

Factsheet

Solventi organici

Michael Koller

1. Definizione e caratteristiche dei solventi

I solventi organici sono sostanze liquide con la capacità di portare a soluzione sostanze lipofile. Durante il processo di soluzione non modificano né se stessi né il composto soluto. Le caratteristiche fisiche dei solventi, come polarità, pressione di vapore, punto di ebollizione e volatilità, sono decisive per il campo di applicazione. Oltre il loro utilizzo come veri solventi, essi vengono anche impiegati come materie prime nell'industria chimica, come anticongelanti, propellenti negli spray, disinfestanti o carburanti. L'etanolo, inoltre, è noto come genere voluttuario.

La struttura chimica dei solventi è molto eterogenea. Come si può vedere nella tabella 1, essi appartengono a diversi gruppi di sostanze. Dal punto di vista quantitativo prevalgono gli idrocarburi alifatici e aromatici con i loro derivati alogenati, esteri, glicoli e alcoli. Diversi prodotti tecnici utilizzati, come alcuni diluenti nitro, sono miscele di diversi solventi.

Gruppi di sostanze chimiche	Principali rappresentanti
Idrocarburi (R-H)	N-esano } Cicloesene } paraffina ¹ Benzene } Xilene } olefina ² Toluene } Stirene } aromatici Benzina } Petrolio }
Idrocarburi alogenati (R-alogeno)	Diclorometano (cloruro di metilene) Triclorometano (cloroformio) Tricloroetano (metilcloroformio) Tricloroetilene («Tri») Tetraclorometano (tetracloruro di carbonio) Tetracloroetene (percloroetilene, «Per») Clorofluoroidrocarburi (CFC; tedesco: FCKW)
Alcoli (R-OH)	Metanolo Etanolo Isopropanolo Butanolo, isobutanolo Fenolo
Glicoli (HO-R-OH)	Etandiolo (etilenglicole, glicole) Propandiolo (propilenglicole) Dietilenglicole Trietilenglicole
Chetoni (R-CO)	Acetone Metiletilchetone (MEK) Metilisobutilchetone (MIBK)
Ammine aromatiche (R-NH ₂)	Anilina
Ammidi (R-NCOH)	Dimetilformammide (DMF)
Solfuri organici (R-S)	Solfuro di carbonio (disolfuro di carbonio) Dimetilsolfossido (DMSO)
Eteri (R-O-R)	Tetraidrofurano (THF)

Tabella 1 Classificazione chimica di alcuni solventi organici (una classificazione alternativa in nove famiglie si trova nella *Fiche Solvants* ED 4220 dell'INRS)

¹ Paraffina = nome corrente dato a una miscela di idrocarburi saturi (in prevalenza alcani)

² Olefine = composti di idrocarburi non aromatici con almeno un doppio legame C-C, dunque alcheni (ad es. etilene), cicloalcheni (ad es. cicloesene) e polieni (ad es. pentadiene)

2. Caratteristiche metaboliche e tossicologiche

I solventi, anche quando sono chimicamente molto simili, possono essere metabolizzati attraverso vie diverse e quindi sviluppare diversi tipi di tossicità. Gli effetti tossicologici a volte non sono riconducibili (solo) al solvente stesso, ma (anche) ai suoi metaboliti o ai contaminanti.

2.1. Assorbimento

I solventi possono raggiungere l'organismo attraverso le vie aeree, la cute o il tratto gastroenterico.

Vie aeree

Per quanto riguarda le situazioni relative al posto di lavoro l'assorbimento per via inalatoria attraverso le vie aeree è la più importante. La quantità di solvente assorbito dipende dalla concentrazione nell'aria, dal volume respiratorio al minuto e dalla solubilità nel sangue. Durante l'attività fisica o in caso di malattie delle vie aeree il volume respiratorio al minuto può incrementare al punto che l'assorbimento aumenta di diverse volte.

Cute

Molti solventi vengono assorbiti in quantità rilevante anche attraverso la cute, soprattutto tramite diffusione passiva. Il flusso di diffusione risponde alla legge di Fick: $\text{flusso di diffusione} = (\text{differenza delle pressioni parziali negli alveoli e nei capillari}) \times \text{superficie di scambio} / \text{spessore membrana alveolare} \times \text{coefficiente di diffusione}$. Una sostanza viene assorbita a una velocità tanto maggiore quanto più è lipofila, piccola e in concentrazioni elevate. Nell'assorbimento percutaneo di un solvente hanno inoltre un ruolo la volatilità, il punto di ebollizione, la capacità di vasodilatazione, l'effetto dei mediatori della permeabilità nelle creme, la posizione e l'estensione delle aree del corpo esposte, la temperatura e il contenuto di umidità della cute, il numero di follicoli piliferi, le interferenze con altri inquinanti chimici, la durata del contatto, l'effetto depot e la predisposizione individuale. In presenza di vapori contenenti un solvente l'assorbimento percutaneo è molto ridotto. Il fenolo e le ammine aromatiche hanno un'elevata capacità di penetrazione cutanea.

La barriera di protezione cutanea più importante è lo strato corneo che è spesso circa 20 µm. Una volta superato lo strato più superficiale dell'epidermide, la sostanza estranea raggiunge con relativa facilità il circolo ematico. In caso di lesioni dello strato corneo, ad esempio per la presenza di un eczema, l'assorbimento dell'organismo può diventare decisamente maggiore e anche più importante rispetto all'assorbimento attraverso i polmoni. Sono sufficienti lesioni cutanee minime per un aumento significativo della contaminazione con sostanze pericolose. In uno studio di Hino et al. (2008) si è osservato che l'assorbimento percutaneo di toluene e xilene in pazienti con un eczema della mano aumentava di cinque volte rispetto alle persone senza eczema. Viceversa, anche lo stesso solvente può danneggiare la cute provocando una dermatite da contatto tossico-irritativa attraverso la quale esso e altre sostanze possono penetrare meglio nella cute stessa.

Solventi organici, che di per sé non sono assorbiti per via cutanea, possono essere assorbiti dalla cute (effetto carrier) se combinati con altre sostanze (DMSO, DMF o composti del glicole).

Oltre che per contatto cutaneo diretto, l'assorbimento può avvenire anche attraverso abiti contaminati o tramite la fase gassosa e la fase vapore di un solvente. Queste ultime possono essere osservate nel caso di 2-metossietanolo, 2-etossietanolo, composti di idrocarburi policiclici aromatici, DMF, solfuro di carbonio o N-metilpirrolidone.

Tratto gastroenterico

L'assorbimento attraverso il tratto gastroenterico avviene molto rapidamente. In medicina del lavoro, questo tipo di assorbimento ha un ruolo minore.

2.2. Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo l'assorbimento nel circolo sanguigno le sostanze, a seconda delle loro caratteristiche lipofile, raggiungono i tessuti ricchi di grasso, quindi soprattutto il sistema nervoso, il midollo osseo, l'adipe e il fegato. La maggior parte delle sostanze viene metabolizzata nel fegato ed eliminata nelle urine. Fanno eccezione il tricloroetano (metilcloroformio) e il tetracloroetene («Per»), che vengono in gran parte eliminati immodificati attraverso la respirazione. A seconda del tempo di emivita della biotrasformazione, il solvente può rimanere diversi giorni nei tessuti (*body burden*) e ritornare lentamente nel sangue ancora molto tempo dopo l'assorbimento. In questo caso sono importanti anche i polimorfismi genetici e l'inibizione/induzione di enzimi metabolici da parte del solvente o di altre sostanze come l'etanolo. La cinetica dell'eliminazione dei solventi eliminati prevalentemente per via aerea è influenzata dal volume respiratorio al minuto.

Alcuni solventi subiscono la trasformazione a metaboliti che sono più tossici della sostanza madre. Ciò riguarda ad esempio il tetraclorometano che viene metabolizzato a radicale triclorometile che è epatotossico, o la dimetilformammide il cui metabolita monometilformammide è parimenti epatotossico. Prodotti neurotossici del metabolismo sono ad esempio quelli dell'n-esano e 2-esanone con il metabolita 2,5-esandione; prodotti cancerogeni del metabolismo originano ad esempio dal tricloroetilene (di- e tricloroacetato) e dal benzene (metaboliti fenolici).

2.3 Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Alcuni solventi possono aumentare o diminuire il loro effetto attraverso l'inibizione/attivazione enzimatica. In questo caso l'etanolo, un genere voluttuario di largo consumo, è particolarmente importante. L'etanolo interagisce con gli enzimi microsomiali del citocromo-P450 aumentando così la tossicità di diversi altri solventi, come toluene, xilene, MEK o tricloroetilene, tramite l'inibizione del loro catabolismo. D'altro canto esso, per induzione enzimatica, può anche ridurre l'effetto nocivo di altre sostanze.

L'etanolo (che è a sua volta un solvente) viene metabolizzato ad acetaldeide dall'alcoldeidrogenasi e infine ulteriormente metabolizzato ad acido acetico dall'acetaldeide-deidrogenasi. Solventi come il DMF, il disolfuro di carbonio o il tricloroetilene inibiscono l'acetaldeide-deidrogenasi. In caso di assunzione di alcol, in presenza dei suddetti solventi organici si verifica un accumulo di acetaldeide che è mal tollerato e che provoca vampate (in analogia al disulfiram = Antabus® utilizzato nella disassuefazione da alcol).

Inoltre, l'etanolo può essere somministrato come antidoto nell'avvelenamento da metanolo. Come l'etanolo, anche il metanolo viene metabolizzato dall'alcoldeidrogenasi. Si forma la formaldeide, che viene rapidamente degradata attraverso l'aldeide deidrogenasi in acido formico. Con una concentrazione sufficientemente elevata di etanolo l'alcoldeidrogenasi viene utilizzata in primo luogo per il metabolismo dell'etanolo stesso e non è più disponibile per quello del metanolo; ciò impedisce la formazione di concentrazioni tossiche della formaldeide e acido formico originata dal metabolismo del metanolo. L'etanolo può essere utilizzato anche nell'intossicazione da glicole.

Riassunto di alcune interazioni chimiche:

- Inibizione del metabolismo
 - L'etanolo inibisce il metabolismo di toluene, xilene, MEK, tricloroetilene, cicloesano
 - DMF, disolfuro di carbonio e tricloroetilene inibiscono il metabolismo dell'etanolo (o dell'acetaldeide)
 - Toluene e MEK inibiscono il metabolismo dell'esano
 - Tetracloroetene: inibisce il metabolismo del tricloroetilene
 - Metanolo: inibisce il metabolismo del diclorometano
- Inibizione reciproca del metabolismo
 - Toluene e xilene
 - Toluene e stirene
 - Toluene e benzene
- Accelerazione del metabolismo
 - Toluene: accelera il metabolismo dell'etilacetato
 - Xilene: accelera il metabolismo del butilacetato
 - Acetone: accelera il metabolismo dello stirene

Durante il monitoraggio biologico queste interazioni devono essere tenute presenti, soprattutto se la persona ha assunto dell'alcol (vedi sezione 4 «Principi di base per la valutazione del posto di lavoro»).

Interazioni biologiche

Per alcune sostanze neurotossiche è noto il potenziamento dell'effetto dannoso di n-esano da parte del MEK. La epato- e nefrotossicità del tetracloruro di carbonio viene intensificata dalla contemporanea esposizione ad acetone o isopropanolo. Esistono anche interazioni dermatologiche che si esprimono con l'effetto carrier percutaneo: alcuni solventi organici, che di per sé non sono assorbiti per via cutanea, possono penetrare attraverso la cute se vengono sciolti in DMSO, DMF o composti del glicole.

Interazioni intensificate in presenza di rumore

Determinate sostanze aumentano l'effetto lesivo del rumore sull'udito se il livello di esposizione si situa attorno agli 85 dB(A) e la concentrazione delle sostanze è vicina al valore MAC. L'elenco svizzero dei valori limite annovera fra queste sostanze il cianuro, l'acido cianidrico, l'etilbenzene, il monossido di carbonio, lo stirene e il toluene. Queste sostanze danneggiano le cellule ciliate esterne.

Nella valutazione dei rischi occorre tenere presente l'interazione tra rumore e le sopracitate sostanze. Anche con un'esposizione al rumore inferiore agli 85 dB(A) bisogna sempre verificare le misure tecniche e organizzative di riduzione del rumore e/o l'utilizzo di protettori auricolari.

3. Quadri clinici secondo sistema organico

Praticamente tutti i solventi organici mostrano una neurotossicità centrale e/o periferica, alcuni sono inoltre epato-, nefro-, emato- o cardiotoxici.

L'assunzione di alte dosi in breve tempo produce effetti dannosi acuti. Rientrano tra questi: irritazioni della cute e delle mucose, disturbi vegetativi (nausea e vomito, senso di calore, palpitazioni, sintomi ortostatici), effetti neurologici (vertigini, astenia, stordimento, cefalea, agitazione, ebbrezza, narcosi, arresto respiratorio, paresi, parestesie).

L'assunzione di piccole quantità in un lungo periodo di tempo può causare danni cronici. Alterazioni croniche possono essere prodotte anche da intossicazioni acute ripetute. Le alterazioni acute, dopo la fine dell'esposizione, solitamente sono reversibili, mentre gli effetti cronici, almeno in parte, possono essere irreversibili.

Il decorso delle intossicazioni è influenzato da vari fattori fra cui soprattutto la dose, in secondo luogo anche età, sesso e costituzione fisica della persona colpita, le interazioni con altre sostanze o disfunzioni e polimorfismi degli enzimi catabolici.

3.3. Sistema nervoso

Quasi ogni solvente ha caratteristiche neurotossiche, ma con intensità molto diverse e con diversa predilezione. Molti sintomi sono aspecifici e compaiono anche con altre malattie, ad esempio la dipendenza da alcol o la depressione. Bisogna tenerlo presente nella diagnosi differenziale.

Secondo il *Bundesarbeitsblatt* tedesco del 3/2005 i seguenti solventi organici sono neurotossici accertati:

- Idrocarburi alifatici: n-esano, n-eptano (meno tossico)
- Chetoni: 2-butanone, 2-esanone
- Alcoli: metanolo, etanolo, 2-metossietanolo
- Idrocarburi aromatici: benzene, toluene, xilene, stirene
- Idrocarburi alifatici clorurati: diclorometano, 1,1,1-tricloroetano, Tri, Per

Un'**esposizione acuta** provoca sintomi simili a quelli conseguenti all'assunzione di etanolo. A uno stadio pre-narcotico caratterizzato da vertigini, stordimento, parestesie, agitazione ed ebbrezza segue la perdita di coscienza o addirittura l'arresto respiratorio. Per queste qualità narcotizzanti, alcune sostanze come l'etiletere, il tricloroetilene e il cloroformio sono state impiegate in passato come anestetici. L'effetto sul sistema nervoso centrale (SNC) dipende dalla liposolubilità e quindi dalla concentrazione del solvente nel cervello. Per la valutazione del rischio viene misurata la concentrazione ematica. Quando la neurotossicità non è dovuta allo stesso solvente ma ai suoi metaboliti, la concentrazione ematica del solvente non è particolarmente indicativa; in questi casi viene determinato nelle urine il metabolita interessato. Un esempio di ciò è quello dell'n-esano con il suo prodotto del metabolismo 2,5-esandione. Intossicazioni acute colpiscono anche il sistema nervoso vegetativo con insorgenza di sintomi gastroenterici (nausea, vomito) e disturbi vasomotori (sensazione di calore, palpitazioni, sintomi ortostatici).

In caso di esposizione prolungata si sviluppa a livello periferico una polineuropatia e a livello centrale un'encefalopatia. La **polineuropatia tossica** provoca menomazioni di tipo sensoriale e motorio simmetriche, più spiccate a braccia e gambe, risalenti in senso disto-proximale con distribuzione a mani e piedi. Dal punto di vista anatomopatologico si trova un'assonopatia distale e demielinizzazione. I sintomi iniziali sono disestesie, iperestesie, crampi a polpacci e/o avambracci e debolezza muscolare delle estremità. Allo stadio acuto compaiono alterazioni della sensibilità, paresi, disautonomia ortostatica, disfunzione erettile e calo della libido. Un rischio particolarmente elevato di sviluppare una polineuropatia tossica è presente soprattutto nell'esposizione a metilbutilchetone ed n-esano o al suo metabolita 2,5-esandione, mentre l'effetto neurotossico viene ulteriormente potenziato con l'esposizione contemporanea al metilchetone.

La lesione tossica del sistema nervoso centrale dopo prolungata esposizione ai solventi prende il nome di **encefalopatia tossica**, che si esprime all'inizio con una sindrome reversibile pseudo-neuroastenica con spossatezza, agitazione, irritabilità, alterazioni di sonno e concentrazione. In seguito vengono osservate gravi alterazioni da sindrome psico-organica. In caso di esposizione moderata, i deficit cognitivi sono reversibili [Sabbath 2014], in parte anche nel caso di concentrazioni più elevate nell'aria e tempestivo arresto dell'esposizione [van Valen, 2009]. A seconda del decorso clinico si distinguono i seguenti stadi di gravità:

- Grado 1 («*Organic affective syndrome*») Facile affaticamento, alterazioni dell'attenzione e della concentrazione, scarsa motivazione. Nessuna alterazione ai test psicometrici. Reversibile.
- Grado 2a («*Mild chronic toxic encephalopathy*») Spiccate alterazioni della personalità con stanchezza, labilità emotiva, riduzione del controllo degli impulsi e della motivazione. Dimostrabili lievi alterazioni delle prestazioni cognitive ai test psicometrici. Reversibilità variabile.
- Grado 2b («*Mild chronic toxic encephalopathy*») Ulteriori lievi segni neurologici quali tremore e alterazioni della coordinazione. Test psicometrici patologici. Di regola irreversibile.

- Grado 3 («*Severe chronic toxic encephalopathy*») Demenza, associata ad alterazioni neurologiche. Dimostrabili gravi alterazioni ai test psicometrici. Di regola i sintomi, anche dopo la fine dell'esposizione, non sono reversibili. Il grado 3 può comparire da anni fino a decenni dopo l'esposizione ad alte concentrazioni di solvente.

Non ci sono raccomandazioni univoche su come diagnosticare l'encefalopatia da solventi. Per fare questa diagnosi la società tedesca delle assicurazioni contro gli infortuni (*Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, DGUV*) consiglia di valutare i seguenti punti:

- Anamnesi lavorativa plausibile
- Sintomi fondamentali che non possono essere ricondotti ad altre cause
 - Ridotta capacità di concentrazione, riduzione dell'attenzione
 - Difficoltà nell'elaborare e conservare le informazioni
 - Disturbi dell'iniziativa e dell'umore con riduzione dell'iniziativa, aumento dell'irritabilità, situazioni di malumore e alterazioni della personalità
 - Inusuale affaticabilità, facile esaurimento
- Deficit tipici delle prestazioni cognitive
- Segni tipici di disturbo affettivo organico
- Presenza di tremore, atassia e alterazioni della coordinazione

Le categorie professionali più colpite da encefalopatia sono i pittori, i verniciatori con spray e vernici a spruzzo dell'industria automobilistica, metallurgica e dell'edilizia, gli stampatori, i posatori di pavimenti e i lavoratori che maneggiano laminati plastici e colle, o coinvolti nella lavorazione finale di superfici di legno e in alcuni lavori di pulizia delle auto [Keski-Säntti 2010]. I solventi organici più frequentemente coinvolti sono gli idrocarburi alifatici e aromatici, gli idrocarburi clorurati, il butanolo, l'acetone, l'etilacetato e il glicole. L'encefalopatia tossica si manifesta in modo evidente solo quando, in base alla valutazione delle condizioni di igiene del lavoro, la dose di solvente cumulativa supera i 10 MAC-anno (frazione della concentrazione di solvente al valore limite moltiplicata per il numero di anni di lavoro con esposizione al solvente stesso). Complessivamente, negli ultimi anni le encefalopatie tossiche sono nettamente diminuite grazie a misure di medicina del lavoro di tipo normativo e di igiene del lavoro. Nello studio sui pittori di Heidelberg, fatta eccezione per alcuni disturbi dell'umore, non si è osservato, alcun aumento di malattie conseguenti a un'esposizione cronica ai solventi.

Sono state espresse preoccupazioni sul fatto che i solventi possono causare anche **malattie neurodegenerative o tumori** del sistema nervoso centrale. Mentre una metanalisi di Barragan-Martinez fornisce indicazioni sull'associazione tra esposizione a solventi organici e rischio aumentato di sclerosi multipla (rischio relativo 1,5), questo non è il caso per la sindrome di Parkinson, il morbo di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica e il meningioma. Allo stato attuale degli studi non ci sono (sufficienti) evidenze di un rapporto di causalità.

Singoli solventi, oltre alle citate alterazioni neurologiche diffuse, provocano **patologie sostanza-specifiche del sistema nervoso**, ad esempio:

- Metanolo: lesioni al nervo ottico
- Toluene: atrofia cerebellare
- Tricloroetilene: neuropatia del trigemino

3.2. Cute

I solventi causano irritazione di cute, mucose e congiuntive. In caso di esposizione intensa si può sviluppare a livello cutaneo un eczema da contatto tossico acuto con lesione delle cellule epidermiche. Un effetto particolarmente irritante sulla cute lo possiede il solfuro di carbonio (disolfuro di carbonio). D'altra parte, in caso di irritazione persistente, spesso subliminale, si verifica una dermatosi da usura (eczema da contatto cronico-irritativo o subtossico-cumulativo) con prevalenti alterazioni ipercheratosiche-ragadiformi. Queste si limitano alla sede di esposizione, nella maggior parte dei casi le mani. Il motivo dell'effetto irritativo del solvente potrebbe risiedere soprattutto nelle caratteristiche sgrassanti. Complessivamente gli eczemi causati da solventi rappresentano circa il 20% delle alterazioni cutanee rilevanti in medicina del lavoro, che colpiscono soprattutto pittori, stampatori e meccanici. Le reazioni allergiche cutanee ai solventi sono peraltro rare.

In generale le alterazioni cutanee non sono patognomoniche per una sostanza. Tuttavia, oltre le irritazioni aspecifiche, esistono anche quadri clinici specifici, come la **cloracne** causata da alcune idrocarburi clorurati (vedi anche diossine e policlorobifenili).

In caso di esposizione a solventi organici esiste un aumento del rischio di **sclerodermia (sclerosi sistemica) e sindrome simil-sclerodermica**. In questi casi gli esposti sul luogo di lavoro hanno una probabilità doppia di contrarre queste malattie rispetto alla popolazione generale [Rubio-Rivas 2017].

3.3. Vie aeree

Come conseguenza dell'irritazione delle mucose e delle vie aeree si possono avere tosse e dispnea, fino a una pneumonite chimica³ ed edema polmonare. A questo proposito sono particolarmente irritanti butanolo, stirene, toluene, xilene e metiletilchetone, mentre etilacetato, isopropanolo, metanolo, acetone ed etanolo hanno uno scarso effetto irritante. Per molti solventi con il tempo si sviluppa una tolleranza alle caratteristiche irritanti sulle vie aeree.

3.4. Fegato

La maggior parte delle sostanze assorbite viene metabolizzata nel fegato, motivo per cui è spesso il primo organo bersaglio a manifestare reazioni tossiche. I meccanismi patogenetici della tossicità epatica sono reazioni infiammatorie, stress ossidativo, disfunzioni del sistema del citocromo P450 o dei mitocondri [Malaguarnera 2012]. L'entità del danno epatico dipende da età, specie, condizioni nutrizionali, fattori genetici o interazioni con farmaci o alcol.

Le lesioni organiche acute si manifestano inizialmente sotto forma di epatopatia tossica che spesso è dimostrabile solo a livello di alterazioni enzimatiche. Si distinguono tre tipologie di

³ Pneumonite = polmonite indotta da agenti chimici o fisici
Pneumonia = polmonite indotta da agenti microbiologici

danno epatico: (1) danno epatocellulare con valori alti di ALT, γ -GT, bilirubina e acidi biliari; (2) danno colestatico con rialzo della fosfatasi alcalina, valori molto alti di γ -GT ed eventuale rialzo dei valori di bilirubina e acidi biliari; (3) forma mista. In caso di esposizioni acute ripetute o di un effetto cronico è possibile che si sviluppino steatosi e cirrosi tossiche.

Sostanze con effetti particolarmente epatotossici sono gli idrocarburi alogenati come il cloroformio (triclorometano), il tetracloruro di carbonio (tetraclorometano), il tricloroetilene e il tetracloroetene, ma causano danni epatici anche DMF, dimetilacetammide, xilene e toluene. La tossicità epatica del tetracloruro di carbonio viene potenziata dall'esposizione contemporanea ad acetone o isopropanolo.

3.5. Reni

Esposizioni ad alte concentrazioni di tetracloruro di carbonio, etilen- e dietilenglicole o toluene possono portare a necrosi tubulare acuta e insufficienza renale. Contatti di maggior durata con solventi possono causare lievi alterazioni tubulari e glomerulari. È stato inoltre dimostrato che si possono verificare glomerulonefriti. Acetone e isopropanolo potenziano l'effetto epatotossico e nefrotossico del tetracloruro di carbonio. Per quanto riguarda il tricloroetilene c'è un dibattito in corso su un'eventuale associazione con il cancro renale con valore soglia; secondo una metanalisi di Karami et al. il rischio relativo è 1,3 (IC 95%, 1,2-1,5).

3.6. Cuore e sangue

Alcuni solventi come il tricloroetilene, ed eventualmente altri idrocarburi alogenati, sensibilizzano il miocardio nei confronti delle catecolamine e possono causare alterazioni del ritmo cardiaco e fibrillazione ventricolare. Anche il toluene può causare aritmie. Il diclorometano causa, attraverso il suo prodotto del metabolismo monossido di carbonio, una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio. Eventi cardiovascolari sono anche stati descritti per effetto del disolfuro di carbonio che favorisce ateromatosi e vasculite.

Le sindromi mieloproliferative e mielodisplastiche sono causate dal benzene. Le metemoglobinemie vengono indotte da nitroderivati e composti amminici.

3.7. Effetto cancerogeno dei solventi

Alcuni solventi hanno un effetto cancerogeno. Questi rientrano nelle categorie C1 e C2 nell'elenco dei valori limite della Suva. Nella categoria C1_A sono classificate le sostanze che hanno un noto effetto cancerogeno nell'uomo (benzene); con C1_B vengono designate le sostanze che, sulla base di sperimentazioni a lungo termine sugli animali e di altre informazioni, sono considerate probabili cancerogeni nell'uomo (diclorometano, tricloroetilene e cloroformio); C2 significa che una sostanza, a causa del possibile effetto cancerogeno nell'uomo, deve destare preoccupazione, ma che l'evidenza dei dati non è sufficiente per una valutazione conclusiva (cloroformio, tetraclorometano, tetracloroetene). Il diclorometano e il tricloroetilene presentano la notazione aggiuntiva «#». Ciò significa che entrambe le sostanze hanno un soglia di

cancerogenicità superiore al rispettivo valore MAC, per cui non si applica il principio di minimizzazione. Nelle sezioni che seguono vengono trattati i tipi di cancro specifici per ogni sostanza.

4. Tossicologia di alcuni importanti solventi organici

4.1. Idrocarburi aromatici

Benzene: è un noto solvente ematotossico (vedi factsheet «Benzene» della Suva). Il suo metabolita benzene epossido produce una soppressione midollare con conseguente anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, linfocitopenia o addirittura anemia aplastica (panmielopenia con ridotta emopoiesi di tutte le linee cellulari). I sintomi possono consistere in un aumento delle infezioni, tendenza alle emorragie e astenia.

I metaboliti fenolici del benzene sono responsabili dell'effetto cancerogeno del benzene. L'esposizione cronica per diversi anni aumenta il rischio di leucemie (in particolare LMA, eccetto LMC!), anemia aplastica ed eventualmente di sindromi mielodisplastiche [BK 1303]. Secondo una presa di posizione della DGUV [IPA 2012], se l'esposizione cumulativa è stata di almeno 8 - 10 anni-benzene (in ppm) la probabilità di causa è superiore al 50%.

Per le altre neoplasie maligne del midollo osseo l'evidenza dei dati disponibili non è sufficiente per poter stabilire una chiara relazione dose-rischio. Rientrano in questi quadri clinici i linfomi non Hodgkin (ad eccezione della leucemia linfatica cronica, CLL), le malattie mieloproliferative e la leucemia mieloide cronica (CML). Nel singolo caso, secondo il DGUV, è ammesso il riconoscimento di malattia professionale se l'esposizione è stata estrema. Tale esposizione estrema dovrebbe essere dell'ordine di almeno 16 - 20 anni-benzene (in ppm).

Determinati composti amminici del benzene (**ammine aromatiche**) possono inoltre causare cancro alla vescica, che in Svizzera rappresenta la seconda neoplasia più frequente riconosciuta come malattia professionale (vedi factsheet «Ammine aromatiche e cancro della vescica» della Suva). La gravità dell'intossicazione dipende dalla quantità assorbita della sostanza, dal polimorfismo della N-acetiltransferasi e della G-6-P-deidrogenasi, come dall'interazione con altre sostanze come l'alcol.

I nitrocomposti e i composti amminici del benzene inducono indirettamente la formazione di metaemoglobina (MetHb). In questo processo di formazione indiretta di MetHb il ferro dell'eme viene ossidato da Fe^{2+} a Fe^{3+} attraverso un meccanismo di ossidazione accoppiata (nella formazione diretta di MetHb l'ossidazione avviene direttamente tramite l'agente). Sono agenti indiretti i composti nitroaromatici come il trinitrotoluene (TNT) o il trinitrofenolo (TNP, acido picrico), le ammine aromatiche come l'anilina e diversi medicinali (lidocaina, primachina, sulfamidici, ecc.). Induttori diretti di formazione di MetHb sono gli ossidati come nitriti e nitrati, cromati, clorati o perossidi.

In Svizzera da molti anni esiste una proibizione generalizzata verso il benzene, tuttavia quest'ultimo viene ancora utilizzato per le sintesi organiche ed è utilizzato nei carburanti automobilistici come antidetonante.

Toluene: è utilizzato in sostituzione al benzene. In caso di intossicazione compaiono atrofia cerebellare e cerebrale, atassia, tremori, disturbi dell'udito (soprattutto in contemporanea esposizione a rumore) e dell'odorato, atrofia ottica, alterazioni dell'apprendimento e della memoria. Oltre agli effetti neurotossici si descrivono anche effetti epatotossici, patologie renali tubulari, aritmie e aborti spontanei nelle donne in gravidanza. La contemporanea assunzione di alcol aumenta l'effetto tossico del toluene, perché l'etanolo inibisce il metabolismo del toluene.

Stirene: Attualmente è in corso un dibattito su un suo possibile effetto cancerogeno. Esiste inoltre un'interazione tra rumore e stirene per quanto riguarda l'effetto lesivo sull'udito.

Fenoli in posizione para (in particolare para-terz-butilfenolo): dopo contatto per diversi mesi provocano una depigmentazione irreversibile della cute, in quanto di struttura simile a tirosina e DOPA e inibitori competitivi degli enzimi della melanogenesi. Il para-ter-butilfenolo causa vitiligine oltre che ematosi e struma (triade).

4.2. Idrocarburi clorurati

Gli idrocarburi clorurati sono fortemente lipofili e molto stabili chimicamente e molti di questi sono vietati in Svizzera. Il metabolismo degli idrocarburi clorurati avviene nel fegato attraverso diversi sistemi enzimatici (citocromo P450, N-acetiltransferasi, glutatione S-transferasi, ecc.), che presentano polimorfismi e comportano quindi diversi rischi specifici. Questi idrocarburi sono spesso fortemente epatotossici.

Triclorometano (cloroformio): in passato veniva utilizzato come sostanza stupefacente e anestetico. È fortemente epatotossico, provoca alterazioni del ritmo cardiaco ed è possibilmente cancerogeno e teratogeno (C2 e R2). Oggi in Svizzera il cloroformio è vietato (vedi ORRPChim).

Tetraclorometano (tetracloruro di carbonio): è epatotossico e può causare necrosi tubulare acuta con conseguente insufficienza renale. L'effetto tossico del tetraclorometano viene intensificato dalla contemporanea esposizione ad acetone o isopropanolo. È possibilmente cancerogeno (C2). In Svizzera il tetraclorometano è vietato.

Tetracloroetene (Per = percloroetilene): è epatotossico e neurotossico. Non si formano prodotti tossici del metabolismo nel fegato; il tetracloroetene viene per la maggior parte eliminato immutato con l'aria espirata. Esposizioni intense al tetracloroetene sono associate a un aumento della comparsa di cancro del fegato, cancro del polmone [Mattei 2014], linfomi di Hodgkin, carcinomi della vescica nelle lavanderie chimiche [Vlaanderen 2014], carcinomi

dell'esofago e tumori maligni cervicali; l'evidenza dei dati non è tuttavia sufficiente, motivo per cui nell'elenco dei valori limite il tetracloroetene è classificato come C2.

Tricloroetilene (Tri): a causa del suo effetto fortemente narcotizzante in passato veniva utilizzato come anestetico e sostanza stupefacente. Effetti neurotossici caratteristici a lungo termine sono disturbi intellettivi con alterazioni mnesiche e dell'umore («sindrome psicoorganica») oltre a neuropatie del trigemino e aritmie. È nota anche un'intolleranza all'alcol con comparsa di vampate (il tricloroetilene inibisce il metabolismo dell'etilene portando a un accumulo di acetaldeide; viceversa l'etanolo inibisce il metabolismo del tricloroetilene).

Il tricloroetilene causa alterazioni epatiche ed è associato a cancro del fegato, cancro renale e linfomi non Hodgkin [Karami 2013, Cocco 2013] (C1_B), ma l'effetto cancerogeno si manifesta solo a concentrazioni superiori al valore MAC. Ad essere cancerogeno non è il tricloroetilene stesso, bensì i suoi metaboliti di- e tricloroacetato che originano dal metabolismo di TRI attraverso la glutatione transferasi. A partire dal 1° agosto 2019 il tricloroetilene sarà vietato in Svizzera (vedi ORRPChim). Complessivamente il percloroetilene è meno tossico del tricloroetilene, per cui è utilizzato in sostituzione al tricloroetilene.

Diclorometano (cloruro di metilene): viene convertito in monossido di carbonio che si lega all'emoglobina formando carbossiemoglobina che può portare a una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio. Il diclorometano nei modelli animali, inoltre, causa diversi tipi di tumore in concentrazioni superiori al valore MAC (categoria C1_B[#]). Un'intossicazione da monossido di carbonio è un fattore di rischio per la sindrome di Parkinson.

4.3. Dimetilformammide (DMF)

La dimetilformammide è epatotossica (attraverso il metabolita monometilformammide) e probabilmente teratogena (R1_B). Viene facilmente assorbita da polmoni e cute, anche sotto forma di vapore. A causa della sua penetrazione cutanea, si consiglia di sottoporre a monitoraggio biologico i lavoratori con esposizione alla DMF. La DMF accentua l'assorbimento cutaneo di altre sostanze che di per sé non penetrano molto nella cute (effetto *carrier*). La contemporanea assunzione di alcol provoca vampate in quanto la DMF inibisce l'acetaldeide-deidrogenasi.

4.4. Etilenglicole (etandiolo, glicole) e dietilenglicole (diidrossietilene)

Entrambe queste sostanze sono nefrotossiche (necrosi tubulare acuta), ma queste alterazioni, nelle attuali condizioni di igiene del lavoro, non si verificano più. I composti del glicole favoriscono l'assorbimento cutaneo di altri solventi organici (effetto *carrier*).

4.5. Esano

L'n-esano è il solvente più tossico a base di idrocarburi alifatici. Per l'esano è noto l'abuso come droga inalatoria a causa dell'odore gradevole e dell'effetto euforizzante. Sono state descritte con particolare frequenza lesioni neurologiche permanenti causate dai metaboliti dell'esano come il 2,5-esandione. La neurotossicità dell'n-esano può essere potenziata da altri solventi come il MEK. Questa combinazione causava agli sniffatori, che in passato aggiungevano MEK all'esano a scopo di denaturazione, gravi polineuropatie.

4.6. Disolfuro di carbonio (solfo di carbonio)

Il disolfuro di carbonio (CS₂) è fortemente irritante. Viene facilmente assorbito da polmoni e cute, anche sotto forma di vapore. L'esposizione al disolfuro di carbonio provoca encefalopatie, psicosi, ateromatosi ed eventi cardiovascolari. È stato discusso anche l'aumento dei casi di parkinsonismo, ma finora non è stata dimostrata alcuna associazione tra esposizione a solventi organici e sindrome di Parkinson tossica [Lock 2013]. Dato che il CS₂ inibisce l'acetaldide-deidrogenasi, la contemporanea assunzione di alcol provoca una reazione di intolleranza.

4.7. Metanolo

L'inalazione dei vapori di metanolo può avere effetti neurotossici aspecifici. Le intossicazioni gravi, ad esempio dovute al consumo di bevande alcoliche contaminate da metanolo, possono condurre ad atrofia ottica irreversibile. La tossicità è riconducibile soprattutto al metabolita acido formico. Nelle attuali condizioni di lavoro non si verificano più danni oculari indotti dal metanolo.

4.8. Tetraidrofurano (THF)

Ad alte concentrazioni sono possibili lesioni epatiche e renali.

5. Principi generali per la valutazione del posto di lavoro: valori MAC e BAT

Per la valutazione dell'esposizione sul posto di lavoro vengono rilevati l'aria ambiente (esposizione esterna) e/o l'assorbimento da parte dell'organismo stesso (esposizione interna) che vengono messi in relazione con i cosiddetti valori MAC e BAT pubblicati nell'elenco dei valori limite della Suva (www.suva.ch/valore-limite).

5.1. Valore MAC

La determinazione dell'esposizione esterna o dell'esposizione ambientale avviene tramite la misurazione della concentrazione della sostanza di lavoro nell'aria ambiente (ambient monitoring). Il risultato della misurazione viene confrontato con il valore MAC (concentrazione massima ammissibile sul posto di lavoro).

Il valore MAC è definito come valore massimo della concentrazione media nell'aria di una sostanza sotto forma di gas, vapore o polvere, il quale, secondo le conoscenze attuali, di regola, non mette in pericolo la salute della massima parte dei lavoratori sani sul luogo di lavoro durante un'esposizione di 8 ore giornaliere e fino a 42 ore settimanali, anche per periodi prolungati.

5.2. Valore BAT

L'esposizione interna viene stabilita anche tramite la determinazione della sostanza di lavoro o di un metabolita della sostanza di lavoro stessa nei materiali biologici come sangue, urina e aria espirata. In alcuni casi possono essere rilevati anche indicatori biologici che dimostrano una sollecitazione dell'organismo (ad esempio enzimi epatici aumentati) quando tuttavia non si è ancora verificato un vero e proprio danno. I valori misurati vengono confrontati con i valori BAT (valori limite di tolleranza biologica della sostanza di lavoro). Il valore BAT descrive la concentrazione, sotto il profilo medico-tossicologico, di una sostanza di lavoro, dei suoi metaboliti o di un indicatore di effetto nel materiale organico corrispondente che, in generale, non mette in pericolo la salute del personale, anche in caso di esposizione ripetuta e prolungata. I valori BAT si basano su una relazione tra l'esposizione esterna e interna o tra l'esposizione interna e il conseguente effetto provocato dalla sostanza (relazione dose-effetto). Per la determinazione del valore BAT ci si basa sulle esposizioni interne medie. Il valore BAT è considerato superato quando, in occasione di più esami medici, la concentrazione media del parametro supera il valore BAT stesso; i valori di misurazione superiori al valore BAT devono essere valutati dal punto di vista medico-tossicologico. Da un unico superamento del valore BAT non si può presumere un pregiudizio per la salute. Quanto sopra non si applica alle sostanze per le quali il valore BAT indica il valore massimo che non deve essere superato in una singola fattispecie, come ad esempio per il diclorometano. Queste sostanze sono indicate con la lettera «T» nella lista dei valori limite.

I valori BAT sono significativi per il monitoraggio biologico (vedi sezione «Prevenzione nel settore della medicina del lavoro»).

6. Profilassi tecnica delle malattie professionali

La profilassi tecnica delle malattie professionali comprende misure di igiene del lavoro per la riduzione dell'eccessiva esposizione professionale a sostanze pericolose secondo il **principio STOP:**

Sostituzione della sostanza o del procedimento pericoloso
Misure **T**ecniche
Misure **O**rganizzative
Misure **P**ersonali

L'efficacia delle misure STOP viene verificata con misurazioni dell'aria ambiente o con il monitoraggio biologico.

6.1. Sostituzione

La sostituzione di un pericolo avviene in genere con la sostituzione della sostanza pericolosa con una meno pericolosa. In questo modo, quindi, il benzene viene sostituito con toluene o xilene o il tricloroetilene e il tetracloruro di carbonio con altri idrocarburi alogenati meno tossici. Anche i prodotti senza solventi stanno guadagnando sempre più terreno. Quando si sceglie un prodotto sostitutivo, oltre i rischi sanitari, occorre tener conto anche dei potenziali rischi di incendio ed esplosione.

6.2. Misure tecniche

Se non è possibile rinunciare all'utilizzo di un determinato solvente, l'esposizione viene ridotta a un livello tollerabile con misure tecniche. A queste appartengono l'utilizzo di sistemi chiusi con circuiti di recupero, misure tecniche di ventilazione sotto forma di aspirazione alla fonte e ventilazione ambientale.

6.3. Misure organizzative

Le misure organizzative comprendono la formulazione di raccomandazioni e avvertenze, la formazione e l'informazione dei lavoratori, il cambio di posto di lavoro, la riduzione dei tempi di lavoro o le regole di igiene.

6.4. Misure personali

Se i rischi per la salute non possono essere eliminati o mitigati sostituendo le sostanze critiche o adottando misure tecniche, è necessario usare i dispositivi di protezione individuale (DPI).

Per la protezione dall'esposizione inalatoria bisogna impiegare un **apparecchio di protezione delle vie respiratorie** adeguato. Per scegliere il dispositivo giusto bisogna valutare il tipo e la concentrazione della sostanza pericolosa, la durata dei lavori e lo sforzo fisico individuale. Per proteggersi da piccole emissioni di solventi di solito si usano delle maschere con filtro a carbone attivo di tipo A o AX. Bisogna tener ben presente che i filtri hanno una capacità limi-

tata e possono essere utilizzati solo se il contenuto di ossigeno dell'aria ambiente è sufficientemente elevato. Quando la concentrazione del vapore del solvente è elevata, sono presenti gas molto velenosi o il contenuto di ossigeno dell'aria ambiente è inferiore al 17%, si devono impiegare solo dispositivi di protezione delle vie aeree indipendenti dall'aria ambiente. L'aria per la respirazione verrà quindi fornita con un tubo o con bombole ad aria compressa.

Per la protezione delle mani si devono utilizzare dei **guanti di protezione** adatti. Si sconsiglia l'utilizzo di creme protettive per la cute in associazione ai solventi, perché questo può facilitare la penetrazione delle sostanze pericolose. Il motivo potrebbe risiedere nell'aggiunta di emulsionanti che permettono un più rapido assorbimento della crema, ma allo stesso tempo favoriscono anche l'assorbimento di altre sostanze. A seconda delle condizioni sperimentali e della sostanza studiata, diversi studi in vitro e sull'uomo hanno mostrato un aumento rilevante della penetrazione percutanea. I guanti di protezione devono essere scelti con attenzione e usati nel modo giusto. In caso di piccole ferite o degradazione del materiale dei guanti (invecchiamento, alte temperature, forti sollecitazioni meccaniche) o in caso di guanti inadeguati con breve tempo di permeazione, i solventi possono raggiungere la cute. In questi casi la cute è esposta a una maggior quantità di sostanza pericolosa e il rischio di un danno cutaneo aumenta in quanto lo spazio tra la cute e la parte interna del guanto viene completamente isolato dall'ambiente. Mentre questo fenomeno di occlusione viene utilizzato nella terapia delle malattie dermatologiche per aumentare l'effetto dei farmaci, l'effetto stesso deve essere assolutamente evitato durante il lavoro con i solventi. È stato dimostrato che l'assorbimento percutaneo di solventi in chi indossa guanti di protezione difettosi può essere più alto rispetto a chi entra in contatto con dei solventi senza indossare i guanti di protezione. Per informazioni o l'acquisto di guanti di protezione visitare i siti www.2mani.ch e www.sapros.ch. Per sapere quali materiali proteggono meglio la pelle dall'assorbimento percutaneo di alcuni solventi si rimanda anche alla pubblicazione di Packham et al. (vedi riferimenti bibliografici).

7. Prevenzione nel settore della medicina del lavoro con particolare attenzione al monitoraggio biologico

Gli accertamenti di medicina del lavoro, ai sensi dell'Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali, sono mirati a:

- individuare le categorie professionali con fattori di rischio individuali e quindi con un maggiore rischio di malattie professionali
- individuare precocemente le malattie professionali in uno stadio iniziale
- riconoscere un'esposizione interna inammissibile prima della comparsa di una malattia professionale
- diagnosticare precocemente le malattie professionali con lungo periodo di latenza, come le malattie oncologiche causate da fattori professionali, attraverso valutazioni continue anche dopo la fine dell'esposizione
- identificare i rischi di malattie professionali non noti o riconosciuti tramite una valutazione collettiva

- riconoscere problemi medici generali e introdurre misure individuali mirate

A tale scopo, la Suva emana una decisione in base alla quale i lavoratori esposti a rischi particolari vengono sottoposti a particolari misure di prevenzione nel settore della medicina del lavoro. Le visite profilattiche per i lavoratori esposti avvengono a intervalli regolari secondo programmi particolari e sono svolte dai medici aziendali o praticanti.

Dato che la diagnosi precoce in base alle informazioni cliniche e anamnestiche è molto difficile, se è possibile si ricorre al monitoraggio biologico nell'ambito della prevenzione nel settore della medicina del lavoro (vedi factsheet della Suva sul monitoraggio biologico). Con monitoraggio biologico si intende la valutazione dell'esposizione dei lavoratori a sostanze chimiche con la determinazione della sostanza in materiali biologici come sangue, urine o aria espirata, la determinazione dei metaboliti o di un parametro dell'organismo che venga influenzato dalla sostanza di lavoro stessa (ad esempio enzimi epatici). I valori misurati vengono confrontati con i valori BAT riportati nell'elenco dei valori limite. In questo modo si riesce a valutare l'esposizione interna dovuta a una sostanza di lavoro o a una reazione dell'organismo alla sostanza di lavoro stessa, da cui si stima un rapporto dose-effetto tra la concentrazione della sostanza di lavoro nell'aria e l'effetto sull'organo bersaglio. Con il monitoraggio biologico vengono rilevate tutte le vie di assorbimento di una sostanza di lavoro, quindi non solo l'inalazione, ma anche l'assorbimento attraverso cute e tratto gastroenterico.

La concentrazione nei sopracitati materiali biologici è influenzata da diversi fattori, pertanto non viene sempre trovata una correlazione soddisfacente tra le misurazioni nell'aria ambiente e i valori biologici. L'assorbimento per via inalatoria, infatti, può variare a seconda del volume respiratorio al minuto e l'assorbimento della cute a seconda della qualità della protezione. Il metabolismo si modifica negli individui a seconda della situazione e per emivite di eliminazione lunghe una sostanza si può accumulare nell'organismo (*body burden*) ed essere ancora rilasciata dai tessuti dopo lunghi periodi di tempo. Le interazioni con altri solventi o sostanze, inoltre, influenzano la tossicodinamica e la tossicocinetica. L'etanolo in questo caso gioca un ruolo importante dato che non è utilizzato soltanto come solvente, ma soprattutto consumato come genere voluttuario e può influenzare il metabolismo di diversi solventi attraverso il sistema del citocromo P450. Il consumo di alcolici può aumentare le concentrazioni nel sangue di xilene, toluene, tricloroetilene o MEK, ritardare le concentrazioni di picco, mentre la concentrazione dei metaboliti di questi solventi nelle urine, al contrario, viene ridotta. Quando il picco di alcol si riduce l'eliminazione del metabolita può aumentare in modo sovraproporzionale. Altre note interazioni dell'etanolo con i solventi sono quelle con cicloesano e MEK, i cui metaboliti cicloesano o 2-butanolo si presentano in aumentata concentrazione in caso di assunzione contemporanea di etanolo. Nel monitoraggio biologico i fattori influenzanti devono essere assolutamente riconosciuti tramite un'accurata anamnesi e tenuti presente nella valutazione.

Specifici metaboliti e parametri biologici vengono determinati nell'ambito del monitoraggio biologico di diverse sostanze di lavoro. Così l'acido tricloroacetico è un prodotto del metabolismo sia del tetracloroetene che del tricloroetilene; l'acido mandelico e l'acido fenilglicosilico sono metaboliti dello stirene e dell'etilbenzene; l'acetone viene determinato nelle esposizioni

ad acetone e 2-propanolo. Queste associazioni devono essere tenute presenti nell'interpretazione delle misurazioni del parametro biologico.

8. Fondamenti giuridici

L'assicurazione dei lavoratori contro le conseguenze degli infortuni professionali e delle malattie professionali è regolamentata dalla Legge federale sulla parte generale del diritto delle assicurazioni sociali (LPGA), dalla Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) e dall'Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF). I quadri clinici derivanti dalla manipolazione di solventi vengono valutati secondo le disposizioni di legge dell'art. 9 LAINF. Se il solvente è presente nella lista delle sostanze nocive dell'allegato 1 OAINF, la malattia viene riconosciuta come malattia professionale se questa è stata causata prevalentemente, ovvero oltre il 50%, dall'esposizione a questo solvente durante l'attività professionale (LAINF, art. 9, capoverso 1). Per quanto riguarda i solventi che non figurano nella lista, perché venga riconosciuta una malattia professionale, la malattia deve essere causata in modo affatto preponderante, ovvero oltre il 75%, dall'esercizio dell'attività professionale con questa sostanza di lavoro (LAINF, art. 9, capoverso 2).

9. Bibliografia

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices

Barragan-Martinez C. et al.: Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases : A Systematic Review and Meta-Analysis (2012) PLoS One;7(12):e51506

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin): Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1317 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV), Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BArbBl. 3/2005

BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales): Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. Bek. Des BMAS vom 30.12.2009

Capozzella A. et al.: Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis (2014) Ann Ig 26;5:456-72

Cocco P. et al.: Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph analysis (2013) Occup Environ Med 70;11:795-802

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste, Wiley-VCH

DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.): Arbeitsmedizinische Leitlinie: Toxische Gefährdung durch Hautresorption; S1-Leitlinie 002/037 (04/2014)

DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung): BK 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BK-Report 2/2007

Dick F.D.: Solvent Neurotoxicity; Occup Environ Med 2006; 63:221-226

Graves A.B. et al.: Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODERM Risk Factors Research Group (1991) 20; Suppl 2: S58-61

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften: Berufskrankheiten - Merkblätter 1302, 1303, 1306, 1314, 1316, 1317

Hino R. et al.: Percutaneous Penetration via hand eczema is the major accelerating factor for systemic absorption of toluene and xylene during car spray painting, Contact Dermatitis 2008; 58: 76-79

INRS: Fiche Solvants ED 4220, Les Solvants Organiques. 2^e édition. Avril 2009.

IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV): Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 03/2012

Karami S. et al.: Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. Occup Environ Med 2012; 69: 858 - 867.

Keski-Säntti P. et al.: Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995-2007: incidence and exposure; *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 703-712

Kezic S. et al.: Skin Absorption of some vaporous solvents in volunteers; *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 415-422

Kezic S. et al.: Absorption of chemicals through compromised skin; *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82: 677-688

Kilo S. et al.: Effect of skin protection and skin irritation on the internal exposure to carbon disulfide in employees of the viscose industry (2015) *59;8:972-81*

Korinth G. et al.: Neuere Erkenntnisse zur perkutanen Aufnahme von Gefahrstoffen - Einfluss von Hautläsionen und Hautschutzcrèmes; *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2007; 1: 2-9

LaDou J.: *Current occupational and environmental medicine*, 4th Edition 2007

Lauwerys R.R. und Hoet P.: *Industrial Chemical Exposure, Guideline for Biological monitoring*.

Lock E.A. et al. : Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence (2013) *Toxicol Appl Pharmacol* 266;3:345-55.

Malaguarnera G. et al.: Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents; *World J Gastroenterol* 2012; 18 (22): 2756 – 2766

Mattei F. et al.: Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study (2014) *Occup Environ Med*; 71(10):681-9.

Nasterlack M. et al.: Die Heidelberger Malerstudie der ARGE Bau, *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1997; Sonderheft 23

Packham C.: Gloves as chemical protection - can they really work? *Ann Occup Hyg* 2006; 50 (6): 545-548

Rawson B.V. et al.; Internal contamination of gloves: routes and consequences; *Acc Occup Hyg* 2005; 49 (6): 535-541

Rosenstock L.: *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*, 2nd Edition 2005

Rubio-Rivas M. et al.: Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis (2017) *Clin Rheumatol*

Suva: Benzene; Factsheet *Medicina del lavoro Suva*, 2018

Suva: Monitoraggio biologico e valori di tolleranza delle sostanze di lavoro; Factsheet *Medicina del lavoro Suva*, 2018

Suva: Valori limite sul posto di lavoro 2012, Suva, Lucerna, 2012

Triebig G. et al.: Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters; *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 353-372

Triebig G.: Arbeitsmedizin, Handbuch für Theorie und Praxis; 3. Auflage 2011

Van Valen E. et al.: The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review; Neurotoxicol 2009; 30: 1172-1186

Vlaanderen J. et al.: Tetrachloroethylene Exposure and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Dry-Cleaning-Worker Studies (2014) Env Health Persp