

13.9 Studi epidemiologici e clinici. Commenti e conclusioni

Nel periodo 2004-2007 sono stati concluse alcune indagini epidemiologiche e cliniche avviate su iniziativa del CTS costituitosi nel 2001 e ne sono state intraprese altre, secondo quanto deciso dal gruppo di lavoro costituito successivamente dall'ASL di Brescia. I principali risultati delle indagini vengono qui brevemente ripresi e commentati.

L'indagine campionaria sulla popolazione bresciana effettuata per valutare l'esposizione dei residenti a PCB, in relazione all'area di residenza e al consumo di alimenti prodotti localmente, è stata svolta su 579 soggetti adulti residenti in diverse aree della città. Essa ha mostrato che la concentrazione dei PCB totali ematici dei residenti a Brescia presenta una forte associazione con il consumo dei alimenti di produzione locale, sia di origine animale che vegetale. Infatti, la media geometrica della PCBemia è circa 2 volte maggiore nei consumatori rispetto ai non consumatori e la percentuale dei soggetti con PCB totali ematici maggiori dei valori di riferimento (15 µg/L) è circa 4 volte maggiore (19.8% verso 5.4%) nei consumatori rispetto ai non consumatori. Tutti i soggetti con PCB > 35 µg/L avevano consumato alimenti prodotti o nell'area contaminata o nelle sue immediate vicinanze. Per contro, i valori medi di PCBemia sono risultati pressoché sovrapponibili tra i residenti in zone contaminate e non contaminate, in assenza di assunzione di alimenti di produzione locale.

I risultati di questa indagine confermano quanto già ampiamente noto in letteratura e cioè che la contaminazione da PCB e altri organoclorurati come dibenzodiossine e dibenzofurani avviene prevalentemente per via alimentare. Questo risultato ha evidenti implicazioni per i provvedimenti da adottare per ridurre l'esposizione della popolazione bresciana a PCB, diossine e furani, considerati i livelli assai elevati di tali contaminanti nei suoli di alcune aree della città. Lo studio ha anche indagato la correlazione tra livelli ematici di PCB e parametri ematochimici, ormonali e patologie riferite all'anamnesi. I risultati non mostrano una chiara interferenza dei PCB con la normale funzionalità tiroidea e non si evidenziano associazioni tra concentrazione ematica di PCB ed anamnesi patologica positiva per patologie andrologiche e ginecologiche ed altre patologie (diabete, ipertensione etc.). Analogamente, non si rileva alcuna correlazione tra i livelli di PCBemia e le concentrazioni ematiche di ormoni sessuali e diversi parametri ematochimici, quali glicemia, transaminasi, GGT, e altri. Questi risultati inducono a ritenere che non vi è relazione tra livelli di PCB nel sangue e la funzionalità ormonale nei soggetti esaminati. Tuttavia, le persone che hanno presentato valori ematici di PCB superiori al limite di riferimento della popolazione non esposta (95° centile della distribuzione, pari a 15 µg/L) e parametri ormonali alterati sono stati sottoposti ad ulteriori accertamenti endocrinologici come da relazione 13.5.

Lo studio dell'andamento temporale dei valori dei PCB ematici nei soggetti con concentrazioni superiori ai limiti di riferimento nel periodo 2002-2007 ha preso in esame 1122 persone che hanno avuto almeno una rilevazione del PCB ematico nel periodo. Di essi la maggior parte era costituita da residenti nel comune di Brescia (n=821) oltre ad operai della Caffaro (n=201) e soggetti residenti in alcuni comuni dell'ASL (n=100). Sono stati invitati a partecipare al follow-up tutti i soggetti che in almeno una rilevazione avessero presentato un valore ematico dei PCB totali uguale o superiore a 15 ng/ml. Sono stati presi in esame tutti i soggetti con almeno 2 rilevazioni dei livelli ematici di PCB al fine di studiare l'andamento temporale della concentrazione dei PCB totali ematici nel periodo nella popolazione esaminata. Si tratta di 130 soggetti con età media, al 1/1/2002, di 56.5 anni, 19 dei quali con meno di 3 misurazioni per il periodo 2002-2007. Considerando insieme tutte le determinazioni dal 2002 al 2007, la mediana è pari a 33.9 µg/L, la media a 62.0 µg/L, il 95° percentile a 173.1 µg/L e il range varia da 1.1 a 558.1 µg/L. Non si evidenziano variazioni sistematiche nei valori medi e mediani annuali di PCB ematici totali nel periodo. Si osservano elevate deviazioni standard (superiori alle mediane) e ampi range di valori per ogni anno a causa

dell'elevata variabilità dei valori di PCBemia tra i soggetti. Restrungendo l'analisi ai soli soggetti con almeno 3 misurazioni dal 2002 a oggi, per un totale di 111 soggetti, l'analisi dei dati non ha mostrato significative variazioni delle concentrazioni medie di PCB ematici nel periodo di osservazione. In conclusione il presente studio mostra che nei soggetti con misure ripetute dei PCB ematici totali, di cui 124 su 130 con almeno un valore superiore al limite di riferimento per la popolazione bresciana, non si osserva alcuna variazione significativa dei livelli ematici dei PCB totali nel periodo 2002-2007.

Studi sui lavoratori ed ex lavoratori della Caffaro. Per quanto attiene la valutazione della esposizione a composti organici clorurati per gli ex lavoratori della ditta Caffaro, l'attività svolta dal Servizio PSAL in questi anni ha posto in luce, come atteso, una esposizione consistente avvenuta in passato e che comporta per questi soggetti livelli di PCBemia costantemente elevati che non mostrano sostanziali modifiche dal 2002. Il riscontro di livelli elevati di PCB nel sangue di ex lavoratori che non erano addetti ai reparti di produzione sottolinea che l'assorbimento ha interessato anche lavoratori di altri reparti. L'analisi dei congeneri mostra una tendenza alla riduzione dei livelli di alcuni composti, compresi i congeneri 118 e 156 con attività diossino-simile, ed un aumento dei livelli di 153 e 138 di non chiara interpretazione. La composizione della miscela di PCB presente nel sangue degli ex lavoratori risulta peraltro confrontabile con quella misurata nella popolazione di Brescia, ad eccezione del congenere 209 presente in concentrazione maggiore negli ex lavoratori rispetto alla popolazione. L'analisi dei dati per 37 lavoratori rintracciati e sottoposti a controlli ematochimici comprendenti, oltre al dosaggio della PCBemia, anche la valutazione di alcuni indicatori di funzionalità endocrina, ha evidenziata una discreta correlazione negativa tra i PCB considerati nel loro insieme e come soli congeneri 153 e 180 con i livelli di TT3 ma non con il TSH. Nel corso del 2005-2006, 17 lavoratori sono stati inviati allo specialista endocrinologo, nella relazione conclusiva non sono evidenziate associazioni significative tra valori dei PCB e patologie disendocrine né correlazioni significative tra valori di PCB e livelli dei vari ormoni (TSH, FSH, LH, FT3, FT4, Testosterone) e degli autoanticorpi anti-tiroide (anticorpi anti-TGB e anticorpi anti-TPO) valutati, tuttavia lo specialista endocrinologo ha riportato per il 76,5% (13/17 soggetti età media 67,7 anni SD 7,3 anni) alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi meritevoli di ulteriori approfondimenti (si veda per i risultati complessivi della indagine il paragrafo 13.5).

Per quanto attiene la coorte storica dei lavoratori non è stato possibile in questi anni completare la coorte al fine di minimizzare i possibili effetti di sottostima dovuta alla mancanza nel gruppo dei soggetti con esposizioni più elevate nel passato, nonostante i numerosi tentativi con gli Enti previdenziali, i soli presso i quali si potrebbero rintracciare i dati dei lavoratori persi a causa della mancanza di un libro matricola precedente al 1974.

Si ritiene tuttavia che, essendo trascorsi più di 5 anni dalla prima verifica di mortalità, sia necessario attuare un secondo follow-up al fine di aggiornare la mortalità degli ex addetti al 31/12/2007. Del resto i risultati dei controlli effettuati in questi anni agli ex lavoratori hanno posto in luce un assorbimento di policlorobifenili che non ha interessato esclusivamente gli addetti ai reparti di produzione. Tali evidenze suggeriscono cautela nella interpretazione dei risultati dello studio in relazione alla assegnazione delle diverse tipologie di esposizione utilizzando esclusivamente le aree di lavoro.

La valutazione endocrinologica e clinica dei soggetti con elevati valori di PCB ematici e alterazioni ormonali è stata effettuata su due gruppi di soggetti selezionati dalla popolazione generale (17 di cui 11 femmine) e tra i lavoratori Caffaro (17 tutti maschi) che presentavano livelli di PCB nel sangue superiori a quelli di riferimento ed alterazioni della funzione ormonale allo screening di cui al paragrafo degli studi epidemiologici sono stati condotti approfondimenti clinici di tipo endocrinologico e tossicologico. Tra i maschi 4 soggetti presentavano una patologia tiroidea ed in particolare erano presenti: una tireopatia cronica autoimmune in fase di eutiroidismo, un gozzo multi nodulare, eu-tiroideo, e due strumi. 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

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 auto immuni 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.

Nella popolazione residente di sesso maschile la riduzione dei livelli di testosterone con l'avanzare dell'età è ampiamente descritta 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 funzionale dell'esposizione al PCB non può essere escluso.

Tra i lavoratori erano 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.

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 subclinico, 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.

Nei 9 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.

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 anti-tiroide (anticorpi anti- TGB e anticorpi anti- TPO) valutati.

Lo studio su linfomi non-Hodgkin e sarcomi dei tessuti molli e area di residenza nel Comune di Brescia è un'indagine epidemiologica **di tipo caso-controllo di popolazione**, in cui i soggetti affetti da una malattia ("casi") vengono confrontati con soggetti non affetti da tale malattia ("controlli"). L'indagine riportata nella presente relazione costituisce un'estensione di quella effettuata nel 2002-2003. I casi comprendono: a) soggetti con una prima diagnosi (casi incidenti) della malattia nel triennio 1993-95 e 1999-2001, secondo quando rilevato dal Registro Tumori di Brescia; b) deceduti per le medesime cause, nel periodo 1990-2004. I controlli comprendevano soggetti appaiati ai casi per età e sesso che erano residenti (e quindi vivi) a Brescia al 31/12/1995, secondo i dati dell'Anagrafe comunale, scelti con un campionamento casuale semplice, in numero di 5 per ogni caso. In assenza di misure di esposizione a livello individuale, si è attribuita una possibile esposizione "elevata" a PCB sulla base della residenza del soggetto in un'area la cui esposizione è stata definita sulla base dei livelli di PCB nei suoli. In particolare, sono state considerate aree ad elevata concentrazione di PCB nei suoli: la "zona cascine" (area immediatamente a sud della Caffaro) la 5^a circoscrizione ed il Quartiere I° Maggio. E' stata ricostruita per ogni soggetto la storia residenziale completa grazie alle informazioni fornite dal comune di Brescia. In totale, sono stati inclusi nello studio 495 casi di linfoma non-Hodgkin (LNH) (254 maschi e 141 femmine), 90 di sarcomi dei tessuti molli (STM) (44 maschi e 46 femmine) e 1782 controlli (933 maschi e 849 femmine).

I risultati della ricerca vanno separati per le due patologie considerate. Per i LNH, non si osserva un aumento del rischio di avere la patologia per chi aveva avuto la residenza principale nella 5^a circoscrizione o nell'area a sud della Caffaro, mentre si riscontra un aumento del rischio, di circa 9 volte, statisticamente significativo, tra le donne che avevano avuto residenza principale nel quartiere

I° Maggio, basato su 5 casi e 2 controlli, e nessun aumento del rischio negli uomini. L'eccesso si osserva esclusivamente tra le donne residenti per oltre 20 anni nel suddetto quartiere. Inoltre si è rilevato un aumento del rischio di circa 2 volte nelle donne che avevano risieduto in tale area per almeno 10 anni (OR=2.08), che è risultato vicino alla significatività statistica ($p=0.08$). E' possibile quindi che eventuali associazioni, di entità non elevata (rischio relativo minore o uguale a 2), non risultino statisticamente significative a causa del piccolo numero di casi osservato, a sua volta dovuto al numero relativamente esiguo di residenti nell'area considerata.

Per i STM, non si riscontra alcun aumento di rischio per la patologia per le persone che avevano avuto la residenza principale nella 5^ circoscrizione, nel Quartiere I° Maggio o nella "zona caschine". Nell'interpretazione di questi risultati, è necessario tenere presenti alcuni limiti dello studio, e in particolare il fatto di non avere una misura precisa di esposizione a PCB e altri organoclorurati a livello individuale: la residenza principale può essere considerata una variabile solo indicativa, in modo indiretto, di una possibile esposizione ambientale alle sostanze in esame. Come ha dimostrato infatti l'indagine di popolazione, la semplice residenza, in assenza di consumo di alimenti di produzione locale, difficilmente può comportare un elevato introito di tali composti, pur essendo teoricamente possibili anche vie di contaminazione non alimentare. Un secondo limite dello studio è costituito dai piccoli numeri di soggetti esaminati, dovuto alla popolazione relativamente modesta che ha risieduto nelle aree più contaminate.

Un altro limite dello studio è costituito dall'aver preso in esame solo la storia residenziale dei soggetti e non aver considerato quindi altre possibili fonti di esposizione alle sostanze in causa, quali abitudini alimentari, abitudini personali, esposizioni lavorative. Analogamente, non si è potuto tenere conto della possibile presenza ambientale di altri fattori di rischio per LNH e STM (benzene, radiazioni ionizzanti e altri) per i quali non erano disponibili dati di esposizione. In conclusione, il presente studio conferma un aumentato rischio di LNH tra le donne che hanno risieduto in una delle aree della città a maggiore contaminazione da PCB, il quartiere I Maggio, basato su 5 casi osservati. Questi risultati tuttavia non consentono di trarre conclusioni definitive sulla possibile associazione tra esposizione a PCB e insorgenza di LNH per l'assenza di misure precise dell'esposizione a livello individuale e l'assenza di misure di altri fattori di rischio per la malattia. Sembra quindi opportuno, per valutare l'associazione tra esposizione a PCB e insorgenza di LNH e STM, effettuare studi epidemiologici analitici con misure su campioni biologici e una raccolta precisa di dati su possibili fattori di rischio a livello individuale.

Lo studio di coorte storico sulla mortalità degli ex-alunni della scuola elementare "Dusi", ubicata nell'area a maggiore contaminazione da PCB, dai primi anni '40 alla fine degli anni '80 si svolge in una delle aree a più elevata contaminazione da PCB della città, e si propone di individuare una coorte di soggetti presumibilmente esposti a tali contaminanti in età infantile, e di valutarne poi l'esito, in termini di mortalità per causa, nel corso degli anni. Dall'esame dei registri scolastici a partire dal 1940, è stata identificata una coorte di 3706 ex-alunni della scuola. Di essi, circa 600 soggetti (18%) risultavano emigrati in altri comuni. Al fine di poter valutare lo stato in vita di questi ex alunni non più residenti nel comune di Brescia si è provveduto all'invio delle lettere di richiesta dati agli uffici demografici dei rispettivi comuni di residenza.

La causa di morte è stata reperita in prima istanza attraverso il registro della mortalità dell'ASL di Brescia; per i casi non risolti, si è provveduto all'integrazione dei dati consultando i registri cartacei conservati presso il cimitero civico di via Milano.

Questi passaggi hanno permesso di identificare la causa di morte di 395 ex alunni su un totale di 425 deceduti. Attualmente è in corso il recupero di informazioni relative ai 461 non residenti, ai 42 emigrati in altro comune e ai 30 deceduti senza causa di morte.

Lo studio è quindi ancora in corso e non sono disponibili i risultati.

In conclusione, i diversi studi epidemiologici e clinici finora effettuati sulla popolazione bresciana adulta e su lavoratori ed ex-lavoratori della Caffaro, unitamente agli approfondimenti su pool di sangue effettuati nell'ambito dell'indagine dell'ISS, riportata in altra parte della relazione, hanno consentito di definire in termini sufficientemente precisi l'entità del fenomeno in termini di contaminazione da PCB, diossine e furani. Non sono emersi invece con chiarezza correlati con eventi patologici, sia clinici che subclinici, come appare dalle indagini epidemiologiche e dallo studio delle correlazioni tra livelli ematici di PCB e marcatori ormonali e biochimici. Tuttavia, alcuni risultati, pur non conclusivi, hanno suggerito la necessità di ulteriori approfondimenti, soprattutto in merito ad alcune patologie tumorali, quali i tumori del fegato e i linfomi non-Hodgkin, per i quali potrebbero essere svolti studi epidemiologici analitici con disegno di tipo caso-controllo ospedaliero e di popolazione. Inoltre, dal momento che gli studi finora effettuati sono trasversali o retrospettivi, con il limite oggettivo di indagare correlazioni tra eventi attuali (patologie) ed esposizioni del presente, che solo in parte riflettono quelle, presumibilmente maggiori, del passato, va considerata la possibilità di utilizzare le indagini finora effettuate sulla concentrazione di PCB ematici della popolazione bresciana come punto di partenza per uno studio di coorte prospettico, che includa tutti i soggetti con almeno una determinazione dei PCB ematici, e ne valuti lo stato di salute e la possibile comparsa di patologie endocrine, dismetaboliche o tumorali nei prossimi anni. Infine va considerata la possibilità di indagare gruppi di soggetti che sono considerati in genere maggiormente suscettibili nei confronti di tali contaminanti, in particolare i soggetti in età pediatrica, e che non sono stati finora oggetti di indagine, se non in modo marginale.