

13.6 Indagini cliniche in soggetti con elevato PCB ematico ed alterazioni ormonali

Indagini cliniche in soggetti con elevato PCB ematico ed alterazioni ormonali

Come si è potuto vedere dal paragrafo degli studi epidemiologici, un certo numero di soggetti è stato interessato attraverso le principali vie descritte nel paragrafo 3 dalla contaminazione da POP. Ai fini di una loro valutazione endocrinologica e tossicologica,

in seguito a specifica convenzione con l'A.O. ospedali Civili di Brescia, l'ASL ha inviato tra la fine del 2005 e l'inizio del 2007 due gruppi di soggetti (uno appartenente alla popolazione generale ed uno di ex lavoratori Caffaro) perché fossero sottoposti a tali approfondimenti.

L'individuazione dei soggetti è stata fatta direttamente dall'ASL dopo una indagine condotta per la determinazione suddetta dei livelli di PCB nel siero e dopo un esame preliminare della funzionalità tiroidea e dell'asse ipotalamo-ipofisario. Tutti coloro che presentavano i valori di PCB nel siero e degli ormoni indagati al di fuori del range di riferimento predeterminato sono stati inclusi nei gruppi da esaminare.

Deve essere sottolineato come i PCB oltre che per la loro specifica azione possono essere considerati nelle popolazioni esaminate anche come indicatori della complessiva esposizione a POP (in particolare i dibenzofurani) ad essi associabili.

A seguito del primo accertamento sono stati suggeriti esami biochimici e strumentali di controllo.

È stato così possibile procedere alla stesura della valutazione globale, che ha anche incluso indicazioni terapeutiche e di controllo nel tempo (follow-up).

A- Gruppo della popolazione generale

Dei 17 cittadini considerati, 6 erano maschi ed 11 femmine. Tutti, tranne uno, risultavano essere o essere stati residenti nell'area in cui si è manifestato il fenomeno di inquinamento ambientale. Dieci risultavano anche aver consumato alimenti provenienti dalla stessa area. Le concentrazioni di PCB nel siero variavano da 18.9 e 411.1 mcg/dl deponendo per i seguenti intervalli di concentrazione:

- 5 soggetti nel livello di poco superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (fino a 30 mcg/l)
- 5 soggetti nel livello significativamente superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (da 31 a 100 mcg/l)
- 5 soggetti nel livello notevolmente superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (> 100 mcg/l)
- 2 pazienti: non erano disponibili al momento della visita i livelli di PCB nel siero.

Il dato individuale di PCB nel siero, quasi sempre già oggetto di controllo da parte dell'ASL, è stato preso in esame nel momento della valutazione clinica congiunta per verificare la possibile relazione con le evidenze cliniche, laboratoristiche e strumentali.

Tra i maschi 4 soggetti presentavano una patologia tiroidea ed in particolare erano presenti: una tireopatia cronica autoimmune in fase di eu-tiroidismo, un gozzo multi nodulare, eu-tiroideo, e due strumi. A tutti questi soggetti non è stata consigliata terapia specifica ed è stato prescritto un follow-up sia ecografico che funzionale e della tiroide. Sempre nella popolazione maschile per ciò che riguarda le alterazioni funzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi erano presenti un caso di ipogonadismo clinico e tre di ipogonadismo subclinico, un soggetto presentava un'iperprolattinemia lieve. Due su 4 pazienti avevano eseguito già un'ecografia dei testicoli che evidenziava in un caso esiti di epididimite e nell'altro un varicocele bilaterale più grave a sinistra. Nel paziente con iperprolattinemia la risonanza magnetica ipofisaria non ha evidenziato elementi patologici degni di nota e, pertanto, è stata consigliata solo una valutazione periodica dei livelli di prolattinemia.

Nella popolazione femminile (11 soggetti) una patologia tiroidea era presente in tutte le pazienti; in particolare 3 presentavano una tireopatia cronica autoimmune, 3 un'ipotiroidismo sub-clinico verosimilmente su base autoimmunitaria, 2 un Morbo di Basedow, di cui 1 in attuale remissione.

con associata patologia nodulare l'altra in fase di ipertiroidismo sub-clinico. Due soggetti presentavano una patologia nodulare tiroidea verosimilmente di natura colloidale in fase di eutiroidismo ed una paziente era in follow-up per un carcinoma tiroideo dapprima trattato chirurgicamente e successivamente sottoposto a cicli di terapia radiometabolica per localizzazioni polmonari

Indicazioni terapeutiche e di controllo nel tempo

A tutti i soggetti con alterazione dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi è stato richiesto un follow-up annuale con valutazione di: ecografia testicolare (in chi non l'aveva eseguita), funzione gonadica ed eventuale valutazione endocrinologica e/o urologica. A tutti è stato inoltre consigliato di proseguire con il trattamento ed il follow-up adeguato delle patologie croniche di base quali ipertensione arteriosa (3 soggetti), diabete mellito e iperglicemia (3 soggetti), ipercolesterolemia (2 soggetti).

A tutti i pazienti (anche in coloro che non l'avevano eseguita nella prima fase) è stato nuovamente richiesto il follow-up attraverso l'esecuzione della funzione tiroidea, dell'assetto anticorpale anti-tiroide, e degli esami strumentali appropriati, ed una rivalutazione presso l'ambulatorio di endocrinologia. Solo ad una è stato suggerito di aumentare il dosaggio della terapia sostitutiva con levotiroxina.

A tutti è stato inoltre consigliato di proseguire con il trattamento ed il follow-up adeguato delle patologie croniche di base quali ipertensione arteriosa (4 soggetti), diabete mellito e iperglicemia (3 soggetti), ipercolesterolemia (3 soggetti), artrite reumatoide (1 soggetto). A quest'ultimo paziente è stata richiesta l'esecuzione della MOC ogni 18 mesi per il trattamento steroideo in atto.

Rapporto tra esposizione a PCB e patologie osservate

I dati sulla tossicità tiroidea dei PCB sono stati tra i più indagati a partire da quelli nei bambini allattati da madri con esposizioni ambientali a PCB. Le più accreditate indagini escludono effetti significativi e certi soprattutto in termini di maggiore incidenza di tireopatie nell'adulto.

Le evidenze, a volte significative dal punto di vista statistico, sono spesso isolate, contraddittorie e non sostenute da alterazioni funzionali o strumentali univoche da un punto di vista diagnostico.

L'effetto atteso sulla base dei meccanismi di azione sperimentali è quello di una depressione della funzione tiroidea. La maggior parte degli studi che hanno dimostrato alterazioni riportano infatti una riduzione dei livelli circolanti di T3 e T4 ed un conseguente aumento del TSH. Vi sono 3 studi che dimostrano un calo di T4. Il TSH risulta o immutato o aumentato in tutti gli studi. Le gonadotropine (FSH LH) risultano aumentate.

Entrando nei dettagli della casistica dei soggetti residenti in aree esposte a PCB erano presenti nella popolazione maschile un caso di pregressa epididimite monolaterale associato ad ipogonadismo ed un caso di varicocele. Tali patologie di riscontro estremamente comune nella popolazione generale non sono generalmente in grado di determinare alterazioni dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi e per tanto è difficile stabilire un sicuro rapporto causa-effetto per tali entità cliniche.

Per quanto concerne la patologia tiroidea, ciò che si è evidenziato è la presenza sia nella popolazione maschile e ancora di più in quella femminile come del resto è descritto nei dati epidemiologici della letteratura internazionale sulla popolazione generale, di tireopatie autoimmuni in parte in fase di eu-tiroidismo e in parte già con necessità di terapia sostitutiva. Non si è invece riscontrato alcun ipotiroidismo non associato ad una attivazione del sistema immunitario come ci si poteva aspettare per l'esposizione al PCB.

Dei 17 cittadini residenti, sette presentavano una patologia nodulare, in quattro il nodulo era colloidocistico e quindi di riscontro comune anche nella popolazione generale.

Nella popolazione residente di sesso maschile erano presenti per quanto concerne la patologia dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi: un soggetto ipogonadico dell'età di 78 anni e tre con iniziale aumento delle gonadotropine associato a livelli di testosterone ai limiti inferiori della norma dell'età di 68, 56 e 77 anni.

Il riscontro di una riduzione dei livelli di testosterone con l'avanzare dell'età è ampiamente descritto in letteratura, anche se ad oggi non sono ancora disponibili range di normalità per il testosterone nelle varie decadi di vita e quindi un effetto funzionali e della esposizione al PCB non può essere escluso (correlazione PCB aumentato gonadotropine).

La natura delle patologie e loro rapporto con i livelli di PCB nel siero non consentono di stabilire se i POP abbiano svolto un ruolo causale o concausale nella genesi della patologia diagnosticata.

B - Gruppo dei lavoratori

I lavoratori inviati erano già stati sottoposti a visite e controlli da parte dei Medici del Lavoro dell'ASL, ai quali i risultati sono stati inviati per la necessaria valutazione della relazione tra esposizione lavorativa a POP, ad altri agenti chimici o più in generale a rischi lavorativi.

Nel gruppo esaminato era dimostrabile solo una esposizione professionale, potendosi escludere una contemporanea residenza nell'area contaminata o il consumo di alimenti da essa proveniente. La concentrazione serica dei PCB variava tra 23 e 489 mcg/l.

Utilizzando lo schema di valutazione dei livelli di PCB nel siero proposto in precedenza i soggetti possono essere così suddivisi:

- 4 nel livello di poco superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (fino a 30 mcg/l)
- 7 nel livello significativamente superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (tra 31 e 100 mcg/l)
- 4 nel livello notevolmente superiore al range di riferimento per popolazione adulta residente in una zona a forte industrializzazione (> 100 mcg/l)

Il valore di PCR di un paziente non era disponibile al momento della visita

I 17 lavoratori erano tutti di sesso maschile: di questi 7 presentavano una patologia tiroidea ed in particolare: 3 una tireopatia autoimmune in fase di eutiroidismo, 1 un aumento dei livelli di tireoglobulina circolanti e i rimanenti 3 una patologia nodulare in eutiroidismo. Tutti i pazienti hanno eseguito gli esami di funzionalità tiroidea e l'ecografia della tiroide, quando richiesta, ad eccezione di un soggetto che non ha eseguito nè l'ecografia, nè la scintigrafia tiroidea.

A tutti è stato richiesto il follow-up ormonale tiroideo e strumentale adeguato alla patologia di base con l'eventuale rivalutazione presso l'ambulatorio di endocrinologia.

Ad un soggetto in particolare è stata richiesta l'esecuzione di un ago aspirato eco-guidato tiroideo su una formazione nodulare paraistmica di cui non è ancora disponibile il risultato, agli altri due pazienti con patologia nodulare tiroidea l'ago-aspirato non è stato richiesto perché il referto ecografico dimostrava la natura colloidale dei noduli.

Per quanto concerne l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, 14 soggetti hanno evidenziato un'alterazione funzionale.

In particolare, un paziente presentava ipogonadismo clinico e due ipogonadismo sub-clinico, due mostravano gonadotropine al limite superiore della norma con livelli di testosterone ai limiti inferiori di norma e gli altri 9 pazienti avevano livelli di testosterone nella norma ma con gonadotropine apparentemente in fase di aumento.

Tutti i soggetti hanno eseguito la valutazione endocrina, ma solo 9 su 14 hanno portato in visione l'ecografia testicolare. Nei nove pazienti che hanno eseguito l'ecografia dei testicoli, 2 non presentavano alterazioni rilevanti, in 7 era presente varicocele, in 4 formazioni cistiche epididimali o tra didimo ed epididimo ed in 1 una calcificazione dell'epididimo di destra..

Indicazioni terapeutiche e di controllo nel tempo

A tutti è stato richiesto il follow-up ormonale ipofisario, gonadico e strumentale adeguato alla patologia endocrinologica di base e l'eventuale rivalutazione presso l'ambulatorio di urologia e di endocrinologia per una valutazione terapeutica.

Ai pazienti è stato inoltre consigliato di proseguire con il trattamento ed il follow-up adeguato

delle patologie croniche di base quali: ipertensione arteriosa (10 soggetti), diabete mellito e iperglicemia (6 soggetti), dislipidemia Cl O soggetti), linfoma non Hodkin (1 soggetto), pemfigoide (1 soggetto), epatopatia (3 soggetti), BPCO (1 soggetto), ipertrofia prostatica benigna (3 soggetti). In particolare, al paziente in trattamento steroideo cronico per il pemfigoide è stata suggerita l'esecuzione di una Rx al rachide dorso-lombo-sacrale e della MOC con tecnica dexta e l'eventuale inizio di una terapia con vitD almeno nei mesi invernali; ad un soggetto ipercolesterolemico con CPK elevate è stato suggerito di modificare la statina utilizzata per il trattamento dell'ipercolesterolemia; infine al paziente diabetico di tipo 2 è stato consigliato di iniziare la diagnostica per le complicanze del diabete onde valutare i tempi e i modi del follow-up della malattia.

I cinque soggetti in età pediatrica (3 femmine e 2 maschi di età inferiore ai 14 anni), con rapporti di parentela con i residenti nell'area e che hanno consumato alimenti contaminati prodotti in tale area hanno terminato la valutazione degli accertamenti disposti dalla Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia che ne è a suo tempo stata incaricata. Per i soggetti coinvolti, sono stati consegnati gli esiti delle valutazioni ai genitori. Si è in attesa di ricevere le valutazioni cliniche conclusive dell'indagine.

C - Valutazione statistica dei dati raccolti alle indagini di approfondimento:

L'analisi statistica dei dati, eseguita con il programma SPSS 15 per Windows™, ha evidenziato che i valori di PCB si distribuivano omogeneamente tra lavoratori e residenti, ed indipendentemente dal genere o dalla presenza di patologie endocrine (Tabella 1). Non si sono evidenziate associazioni significative tra valori dei PCB classificati in quartili e prevalenza di patologie dis - endocrine. L'analisi delle correlazioni non ha evidenziato associazioni significative tra valori di PCB e livelli dei vari ormoni (TSH, FSH, LH, FT3, FT4, Testosterone) e degli autoanticorpi all'iti-tiroide (anticorpi anti- TGB e anticorpi anti- TPO) valutati.

Classificando i soggetti per genere, nei soggetti di sesso femminile si osservava una correlazione statisticamente significativa tra livelli di autoanticorpi anti-TGB ed antiTPO e valori di PCB (rispettivamente $r=0,68$ ed $r=0,63$, $p<0,05$ in entrambi i casi) mentre nei soggetti di sesso maschile si osserva una correlazione inversa tra PCB e livelli di TSH ($r=-0,43$, $p<0,05$).

L'analisi statistica dei dati raccolti non consente di stabilire nella casistica studiata delle associazioni statisticamente significative tra livelli di PCB e patologie endocrine.

Tabella n. 1: valutazione statistica dei dati raccolti con le indagini di approfondimento.

Gruppi valutati	numero	Concentrazioni PCB ematico		
		mediana	25° percentile	75° percentile
Caratteristiche generali:				
Residenti	17	43.65	23.99	134.87
Lavoratori	17	57.54	28.84	112.20
Maschi	23	63.10	33.88	162.18
Femmine	11	37.15	21.38	54.95
Patologie dis-endocrine:				
Nessuna	15	65.18	46.92	172.54
Tireopatia autoimmune	10	41.14	26.83	85.47
Gozzo multi nodulare	4	46.09	22.34	237.90
Altra tireopatia	3	21.65	17.33	54.76
Ipogonadismo	2	60.84	22.79	162.40