

## Factsheet

### Benzene

**Michael Koller, Claudia Pletscher**

#### Excursus storico e fondamenti giuridici

La produzione industriale del benzene come derivato del carbone risale al 1849, mentre dal 1941 lo si produce a partire dal petrolio. Gli effetti tossici del benzene sull'ematopoiesi sono noti da oltre un secolo. Negli anni '60 del secolo scorso, in Italia si è evidenziato un maggior rischio di leucemia nei calzalai e in altri lavoratori esposti al benzene. Nel 1971, il benzene è stato classificato dalla Suva come sostanza cancerogena (C1).

Nel 1972 l'Organizzazione internazionale del lavoro (ILO) ha approvato la Convenzione n. 136 concernente la protezione contro i rischi di intossicazione dovuti al benzene. Questa Convenzione ne vieta l'uso, fatta eccezione nei carburanti e per i lavori di sintesi chimica e i lavori di analisi o di ricerca nei laboratori. La Svizzera ha ratificato la convenzione nel 1975. A partire da quella data, fatte salve alcune eccezioni, l'uso del benzene è stato vietato o limitato. Ad esempio il tenore di benzene nei carburanti per motori e nella benzina avio non deve essere superiore all'1 per cento in volume (vedi l'Ordinanza contro l'inquinamento atmosferico), mentre sono vietati l'immissione sul mercato e l'utilizzo di benzene e sostanze con una percentuale in massa di benzene  $\geq 0.1$ ; tale divieto non viene applicato al benzene e alle sostanze contenenti benzene (a) utilizzati in sistemi chiusi nell'ambito di processi industriali (b) e a scopi di analisi e di ricerca (vedi allegato 1.12 ORRPChim).

A differenza della Svizzera, l'impiego del benzene è ancora consentito in molti Paesi, tra cui la Cina, che attualmente è il più grande consumatore di benzene al mondo e dove, secondo le stime della campagna cinese contro l'utilizzo del benzene, nei prossimi anni un milione di lavoratori morirà a causa dell'esposizione al benzene [1].

#### Dove si trova

Il benzene è il rappresentante classico e nel contempo più semplice degli idrocarburi aromatici. È un liquido incolore dall'odore caratteristico, percepibile già a basse concentrazioni (1,5 – 900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [2], anche nettamente inferiori al valore MAC (1600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [3].

Il benzene si trova in tutti i combustibili fossili. È il prodotto della combustione di composti organici e polimeri (ad es. in fonderie, motori e impianti di scarico, durante il taglio laser di

particolari materiali sintetici, durante il fumo di sigarette, ecc.) [4]. Il benzene è stato ampiamente utilizzato come solvente e detergente nelle tipografie, nell'industria chimica e metallurgica, nonché come diluente per colle, in particolare nella fabbricazione di calzature. Ancora oggi il benzene è utilizzato in molti processi di sintesi organica, ad esempio nella produzione di materiali sintetici, gomma, lubrificanti, coloranti, detergenti, farmaci, esplosivi e pesticidi. Il benzene continua a essere presente nei carburanti per autotrazione con la funzione di antidetonante. Dato che il tenore di benzene nei carburanti è limitato a meno dell'1 per cento in volume (vedi Ordinanza contro l'inquinamento atmosferico), il benzene deve essere estratto dal petrolio greggio. Si ottengono così miscele con un'elevata concentrazione di benzene che a loro volta devono essere smaltite.

In tutte le situazioni menzionate, gli operatori possono essere esposti al benzene, soprattutto durante la manipolazione di vecchi prodotti. In caso di utilizzo del benzene in processi industriali, devono essere adottati sistemi chiusi per ridurre al minimo eventuali rischi (ORRPChim). Le esposizioni possono avvenire anche nel corso di attività a scopi di analisi e di ricerca che non siano soggette ai divieti di utilizzo del benzene (ORRPChim).

### **Effetti sulla salute**

In caso di esposizione acuta, il benzene è irritante per la pelle e le mucose. Si può assorbire per via inalatoria o percutanea e, al pari di altri solventi organici, agisce sul sistema nervoso centrale. A seconda del livello di concentrazione, il benzene può causare vertigini, stordimento, mal di testa e conati di vomito. Concentrazioni elevate (700 ppm) provocano la perdita di conoscenza ed esposizioni a livelli molto alti possono essere letali.

Esposizioni prolungate e ripetute al benzene evidenziano in primo luogo un effetto ematotossico in seguito a mielodepressione, che coinvolge tutte le cellule dell'emocromo e può provocare anemia, leucocitopenia, linfocitopenia, trombocitopenia nonché pancitopenia. Questi quadri clinici sono reversibili.

Il benzene è classificato come sicuramente cancerogeno per l'uomo sia nell'elenco svizzero dei valori limite (sostanza C1A) sia dalla IARC (International Agency for Research on Cancer dell'OMS) che lo ha inserito nel gruppo 1 [5]. L'effetto cancerogeno non è imputabile al benzene stesso, ma ai suoi metaboliti fenolici (idrochinone, pirocatechina = pirocatecolo, e altri). Questi prodotti di decomposizione causano da una parte danni al DNA dovuti alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), dall'altra rotture cromosomiche (indotte da clastogeni), dovute all'inibizione dell'enzima della topoisomerasi II che ripara fratture di doppi filamenti.

Le esposizioni al benzene incrementano il rischio per **tutte** le malattie sistemiche emato-linfatiche maligne, le cui cellule derivano dalle cellule staminali [6]. Rientrano tra queste:

- l'«anemia» aplastica (stadio preliminare di sviluppo di patologia maligna)
- la sindrome mielodiplastica (stadio preliminare di sviluppo di patologia maligna)
- le leucemie
- i linfomi non-Hodgkin (incluso il plasmocitoma)
- le patologie mieloproliferative (leucemia mieloide cronica, policitemia vera, trombocitemia essenziale, osteomielosclerosi, leucemia neutrofila cronica, leucemia eosinofila cronica, patologie mieloproliferative croniche non classificabili)

Per contro, né la sperimentazione animale, né gli studi epidemiologici hanno evidenziato l'insorgenza del morbo di Hodgkin a causa di un'esposizione pregressa al benzene.

Le esposizioni al benzene sono ormai rare, le malattie tumorali perciò sono spesso da imputare ad attività pregresse. Un periodo di latenza «massimo ammissibile» non è noto [7]. La Suva riconosce una neoplasia maligna come malattia professionale benzene-correlata ogni tre anni circa.

### **Polimorfismo enzimatico**

Due enzimi sono importanti catalizzatori della riduzione del benzene nei suoi metaboliti fenolici: la mieloprossidasi (MPO) e la NAD(P)H chinone ossido-reduttasi (NQO1). La MPO è responsabile dell'attivazione tossica e la NQO1 della detossificazione. I polimorfismi genetici sono associati ad alcuni enzimi metabolizzanti e questo spiega la diversa sensibilità individuale al benzene. All'incirca il 4% della popolazione dell'Europa centrale presenta una carenza di NQO1, correlata a un rischio tre volte superiore di sviluppare neoplasie indotte dal benzene. La Suva non effettua procedure di determinazione delle attività di questi enzimi, perché i loro effetti quantitativi sul rischio di cancro non sono noti.

### **Valutazione del rischio dovuto al benzene**

Per valutare un possibile rischio benzene-correlato è necessario misurare la concentrazione di benzene nell'aria e nel contempo effettuare un monitoraggio biologico:

a) Misurazione dell'aria (monitoraggio dell'aria)

La concentrazione di benzene misurata deve essere confrontata con la concentrazione massima ammissibile nei luoghi di lavoro<sup>1</sup>, fissata dal 2007 a un valore di 0,5 ppm [3]. Il benzene però è una sostanza cancerogena per la quale non è stato definito un valore soglia, pertanto, per tutelare efficacemente i lavoratori dalle malattie tumorali, non è sufficiente rispettare la concentrazione massima ammissibile nei luoghi di lavoro. L'azienda è tenuta anche a ridurre

---

<sup>1</sup> Il valore MAC (concentrazione massima ammissibile sul posto di lavoro) 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.

la concentrazione al livello più basso ragionevolmente ottenibile (secondo il principio ALARA: **as low as reasonably achievable**).

## b) Monitoraggio biologico

L'assorbimento di benzene avviene non solo per inalazione, ma soprattutto per contatto cutaneo. È pertanto necessario prestare particolare attenzione all'assorbimento transcutaneo, perché esso contribuisce in modo determinante ad aumentare il carico tossico interno dovuto al benzene [8]. La valutazione dell'esposizione al benzene non può dunque basarsi esclusivamente sull'esposizione esterna tramite una misurazione della concentrazione di benzene nell'aria. È fondamentale valutare l'esposizione interna tramite monitoraggio biologico.

L'elenco svizzero dei valori limite sul luogo di lavoro riporta dal 2009 i seguenti valori BAT (valori di tolleranza biologica)<sup>2</sup> per i due parametri urinari di esposizione al benzene acido s-fenilmercapturico e acido trans,trans-muconico [3]:

- Acido s-fenilmercapturico: 25 µg/g creatinina = 0,011 µmol/mmol creatinina
- Acido trans,trans-muconico: 500 µg/g creatinina = 0,398 µmol/mmol creatinina

Il valore BAT è considerato superato quando la concentrazione media del parametro risulta superiore al valore BAT in occasione di più esami medici; i valori misurati che superano il valore BAT devono essere valutati sul piano medico-tossicologico. Da un unico superamento del valore BAT non si può dedurre un pregiudizio per la salute.

Per valutare l'esposizione interna al benzene, piuttosto che l'acido trans,trans-muconico è preferibile determinare la concentrazione di acido s-fenilmercapturico (PMA) nelle urine. I motivi sono molteplici: a differenza dell'acido trans,trans-muconico, il PMA ha una relazione più omogenea tra monitoraggio dell'aria e monitoraggio biologico, presenta minori differenze interindividuali e non è soggetto al fattore di confondimento rappresentato dall'acido sorbico (conservante alimentare). Grazie alla sua emivita più lunga (superiore a 12 ore contro le circa 5 ore dell'acido trans,trans-muconico), il PMA consente inoltre di valutare l'esposizione al benzene per un periodo più lungo.

In caso di accertamento di un pericolo manifesto, in base alla gerarchia delle misure di protezione (schema STOP) si dovrà esaminare la questione della **s**ostituzione e adottare le altre misure necessarie (**t**ecniche – **o**rganizzative – **p**ersonali).

## Riconoscimento di malattie professionali correlate all'esposizione al benzene

---

<sup>2</sup> Il valore BAT descrive, sotto il profilo medico-tossicologico, la concentrazione di una sostanza di lavoro, di un suo metabolita o di un indicatore di effetto nel materiale organico corrispondente che in generale non mette in pericolo la salute del lavoratore nemmeno 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 di lavoro. La determinazione del valore BAT si orienta alle esposizioni interne medie.

In presenza di disturbi per i quali il solvente benzene potrebbe essere considerato come possibile causa, è necessario chiarire in primo luogo se il lavoratore è stato esposto a concentrazioni di benzene superiori ai valori ammessi. La misurazione e determinazione dell'esposizione esterna a partire dalle concentrazioni di benzene nell'aria e la valutazione del rispetto del valore MAC devono essere effettuate dall'igienista del lavoro. Questa valutazione può essere completata dal medico del lavoro con un monitoraggio biologico volto a stabilire l'esposizione interna e il rispetto del valore BAT. Le suddette indagini vanno eseguite anche quando il benzene è considerato come possibile causa di una variazione del quadro ematico.

Il benzene è elencato nell'allegato 1 dell'Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF), pertanto una malattia può essere riconosciuta come malattia professionale se la sua causa è imputabile al benzene in misura superiore al 50% (art. 9.1 LAINF e DTF 293/99). In linea generale, il benzene può causare **tutti** i tumori maligni del midollo osseo e del sistema linfatico (incluse le fasi premaligne) [6]; i linfomi di Hodgkin localizzati nei linfonodi invece non sono riconosciuti. In dipendenza dell'evidenza scientifica, il carico cumulativo di esposizione al benzene deve soddisfare diversi requisiti per essere considerato una causa probabile al 50%:

a) Patologie maligne con una sufficiente disponibilità di dati epidemiologici (gruppo A secondo [4])

Tenuto conto degli studi recenti, è possibile desumere una chiara relazione dose-rischio, oltre che per la leucemia mieloide cronica (facente parte del gruppo B), anche per l'anemia aplastica e la sindrome mielodiplastica. In accordo con la raccomandazione della Commissione medica per le malattie professionali tedesca (ÄSVB), la dose di raddoppio del rischio deve essere fissata a 10 ppm-anni [4, 6] (da notare che l'incidenza ambientale sull'aspettativa di vita è di 0,1 ppm-anni-benzene [6]). Gli anni-benzene per un lavoratore che ha svolto attività esposte al benzene vengono calcolati come segue [9]:

$$\text{Anni-ppm} = \sum_{i=1}^n (\text{ppm nel corso dell'attività}(i) \times \text{durata dell'attività}(i))$$

Oltre alla valutazione dell'esposizione esterna dovuta a concentrazioni precedenti di benzene nell'aria ambiente, per valutare la dose cumulativa di benzene è sempre necessario tenere conto anche dell'assorbimento percutaneo del benzene [8]. La procedura di calcolo della quantità di benzene assorbita per via cutanea e la conversione in anni-benzene è descritta in [9].

b) Patologie maligne con un'insufficiente disponibilità di dati epidemiologici (gruppo B secondo [4])

Tenuto conto anche degli studi recenti, i dati disponibili non sono ancora sufficienti per stabilire una chiara relazione dose-rischio per altre neoplasie maligne; questo vale per i linfomi non-Hodgkin (ad eccezione della leucemia linfatica cronica (CLL) [facente parte del gruppo A], ma compreso il mieloma multiplo) nonché le malattie mieloproliferative, compresa la leucemia mieloide cronica (CML) [6]. In caso di diagnosi delle suddette patologie, la dose di raddoppio del rischio fissata quale base per il riconoscimento di una malattia professionale ai sensi della LAINF deve essere nettamente superiore. Nel singolo caso, la valutazione dell'esposizione

esterna ed interna deve avvenire tramite il monitoraggio biologico. Se gli anni-benzene sono noti, il riconoscimento potrebbe richiedere una dose di raddoppio del rischio di almeno 16-20 anni-benzene [7].

Sono da considerare fattori che contribuiscono all'insorgenza di una mielodepressione tossica i farmaci alteranti il quadro ematologico e le carenze vitaminiche [4, 7]. Sono da considerare fattori che aumentano il rischio di leucemie e NHL le terapie immunosoppressivi, le patologie del sistema immunitario, le infezioni causate da virus linfotropici ecc. (in particolare HIV, virus di Epstein-Barr, HTLV). Anche il fumo può accrescere il rischio di leucemia, [10], ma non è noto in quale misura.

## **Bibliografia**

- [1] Schnyder P. Benzol - unsichtbar und hochgefährlich. Perspektiven 2016;3.
- [2] flexikon.doccheck.com.
- [3] Suva. [www.suva.ch/grenzwerte](http://www.suva.ch/grenzwerte).
- [4] BMAS. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol". 2009.
- [5] Suva. Grenzwerte am Arbeitsplatz 2016.
- [6] BMAS. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol" 2007.
- [7] Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 2012;3.
- [8] Nies E. Perkutane Aufnahme von Benzol - Folgerungen für die retrospektive Expositionsabschätzung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005;40:585-93.
- [9] Pflaumbaum W. BK 1318 - Ermittlung der Benzoldosis. Tagungsdokumentation XI Potsdamer BK-Tage 2016.
- [10] Ilhan G, Karakus S, Andic N. Risk factors and primary prevention of acute leukemia. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2006;7:515-7.