sia nel servizio giornaliero dell'ambulatorio istituito a Seveso dai Consorzi Sanitari di zona 1 - 2 e 3 di Brianza Seveso, sia nel corso degli screenings sulla popolazione scolastica delle scuole di Seveso, Meda, Cesano Maderno e Desio.

Il gruppo dermatologico, che fin dal 23 luglio 1976 segue l'andamento della patologia cutanea della popolazione residente sul territorio inquinato, ha diretto la sua attività durante gli ultimi 12 mesi non solo alla ricerca di nuovi casi di cloracne o di qualsiasi altra patologia dermatologica a carattere specifico imputabile all'azione del TCDD, ma anche, e soprattutto, alla sorveglianza dell'evoluzione dei dermopazienti già osservati nel corso dei due anni successivi all'incidente ICMESA e portatori di lesioni con caratteri clinici morfologici ed evolutivi rapportabili all'inquinamento da diossina.

Nel presente rapporto, oltre agli elementi emersi con lo screening scolastico del 1979, sarà pertanto riportato e descritto l'andamento e lo stato attuale dei vari gruppi di dermopazienti con manifestazioni a carattere specifico evidenziati dall'equipe dermatologica nel corso dei tre anni della sua attività sul territorio inquinato da TCDD.

### *Comportamento dei dermolesi (manifestazioni dermatologiche acute del luglio-agosto 1976)*

Per convenzione (vedi relazione n. 2 del maggio 1978) sono stati indicati con questa denominazione i soggetti che, presentatisi all'ambulatorio dermatologico di Seveso subito dopo l'incidente ICMESA, vennero riconosciuti affetti da manifestazioni cutanee rapportabili all'azione

dei componenti della nube tossica. Nel periodo dal 23-7-76 al 31-8-76 vennero visitate presso l'ambulatorio dermatologico istituito a Seveso dalla Regione Lombardia, 1600 persone presentanti manifestazioni cutanee; di queste, 1153 vennero classificate come manifestazioni appartenenti alla comune patologia dermatologica corrente, mentre 447 soggetti presentarono lesioni dermatologiche rapportabili all'azione di fattori tossici specifici. Di tale casistica e della sintomatologia allora presentata, è stato dato resoconto nella prima relazione dell'equipe dermatologica rilasciata nel settembre-ottobre 1977 ed alla quale si rimanda per i dati in merito alle manifestazioni cliniche ed all'evoluzione immediata di quella patologia.

La ricomparsa di tale sintomatologia è stata strettamente sorvegliata, ma può affermarsi, oggi, a quasi 3 anni di distanza dall'incidente ICMESA, che nessuna manifestazione cutanea del tipo di quelle allora riscontrate è stata finora nuovamente osservata. Ciò permette di confermare ancora una volta la nostra convinzione che le manifestazioni dermatologiche acute allora comparse nella popolazione non fossero rapportabili alla diossina, ma agli altri componenti della nube. Questi, ingeriti o inalati al momento dell'incidente, o giunti alla cute sia direttamente o attraverso contatto con materiale ambientale contaminato, provocarono manifestazioni caratteristiche causate rispettivamente o dall'eliminazione di tali componenti per via transcutanea o attraverso contatto diretto o indiretto.

Si è continuato a sorvegliare l'andamento di questa casistica specifica attraverso visite volontarie, o su invito, presso l'ambulatorio dermatologico di Seveso; nessuno dei soggetti che si sono ripresentati e che si sono potuti ricontrrollare ha presentato e presenta manifestazioni cutanee attive o cicatriziali o segni clinici evolutivi sospetti.

Di tutta questa casistica solo una parte (28 bambini residenti nella zona A) ha presentato successivamente manifestazioni di cloracne e sempre in epoca precoce, vale a dire nel periodo agosto-settembre-ottobre 1976.

Questo comportamento può rientrare nella patologia dermatologica comune da contatto o come conseguenza dell'eliminazione attraverso le ghiandole della cute del triclorofenato sodico, della soda caustica, del cloruro di sodio ad alta concentrazione nell'etilenglicole, con una sintomatologia già nota nella patologia dermatologica e generale corrente.

A tre anni di distanza dall'evento tossico, la mancata riosservazione di qualsiasi manifestazione cutanea analoga a quelle osservate nel luglio-agosto 1976 e il mancato riscontro tardivo di manifestazioni generali, induce a ritenere che i componenti non diossinici della nube tossi-

ca, per la loro alta solubilità, abbiano ben presto cessato di costituire elementi di rischio nell'ambiente. Unico elemento di riflessione, e per il momento di ardua interpretazione, rimane la bassa percentuale di casi di cloracne nei « dermolesi » (28 casi su 447, corrispondente al 6,2 %); deve comunque considerarsi che buona parte delle lesioni acute furono di tipo caustico, da contatto e che le lesioni nodulari da eliminazione transcutanea furono piuttosto scarse e di rapida evoluzione. Ciò starebbe ad indicare un fattore causale diverso dalla diossina che, d'altra parte, non è dimostrato fosse uniformemente distribuita con i vari componenti della nube tossica.

Tale casistica comunque, in base al piano di provvidenze sanitarie stabilito nella legge speciale per Seveso, continuerà ad essere seguita e controllata fino al 1981.

#### *Andamento clinico della casistica affetta da cloracne osservata nel periodo settembre 1976-maggio 1977*

Nella relazione n. 2 del maggio 1978 venne riassunta e descritta la casistica dei portatori della cloracne comparso precocemente (agosto-ottobre 1976), comprendente 44 casi rilevati in bambini della zona A osservati in residenze della periferia di Milano, più 6 adulti osservati presso l'ambulatorio dermatologico di Seveso. Nella stessa relazione venne riportata anche la casistica isolata nel corso degli screenings scolastici effettuati nella primavera del 1977 sulla popolazione studentesca delle scuole elementari degli 11 comuni interessati dall'inquinamento da diossina e ripetuti dopo due mesi sulla scolaresca dei comuni di Seveso, Desio, Meda e Cesano Maderno. Con l'aggiunta di alcuni casi isolati osservati in ambienti extra-scolastici, il complesso degli esami di massa eseguiti portò il totale dei casi « segnalati », cioè da riesaminare, controllare e seguire in sede e con attrezzatura più idonea, a 673. Di questi, dopo controlli, osservazioni ed esami clinici e strumentali, 187 vennero riconosciuti affetti da cloracne di diverso grado (CA 1 = pochissimi comedoni; CA 2 = casi con elementi piuttosto numerosi con quadro clinico evidente; CA 3 = cloracne estesa, con manifestazioni diffuse e gravi).

Tutta questa casistica, riportata tabularmente a pagina 38 della I parte della II relazione (maggio 1978) in rapporto alla sua sede di individuazione (scolastica, ambulatoriale, clinico-ospedaliera, ecc.), ed alla sintomatologia clinica allora presentata e classificata, è stata seguita nel corso di questi due ultimi anni; il comportamento nei confronti della cloracne e dei suoi esiti cicatriziali viene descritto e riportato schematicamente nella tabella n. 1.

Nella tabella, a fianco delle iniziali dei vari soggetti ed alla data di nascita che ne consentono la pronta individuazione, vengono indicate la sintomatologia cloracneica sia nella sua presenza che nella sua intensità nonché gli esiti cicatriziali da questa provocati secondariamente (atrofodermia vermiculata), così come i due fenomeni si sono manifestati ogni anno nel corso del triennio di osservazione. La intensità della fenomenologia clinica viene espressa in base al numero dei segni di positività volta a volta riportati.

L'esame della tabella, che descrive l'andamento nel tempo dei 187 casi di cloracne e delle lesioni cicatriziali da questa lasciate, dimostra con buona evidenza come la cloracne, anche se di lieve entità clinica, spesso duri nel tempo e sia in molti casi ancora positiva dopo quasi tre anni dalla prima osservazione. Essa tuttavia tende a regredire e scomparire, nel suo complesso, mentre aumenta in pari tempo la fenomenologia cicatriziale, anche questa con andamento vario nella sua positività clinica e nella sua varia entità sintomatologica.

Analizzando i dati della tabella possono formularsi alcune osservazioni e trarne considerazioni e conclusioni.

Il fenomeno della riduzione nel tempo della positività e dell'intensità della sintomatologia della cloracne può essere indicato da questi dati:

— i soggetti *negativi* rispetto alla sintomatologia clinica di cloracne, in numero di 5 nel 1976-77 e di 6 nel 1977-78 sono saliti a 41 nel 1978-79 (si tenga presente che i 5 casi negativi nel 1976-77 vennero inclusi nella casistica globale in quanto più tardi, nel 1977-78 presentarono comedoni nel corso di un secondo esame; è facile quindi intuire come i 6 casi negativi nel 1977-78 debbano riferirsi a soggetti che, positivi nel 1976-77, si erano negativizzati nel corso dell'anno successivo);

— i soggetti che *presentavano comedoni* in atto nel 1976-77 erano 182 (i casi mancanti presentarono questo segno clinico l'anno successivo), pari al 97 % dell'intera casistica positiva; i soggetti *positivi* per cloracne erano diminuiti nel 1977-78 a 141 (75 %) mentre nel 1978-79 questa casistica patologica specifica era ridotta complessivamente a 73 casi, pari al 39 %;

— l'*atrofodermia* costituisce una sintomatologia cicatriziale che, se non può essere senz'altro considerata un esito della cloracne, rappresenta tuttavia un comune esito di questa; ciò è stato dimostrato del resto anche dalla evoluzione clinica da noi osservata personalmente in gran parte dei soggetti seguiti nel corso dei tre anni durante i quali ha presentato anche un evidente rapporto fra la gravità e l'intensità delle due manifestazioni, primaria e secondaria. Su queste premesse non può ritenersi

si quindi privo di significato il comportamento di questo segno clinico che ha dimostrato il seguente andamento statistico nei 187 casi seguiti: mentre nel periodo 1976-77 i casi di atrofodermia vermiculata erano 69 (pari al 36 % della casistica), nel 1977-78 i casi salivano a 140 (75 %) mentre nel periodo 1978-79 si riducevano a 103 (pari al 55 % del totale).

L'andamento statistico complessivo dimostra chiaramente la progressiva spontanea regressione e scomparsa della cloracne in 78 casi; in 41 soggetti (22 %) essa è giunta a negativizzarsi senza esiti mentre in altri 37 (19 %) lasciando esiti cicatriziali. In tutti gli altri casi la cloracne ha mostrato solo una progressiva riduzione della sua intensità, parallelamente alla comparsa o ad un incremento della sintomatologia cicatriziale.

Non appare inopportuno far notare come l'esiguità clinica della atrofodermia secondaria in questi casi, evolvendo fra l'altro in soggetti giovani con cute trofica ed in via di sviluppo, abbia condizionato molto frequentemente assenza di fenomeni cicatriziali e in molti casi la scomparsa nel 1978-79 di modesti segni di atrofodermia rilevati nell'anno precedente.

L'osservazione della casistica permette inoltre di confermare l'esistenza di quadri già segnalati di *cloracne «ondulante»*, rappresentati cioè da sintomatologia ridotta, insorgente in periodi tardivi e quindi verosimilmente condizionata a contaminazione ambientale, che presenta periodi di remissione e ricomparsa della sintomatologia clinica in forma ridotta ed evanescente.

È stata l'esistenza di questa casistica, molto ridotta sia numericamente, sia nell'intensità sintomatologica, e già segnalata nella I parte della II relazione del servizio dermatologico, che ha reso particolarmente difficoltosa la definizione di alcuni quadri clinici e la realizzazione, la più esatta possibile, del cosiddetto «registro della cloracne» nel quale sono stati compresi e classificati tutti i casi accertati di cloracne dal 1976 in poi.

In conclusione, come l'analisi della tabella dimostra, l'andamento della cloracne dei 187 casi definiti nel 1978 mostra una progressiva riduzione e scomparsa della sintomatologia in atto. Tale riduzione si svolge con estrema lentezza, è discontinua ed è frequentemente seguita da esiti cicatriziali.

### *Comportamento evolutivo della casistica osservata nel corso del III screening (1977-78)*

Come sommariamente riportato nella relazione del maggio 1978, nel corso del III screening scolastico, eseguito nel 1977-78 su 16.686 bambini delle scuole materne

ed elementari di Seveso, Cesano Maderno, Meda e Desio, erano stati « segnalati » 117 casi (pari allo 0,7%).

L'osservazione ulteriore di questi bambini nel periodo immediatamente successivo si era potuta effettuare solo su 87 soggetti che avevano allora fornito questi risultati:

— positivi per cloracne	6
— negativi	16
— da riesaminare	65

Nel corso del 1978 e nei primi mesi del 1979 tutti i 117 casi allora segnalati sono stati potuti riesaminare ed oggi può essere dato un quadro completo dell'andamento dei 117 soggetti segnalati nel corso del III screening.

Esso può essere così compendiato:

— casi *positivi* 6 (5,1%); si tratta degli stessi casi riconosciuti positivi un anno fa e che presentano ancora, sia pure attenuata, la sintomatologia allora rilevata, rappresentata da pochi comedoni piccoli e isolati (CA 1 attenuata);

— casi *negativi*: 87 (74,5%);

— casi presentanti atrofodermia cicatriziale comparsa *successivamente* al luglio 1976: 14 (12%);

— casi con atrofodermia cicatriziale già *presente* nel luglio 1976: 10 (8,5%).

La casistica non presenta elementi particolari di discussione e sarà oggetto di osservazione negli anni futuri. È interessante comunque notare:

a) la durata persistente della sintomatologia comedonica anche se molto attenuata;

b) la presenza di atrofodermia cicatriziale secondaria verosimilmente riferibile a cloracne pregressa;

c) l'esiguità numerica della casistica positiva rispetto a quanto osservato nei precedenti screenings effettuati sulla stessa popolazione scolastica.

#### *Esito del IV screening (anno scolastico 1978-79)*

Nei mesi di marzo e aprile 1979 è stato eseguito un IV screening sulla stessa popolazione scolastica dei 4 comuni maggiormente interessati all'inquinamento da diossina.

Nelle scuole materne, elementari e medie inferiori di Seveso, Meda, Cesano Maderno e Desio sono iscritti 18.133 scolari (vedi tabella annessa); di questi ne sono stati esaminati 16.132, pari all'88% e nel complesso sono stati « segnalati » 19 bambini (0,11%) che sono stati invitati a ripresentarsi per ulteriori controlli in sede più idonea e con strumentario adeguato.

Di questo gruppo di 19 soggetti ne sono tornati alla nostra osservazione ed al controllo a tutt'oggi, solo 11, mentre 8 non si sono ripresentati. Degli 11 casi ricontrollati, 7 sono stati potuti definire negativi mentre 4 sono stati ritenuti degni di ulteriore osservazione e controllo nei mesi futuri.

Questi risultati vengono riferiti in via preliminare ed i dati definitivi saranno riportati nella successiva relazione dell'equipe dermatologica dopo prolungata ed adeguata osservazione.

### *Andamento statistico globale della patologia dermatologica nel triennio 1976-1979 nella zona inquinata*

1) *Lesioni acute specifiche (dermolesi)*. Questa patologia dermatologica rappresentò nel luglio-agosto 1976, in rapporto alla popolazione esaminata nell'ambulatorio dermatologico di Seveso il 27,9 %.

La casistica dei dermolesi (acuti) residenti nei comuni di Seveso, Meda, Cesano Maderno e Desio (269 casi) rapportata alla popolazione degli stessi 4 comuni rappresenta circa lo 0,23 %. Allorché essa venga rapportata invece all'intera popolazione degli 11 comuni afferenti all'ambulatorio, la percentuale doveva valutarsi a circa lo 0,2 %.

Tale casistica alla fine dell'agosto 1976 scese allo 0 %.

2) *Cloracne precoce*. Le forme acute e precoci interessarono esclusivamente soggetti residenti in zona A, che avevano avuto intenso contatto con i componenti della nube tossica.

Se si tiene conto della casistica potuta osservare e che per tali fatti può considerarsi come casistica « segnalata » spontaneamente rispetto a tutta la popolazione della zona A, i 50 casi positivi rappresentarono una percentuale pari al 6,84 %.

Se si tien conto invece della sola popolazione spontaneamente « segnalata » e condotta alla nostra osservazione (circa la metà della popolazione della zona A), la percentuale di positività rispetto alla casistica osservata sale a circa il 13,6 %.

Si tratta di un dato puramente indicativo, non esatto, anche se di buona approssimazione, specialmente se si tiene conto della riluttanza della popolazione ospitata nei residences a sottoporsi a controlli; è da ritenere infatti verosimile che ogni caso che presentasse qualunque segno clinico, anche semplicemente sospetto, venisse condotto, o si presentasse spontaneamente, per vari motivi, alla nostra osservazione. Può ritenersi quindi che la metà della popolazione della zona A, che non si è presentata

ai controlli, non soffrisse effettivamente di patologia cutanea evidente.

3) *Cloracne tardiva*. È rappresentata dalla casistica emersa nel corso degli screenings scolastici oltre alla casistica isolata osservata in ambiente extra scolastico. Per avere termini di paragone rapportabili, sarà tenuta presente come base di confronto la sola casistica rappresentata dalla popolazione scolastica di Seveso, Meda, Cesano Maderno e Desio, costituita mediamente da 17-18.000 soggetti dei quali circa l'85 % è stato esaminato per 4 volte nel corso dei tre anni.

Di questo complesso sono da tener presenti le percentuali di casi « segnalati », vale a dire in vario modo « sospetti », e quelli dei casi dimostratisi positivi e confermati. Questo andamento può essere così compendiato:

	Visitati	Segnalati	Positivi accertati
1976/77	16.234	482 (4,2 %)	187 (1,6 %)
1977/78	16.686	117 (0,7 %)	6 (0,038 %)
1978/79	16.132	19 (0,11 %)	0

Come la tabella dimostra con evidenza, l'incidenza della cloracne è in continua diminuzione nella zona più inquinata dalla diossina; dopo aver mostrato un alto livello statistico e segni di notevole gravità nel periodo 1976-77, nel corso degli anni successivi essa si è fortemente ridotta tanto da raggiungere valori statistici inferiori alla media statistica (« base line ») stabilita con gli screenings effettuati in città esenti dalla contaminazione della diossina (città di Como e Lecco) e nelle quali sono state osservate nella popolazione scolastica di confronto manifestazioni che potevano considerarsi degne di « segnalazione » in una percentuale media dello 0,3 %.

In conclusione, alla data odierna, l'andamento della situazione dermatologica nella zona di Seveso in conseguenza dell'incidente ICMESA può essere così compendiate:

1) la comparsa di nuovi quadri di cloracne è in progressiva diminuzione ed ha raggiunto ormai livelli statistici di patologia in atto e postuma (cicatrizziale) osservabili anche presso popolazioni residenti in zone non inquinate da TCDD;

2) i casi di cloracne sino ad oggi accertati sono 193; oltre a questi possono provvisoriamente esser tenuti presenti 4 casi sospetti, tuttora in osservazione, segnalati con il IV screening scolastico.

Tab. 1 - *Andamento della cloracne e dei suoi esiti cica-  
triziali nei 187 soggetti osservati sino al maggio  
1977 e controllati dal 1976 al 1979*

N.	Nome	Data nascita	1976-77		1977-78		1978-79	
			Comedoni	Atrofodermia	Comedoni	Atrofodermia	Comedoni	Atrofodermia
1.	A. Sandra	25-3-67	+	-	+	+	-	+
2.	A. Teresa	12-11-67	+	-	+	+	n.c.	-
3.	A. Attilio	20-11-67	+	+	+	+	+	+
4.	A. Davide	12-3-66	+	-	+	+	+	+
5.	A. Massimo	13-8-69	+	-	+	-	+	-
6.	B. Baggio Elia	3-2-30	++	-	++	-	-	-
7.	B. Carlo	10-10-68	++	+	+	+	-	+
8.	B. Mauro	15-4-71	+	-	+	+	-	+
9.	B. Paolo	11-12-70	++	-	+	-	-	+
10.	B. Pierangelo	25-10-69	+	-	+	+	+	+
11.	B. Sandrino	25-1-66	+	-	++	+	-	-
12.	B. Adriano	4-5-68	+	+	+	+	+	+
13.	B. Rolando	17-5-68	+	+	+	+	n.c.	-
14.	B. Marco	8-8-77	+	-	+	+	+	+
15.	B. Stefano	6-11-69	+	+	+	+	+	+
16.	B. Ivano	11-2-65	+	+	+	+	+	+
17.	B. Ombretta	17-7-68	+	+	+	+	+	+
18.	B. Andrea	19-1-65	+	+	+	-	-	-
19.	B. Ghulia	11-9-68	+	-	+	-	-	-
20.	B. Angelo	23-11-71	+++	-	++	-	n.c.	-
21.	B. Gabriella	22-5-57	+	-	-	-	n.c.	-
22.	B. Giovanna	31-7-63	++	-	++	+	n.c.	-
23.	B. Rita	21-5-60	+++	-	++	++	+	+
24.	B. Rosa Angela	2-10-61	+	-	-	n.c.	-	-
25.	B.G. Carlo	1-9-67	+	+	+	+	-	+
26.	B. Patrizia	20-2-66	+	+	-	+	-	-
27.	B. Massimo	1-4-66	+	+	+	+	-	+
28.	B. Vania	5-8-73	++++	-	+	+++	n.c.	-
29.	B. Miriam	12-12-65	+	+	+	+	+	+
30.	B.G. Luca	11-9-72	++++	-	++	+++	+	+++
31.	B. Moreno	23-8-66	+++	-	++	++	-	+
32.	B. Marilena	10-11-59	+	-	-	n.c.	-	-
33.	B. Anna B.	4-12-32	+	-	+	-	n.c.	-
34.	B. Farida	26-11-66	+++	-	+	-	-	+
35.	B. Ida	24-9-26	++	-	-	n.c.	+	-
36.	B. Franca	12-5-67	+	-	-	n.c.	n.c.	-
37.	B. Mauro	3-6-69	+	-	+	-	-	-
38.	C. Patrizia	12-10-66	+	+	+	+	-	-
39.	C.M. Tessarolo	3-5-29	+++	-	++	+	-	+
40.	C. Massimiliano	30-3-72	++	-	-	n.c.	n.c.	-
41.	C. Rosaria	9-3-70	++	-	++	+	n.c.	-
42.	C.M. Gabriella	18-4-68	+	+	+	+	-	+
43.	C. Mauro G.	25-12-70	+	+	-	+	-	+
44.	C. Massimo	17-8-69	++	-	+	+	+	+
45.	C. Sebastiano	30-5-69	+	-	+	+	+	+
46.	C. Carlo	28-5-56	+	-	+	-	n.c.	-
47.	C. Elda	3-10-64	++	-	+	+	n.c.	-
48.	C. Paola	24-10-64	+	-	+	-	-	-
49.	C. Renata	1-6-70	+	-	+	-	-	-
50.	C. Claudio	5-1-67	+	-	+	+	+	+
51.	C. Augusto	4-9-67	-	-	+	+	-	-
52.	C. Paolo	20-10-70	+	+	-	+	-	+
53.	C. Sonia	7-3-72	-	+	+	+	+	+
54.	C. Adriano	7-2-66	+	-	+	-	-	-
55.	C. Franco	17-9-68	+	-	+	+	+	-
56.	C. Donatella	27-12-64	+	-	+	+	n.c.	-
57.	C. Elisabetta	3-8-71	+	+	-	+	-	+

n.c. = soggetti non presentatisi al controllo

N.	Nome	Data nascita	1976-77		1977-78		1978-79	
			Comedoni	Atrofofodermia	Comedoni	Atrofofodermia	Comedoni	Atrofofodermia
58.	C. Luigi	31-3-67	-	-	+	-	-	-
59.	C. Marco	7-5-67	+	-	+	+	+	+
60.	C. Cinzia	27-3-68	+++	-	+	++	-	++
61.	C. Corrado	31-10-65	++++	-	++	++	-	++
62.	C. Donatella	7-1-62	++	-	++	++	-	+
63.	C. Emanuela	7-9-70	++++	-	-	+++	-	++
64.	C. Fiorella	14-12-64	+	-	+	+	-	+
65.	C. Gabriella P.	21-11-49	+	-	-	n.c.	-	n.c.
66.	C. Katia	22-7-68	++	-	+	++	-	+
67.	C. Massimo	14-7-67	++	-	+	++	-	n.c.
68.	C. Roberto	10-10-58	+	-	-	n.c.	-	n.c.
69.	C. Stefano	18-8-70	++++	-	+	+++	-	++
70.	C. Mauro	7-6-67	+	+	+	+	-	+
71.	C. Francesca	22-9-68	+	+	+	+	+	-
72.	C. Claudia	8-12-66	+	+	-	-	-	-
73.	C. Alberto	27-3-67	+	+	-	n.c.	-	n.c.
74.	D.P. Diego	14-2-70	+	+	-	+	-	+
75.	D.C. Donatella	21-7-67	+	-	+	+	+	+
76.	D.L. Emanuele	16-9-70	-	-	+	+	-	+
77.	D.M. Claudio	24-12-68	+	-	+	-	+	+
78.	D.M. Serenella	22-6-66	+	-	+	+	+	+
79.	D.M. Emanuele	8-9-69	+	-	+	+	+	+
80.	D.P. Sergio	30-4-64	+	+	+	+	-	n.c.
81.	D.L. Valeria	23-4-67	+	-	+	+	-	+
82.	E. Luisa	8-11-65	+	-	+	-	-	-
83.	E. Gaetano	6-1-67	+	-	+	+	-	-
84.	E. Luigi	7-9-66	+	-	-	-	-	-
85.	F. Angelo	15-2-69	+	-	-	-	-	-
86.	F. Nadia	28-10-70	+	-	+	-	+	+
87.	F. Diana B.	26-5-41	+++	-	-	n.c.	+	+
88.	F. Rosa Maria	30-1-68	+	+	+	+	+	+
89.	F. Davide	13-3-64	+	+	+	+	+	-
90.	Mauro	8-8-66	+	+	+	+	-	+
91.	F. Mariarosa	31-10-70	+	+	+	+	+	+
92.	F. Katia	9-2-68	+	-	-	+	-	+
93.	F. Giuseppina	16-5-66	+	-	+	+	+	+
94.	G.P. Giorgio	30-9-71	+	-	+	+	+	+
95.	G. Mariavincenza	9-6-66	+	+	-	n.c.	-	-
96.	G. Vito	9-10-67	+	-	-	+	-	-
97.	G. Giovanni	25-3-67	++	+	+	++	-	++
98.	G. Adriano	30-6-68	-	-	+	+	-	-
99.	G. Claudia	23-9-68	+	+	+	+	+	+
100.	G. Alberto	31-7-69	+	+	+	+	+	+
101.	G. Renato	16-11-69	++	+	+	+	-	+
102.	G. Grazia	26-6-67	+	+	-	+	-	n.c.
103.	G. Tiziana	22-5-69	+	-	+	+	+	+
104.	G. Sara	6-7-68	+	+	+	+	+	+
105.	L. Giovanna	7-1-60	+	-	-	n.c.	-	-
106.	L. Martina	16-5-74	+	+	-	+	-	+
107.	L. Morena	25-7-68	+	+	+	+	+	+
108.	L. Ivano	30-3-67	+	-	+	+	+	-
109.	L. Filippo	30-10-70	+	+	+	+	-	-
110.	M. Lisa	17-11-69	+	+	+	+	+	+
111.	M. Mauro	30-5-67	+	+	+	+	+	+
112.	M. Alessandro	21-3-73	++++	-	+++	+++	+	+++
113.	M. Roberto	24-9-68	+	-	+	+	+	+
114.	M. Nazario	4-9-67	+	+	+	+	-	+
115.	M. Melchiorre	16-3-66	+	+	-	+	+	+
116.	M. Davide	20-7-69	+	-	+	+	+	+
117.	M. Antonio	24-3-68	+	+	+	+	-	n.c.
118.	M. Pietro	12-5-67	+	-	-	+	+	+
119.	M. Luca	11-10-69	+	+	-	+	+	+
120.	M. Vincenzo	12-8-61	+	-	-	n.c.	-	n.c.
121.	N. Caterina C.	1-10-26	+	-	+	+	++	-
122.	N. Enrica	26-10-68	-	-	+	+	+	+

n.c. = soggetti non presentatisi al controllo

N.	Nome	Data nascita	1976-77		1977-78		1978-79	
			Comedoni	Atrofodermia	Comedoni	Atrofodermia	Comedoni	Atrofodermia
123.	O. Roberto	18-4-67	+	-	+	-	-	+
124.	O. Roberto	21-2-66	+	+	+	+	+	+
125.	O. Marco	22-5-67	+	-	+	+	+	+
126.	P. Franco	10-12-69	+	+	+	+	+	+
127.	P. Remo	23-10-69	+	+	+	+	-	-
128.	P. Lorenzo	13-9-72	+	+	+	+	+	+
129.	P. Valerio	21-3-68	+	-	+	+	+	+
130.	P. Roberta	3-1-68	+	-	+	+	+	+
131.	P. Roberto	6-5-69	+	-	+	-	-	-
132.	P. Fabio	21-12-74	++++	-	+++	+++	n.c.	
133.	P.M. Cristina	7-1-72	+++	-	++	++	+	++
134.	P. Pierino	20-10-68	+++	-	++	++	n.c.	
135.	P. Pietro	1-4-72	+	-	+	+	-	-
136.	P. Danilo	28-10-74	++	-	-	+	-	+
137.	P. Laura	10-5-61	+	+	-	n.c.	n.c.	
138.	P. Federica	14-11-66	+	+	+	+	-	+
139.	P. Luisa	27-4-67	+	-	-	+	+	+
140.	P. Nicola	27-7-66	+	+	-	+	-	-
141.	R. Andrea	10-2-71	++	-	-	+	+	+
142.	R. Adila	17-10-60	+	+	-	n.c.	n.c.	
143.	R. Alessandra	6-8-67	++	+	+	+	+	+
144.	R. Francesca	18-12-68	+	-	+	+	+	+
145.	R. Roberto	1-1-68	+	-	+	+	-	-
146.	S. Susanna	1-5-67	+	-	+	+	+	+
147.	S. Cinzia	4-4-70	+	+	+	+	n.c.	
148.	S. Fabio	30-1-68	+	-	+	+	+	+
149.	S. Claudio	27-3-65	++	+	+	+	+	+
150.	S. Maurizio	15-8-70	+	+	-	+	+	+
151.	S. Roberto	31-7-61	+	-	+	-	n.c.	
152.	S. Alessia	19-11-75	+	-	-	n.c.	-	-
153.	S. Alice	18-6-72	++++	-	+++	++++	+	+++
154.	S. Ennio	15-2-48	++	-	+	+	+	+
155.	S. Stefania	22-5-74	++++	-	+++	++++	+	+++
156.	S. Fabio	11-9-70	+	+	+	+	+	+
157.	S. Alessia	29-8-71	+	-	-	-	-	+
158.	S. Sabrina	26-3-67	+	+	-	+	-	-
159.	S. Stefano	14-2-67	+	-	-	+	-	-
160.	S. Daniela	25-10-67	+	-	+	+	n.c.	
161.	S. Giuseppe	21-2-68	++	+	+	+	n.c.	
162.	S. Mara	13-8-70	+	+	-	n.c.	n.c.	
163.	T. Ambrogio	9-3-78	+	-	+	-	+	+
164.	T. Flavia	4-1-60	+	-	-	n.c.	-	-
165.	T. Tiziana	15-1-57	+	-	-	n.c.	n.c.	
166.	T. Ermanno	11-10-69	+	-	+	+	-	+
167.	T. Giovanna	14-2-66	+	+	+	+	+	+
168.	T. Margherita	21-3-69	+	-	+	+	n.c.	
169.	T. Giuliano	22-4-61	++	-	+	+	+	+
170.	T. Paolina	4-7-56	+	-	+	+	-	-
171.	U. Emilio	20-1-78	+	+	+	+	-	+
172.	V. Elisabetta	9-2-67	+	+	+	+	-	+
173.	V. Marco	5-2-71	+	+	-	+	n.c.	
174.	V. Giovanni	29-11-58	++	-	+	-	n.c.	
175.	V. Marzia	1-4-70	+	-	+	+	-	-
176.	V. Patrizia	5-3-64	+	+	+	+	+	+
177.	V. Monica	10-4-68	+	+	+	+	+	+
178.	V. G. Franco	9-4-65	+	+	+	+	+	+
179.	V. Stefano	23-11-69	+	-	+	-	n.c.	
180.	V. Paolo	7-1-67	+	-	-	+	-	-
181.	V. Roberto	8-11-67	+	+	+	+	+	+
182.	Z. Paola	10-11-67	+	-	-	-	+	+
183.	Z. Domenico	24-9-68	+	+	+	+	-	+
184.	Z. Pia	4-1-58	+	-	-	n.c.	-	-
185.	Z. Loris	4-2-64	+	+	+	+	-	-
186.	Z. Massimiliano	6-4-69	+	+	-	+	+	+
187.	Z. Stefano	9-2-66	+	-	+	-	+	+

n.c. = soggetti non presentatisi al controllo

**Tab. 2 - Dermolesi (acuti) osservati nei 4 Comuni di Seveso, Meda, Cesano Maderno, Desio e rispettive popolazioni**

**ABITANTI RESIDENTI NEL COMUNE DI CESANO MADERNO:**

31-12-76 = N. 33.476

31-5-79 = 32.784

**DERMOLESI ACUTI RESIDENTI NEL COMUNE DI CESANO M.: N. 85**

**ABITANTI RESIDENTI NEL COMUNE DI SEVESO:**

31-12-76 = N. 16.978

31-5-79 = N. 17.166

**DERMOLESI ACUTI RESIDENTI NEL COMUNE DI SEVESO: N. 105**

**ABITANTI RESIDENTI NEL COMUNE DI MEDA:**

31-12-76 = N. 19.571

31-5-79 = N. 19.922

**DERMOLESI ACUTI RESIDENTI NEL COMUNE DI MEDA: N. 59**

**ABITANTI RESIDENTI NEL COMUNE DI DESIO:**

31-12-76 = N. 33.011

30-6-79 = N. 33.030

**DERMOLESI ACUTI RESIDENTI NEL COMUNE DI DESIO: N. 20**

**Tab. 3 - Prospetti e risultati degli screenings effettuati sulla popolazione scolastica di Seveso, Meda, Cesano Maderno, Desio durante gli anni scolastici 1976-77, 1977-78, 1978-79**

**SCREENING SCOLASTICO 1976-77**

nei Comuni di Seveso, Cesano Maderno, Meda e Desio

Totale dei bambini iscritti alle scuole materne, elementari, medie inferiori dei suddetti comuni:

N. 18.456

Totale dei bambini visitati nelle scuole materne, elementari, medie inferiori dei suddetti comuni:

N. 16.234

Totale dei bambini segnalati nelle scuole materne, elementari, medie inferiori dei suddetti comuni:

N. 482

*Comune di Seveso*

	Iscritti	Visitati	Segnalati
Scuole materne	562	358	8
Scuole elementari	1.509	1.422	205
Scuole medie	950	783	8
<b>Totali</b>	<b>3.021</b>	<b>2.563</b>	<b>221</b>

*Comune di Cesano Maderno*

Asilo nido	142	119	1
Scuole materne	899	661	4
Scuole elementari	3.347	3.067	75
Scuole medie	2.051	1.940	8
<b>Totali</b>	<b>6.439</b>	<b>5.787</b>	<b>88</b>

*Comune di Meda*

Scuole materne	536	288	1
Scuole elementari	1.712	1.598	109
Scuole medie	940	835	5
<b>Totali</b>	<b>3.188</b>	<b>2.721</b>	<b>115</b>

*Comune di Desio*

Scuole materne	900	599	4
Scuole elementari	3.088	2.844	43
Scuole medie	1.820	1.720	11
Totali	5.808	5.163	58

**SCREENING SCOLASTICO 1977-78**

*nei Comuni di Seveso, Cesano Maderno, Meda e Desio  
svolto dal 12-10-77 al 6-2-1978*

Totale dei bambini iscritti alle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 18.372

Totale dei bambini visitati nelle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 16.686  
(89 %)

Totale dei bambini segnalati nelle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 117  
(0,7 %)

*Comune di Seveso*

	Iscritti	Visitati	Nuovi sospetti
Scuole materne	621	493	1
Scuole elementari	1.479	1.411	15
Scuole medie	829	786	11
Totali	2.929	2.690	27

*Comune di Cesano Maderno*

Asilo nido	43	36	—
Scuole materne	1.030	833	2
Scuole elementari	3.005	2.880	25
Scuole medie	2.052	1.999	21
Totali	6.130	5.741	48

*Comune di Meda*

Scuole materne	522	372	—
Scuole elementari	1.652	1.552	11
Scuole medie	1.003	953	4
Totali	3.177	2.877	15

*Comune di Desio*

Scuole materne	934	559	1
Scuole elementari	2.962	2.785	23
Scuole medie	2.240	2.034	3
Totali	6.136	5.378	27

Nome scuola e indirizzo	Data cont.	Iscritti	Visi- tati	Segna- lati
<i>Comune di Seveso</i>				
1. Sc. materna corso Marconi	7-11-77	200	169	—
2. Sc. mat. S. Pietro v. S. Carlo	12-10-77	121	85	1
3. Sc. mat. Altopiano v. S. Ambrogio	25-10-77	118	92	—
4. Sc. mat. Baruccana v. Gaviraghi	17-10-77	182	147	—
Totali		621	493	1

1. Sc. elem. v. Adua v. Adua	24-10-77	274	261	2
2. Sc. elem. corso Marconi	29-10-77	250	230	3
3. Sc. elem. Altopiano v. M. Bianco	25-10-77	275	267	3
4. Sc. elem. S. Pietro v. S. Carlo	12-10-77	282	267	4
5. Sc. elem. E. Toti Baruccana	7-11-77	398	386	3
<b>Totali</b>		<b>1.479</b>	<b>1.411</b>	<b>15</b>
1. Sc. media v. De Gasperi	13-10-77	546	519	8
2. Sc. media Baruccana v. Colombo	21-10-77	231	215	1
3. Sc. media Seminario v. S. Carlo	14-10-77	52	52	2
<b>Totali</b>		<b>829</b>	<b>786</b>	<b>11</b>
<b>Totali complessivi iscritti</b>	<b>2.929</b>			
<b>visitati</b>	<b>2.690</b>			
<b>segnalati</b>	<b>27</b>			

*Comune di Cesano Maderno*

Nome scuola e indirizzo	Data cont.	Iscritti	Visitati	Segnalati
1. Asilo nido Villaggio Snia	10-11-77	43	36	—
<b>Totali</b>		<b>43</b>	<b>36</b>	<b>—</b>
1. Sc. mat. S. Pio X v. Trasimeno	20-10-77	162	140	1
2. Sc. mat. Vill. Snia v. Sardegna	10-11-77	159	126	
3. Sc. mat. S. Anna Binzago	19-10-77	186	162	
4. Sc. mat. Cascina Savina	17-10-77	292	218	1
	21-10-77	111	90	—
6. Sc. mat. Cascina Gaeta	20-1-77	120	97	—
<b>Totali</b>		<b>1.030</b>	<b>833</b>	<b>2</b>
1. Sc. elem. Duca D'Aosta distaccamento Binzago	26-10-77	749	715	3
	28-10-77	179	173	5
distaccamento v. Cantù	28-10-77	316	303	—
2. Sc. elem. Cascina Gaeta	28-10-77	267	258	3
3. Sc. elem. Cascina Savina	12-11-77	124	108	4
4. Sc. elem. S. Pio X v. Stelvio	11-11-77	524	499	2
5. Sc. elem. Vill. Snia v. Sardegna	10-11-77	462	445	6
6. Sc. elem. speciale v. Leopardi	20-10-77	20	19	—
7. Sc. elem. Sacramentine	17-10-77	199	197	2
8. Sc. elem. parificata Binzago	19-10-77	165	163	—
<b>Totali</b>		<b>3.005</b>	<b>2.880</b>	<b>25</b>
1. Sc. media S. Pio X v. S. Marco	8-11-77	563	540	—
2. Sc. media S. D'Acquisto v. Cozzi	9-11-77	556	544	—
3. Sc. media E. Fermi v. Borromeo	18-10-77	657	635	14
4. Sc. media F. Maristi v. S. Carlo	9-11-77	180	177	—
5. Sc. media Sacramentine	17-10-77	96	96	—
<b>Totali</b>		<b>2.052</b>	<b>1.992</b>	<b>21</b>
<b>Totali complessivi iscritti</b>	<b>6.130</b>			
<b>visitati</b>	<b>48</b>			
<b>segnalati</b>	<b>5.741</b>			

*Comune di Meda*

Nome scuola e indirizzo	Data cont.	Iscritti	Visitati	Segnalati
1. Sc. mat. M. Bambina v. Matteotti	22-11-77	277	183	—
2. Sc. mat. Giovanni XXIII	23-11-77	245	184	—
<b>Totali</b>		<b>522</b>	<b>372</b>	<b>—</b>
1. Sc. elem. Polo v. Madonna + distaccamento v. Ticino + oratorio	21-11-77	240	223	—
2. Sc. elem. v. Garibaldi	21-11-77	326	307	—
3. Sc. elem. S. Giorgio v. Claldini	23-11-77	411	385	9
4. Sc. elem. Diaz v. Roma	22-11-77	394	372	1
5. Sc. elem. S. Giuseppe v. Orstni	7-12-77	281	255	1
<b>Totali</b>		<b>1.652</b>	<b>1.552</b>	<b>11</b>
1. Sc. media Colli p. Lavoratore	14-11-77	501	476	4
2. Sc. media Traversi v. Indipendenza	25-11-77	502	477	—
<b>Totali</b>		<b>1.003</b>	<b>953</b>	<b>4</b>
<b>Totali complessivi iscritti</b>	<b>3.177</b>			
<b>visitati</b>	<b>2.877</b>			
<b>segnalati</b>	<b>15</b>			

*Comune di Desio*

Nome scuola e indirizzo	Data cont.	Iscritti	Visitati	Segnalati
1. Sc. mat. S. Giuseppe v. Conciliazione	16-12-77	137	95	—
2. Sc. mat. S. Teresa v. S. Pietro	19-12-77	117	89	—
3. Sc. mat. Umberto I v. Sciesa	20-12-77	162	108	—
4. Sc. mat. S. Giorgio v. Apollinaire	26-1-78	61	37	—
5. Sc. mat. Umberto I v. Novara	27-1-78	186	84	—
6. Sc. mat. statale v. Milano	2-2-78	89	34	—
7. Sc. mat. S. Vincenzo v. Tre Venezie	6-2-78	59	43	—
8. Sc. mat. Gavazzi v. Don Minzoni	6-2-78	123	69	1
<b>Totali</b>		<b>934</b>	<b>559</b>	<b>1</b>
1. Sc. elem. - via Dolomiti	9-12-77	367	339	7
2. Sc. elem. - v. Prati	16-12-77	323	304	5
3. Sc. elem. - corso Italia	19-12-77	512	496	5
4. Sc. elem. Gavazzi - v. Diaz	20-12-77	344	328	1
5. Sc. elem. - v. Agnesi	21-12-77	415	375	1
6. Sc. elem. - fraz. S. Giorgio	26-1-78	209	198	1
7. Sc. elem. - v. Novara	27-1-78	359	334	2
8. Sc. elem. Coll. Di Rosa v. S. Pietro	31-1-78	293	276	1
9. Sc. elem. Arc. Pio XI v. Due Palme	3-2-78	140	131	—
<b>Totali</b>		<b>2.962</b>	<b>2.785</b>	<b>23</b>

1. Sc. media Roggia Traversi zona Parco	23-1-78	553	515	—
2. Sc. media Pirotta	25-1-78	574	331	1
3. Sc. media - via Novara	30-1-78	493	467	2
4. Sc. media Coll. Di Rosa v. S. Pietro	2-2-78	362	341	—
5. Sc. media Coll. Arc. Pio XI v. Due Palme	3-2-78	258	180	—
<b>Totali</b>		<b>2.240</b>	<b>2.034</b>	<b>3</b>
<b>Totali complessivi iscritti</b>	<b>6.136</b>			
visitati	5.378			
segnalati	27			

#### SCREENING SCOLASTICO 1978-79

*nei Comuni di Seveso, Cesano Maderno, Meda e Desio  
svolto dal 14-3-79 all'11-4-79*

Totale dei bambini iscritti alle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 18.133

Totale dei bambini visitati nelle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 16.132  
(88 %)

Totale dei bambini segnalati nelle scuole materne, elementari,  
medie inferiori dei suddetti comuni: N. 19  
(0,11 %)

N.B.: I 19 soggetti segnalati sono stati invitati ad un controllo per  
ulteriori accertamenti:  
8 non si sono presentati  
7 risultano negativi  
4 rimangono in osservazione.

**LA STRUTTURA ULTRAMICROSCOPICA  
DEL COMEDONE NELLA CLORACNE \***

*Clinica Dermosifilopatica 1° dell'Università di Milano  
(Direttore Prof. V.A. Puccinelli) (1979)*

**PUCGINELLI VITTORIO, MONTI MARCELLO, BERTI EMILIO, DRAGO  
GRAZIA, GASPARINI GIOVANNI, SALA GIOVANNI, STUCCHI DARIO**

---

\* La presente ricerca scientifica è stata eseguita con il contributo dei Consorzi Sanitari di Zona di Brianza Seveso 1, 2 e 3.



## **Struttura ultramicroscopica del comedone nella cloracne**

La patologia dermatologica più tardiva e più specifica osservata a Seveso e comuni limitrofi in conseguenza dell'incidente ICMESA del 10 luglio 1976, è rappresentata dalla cloracne da TCDD, osservata in un largo numero di soggetti, prevalentemente di età scolare, nei mesi successivi all'incidente.

L'acne clorica da TCDD, osservata a Seveso, ha ricalcato nelle sue linee generali, l'aspetto di quella che viene comunemente osservata in seguito all'azione di numerosi altri prodotti clorati, a struttura ciclica, impiegati in numerose attività industriali e già descritta in vari eventi di intossicazione da diossina.

Pur non potendosi definire con sufficiente sicurezza un quadro specifico dell'acne da TCDD nettamente differenziabile dagli altri quadri di acne clorica, pur tuttavia la non rara presenza di cisti cornee palpebrali o sopraccigliari, la sede iniziale specifica ed elettiva dei comedoni alla parte latero-superiore delle guance, la relativa aridità dei comedoni stessi, un leggero turgore in corrispondenza del follicolo e delle ghiandole sebacee in fase iniziale, la evoluzione relativamente lenta nella formazione ed eliminazione del comedone, possono conferire all'acne clorica da TCDD alcune caratteristiche peculiari forse non prive di significato.

Il comedone che, formato da componenti di varia natura, riempie l'ostio follicolare, è stato già ampiamente studiato in molte condizioni cliniche e sperimentali; tali studi hanno permesso di chiarire vari aspetti dell'etiopatogenesi dei quadri clinici di acne.

Non essendo tuttavia disponibile alcun dato sulla ultrastruttura del comedone della cloracne da TCDD, si è ritenuto opportuno procedere a una indagine ultramicroscopica su comedoni osservati nella cute di soggetti esposti alla diossina nell'ambiente di Seveso e comuni vicini.

In considerazione della relativa limitatezza del materiale oggetto di studio, l'indagine è stata prevalentemente condotta con mezzi ultramicroscopici e soprattutto col microscopio elettronico.

## Attuali conoscenze sul comedone

Per una migliore comprensione dei dati della presente ricerca si ritiene opportuno riportare il complesso delle attuali conoscenze sulla natura, sulla formazione, sulla struttura di questo elemento che, nella sua piccola entità clinica, è alla base di tanto diffusa patologia umana.

Il follicolo pilo-sebaceo, l'organulo nel quale ed a carico del quale si forma e ha svolgimento tutta la patologia che segue alla formazione del comedone, è una struttura complessa, armonicamente strutturata, nella quale devono distinguersi varie parti. Esso è rappresentato essenzialmente da più ripiegature dell'epidermide, la quale, nelle sue varie parti ed ai diversi livelli, cambia aspetto e funzioni dando luogo a strutture diverse. Nelle figure 1 e 2 viene illustrata schematicamente la formazione del follicolo pilo-sebaceo come si svolge nella vita fetale, attraverso tappe successive. Nella figura 3 viene mostrato il complesso dell'apparato pilo-sebaceo, mentre nelle figure 4 e 5 vengono illustrati rispettivamente il comportamento dell'ostio follicolare normale e quello dell'ostio in evoluzione cheratopoietica con formazione del comedone.

Nel follicolo si distinguono quindi:

a) il bulbo del pelo (2), costituito da un ammasso di cellule che, stimolate da un papilla connettivale (1) ricca di vasi, di nervi, di cellule e mucopolisaccaridi, proliferano rapidamente e si dispongono in file e strati concentrici che circondano il pelo, guidandone la maturazione e differenziazione;

b) il pelo (3), costituito da cellule cornee cheratinizzate;

c) la parete follicolare (8), rappresentata da una ripiegatura o infossatura dell'epidermide (4) che si spinge fino alla parte più esterna del bulbo confondendosi con essa;

d) la ghiandola sebacea (5), costituita da una differenziazione localizzata dell'epitelio che, a questo livello, cambia la sua funzione cheratinizzante in una degenerazione grassosa che si colloca formando il sebo (6) che viene versato all'esterno e diffuso sulla superficie cutanea;

e) l'ostio follicolare (7), la parte più alta, svasata del follicolo e le cui pareti hanno una struttura del tutto uguale a quella dell'epidermide della quale rappresenta una semplice ripiegatura.

E su quest'ultima struttura, sede della formazione e della residenza del comedone, che è opportuno fissare l'attenzione.

Se la parete dell'ostio follicolare si comportasse come l'epidermide di superficie della quale è la continuazione, essa sarebbe sede di una più o meno attiva produzione di

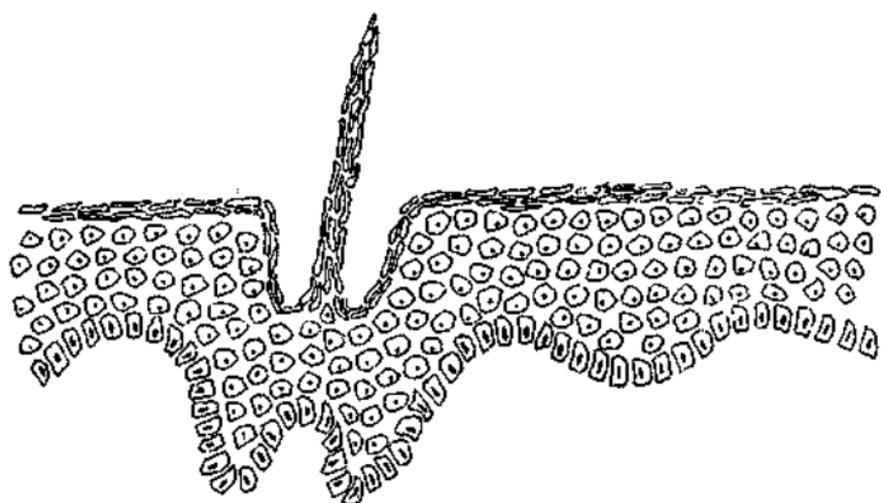
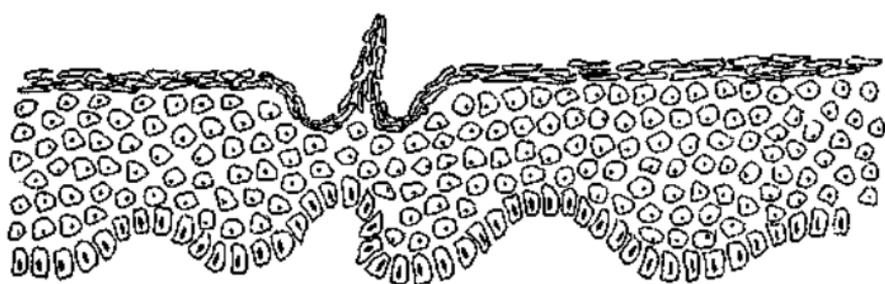


Fig. 1

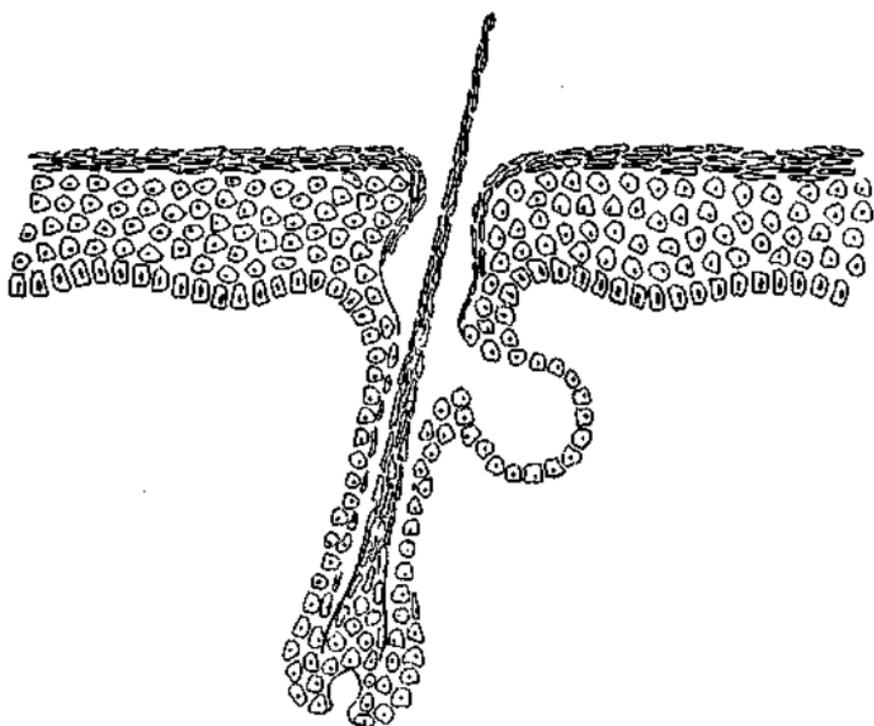
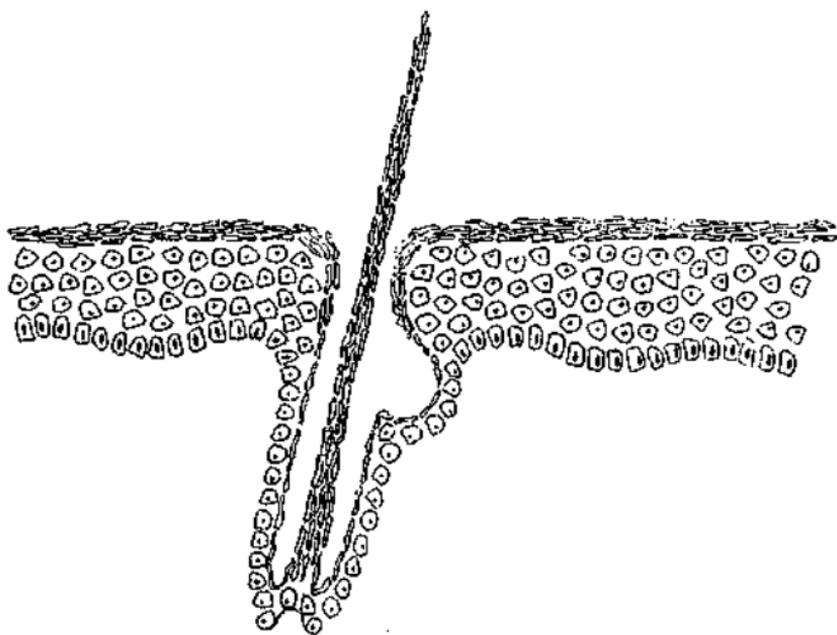


Fig. 2

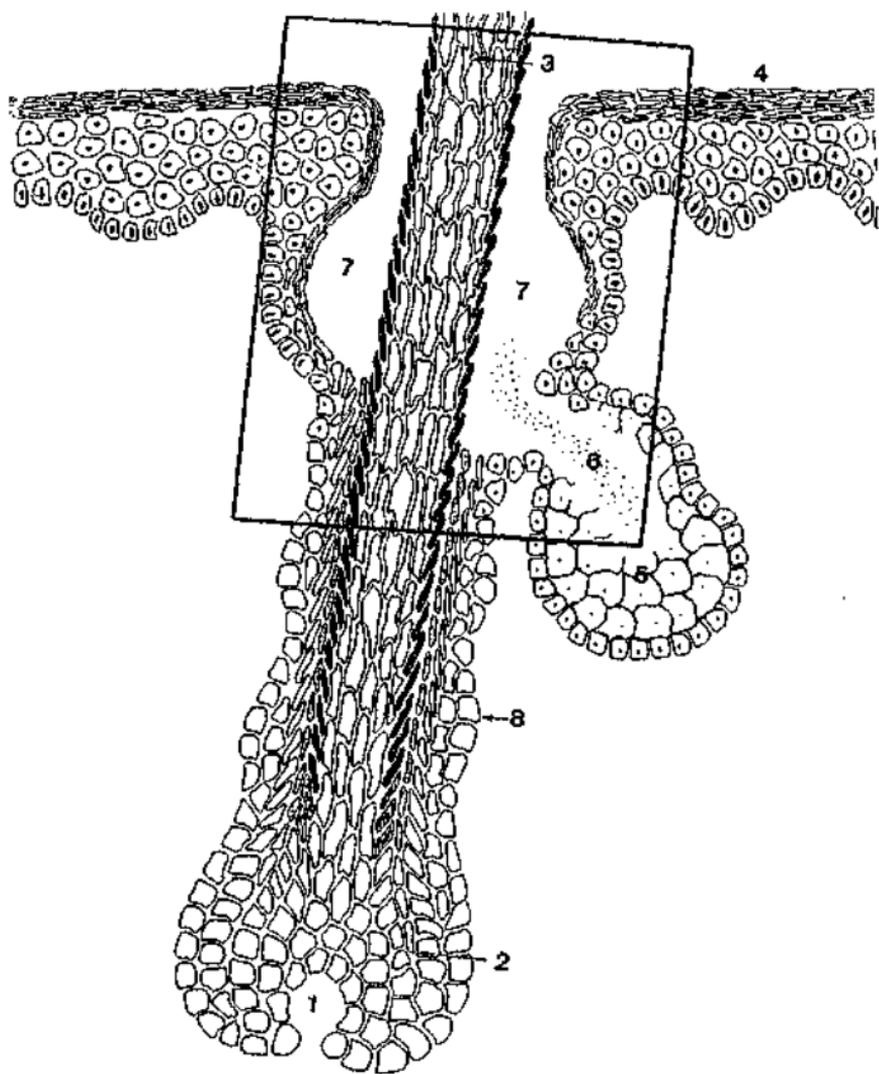


Fig. 3

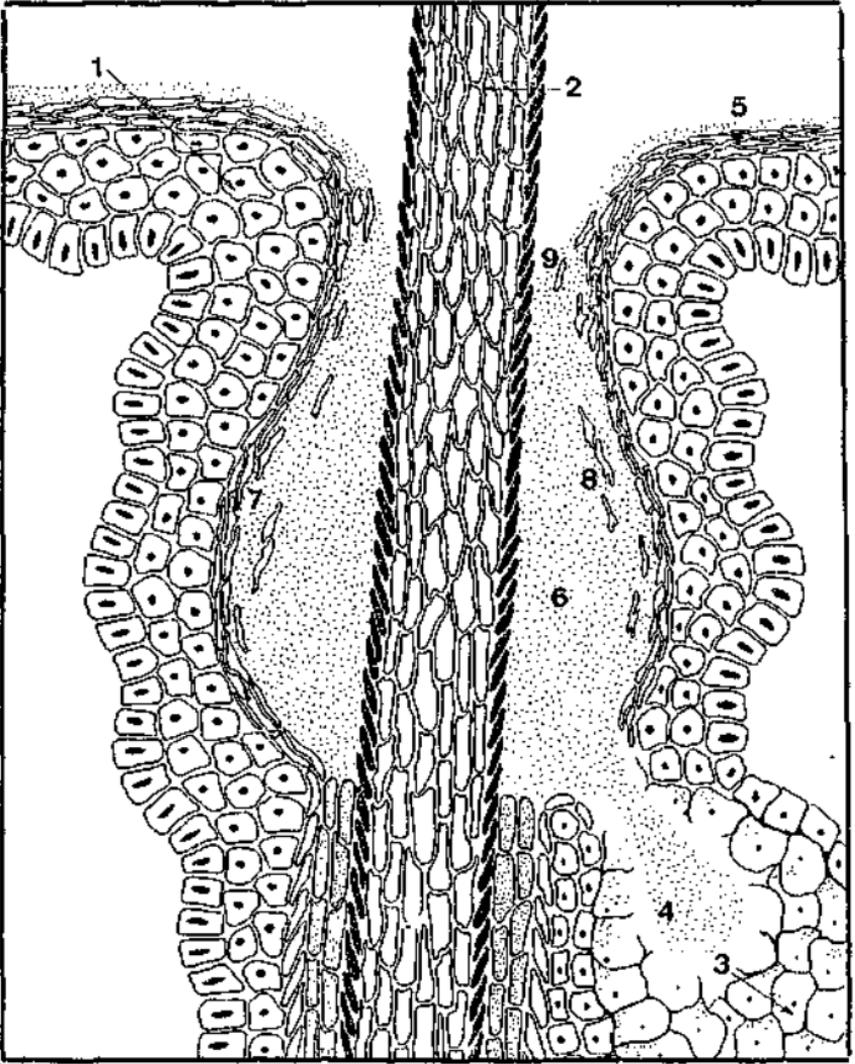
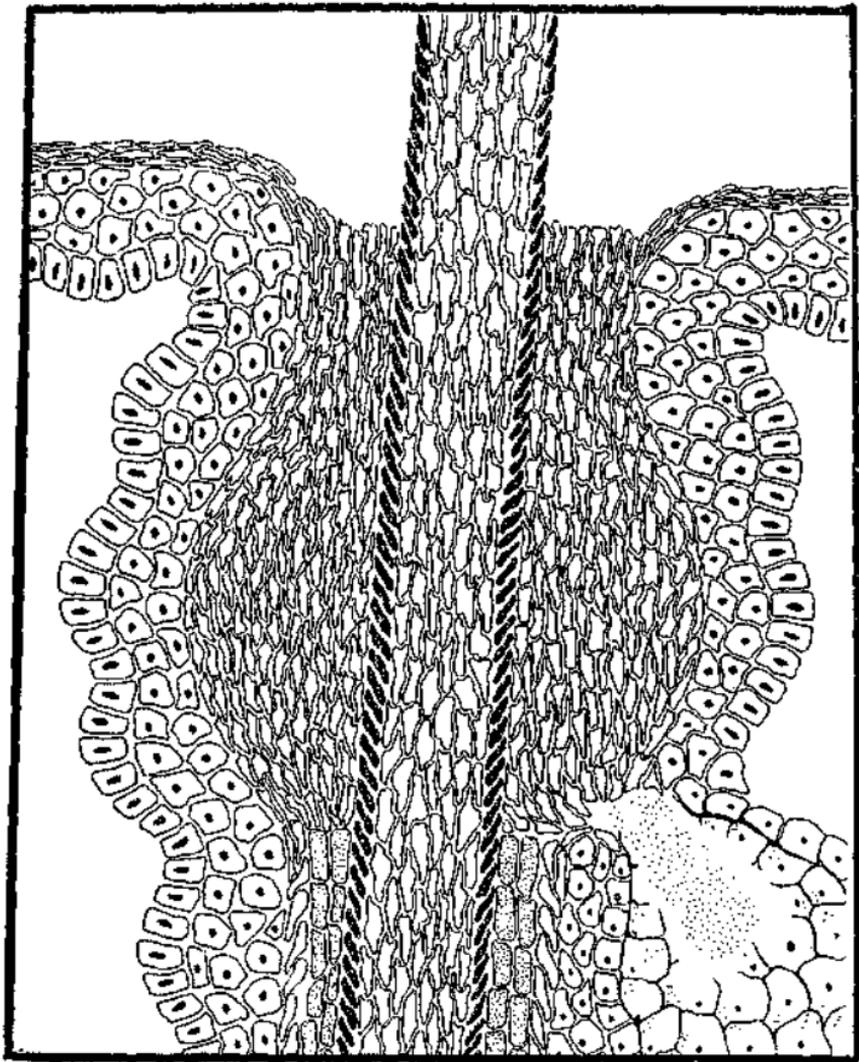


Fig. 4



*Fig. 5*

uno strato corneo che ben presto finirebbe con il riempire l'ostio follicolare stesso, chiudendolo più o meno ermeticamente. La figura 4 mostra come in questa sede il protoplasma della cellula basale non segue la normale maturazione cheratogenetica, come quella che avviene nell'epidermide con formazione di tessuto corneo (5), ma si distrugge e si colliqua totalmente (7) tanto che l'esito finale è rappresentato da un semplice guscio corneo vuoto e appiattito (8) che cade nell'ostio follicolare (6) e che viene quindi espulso facilmente all'esterno con la corrente del sebo (9).

Il risultato fondamentale di questo comportamento del tutto particolare è che l'ostio follicolare rimane in tal modo sempre aperto e in grado di eliminare tutti i fattori di origine interna (grassi, frammenti di pelo, strutture cornee) ed esterna (smog, polvere, batteri, miceti, sostanze chimiche, parassiti animali, ecc.) che in esso sono sempre presenti.

Dopo lo sviluppo sessuale, allorché la ghiandola sebacea sviluppa fortemente la sua attività funzionale, il contenuto dell'ostio follicolare può, per evaporazione e invecchiamento, addensarsi in una masserella compatta ed assumere clinicamente l'aspetto di un comedone che, in questo caso è un « comedone falso »; esso infatti, costituito da sebo addensato e da materiali vari in esso contenuti, può essere facilmente espulso con la pressione laterale, presenta un colorito giallastro di aspetto ceruminoso, è molle e friabile tanto che può essere facilmente schiacciato fra due vetrini, consentendo l'osservazione microscopica del materiale in esso contenuto.

In particolari condizioni di origine interna o esterna, professionali, ormoniche, tossiche o di altra natura, questo particolare comportamento « fisiologico » viene ad interrompersi e la parete dell'ostio follicolare assume (patologicamente) funzioni cheratogenetiche uguali a quelle di quella epidermide di superficie della quale costituisce una ripiegatura e la continuazione; la parete dell'ostio follicolare forma strati cornei come sulla superficie epidermica e, non venendo eliminati, questi si stratificano formando una massa cornea fittamente stipata ed ingranata che finisce col chiudere ermeticamente l'ostio follicolare (fig. 5). È questo il « comedone vero », struttura cornea compatta che di regola è difficile spremere avendo lo sbocco follicolare frequentemente un diametro inferiore alla sua maggiore circonferenza, che presenta un aspetto madreperlaceo e che non si lascia schiacciare neppure con pressioni piuttosto intense. Fra questi due tipi opposti e differenti di comedoni esistono forme « intermedie » durature o transeunti, condizionate da stimoli cheratopoietici che agiscono più o meno intensamente e più o meno durevolmente sulla parete dell'ostio

follicolare. È al comedone « vero » che è legata la patologia infiammatoria dell'acne giovanile; questa tuttavia, tranne che nelle forme semplicemente comedoniche, necessita di uno stato particolare di impregnazione grassa tessutale, la *seborrea*, perché possa provocare la classica fenomenologia infiammatoria e suppurativa dell'acne giovanile.

Di regola il comedone che si forma allo sbocco follicolare in seguito a motivi professionali esogeni (olio minerale per meccanica o da taglio per tornitori) o endogeni (prodotti ciclici clorati dell'industria che determinano la cloracne), è un « comedone falso » e pertanto, tranne scarse eccezioni in soggetti giovani e seborroici, l'acne professionale decorre senza la fenomenologia infiammatoria (granulomi, pustole, fibrosi) che è invece caratteristica nell'acne giovanile.

Questa premessa si è ritenuto opportuno riportare affinché più agevolmente possano essere comprese le finalità della presente ricerca, intesa a studiare ed esaminare sia la natura, la struttura e le caratteristiche del comedone osservato nei soggetti che hanno presentato nella zona di Seveso cloracne riferibile a TCDD, sia il significato che tali reperti possono assumere.

I quadri di cloracne osservati soprattutto nei bambini (da 5-6 anni a 10-11 anni) delle scuole elementari sono riferibili, per diversi motivi già esposti in altra sede, all'azione della diossina dell'ambiente che, introdotta nell'organismo, si elimina attraverso la struttura follicolare. Il meccanismo formativo ricalca in gran parte quello della cloracne osservata in vari stabilimenti nei quali prodotti clorati, volatili o no, presenti nell'ambiente di lavoro, una volta inalati o deglutiti, vengono escreti attraverso le ghiandole sebacee. Che la cloracne osservata nella scolaresca di Seveso e comuni vicini possa rapportarsi ad eliminazione di TCDD è confermato: 1) dalla comparsa delle manifestazioni comedoniche emerse con larga casistica successivamente all'episodio inquinante, mentre non erano state osservate in precedenza nella popolazione e neppure nei lavoratori della ICMESSA; 2) dalle percentuali elevate della casistica patologica manifestatasi nella zona inquinata rispetto a quanto osservabile nei centri vicini, poco o nulla interessati dall'inquinamento; 3) dal manifestarsi della cloracne soprattutto in soggetti che ebbero contatti immediati con la nube tossica o, successivamente, facili contatti con il suolo inquinato; 4) dalla sintomatologia un po' peculiare e specifica precedentemente ricordata.

Che si tratti di eliminazione (escrezione) attraverso il follicolo e probabilmente per via sebacea del prodotto clorato, in questo caso il TCDD, è dimostrato non solo dalle sedi essenzialmente escretive dei prodotti clorati

e dal risparmio costante di specifiche zone del viso che, al pari di quelle interessate dalla patologia comedonica, avevano avuto contatti con l'ambiente, ma soprattutto dalla precisa simmetria con la quale la dermatosi si manifesta.

I comedoni formati nei bambini colpiti da cloracne da TCDD non differiscono quindi sostanzialmente da quelli osservati nei lavoratori affetti da acne clorica da prodotti industriali, anche se alcune caratteristiche morfologiche-evolutive conferiscono al quadro clinico, come già ricordato, qualche aspetto un po' particolare.

Il fine della presente ricerca di verificare se l'acne clorica da TCDD può rapportarsi o confrontarsi con quella professionale da composti clorati, incontra pregiudizionalmente una grave difficoltà soprattutto nella diversa età delle due categorie di soggetti, infantile quella da TCDD e adulta quella dei lavoratori dell'industria. Tale differenza ha un significato fondamentale in quanto mentre il bambino ha una ghiandola sebacea meno funzionante dell'adulto, ha un ostio follicolare normale, pervio e non presenta normalmente comedoni prima dell'età prepubere, nell'adulto la secrezione sebacea è abbondante e l'ostio follicolare può tendere spontaneamente a riempirsi con materiale addensato a costituire un comedone falso.

Sotto un profilo clinico-morfologico e sperimentale il comedone osservato nel bambino affetto da cloracne da TCDD può ritenersi fondamentalmente un comedone falso o intermedio che non diversifica significativamente da quello della cloracne professionale.

Nei numerosi follicoli spremuti il comedone poté infatti estrarsi con discreta facilità anche se presentò consistenza piuttosto marcata nel senso che, pur non presentando i caratteri del comedone vero, madreperlaceo, compatto, non si dimostrò neppure costituito da un semplice ammasso grassoso facilmente schiacciabile e spalmabile su vetriini come è caratteristico del comedone falso. La sua untuosità si dimostrò molto modesta e allo schiacciamento si frammentò in minuti granuli fra loro differenziati. Mentre il comedone falso presenta una certa solubilità nei vari solventi lasciando all'osservazione microscopica solo detriti e membrane cellulari, il comedone da TCDD, sottoposto al trattamento con vari solventi apparve ben poco modificabile mostrandosi sia al microscopio ordinario, come a quello a fluorescenza ed a luce polarizzata, costituito da ammassi opachi, irregolari, addensati.

Questo particolare comportamento che si differenzia abbastanza sensibilmente da quanto osservabile comunemente nell'acne giovanile, tende ad assegnare al co-

medone osservato nei bambini affetti da cloracne da diossina, già ad un esame macro e microscopico generale, una struttura, una composizione ed un comportamento particolari.

È opportuno considerare che il TCDD viene ritenuto normalmente un potente cheratogeno, capace di provocare induzione cheratinizzante anche in strutture cutanee normalmente poco attive in tale senso. In via ipotetica questo comportamento potrebbe essere legato alla capacità della diossina di incidere sulla già labile struttura ribosomiale della cellula dell'epitelio cutaneo accelerando e stimolando una formazione di cheratoialina alla cui attività enzimatica è legato il processo di maturazione della cheratina.

Il problema patogenetico della formazione del comedone nella cloracne in generale ed in quella da TCDD in particolare, rimane quindi ancora aperto ed ogni indagine alla sua risoluzione presenta notevole interesse.

Nell'ambito di una serie di ricerche sperimentali intese a stabilire con la maggiore dimostratività possibile se la formazione del comedone della cloracne è stimolato da prodotti giunti nel follicolo attraverso il torrente circolatorio o dall'esterno, s'è ritenuto opportuno intanto esaminarne la struttura, la formazione e la composizione.

La tecnica impiegata nella ricerca può essere così schematicamente sintetizzata:

— comedoni espressi da follicoli del volto di bambini di Seveso, o comuni limitrofi, portatori di cloracne sono stati fissati per due ore in liquido di Karnowsky (paraformaldeide al 2,5% e glutaraldeide al 5% in tampone fosfato secondo Sörensen;

— passaggio successivo per altre due ore in osmio all'1%;

— disidratazione quindi nella scala degli alcoli e in ossido di propilene;

— inclusione in Epon 812 (resina epossidica);

— taglio dei pezzi con ultramicrotomo LKB e colorazione delle sezioni con acetato di uranile e citrato di piombo.

I preparati così ottenuti venivano osservati con Microscopio Elettronico Philips M 300 ed i reperti più evidenti e dimostrativi fotografati.

Nell'iconografia che segue vengono esposte immagini di comedoni analizzati a mezzo del microscopio elettronico, confrontando gli aspetti ultramicroscopici del comedone falso e del comedone vero quali risultano da studi ed esperienze precedentemente eseguite sull'acne volgare, con quelli dei comedoni del volto di bambini della zona contaminata da TCDD.

Le fotografie da 1 a 8 mostrano con evidenza i vari aspetti della possibile evoluzione della cellula della parete dell'ostio follicolare.

Oltre alla dimostrazione delle 'voluzione « fisiologica » che porta allo svuotamento della cellula con residuo guscio membranoso immerso nella massa amorfa del sebo e che viene eliminato con la corrente di questo (Fig. 1 - 2 - 3 - 4), vengono dimostrate (Fig. 5 - 6 - 7 - 8) le differenti possibilità di più o meno intensa cheratinizzazione e corneificazione delle cellule, con evoluzione del tutto analoga a quella dello strato corneo di superficie, e che portano alla formazione del comedone.

Perché quest'ultimo si realizzi occorre però che tale processo di cheratinizzazione, che in tal caso assume carattere patologico, abbia carattere di continuità. Come la serie delle fotografie (da 1 a 8) dimostra, il processo di differenziazione cheratogenetica della parete dell'ostio follicolare può essere discontinuo, alternando strati di cellule cheratinizzate con altri di cellule incompletamente evolute o vuote. È evidente che in tal caso si crea una disomogeneità del comedone (intermedio) che porta alla sua frammentazione ed alla sua eliminazione.

In considerazione della varietà degli stimoli interni ed esterni che possono agire a livello della parete dell'ostio follicolare, è da ritenere che questa situazione debba verificarsi frequentemente e che pertanto, affinché si realizzi la formazione del comedone sia necessaria, non solo una cheratinizzazione intensa, ma soprattutto continua della parete dell'ostio follicolare.

Nella figura 9 e nelle successive vengono invece riportati reperti osservati al microscopio elettronico con lo studio ultrastrutturale di comedoni espressi dal follicolo del volto di bambini affetti da cloracne della zona di Seveso e Comuni vicini.



**FIGURA 1** - *Evoluzione fisiologica della cellula della parete dell'ostio follicolare. Su un fondo amorfo costituito da sebo si notano numerosi « stracci membranosi » appiattiti e collabiti, rappresentanti membrane di cellule completamente svuotate; alcuni elementi conservano detriti di materiale amorfo residuo non ancora eliminato.*

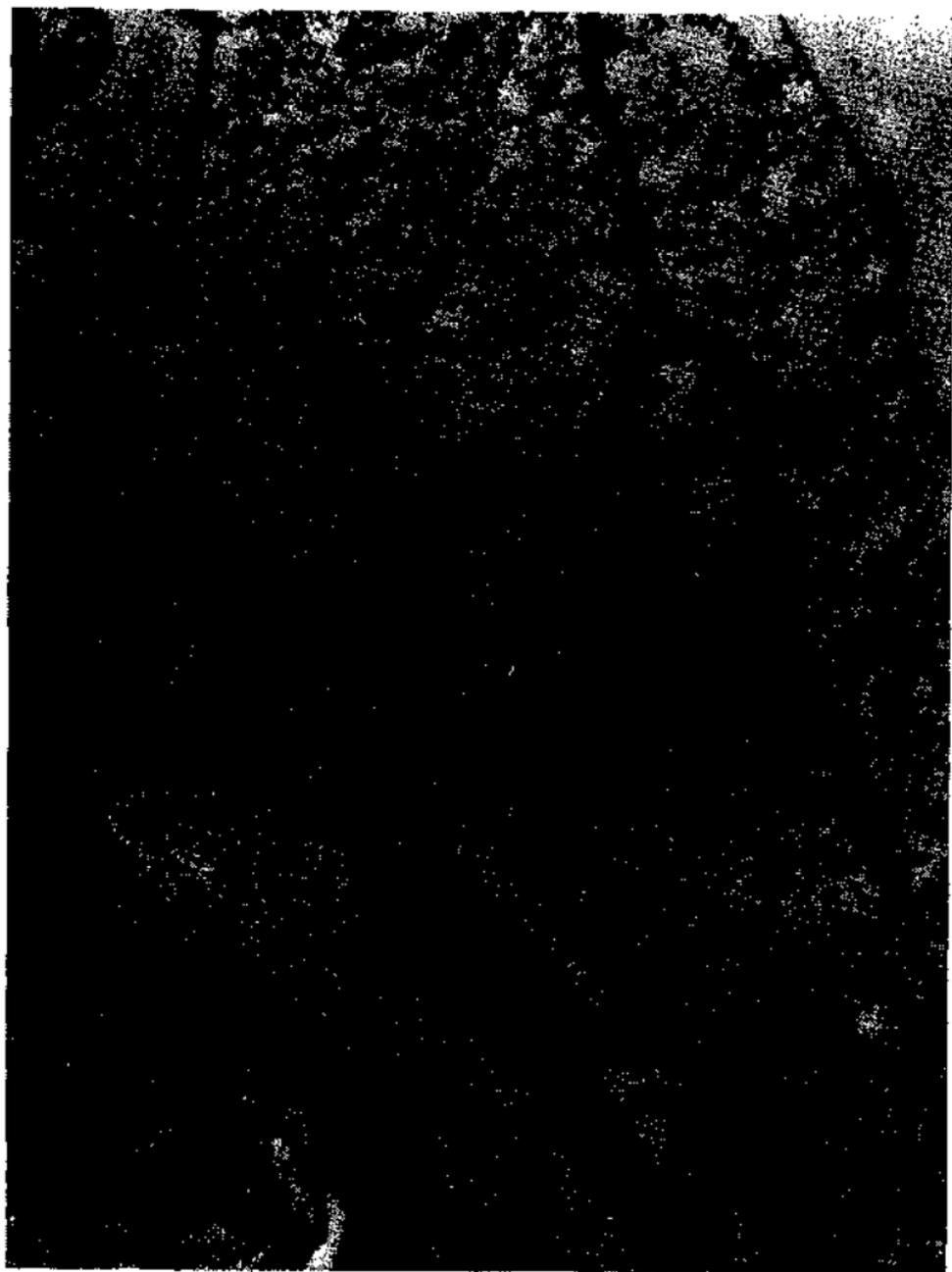


*FIGURA 2 - Elementi membranosi analoghi a quelli della figura 1. Si osservano pacchi di membrane « desquamate » della parete dell'ostio follicolare immerse in un fondo omogeneo.*

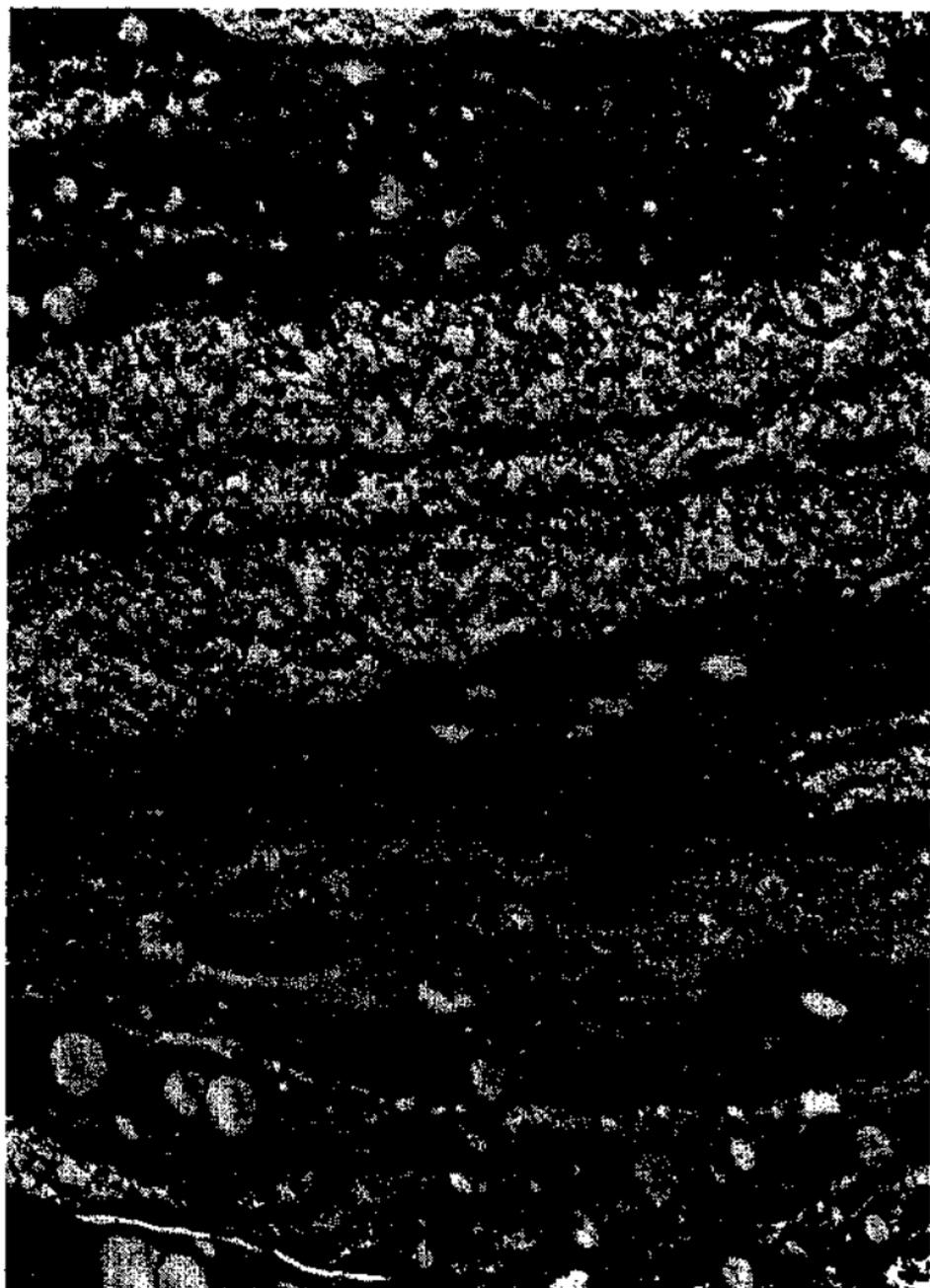
*Alcuni elementi presentano residui protoplasmatici amorfi.*



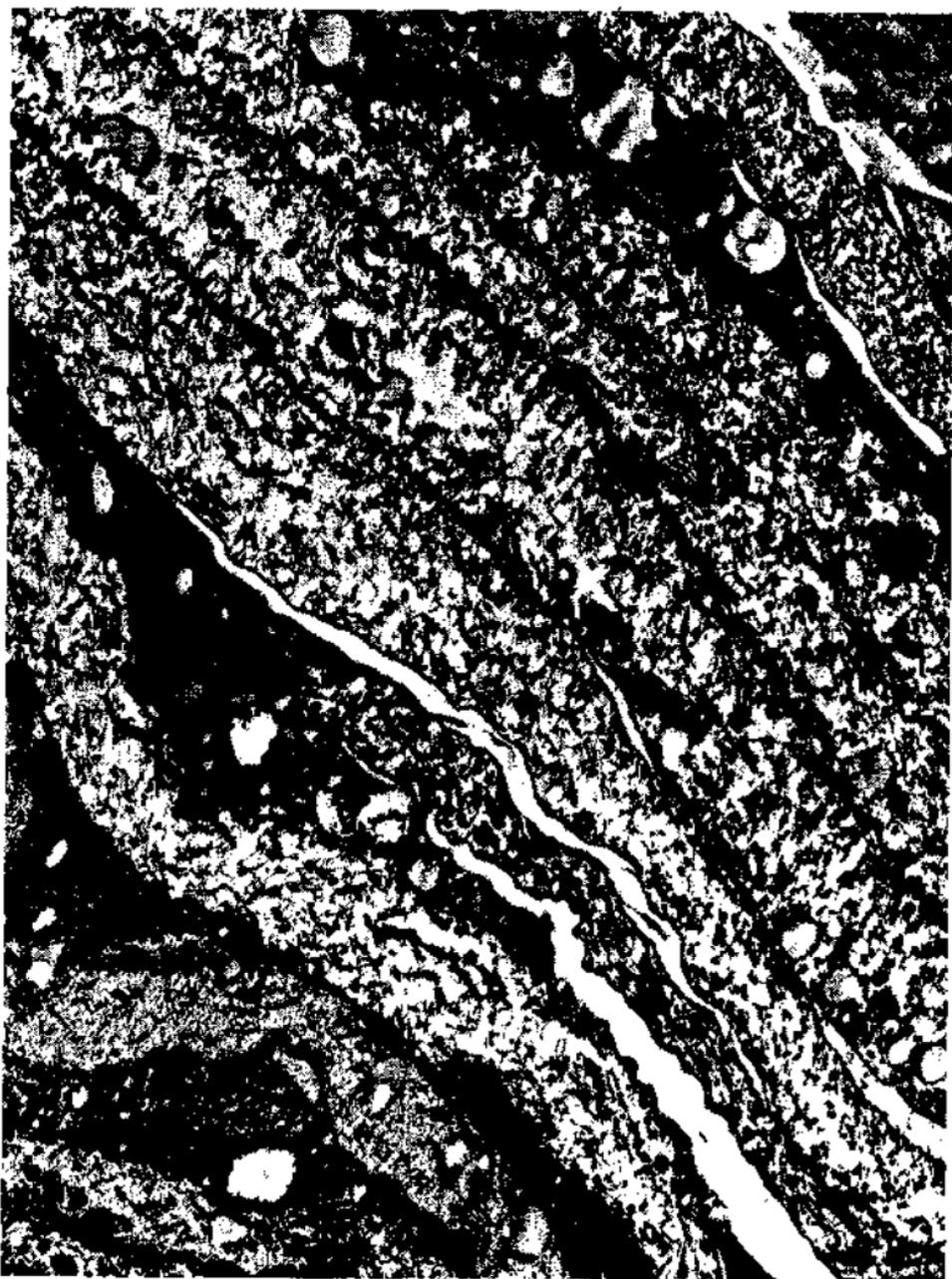
*FIGURA 3 - Nel fondo omogeneo costituito da sebo si osservano membrane di cellule svuotate; sono presenti alcuni gusci membranosi con residui omogenei in via di svuotamento con elementi fibrillari cheratinici isolati e frammentati.*



**FIGURA 4 - Comedone falso. Il processo della distruzione cellulare e la formazione di gusci membranosi è presente e prevalente, ma tale processo è incompleto in molti elementi che presentano residui amorfi protoplasmatici.**



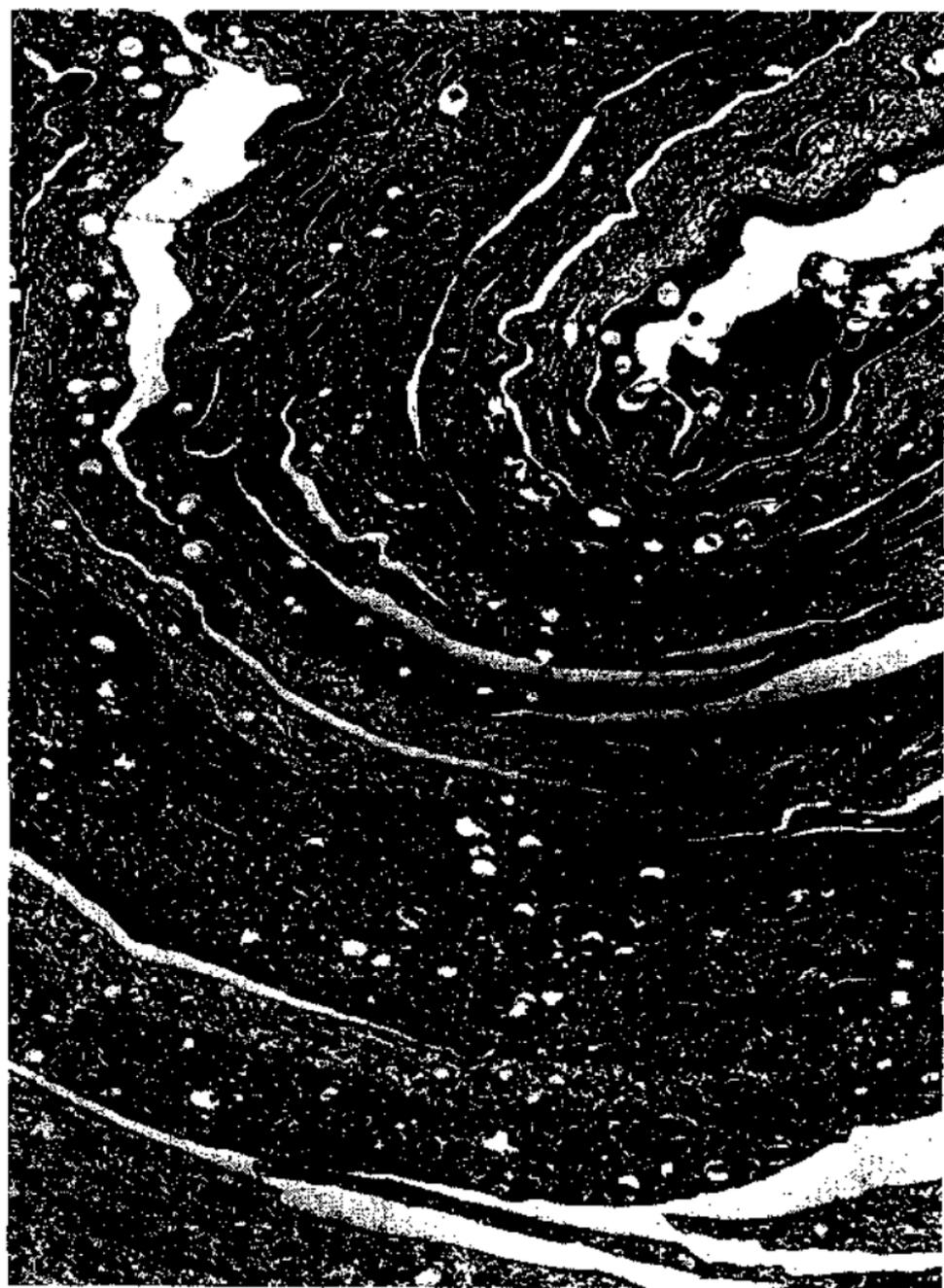
**FIGURA 5 - Comedone intermedio.** Il processo di disfacimento del contenuto cellulare è incompleto e non si osservano gusci membranosi del tutto vuoti. Alcuni elementi presentano contenuto compatto elettrondenso vacuolizzato, altri presentano accenno alla cheratinizzazione con accenni ad una formazione fibrillare frammentata e dispersa. Gli elementi cellulari sono per lo più isolati fra loro anche se alcuni di essi sono fra loro adesi e ammassati.



*FIGURA 6 - Comedone intermedio. Il processo della distruzione protoplasmatica e la formazione di gusci membranosi vuoti è praticamente assente, mentre alcune cellule presentano materiale residuo amorfo addensato con vacuoli (distruzione protoplasmatica ma non svuotamento della cellula) Altre mostrano tendenza ad una corneificazione ridotta, parziale, con formazione di isolate fibrille cheratiniche corte e frammentate. Le cellule sono adese fra loro, ma gli incastri fra le squame sono scarsi e semplici.*



**FIGURA 7 - Comedone vero.** Le cellule prodotte dalla parete dell'ostio follicolare sono tutte più o meno nettamente corneificate, fra loro stipate e ingranate, costituenti uno zaffo corneo praticamente compatto, solido e compresso nell'ostio follicolare. La cheratinizzazione è più o meno completa, con fibrille cheratiniche corte e ammassate.



**FIGURA 8 - Comedone vero.** *Tipico comedone completo formato in seguito ad una continua ed uniforme cheratinizzazione delle cellule della parete dell'ostio follicolare. La cheratinizzazione è presente praticamente in tutti gli elementi cornei che sono ammassati ed ingranati. Il processo cheratogenetico è, in questo caso, praticamente sovrapponibile a quello della epidermide di superficie.*



**FIGURA 9** - Cellula isolata di elemento comedonico. È evidente la maturazione dell'elemento che, per quanto isolato, presenta all'interno del guscio membranoso, di aspetto normale, una cheratinizzazione evidente con fibre isolate, ma evidenti e spesso lunghe. Tali aspetti rappresentano il reperto comune, mentre molto raro è il riscontro di elementi cellulari del tutto svuotati e collabiti.



**FIGURA 10** - *Elementi cellulari isolati, uno dei quali appare in gran parte svuotato; degna di rilievo nell'elemento più completo l'intensa e marcata cheratinizzazione con presenza di fibre lunghe ed abbondanti costituenti un reperto precedentemente non rilevato.*



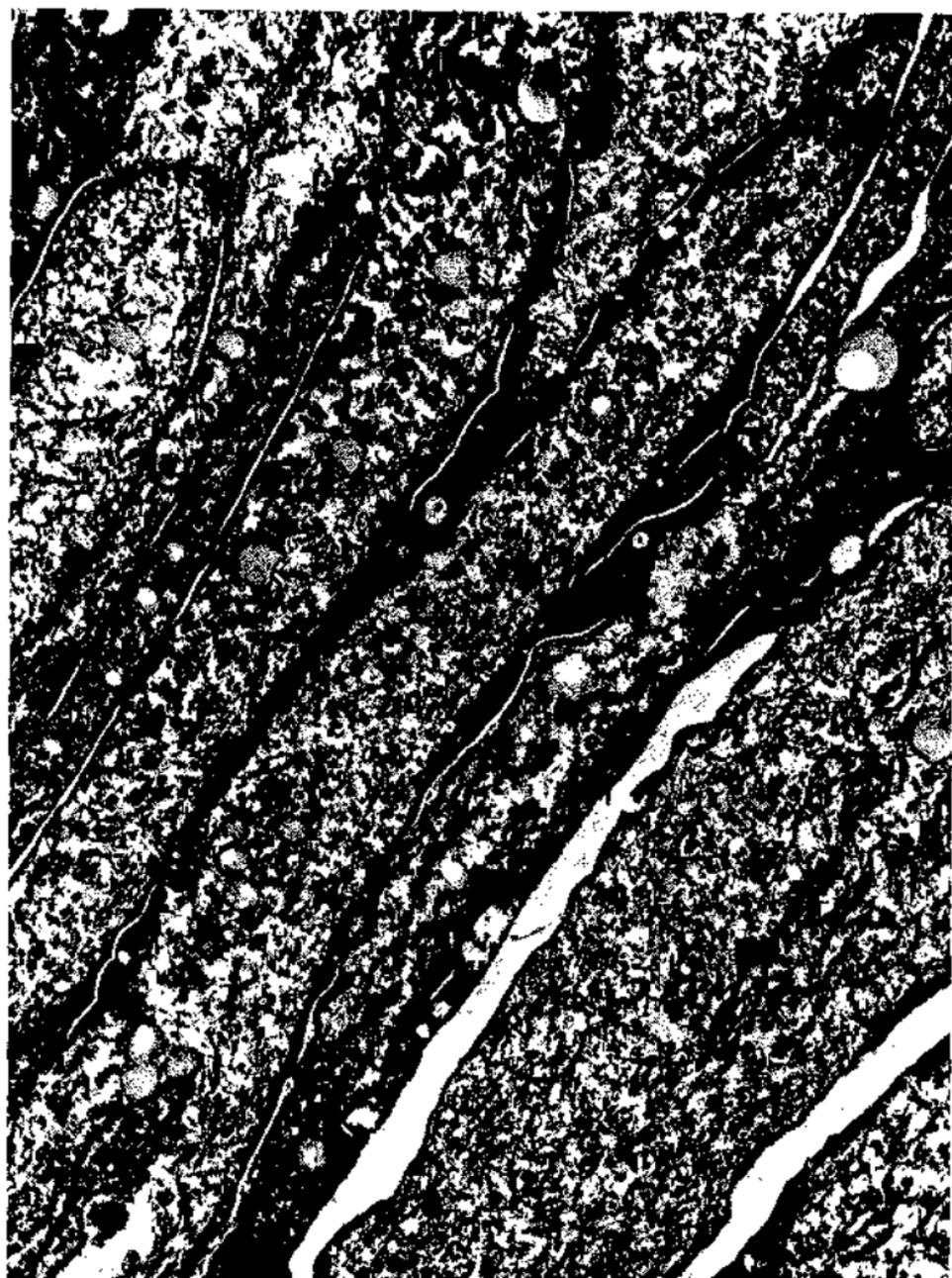
**FIGURA 11** - *Reperto analogo al precedente ma nel quale risulta con particolare evidenza l'intensità del fenomeno cheratogenetico dimostrato dall'abbondanza, dalla lunghezza e dall'evidenza delle fibre cheratiniche intracellulari. Di rilievo lo spessore della cellula, indice di un processo di maturazione cheratinica molto veloce, anticipato rispetto alla norma. Degna di nota la presenza accidentale di spore di pityrosporon ovalis nel sebo circostante.*



**FIGURA 12** - *Desquamazione della parete dell'ostio follicolare a carattere discontinuo; a cellule analoghe a quelle delle figure precedenti e che dimostrano un processo di cheratinizzazione intenso, completo e veloce, si alternano elementi con struttura fibrillare cheratinica già indotta e composta di fibrille corte in elementi omogeneizzati e lettrondensi. Di rilievo la presenza di residui desmosomici che, unitamente ai reperti precedenti, indicano nell'andamento del fenomeno un'evoluzione maturativa piuttosto veloce.*



**FIGURA 13** - Il reperto è simile al precedente e dimostra uno stato di cheratinizzazione avanzata. Tutte le cellule sono sede di un notevole sviluppo fibrillare e di una differenziazione maturativa piuttosto accelerata. Degna di nota la presenza di vacuoli nelle cellule già maturate, indice di distruzione recente degli organelli. La grandezza delle cellule, la fitta rete fibrillare, di non comune intensità e spessore, la scarsità degli incastri reciproci fra le cellule, tendono ad indicare una evoluzione cheratinica veloce e tendenza maturativa accelerata.



**FIGURA 14** - *Reperto analogo al precedente con un grado di maturazione cheratinica spiccato, con notevoli quantità di elementi fibrillari in quasi tutte le cellule. Anche se questo reperto può avvicinarsi a quanto può osservarsi nell'acne comedonica comune sono tuttavia degne di rilievo la relativa uniformità dei vari elementi cellulari, indice di continuità e regolarità dello stimolo cheratinizzante. Anche se le cellule si accostano fra loro, la velocità evolutiva non consente la realizzazione di incastri fra i vari elementi. Il comedone rimane pertanto piuttosto friabile e dissociabile.*



*FIGURA 15 - Reperto analogo ai precedenti, ma nel quale è particolarmente evidente l'abbondanza delle strutture fibrillari cheratiniche, lunghe, grosse e abbondanti, nonché la persistenza di residui nucleari. Entrambi questi fenomeni rappresentano un indice di notevole intensità maturativa e velocità evolutiva.*



**FIGURA 16** - *Reperto uguale a quello della figura 15. Notevole l'intensità della produzione cheratinica.*



*FIGURA 17 - Elementi cellulari cheratinizzati ad evoluzione meno veloce; formazione di incastri ed adattamenti fra le membrane delle cellule adiacenti. Nonostante la cheratinizzazione di grado avanzato e la organizzazione cellulare particolare, il reperto non può considerarsi a carattere specifico e rientra fra i comuni aspetti ultramicroscopici di vari tipi di comedone.*



*FIGURA 18 - Reperto del tutto analogo a quelli della figura 16 e 17. Di rilievo anche qui lo spessore degli elementi cellulari, in contrasto con l'avanzato grado di maturazione cheratogenetica. Le cellule si incastrano bene fra loro e la formazione di un vero comedone è in corso.*



**FIGURA 19** - *La desquamazione della parete dell'ostio follicolare è molto irregolare e le cellule, tutte più o meno intensamente maturate, si dispongono capricciosamente e irregolarmente.*

*Anche se in minor grado che nell'elemento riportato nella figura 17, anche in questo caso la policentricità dei follicoli di formazione del comedone lo rendono friabile e meno compatto. Il reperto tuttavia non può considerarsi caratteristico e specifico.*



*FIGURA 20 - Comedone abbastanza ben strutturato. Le cellule sono tutte ripiene di materiale cheratinico abbondante ed assumono una disposizione ed una struttura che ricorda il comedone vero osservato anche nei soggetti affetti da acne giovanile.*

Il complesso dei reperti ottenuti con l'osservazione macro-microscopica e soprattutto con quella effettuata col microscopio elettronico su elementi comedonici estratti da follicoli di bambini affetti da cloracne rapportabile a TCDD, si presta ad alcune considerazioni. Tali osservazioni possono essere succintamente compendiate come segue:

— il contenuto dell'ostio follicolare dei soggetti presi in considerazione, pur presentando caratteri generali, microscopici ed ultramicroscopici similari a quanto osservabile nei soggetti affetti da acne volgare, ne differisce tuttavia per alcune particolarità;

— dal punto di vista generale macroscopico, i comedoni esaminati non hanno i caratteri del comedone vero; essi possono infatti essere espressi con discreta facilità, non appaiono madreperlacci e allorché vengono compressi fra due superfici rigide si schiacciano e frammentano in granuli minori senza però che possano essere strisciati sotto forma di sostanza grassosa sebacea come il comedone falso.

Questo aspetto definisce il comedone studiato come « intermedio », con caratteri un po' peculiari, diversi dal comedone vero e da quello falso;

— l'esame microscopico ordinario dei componenti dei comedoni esaminati dimostra la presenza prevalente di cellule cornee isolate, a guscio normalmente maturato, ma svuotate nel loro interno dai reattivi;

— in complesso quindi, in base a questi caratteri, il comedone dei bambini della zona di Seveso affetti da cloracne non diversifica apprezzabilmente da quanto osservabile nell'acne volgare;

— reperti particolari a carattere specifico sono stati invece osservati con l'impiego del microscopio elettronico. Tali elementi caratteristici possono essere così descritti:

1) il guscio della cellula cornea è di aspetto regolare; la membrana cellulare matura quindi normalmente;

2) le cellule cornee desquamate della parete dell'ostio follicolare solo eccezionalmente si svuotano completamente come di norma, in modo da poter essere facilmente eliminate; questo processo « fisiologico » evolutivo praticamente non si verifica;

3) nell'interno della cellula cornea è sempre visibile una più o meno ricca rete fibrillare di natura cheratinica, ben marcata ed evidente, talvolta disposta in reticolo lasso, talvolta più compatta, ma comunque sempre presente e caratterizzante il contenuto del guscio membranoso della cellula cornea;

4) tali fibrille cheratiniche sono particolarmente evi-

*denti, lunghe e abbondanti anche nelle cellule cornee isolate che, per il loro aspetto e la loro ampiezza devono ritenersi di relativamente recente formazione;*

5) è questo aspetto particolare, che emerge in tutte le fotografie elettroniche del comedone in studio, ma con particolare evidenza nelle fotografie n. 9 - 10 - 11 - 12 - 13 e 15, il reperto più importante, caratteristico e determinante della ricerca;

6) tale reperto tende ad indicare che la formazione fibrillare cheratinica, oltre che con particolare intensità, si svolge in tempo relativamente precoce e velocemente; a conferma di tale asserto, che diversifica sensibilmente i comedoni in esame da quelli dell'acne volgare, può essere invocato il riscontro di residui desmosomiali e soprattutto nucleari;

7) allorché l'evoluzione di questa fenomenologia è più lenta, si osservano elementi cellulari più piatti, con fibrille cheratiniche più compatte e addensate nel loro interno, con aspetti più raffrontabili a quelli del comedone vero, ipercheratosico, dell'acne volgare; anche se questi ultimi reperti appaiono meno specifici e caratteristici e sono rapportabili a quanto già noto nel comedone dell'acne volgare, *pur tuttavia il contenuto cellulare deve ritenersi più ricco di cheratina che di solito, come dimostra il maggior numero di elementi fibrillari e la maggiore opacità al fascio elettronico;*

8) da osservare infine come, in complesso, mentre nell'acne volgare il processo cheratosico dell'ostio follicolare sia solitamente discontinuo, alternando fasi di maturazione più o meno completa a fasi di disfacimento del contenuto cellulare, *nel comedone da cloracne dei bambini di Seveso tale processo cheratogenetico evolva con più costanza e maggiore regolarità e continuità indicando la presenza continua e duratura di un fattore stimolante cheratogeneticamente attivo.*

*Una più intensa, continua e spiccata induzione cheratogenetica, con una evidente e costante produzione di fibre cheratiniche abbondanti, lunghe e di accelerata formazione, caratterizza quindi la struttura e la composizione del comedone dei bambini di Seveso differenziandola da quanto è stato sinora osservato nei comedoni dell'acne volgare.*

Tali particolarità di comportamento nella evoluzione e maturazione delle cellule cornee della parete dell'ostio follicolare rispetto a quanto sinora osservato nella norma o nella patologia attualmente nota di tale sede, costituiscono evidentemente una particolare risposta ad uno stimolo diverso da quelli abituali che agiscono in condizioni normali o nella patologia già conosciuta.

I dati della presente esperienza non permettono di affermare con certezza che il particolare comportamento

della cellula della parete follicolare nella formazione del comedone debba essere senz'altro ascritto ad azione del TCDD; l'impossibilità di ottenere una quantità di comedoni tale da permettere la dimostrazione del TCDD con i mezzi chimico-fisici di rilevazione a tutt'oggi in nostro possesso, non consente l'affermazione sicura ed indiscutibile della presenza della diossina nel follicolo pilo-sebaceo e l'attribuzione ad essa della fenomenologia osservata.

Un rapporto fra interferenza del TCDD e reperti osservati può tuttavia essere ipotizzato per i seguenti motivi clinici e sperimentali:

a) i comedoni provenivano da soggetti presentanti sintomatologia clinica di cloracne e che risiedevano in zone inquinate da TCDD;

b) tali comedoni erano presenti in bambini inferiori ai 10 anni e privi di qualsiasi segno di acne volgare;

c) nel territorio di residenza dei soggetti non vi sono lavorazioni in grado di dare manifestazioni cliniche del tipo della cloracne e che possono essere ascrivibili a cause al di fuori della TCDD;

d) la TCDD esplica una forte ed intensa attività cheratogenetica su tutte le strutture cornee della cute e nei comedoni esaminati è stata evidenziata una maturazione cheratogenetica delle cellule dell'ostio follicolare di una intensità e di una peculiarità quale non ancora rilevata in analoghe condizioni patologiche;

e) oltre all'intensità maturativa cheratogenetica anche la velocità della differenziazione può rappresentare un elemento indicativo della presenza attiva di un fattore causale diverso e specifico.

La possibilità che la vivace e veloce maturazione cheratinica evidentemente legata alla presenza di un fattore ad azione altamente cheratinizzante, possa essere condizionata dalla presenza del TCDD nell'ostio follicolare, probabilmente in seguito ad una sua eliminazione attraverso la ghiandola sebacea, potrà essere affermata con certezza solo allorché i mezzi di analisi della diossina avranno raggiunto una sensibilità tale da permettere la dimostrazione della sua presenza nel contesto di un solo comedone.

Ciò nonostante, in base alle particolarità della composizione e della struttura dei comedoni presi in esame, quali emergono dalla ricerca eseguita, un rapporto diretto fra fenomenologia osservata ed interferenza del TCDD non può essere esclusa.

### *Riassunto*

Lo studio ultramicroscopico dei comedoni di alcuni bambini affetti da cloracne della zona di Seveso, ha evi-

denziato nella loro composizione ultrastrutturale elementi che possono differenziarli dai comedoni dell'acne volgare e che indicano la presenza nell'ostio follicolare di un fattore attivamente cheratinizzante. Per l'aspetto dei reperti ottenuti e per le particolari condizioni clinico-epidemiologiche, gli autori ritengono che un rapporto diretto tra formazione e caratteri peculiari di questi comedoni ed intererenza della diossina non possa essere esclusa.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA SUL TCDD:  
RISCHI E PATOLOGIA  
NELL'UOMO

AXELSON O., *Aspects on confounding in occupational health epidemiology*. Scand. J. Work. Environm. Health (1977) in press. (284)

AXELSON O., *A review on Swedish epidemiologic studies with relations to chlorinated dibenzodioxines*. Working paper to the IARC meeting, Jan. 10-11, 1978, on coordination of epidemiologic studies on the long term hazards of chlorinated dibenzodioxines and chlorinated dibenzofuranes. (288)

BAUBER H., SCHULZ K.H., SPIEGELBERG U., *Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen*. Arch. Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 538-555 (1961). (209)

CAM C., NIGOGOSYAN G., *Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hezachlorobenzene*. J.A.M.A. 183, 88-91 (1963). (189)

CARTER C.D., KIMBROUGH R.D., LIDDLE J.A., CLINE R.E., ZACK M.M. Jr., BARTHEL W.F., KOEHLER R.E., PHILLIPS P.E.: *Tetrachlorodibenzodioxin: An accidental poisoning episode in horse arenas*. Science 188, 738-740 (1975). (94)

CASE A.A., *Tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) - Clinical aspects of poisoning*. Clin. Toxicol. 9, 963-967 (1976). (261)

*Chlorinated dibenzodioxins*. In: World Health Organization, IARC Monographs Vol. 15, Lyon 1977. (276)

GOLDMANN P.J., *Schwerste akute durch trichlorphenolzersetzungsprodukte*. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Arbeitshygiene, 7, 12-18 (1972). (112)

GOLDMANN P.J., *Allergene und hautkrankheiten in der werk-söttlichen praxis eines cremischen industriebetriebes*. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Arbeitshygiene 8, 98-100 (1973). (161)

GOLDMANN P.J., *Schwerste akute chloracne, eine massenintoxikation durch 2,3,6,7-tetrachlorodibenzodioxin*. Der Hautarzt 24, 149-152 (1973). (80)

JENSEN N.E., *Chloracne: Three cases*. Proc. roy. Soc. Med. 65, 687-688 (1972). (221)

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBEC K., *Acne chlorina a porphyria cutanea tarda pri vyrobe herbicid*. I. Cs. Derm., 48, 306-317 (1973). (40)

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBEC K., PAZDEROVA J., LUKAS E., *Acne chlorina, porphyria cutanea tarda a jiné projevvy celkové intoxikace pri vyrobe herbicid*. III. Cs. Derm. 49, 145-147 (1974). (41)

JIRASEK L., KALENSKY J., KUBEC K., PAZDEROVA J., LUKAS E., *Chlorakne, porphyria cutanea tarda and andere intoxikationen durch herbizide*. Hautarzt 27, 328-333 (1976). (272)

KIMBROUGH R.D., *The toxicity of polychlorinated polycyclic compounds and related chemical*. C.R.C. Critical Rev. Toxicol. Jan. 1974, 445-498. (150)

KIMBROUGH R.D., CARTER C.D., LIDDLE J.A., CLINE R.E., PHILLIPS

P.E., *Epidemiolog and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) poisoning episode*. Meeting of the American Academy of Clinical Toxicology, aKnsas City, Missouri, August 7-10, 1975. Preprint. (165)

KIMMING J., SCHULZ K.H., *Berufliche akne (sog. chlorakne) durch chlorierte aromatische zyklische ather*. *Dermatologica* 115, 540-546 (1957). (62)

KOCHER C.W., MAHLB N.H., HUMMEL R.A., SHADOFF L.A., GETZENDANER M.E., *A search for the presence of 2,3,7,8-tetrochloro-dibenzo-p-dioxin in beef fat*. *Bull. Environm. Contamin. Toxicol.* 19, 229-236 (1978). (310)

KOURI R.E., RATRIB H., ATLAS S.A., NIWA A., NEBERT D.W., *Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in human lymphocytes cultures by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. *Life Sci.* 15, 1585-1595 (1974). (58)

MAY G., *Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin*. *Br. J. Industr. Med.* 30, 276-283 (1973). (93)

MESELSON M., O'KEEFE P., BAUGHMAN R., *The evaluation of possible health hazards from TCDD in the environment*. Presentation for Symposium on the Use of Herbicides in Forestry, Arlington, Virginia, Febr. 21-22, 1978. (322)

POLAND A.P., SMITH D., METTER G., POSSICK P., *A health survey of workes in a 2,4-D and 2,4,5-T plant. With special attention to chloracne, porphyria cutanea tarda, and psychologic parameters*. *Arch. Environm. Health* 22, 316-327 (1971). (79)

RAMEL C. ed., *Chlorinated Phenoxy Acids and Their Dioxins - Mode of Action, Health Risks and Environmental Effects*. (1978) *Ecological Bulletins* no. 27 (1977). (B 5)

REGGIANI G., *Medical problems raised by the TCDD contamination in Seveso, Italy*. *Arch. Toxicol.* 40, 161-188 (1978). (348)

RIIHIMÄKI V., ASP S., SEPÄLÄINEN A.M., HERNBERG S., *Symptomatology, morbidity and mortality experience of chlorinated phenoxyacid herbicide (2,4-D; 2,4,5-T) sprayers in Finland. A clinical and epidemiological study*. Working paper for an IARC working group meeting on «Coordination of Epidemiological Studies on the Long-Term Hazards of Chlorinated Dibenzodioxins and Chlorinated Dibenzofurans». Lyon, Jan. 10-11, 1978. (285)

SELIKOFF J.J., *Epidemiological evaluation of the public health significance of polychlorinated dibenzofurans*. Working Group on Coordination of epidemiological studies on the long-term hazards of chlorinated dibenzodioxins and chlorinated dibenzofurans. (286)

STRIK J.J.T.W.A., *Porphyryns in urine as indication for exposure to chlorinated hydrocarbons*. Presented at the New York Academy of Sciences, New York, June 1978. (318)

STRIK J.J.T.W.A., *Porphyrynogenic action of polyhalogenated aromatic compounds-with special reference to porphyria and environmental impact*. *Rapporto.\** (336)

SUSKIND R.R., *Chloracne and associated health problems in the manufacture of 2,4,5-T*. *Rapporto* 1978.\* (297)

THIESE A.M., FRENTZEL-BEYME R., *Mortality study of persons exposed to dioxin after an accident which occurred in the BASF on 13th November 1953*. Presented at the V International Medichem Congress, San Francisco, Sept. 5-9, 1977. (296)

TOGNONI G., *Open questions to epidemiologists after TCDD*

contamination at Seveso. In: Epidemiological Evaluation of Drugs, F. Colombo, S. Shapiro, D. Slone, G. Tognoni eds., Elsevier, Amsterdam, pp. 315-318 (1977). (327)

TON THAT TUNG, *Le cancer primaire du foie au Viêt-nam*. Chirurgie 99, 427-436 (1973). (154)

TON THAT TUNG, *Pathologie humaine et animale de la dioxine*. Rapporto.\* (181)

ANN, BACH QUOC TUYEN, DAO TON THAT TUNG, TRINH KIM XUAN TRA, NGUYEN XUAN NUYER, *Effets cliniques de l'utilisation massive et continue de defoliants sur la population civile (étude liminaire)*. Rapporto.\* (180)

Working Group of the NIEHS and the IARC, Lyon, Jan. 10-11, 1978. Mortality study of persons exposed to dioxine after an accident on November 13, 1953 in Ludwigshafen, Germany. (295)

World Health Organization, Environmental health criteria for tetrachlorodibenzodioxin. 1977. (278)

World Health Organization, Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 15 - Some Fumigants, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals. Lyon, IARC, 1977. (B 3)

---

\* Rapporti di cui esiste copia presso il Centro di Documentazione.



Questa raccolta di contributi e di documentazione scientifica realizzata a cura dell'Ufficio Speciale di Seveso della Regione Lombardia abbraccia un arco di tempo di circa due anni, tra il 1978 e il 1979. Si tratta di alcune delle prime risultanze emerse a seguito dell'attuazione del Programma Operativo n. 2, cioè del programma sanitario, fissato con legge regionale nel giugno 1977. Il principale obiettivo era ed è quello di istituire da un lato una rete di controllo sulla salute della popolazione nell'area del disastro IGMESA e, dall'altro, condurre una serie di ricerche sui possibili effetti della TCDD sull'uomo. Il presente volume raccoglie una parte di questo complesso lavoro svolto tra enormi difficoltà di ordine scientifico e pratico.