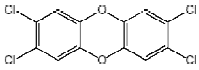
Diossina e Dibenzoparadiossina

1,4-diossina
o p-diossina



2,3,7,8-TCDD
tetraclorodibenzodiossina

75 congeneri planari

Sottoprodotta nella sintesi di:
- 2,4,5-T acido 2,4,5-triclorifenossiacetico (erbicida)

La diossina è tra sostanze di sintesi più tossiche in assoluto (paragonabile alla neurotossina botulica e ai gas nervini).

Si tratta di molecole con elevata stabilità chimica e termica che a T° ambiente sono allo stato solido cristallino.

Diossine

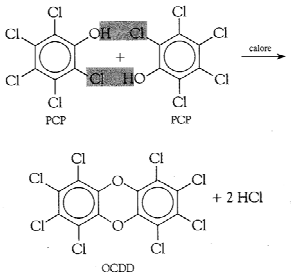
Le diossine non esistono pure in natura ma vengono generate come sottoprodotti non voluti di numerosi processi di produzione, utilizzazione e smaltimento del cloro e dei suoi derivati. Le emissioni industriali di diossine possono essere trasportate per grandi distanze dalle correnti atmosferiche, e, in misura minore, dai fiumi e dalle correnti marine.

In base al più recente inventario delle emissioni di diossine, le maggiori fonti industriali di diossine in Europa , in grado di coprire il 62% delle diossine immesse in atmosfera, sono:

Diossine

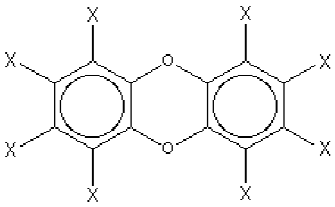
Inceneritori per rifiuti urbani (26%)
Fonderie (18%)
Inceneritori rifiuti ospedalieri (14%)
Attività metallurgiche diverse dal ferro (4%)
Il restante 38% è attribuito a:

Impianti riscaldamento domestico a legna (legna trattata)
incendi
Traffico



Diossine

È chimicamente degradabile in pochi giorni dalla radiazione solare ultravioletta in presenza di donatori di ioni idrogeno (ad esempio a contatto con il fogliame verde delle piante): se invece viene dilavata nel terreno, si lega al materiale organico ivi presente e viene degradata molto lentamente, nell'arco di molti mesi o anni.



EQUIVALENZA DELLA TOSSICITA' (TEQ) PER DIOSSINE E FURANI

È stato introdotto un fattore di equivalnza della tossicità rapportato a quella del 2,3,7,8 TCDD.

Diossina o furano	Fattore di equivalenza della tossicità al TCDD
2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-diossina	1
1,2,3,7,8-pentaclorodibenzo-*p*-diossina	0,5
1,2,3,4,7,8-esaclorodibenzo-*p*-diossina 1,2,3,7,8,9-esaclorodibenzo-*p*-diossina 1,2,3,6,7,8-esaclorodibenzo-*p*-diossina	0,1
1,2,3,4,6,7,8-eptaclorodibenzo-*p*-diossina	0,01
Ottaclorodibenzo-*p*-diossina	0,001
2,3,7,8-tetraclorodibenzofurano	0,1
2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano	0,5
1,2,3,7,8-pentaclorodibenzofurano	0,05
1,2,3,4,7,8-esaclorodibenzofurano 1,2,3,7,8,9-esaclorodibenzofurano 1,2,3,6,7,8-esaclorodibenzofurano 2,3,4,6,7,8-esaclorodibenzofurano	0,1
1,2,3,4,6,7,8-eptaclorodibenzofurano 1,2,3,4,7,8,9-eptaclorodibenzofurano	0,01
Ottaclorodibenzofurano	0,001

I dati di TEQ sono forniti dal *Canadian Environmental Protection Act Priority Substance List*, Assessment Report N. 1, 1990.

Fonti di esposizione alle Diossine

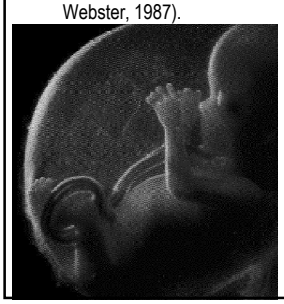
<u>L'esposizione professionale</u> si realizza per gli addetti alla produzione di triclorofenolo e dei suoi derivati, al trattamento di materiali di scarico contaminati da TCDD, o alle operazioni di pulizia e decontaminazione di apparecchiature industriali e chimiche contenenti idrocarburi aromatici policlorurati. In passato una importante fonte di esposizione erano gli erbicidi contenenti 2,4,5-triclorofenolo

<u>Esposizione Extraprofessionale:</u> la fonte di esposizione principale sono i cibi e l'acqua contaminati per da diossine liberate nell'ambiente (aria acqua suolo) per effetto di processi di combustione di inceneritori sia urbani che industriali nonché in piccola parte dal contenuto in diossine degli scarichi autoveicolari.

Bioaccumulo

Le diossine si accumulano nel tessuto adiposo.

Un litro di latte di mucca dà la stessa dose di diossina quanta ne assumeremmo respirando aria per OTTO MESI (Connett and Webster, 1987).



In nove mesi molta diossina accumulata in 20-30 anni nel grasso della madre va al feto

Tossicità delle Diossine

Tossicità Acuta: nell'uomo determina lesioni cutanee (cloracne) molto persistenti. Ha inoltre un'azione ematotossica inducendo alterazioni nella catena biosintetica dell'EME

Tossicità Cronica: sono state descritte alterazioni nella funzionalità epatica, disordini del metabolismo lipidico e glucidico, alterazioni della funzionalità respiratoria, danni neuroligici sia periferici che centrali.

Sembrano inoltre essere embri- feto-tossiche e teratogene

Sono classificate dallo IARC come sicuramente cancerogene per l'uomo (Gruppo1)

Seveso 1976

Esplosione dalla fabbrica Icmesa (Hoffmann la Roche) che produceva l'erbicida acido triclorofenossiacetico

Da una reazione esotermica ha portato alla produzione del TCDD, che superata la valvola di sicurezza ha sparso sul terreno 3.000 kg di materiale contaminato da TCDD

Nei primi giorni è avvenuta una moria di piccoli animali (polli, conigli, gatti) e di piante, seguita da sintomi cutanei tra bambini e acne tra adulti.

L'evacuazione è avvenuta solo due settimane dopo...

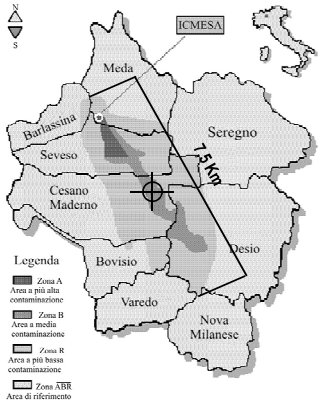
Il risanamento ha comportato la rimozione di uno strato del terreno

La popolazione è ancora seguita

L'incidente ha portato la legge "Seveso", e molta sensibilità ambientale

Mappa di contaminazione del territorio intorno all'ICMESA

Zona	Livelli di TCDD nel suolo ($\mu g/m^2$)
Zona A	580,4-15,5
Zona B	4,3-1,7
Zona R	1,4-0,9
Zona $\overline{ABR}$	Zona non contaminata (di riferimento)



zona A 177 soggetti, 443 *ppt* ;

zona B 54 soggetti, 87 *ppt*;

zona R 17 soggetti, 15 *ppt;*

Misure precauzionali nelle zone B e R

ZONA B
- Intensificazione dell'igiene personale
- Divieto di allevare animali e coltivare prodotti vegetali
- Autorizzazione alla sola permanenza notturna nelle proprie case a bambini sotto i 12 anni e a donne incinte
- Astensione dalla procreazione
- Minimizzazione del livello di pulviscolo atmosferico (limite di velocità per i veicoli 30 km/h)
- Accurato svuotamento degli apparecchi elettrici di pulizia
- Proibizione della caccia per circa 8 anni

ZONA R
- Intensificazione dell'igiene personale
- Divieto di allevare animali e coltivare prodotti vegetali
- Obbligo di nutrizione degli animali da cortile con cibi provenienti da aree esterne alle zone A, B e R
- Proibizione della caccia per circa 8 anni

Effetti dell'esposizione a diossina a lungo termine

Cancro

È stata studiata l'incidenza di neoplasie insorte tra il 1976 ed il 1991, nei residenti nelle tre zone al momento dell'esplosione, classe di età 0-74 anni

Per i maschi della zona A e B, si è avuto un incremento del rischio per il cancro del retto, i neoplasie linfoemopoietici, la leucemia mieloide e linfoma non-Hodgkin e cancro della pleura. Un incremento del rischio per cancro rettale si è riscontrato anche tra i maschi della zona R, per i quali stranamente si è registrato anche un aumento del rischio per il cancro all'esofago e per i sarcomi dei tessuti molli

Effetti dell'esposizione a diossina a lungo termine

Mortalità per cause non maligne

Per quanto riguarda i risultati dello studio sulla mortalità dovuta a cause non maligne, gli uomini risultarono più esposti a mortalità da malattie cardiovascolari, specialmente ischemia cronica. Le conseguenze dell'incidente possono rappresentare una spiegazione plausibile per gli eccessi registrati. Due aspetti, in particolar modo, dovrebbero essere presi in considerazione: l'esperienza del disastro, con il suo fardello di stress psicosociale, e l'esposizione chimica. Entrambe possono aver contribuito a questi eccessi, più plausibilmente aggravando delle condizioni di salute già compromesse, come documentano i tipi di decesso verificatisi appena dopo l'incidente, l'età avanzata delle persone colpite e il tipo delle malattie cardiovascolari.

Effetti sulla riproduzione

Molti studi hanno evidenziato e continuano ad evidenziare gli effetti che la diossina ha sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo animale ed umano. Negli studi sugli animali diversi esiti riproduttivi sono stati associati ad esposizione materna a TCDD, quali:

diminuzione del numero di nati per ciascuna figliata;

diminuzione della sopravvivenza neonatale;

riduzione del peso alla nascita (Murray *et al*. (1979 *ex* Eskenazi *et al*., 2000);

malformazioni

Alterazione del sex ratio che a Seveso è rientrato nella normalità.

Effetti tossici

Sindrome da deperimento:

- perdita di peso o inibizione della crescita
- disturbi degli annessi cutanei (alopecia, discheratosi, perdita delle unghie)
- disturbi dell'apprendimento
- letargia
- epatomegalia
- depressione immunitaria
- aumento suscettibilità alle infezioni
- alterazioni endocrine e delle funzioni sessuali
- embritossicità e teratogenesi
- aumentata risposta ai cancerogeni

Acido Cianidrico

L'acido cianidrico è un acido debole è un liquido volatile incolore i cui vapori hanno un tipico odore di mandorle amare.

La tossicità è dovuta allo ione cianuro (CN^-) che combinandosi con il rame ed il ferro presenti nel sito attivo dell'enzima citocromo c ossidasi, blocca la catena di trasporto degli elettroni e la respirazione cellulare.

Supporti solidi quali piccole palline o dischetti, di polpa di legno o farina fossile impregnati di acido cianidrico costituivano lo Zyklon B

Sotto forma di sale sodico si presenta come un solido bianco dal tenue odore.

Cianuro

Isolato nel 1786 dal Blu di Prussia, acido prussico

Dalle mandorle amare isolato dal 1800

$K_4[Fe^{II}(CN)_6] + Fe^{3+}$ — $KFe^{III}[Fe^{II}(CN)_6]$

blu di Prussia — *ferrocianuroferrico*

Ma anche il corrispondente complesso in composizione inversa:

$K_3[Fe^{III}(CN)_6] + Fe^{2+}$ — $KFe^{II}[Fe^{III}(CN)_6]$

blu di Turnbull — *ferricianuroferroso*

HCN

L'acido cianidrico è prodotto industrialmente e impiegato come reagente intermedio nella sintesi di numerosi composti chimici quali materie plastiche (acrilonitrile propionitrle), coloranti, esplosivi, farmaci.

E' usato nella placcatura dei metalli (gioielli)

E' rilasciato per idrolisi da molti glicosidi naturali con una certa importanza in etnobotanica

E' un fumigante in agricoltura

Usato in fotografia

Per le estrazioni minerarie tramite lisciviazione (oro)

Acetonitrile è usato come solvente della colla per unghie artificiali

Si sprigiona dalla pirolisi di plastica, lana, e molti prodotti naturali e sintetici (fumo di sigaretta)

Viene prodotto o per reazione tra un cianuro ed un acido forte o per sintesi diretta a partire da ammoniaca e ossido di carbonio.

L'acido cianidrico si genera nelle combustioni incomplete per pirolisi

Materiale	µg HCN per g materiale
lana	6300
carta	1100
schiuma poliuretanica	1200
nylon	780
cotone	130

Fumiganti Cianuro

- Gas per disinfestazioni
- Incendi materiale plastico
- Metabolita
  - Tiocianati
  - Nitroprussiato
- Meccanismo d'azione
  - Legame a Fe^{3+}
    - Inibizione citocromo ossidasi
    - Blocco respirazione cellulare
    - Ipossia citotossica
    - Convulsioni, danni neurologici permanenti

LA RESPIRAZIONE CELLULARE

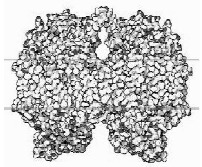
$HCN \rightarrow H^+ + CN^-$

Una delle proprietà chimiche del cianuro, utile per capire la sua tossicità è la capacità di combinazione con i metalli: Fe, Ag, Au ecc.

Una delle molecole indispensabili per questa funzione è il citocromo-c ossidasi, (o complesso IV) che è l'ultimo complesso enzimatico coinvolto nella catena di trasporto degli elettroniche e possiede al centro della sua complessa struttura un atomo di ferro (Fe). Quando il cianuro entra nella cellula si lega al ferro e l'enzima cessa la sua funzione. La conseguenza è che la cellula cessa di respirare e muore.

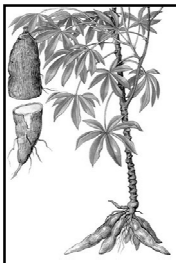
Per tale ragione il cianuro è un veleno, per tutti gli esseri viventi, anche dosi molto piccole.

Zyklon B (o Zyclon B) era il nome commerciale dell'acido cianidrico, un pesticida utilizzato come agente tossico nelle camere a gas di alcuni campi di concentramento e sterminio nazisti.



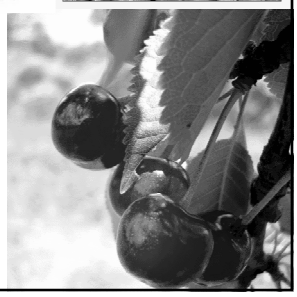
Citocromo-c ossidasi

Cianuro di potassio

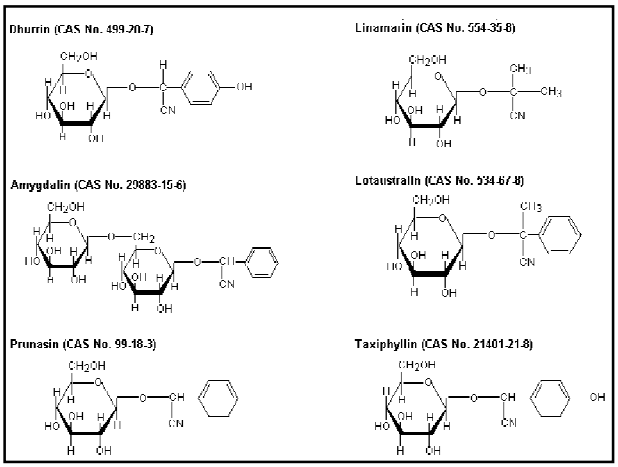


Le radici di cassava fresche contengono due glucosidi cianogenici: linamarina (93%) e lotaustralina (7%) 100 mg CN/ 100 g

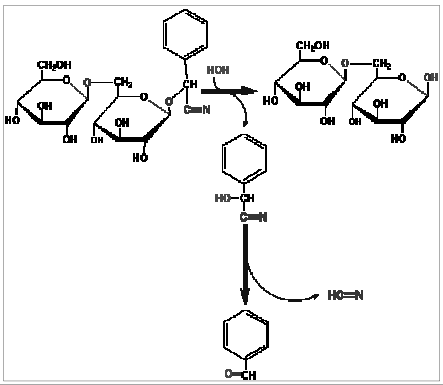
Amigdalina glicoside cianogeno 250 mg CN/100g



Prunasina glicoside cianogeno fino a 300 mg CN/100g



L'amigdalina, D(-)-mandelonitrile-beta-D-gentiobioside, è un glicoside contenuto nei semi di diverse *Rosacee*

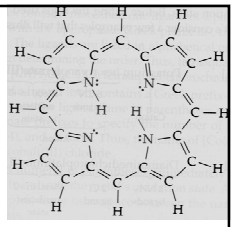


LA RESPIRAZIONE CELLULARE

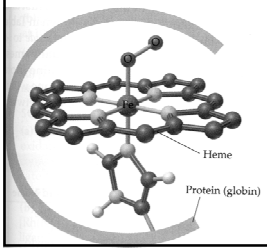
Quantità di ATP coinvolto nella sintesi di alcune molecole organiche

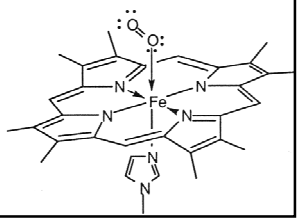
Molecole sintetizzate	N. di molecole per cellula	N. di molecole sintetizzate per secondo	N. di molecole di ATP per secondo richieste nella sintesi
DNA	1	0,00083	60.000
RNA	15.000	12,5	75.000
Polisaccaridi	39.000	32,5	65.000
Lipidi	15.000.000	12.500	87.000
Proteine	1.700.000	1.400	2.120.000

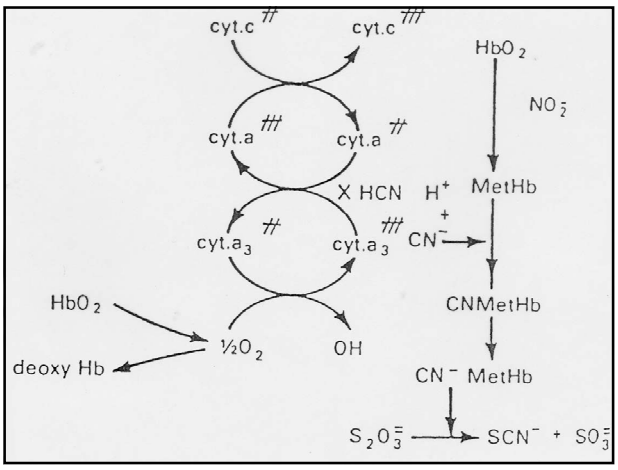
Il ferro come emoglobina e latore di ossigeno



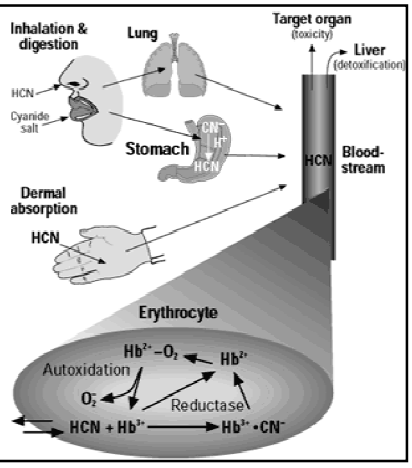
Fe^{II}

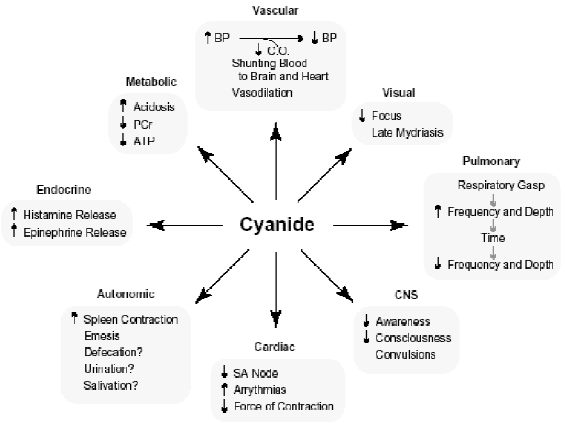






HCN/CN-





Effetti intossicazione

I sintomi si manifestano bruscamente e l'evoluzione è rapidissima:

Cefalea, nausea, dispnea e stato confusionale

se l'esposizione è significativa il quadro del paziente peggiora con:

sincope, convulsioni, coma, respiro agonico e collasso cardiocircolatorio

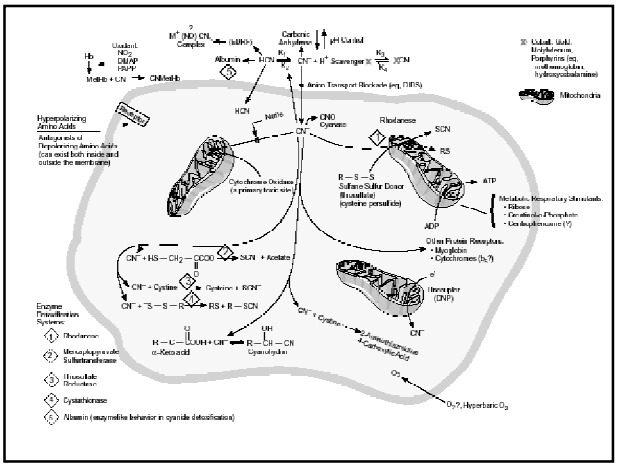
Sintomi rallentati se il sale è in una capsula o presenza di cibo

Raro l'avvelenamento per infusione lenta di nitroprussiato o per ingestione di semi contenenti amigdalina

Effetti intossicazione

Con infusione rapida di nitroprussiato (indicato nelle emergenze ipertensive, nell'indurre ipotensioni controllate in chirurgia e in situazioni di emergenza cardiovascolare quali il trattamento delle sindromi da bassa portata in caso di scompenso refrattario o infarto miocardico) al massimo si presenta acidosi metabolica e sino a 1 mg/L di HCN per scongiurarla 10 tiosolfato mg ogni mg di nitroprussiato

Segni tardivi di intossicazione possono esserci dopo ingestione di glicosidi vegetali (anticancro?) cianogeni e nitrili (acetonitrile) che necessitano di essere metabolizzati a cianuro



CIANURO

Sostanza estremamente tossica per inalazione (acido) ed ingestione (sali)

DL_{50} di alcuni composti

HCN	0,5 mg/kg
KCN	2,0 mg/kg
Acrilonitrile	35,0 mg/kg
Acetronitrile	120,0 mg/kg
Ferrocianuro	1600,0 mg/kg

	Dose Letale
HCN	60-90 mg
KCN	200 mg

Acido cianidrico

Limiti consentiti di esposizione

ACGIH TLV-C 4,7 ppm 5 mg/m^3

Livello nell'aria pericoloso per la salute

IDHL 50ppm

Può essere fatale per concentrazioni di 150-200 ppm

Diagnosi:

Alta saturazione venosa ossigeno a causa del blocco della respirazione

Odore di mandorle amare

Livelli di HCN nel sangue intero superiori a 1 mg/L sono tossici

I fumatori possono avere tra 0,1 e 0,5 mg/L

Elettroliti, glicemia, lattati sierici, emogasanalisi..

CIANURO
acido cianidrico

Durata esposizione	concentrazione	$L(Ct)_{50}$ mg/min/mc
15 secondi	2400	660
1 minuto	1000	1000
10 minuti	200	2000
15 minuti	133	4000

$L(Ct)_{50}$ = concentrazione/tempo effetti

CIANURO
acido cianidrico

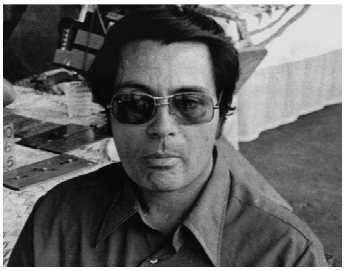
Effetti tossici	Concentrazione (mg/mc)
Sintomi moderati dopo inalazione per alcune ore	20-40
Limite di massima tolleranza per 1 h	50-60
Pericoloso per la vita dopo inalazione per 30-60 min.	120-150
Morte in 10-15 minuti	200
Morte in meno 5 minuti	300
Morte dopo alcune inspirazioni	1000

Cianuro nei suicidi

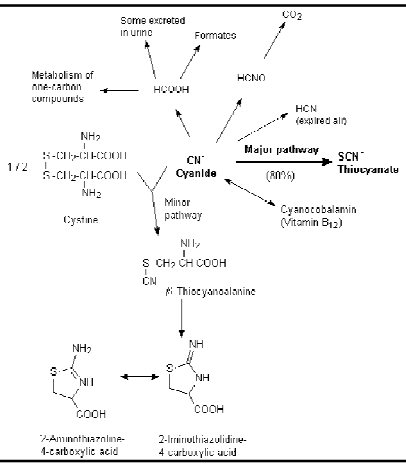
Adolf Hitler

Suicidi di massa

Il 18 novembre 1978 911 cittadini degli Stati Uniti, membri di una comune millenarista, il *People's Temple*, si uccidono collettivamente con una bevanda al cianuro nella giungla della Guyana.



Jim Jones



CIANURO

Il cianuro presenta elevata affinità per il Fe ossidato delle emoproteine ed in particolare per il citocromo a_3 (citocromo ossidasi), bloccando la catena respiratoria.

La tossicità deriva dalla capacità di combinazione con i metalli: Fe, Ag, Au

Viene eliminato come tiocianato dopo coniugazione col tiosolfato secondo la reazione:

$$CN^- + S_2O_3^{=} \xrightarrow{\text{rodanasi}} SCN^- + SO_3^{=}$$

cianuro tiosolfato → tiocianato solfito

Trattamento

Decontaminazione
- allontanare la fonte dal paziente (sali)
- allontanare il paziente dalla fonte (gas)

Cute
- rimuovere vestiti e residui

Ingestione
- carbone vegetale poco affine ma utile per rimuovere 100 500 mg
- indurre emesi se ospedale è a più di 20'
- in ospedale carbone vegetale, lavanda e catarsi

Emodialisi o emoperfusione solo in presenza di insufficienza renale

CIANURO

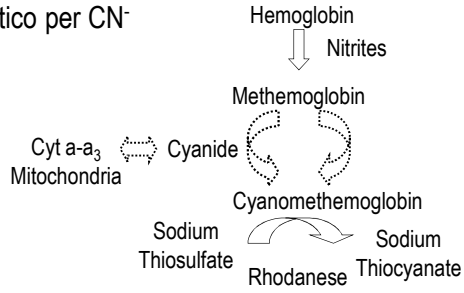
TERAPIA

Supportare le funzioni vitali, trattare ipotensione, convulsioni e coma

1. Ossigenoterapia 100%
2. Inalazione di nitrito di amile (droga d'abuso) e Dmap (dimetilaminofenolo, dose i.v. 250 mg infusione lenta)
3. Somministrazione di nitrito di sodio 3% e.v. (2,5 mL/min fino ad un massimo di 10-15 mL)
4. Somministrazione di tiosolfato 25% e.v. (50 mL cioè 12,5 g) (8 g IV kit)
5. Somministrazione di idrossicobalamina (lega CN^- in composto non tossico escreto) e.v. 5 g eliminano HCN a 1,04 mg/L
6. Cobalto-EDTA forma complessi stabili con cianuro eliminato per via renale
7. Ferro Fe3+

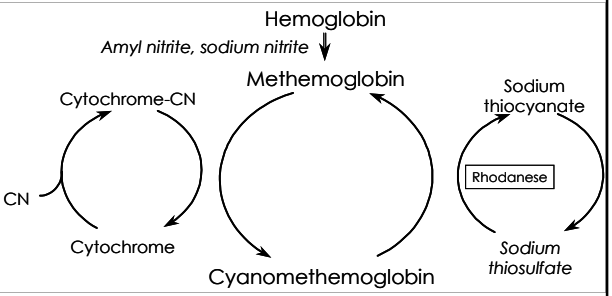
Kit antidotico per CN^-

Kit antidotico per CN^-



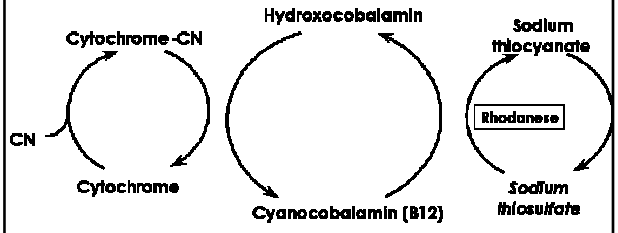
I nitriti ossidano emoglobina a metaemoglobina (Fe^{2+} a Fe^{3+}) che lega il CN- promuovendo detossificazione endoteliale:
una fiala di nitrito di amile (2 fiale) fino al 5 % 300 mg di nitrito di sodio fino al 20 %

Nitriti per CN^-



Attenzione in caso di sospetta intossicazione da CO

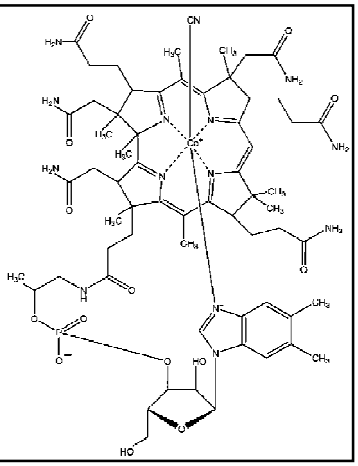
Idrossicobalamina per CN^-



Cianocobalamina
Vit. B12

E' fondamentale per la sintesi della emoglobina (anemia perniciosa) e per la replicazione cellulare.

Sintetizzata, in natura, solo da alcune specie di batteri ed alcune alghe.

Viene sintetizzata nell'intestino umano ad opera di alcuni batteri ma sono situati in zone dove il fattore intrinseco, necessario per l'assorbimento, non è presente.

Le fonti di vitamina B12 sono quelle soprattutto di origine animale, in particolare a livello del fegato