

- 20 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-1455
- 21 Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852
- 22 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123:784-791
- 23 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 24 Alvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:81-89
- 25 Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl S1):25-37
- 26 Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1345-1352

Esposizione all'asbesto e malattie della pleura. Dalla fabbrica all'ambiente generale

L'asbesto, conosciuto nell'antico Egitto come la "roccia magica" e menzionato da Plinio, comprende un gruppo di minerali, silicati idrati-cristallini, tra i quali la forma fibrosa denominata crisotilo, contenuta nelle rocce di serpentino, è la più comune nella crosta terrestre. L'inizio dello sfruttamento di questo minerale per usi industriali e commerciali risale alla fine del XIX secolo con l'estrazione intensiva di crisotilo (asbesto bianco) dalle miniere del Canada e della Russia. Un'altra variante di asbesto piuttosto comune, anch'essa estratta per scopi industriali, è la crocidolite, detta asbesto blu, inizialmente prodotta in Sud Africa ma presente in tutto il mondo, dall'Australia alla Corsica. Agli inizi del XX secolo venne identificato l'asbesto marrone, detto amosite, dal villaggio di Amosa in Sud Africa dove fu scoperto per la prima volta. Meno comuni sono l'antofillite, anch'essa usata commercialmente, la tremolite, l'actinolite e l'erionite presenti a livello ambientale in siti geografici ben determinati della Bulgaria, Repubblica Ceca, Austria, Turchia, Grecia, Cipro, Scandinavia e Russia. Di recente identificazione la

fluoro-edenite, un minerale amfibolico dalle caratteristiche fibrose originato da una crescita idrotermale delle lave dell'Etna.¹

L'interesse medico per questo minerale risiede nelle sue note capacità di indurre, negli individui esposti per motivi professionali legati all'estrazione e alla lavorazione delle sue fibre, una serie di manifestazioni cliniche del polmone e della pleura. Queste ultime vanno dalle manifestazioni cosiddette "benigne" come versamenti pleurici, placche fibroialine e fibrosi pleurica diffusa, fino al mesotelioma maligno della pleura e di altre cavità viscerali. Dopo la prima segnalazione avvenuta nel 1960,² il rapporto causale tra esposizione professionale all'asbesto e mesotelioma è stato confermato da un gran numero di osservazioni scientifiche.^{3,4} Gli studi epidemiologici più recenti, relativi alla fine degli anni novanta, hanno dimostrato che la frequenza del mesotelioma e di altre alterazioni pleuriche correlate all'asbesto è più che raddoppiata rispetto ai dati ottenuti 20 anni addietro.^{5,6} Queste evidenze hanno progressivamente condotto all'adozione di una serie di misure restrittive sull'estrazione e sull'impiego industriale di questo minerale. I "valori limite", espressi come fibre/volume, relativi alla concentrazione delle fibre di asbesto in ambiente di lavoro, sono stati introdotti dalla legislazione italiana a partire dal 1986. Il vigente decreto legislativo, n° 114 del 17/03/95, ha aggiornato i valori limite di fibre di asbesto aereodisperso a 0,1 mg/m³ pari a 2 fibre mL⁻¹, sovrapponibili ai limiti esistenti nella legislazione degli Stati Uniti dove il limite massimo di esposizione in ambiente lavorativo è fissato, già dal 1994, a 0,1 fibre per centimetro cubico.

Nell'articolo di Cugell e Kamp, contenuto in questo numero di CHEST (vedi pagina 54), vengono trattati in dettaglio i rapporti tra l'esposizione professionale alle fibre di asbesto e le malattie della pleura. Molto spazio viene dedicato alle placche pleuriche scleroialine. Queste lesioni anatomiche della pleura parietale si presentano come aree di opacità distinte, irregolari, di fibrosi tissutale e sono spesso un riscontro occasionale alla radiografia del torace. I corpi d'asbesto non si riscontrano generalmente nel tessuto della placca. A parte le considerazioni anatomiche e funzionali contenute nell'articolo di Cugell e Kamp, rimane da approfondire il problema del rapporto esistente tra placche pleuriche e mesotelioma o altre neoplasie polmonari. Un recente articolo di Galani e coll.⁷ sugli abitanti della tristemente famosa zona di Metsovo in Grecia, utilizzando la conta linfocitaria nel BAL, propone l'identificazione di due sottogruppi di pazienti. I pazienti con placche pleuriche che presentano un eccesso di linfociti sembrano presentare una sorta di "protezione" contro lo sviluppo di mesotelioma.

Questo sembra in contrasto con quanto riportato in uno studio condotto in Svezia, nella zona di Uppsala, da Hillerdal⁸ che riferiva un rischio elevato di incidenza di mesoteliomi e tumori bronchiali in genere nei pazienti con placche pleuriche. Questi dati discordanti possono essere in parte dovuti al tempo di latenza della patologia dopo l'esposizione, tempo di latenza che può arrivare a superare i 40 anni. Tuttavia, appare evidente che ulteriori studi sono necessari in tale campo. Come riportato pure nell'articolo di Cugell e Kamp, sebbene il mesotelioma maligno sia stato in questi anni al centro dell'attenzione di clinici e ricercatori, le lesioni benigne della pleura, incluse le placche pleuriche, i versamenti pleurici, gli ispessimenti (o fibrosi) pleurici diffusi e le atelettasie rotonde, sono molto comuni nella pratica clinica e spesso sono causa di difficoltà nel porre la diagnosi differenziale.

Il mesotelioma maligno pleurico è un tumore relativamente poco comune e ancora incurabile che si presenta in maniera aggressiva e altamente letale. Nonostante la mole di lavori e pubblicazioni scientifiche, relativamente pochi sforzi sono stati fatti per comprendere i meccanismi che stanno alla base patogenetica di questo tumore.⁹ In accordo alle conoscenze correnti, il mesotelioma deriva da cellule staminali mesoteliali multipotenti, che si differenziano in elementi epiteliali o mesenchimali maligni.¹⁰ Tuttavia, i meccanismi che determinano questa differenziazione, come pure l'invasività locale del mesotelioma, rimangono ancora poco chiari. I mesoteliomi con un predominante pattern di crescita epiteliale hanno una migliore prognosi rispetto al mesotelioma sarcomatoide e ai tipi misti o bifasici costituiti da entrambi i foci epiteliali e sarcomatosi.¹⁰ Così, il fenotipo sembra essere molto importante per il comportamento biologico del tumore ma poco si conosce sui meccanismi e sui determinanti genetici dei differenti fenotipi. Interessanti le osservazioni sull'incidenza del mesotelioma in nuclei familiari¹¹ oppure di veri e propri "foci endemici" in determinate zone geografiche¹² dove tuttavia l'esposizione all'asbesto aveva causato la patologia neoplastica in determinati individui e non in altri, ponendo le basi sull'esistenza di una predisposizione genetica allo sviluppo della malattia. Oggi appare di fondamentale importanza lo studio e la comprensione di tali basi genetiche del mesotelioma maligno e delle altre lesioni pleuriche indotte dall'asbesto, cercando di comprendere come le normali cellule endoteliali rispondono agli insulti esterni, come esse si trasformano in cellule maligne e come esse iniziano a proliferare in maniera così aggressiva. In un recentissimo lavoro di Hoang e coll.¹³ è stata dimostrata una aumentata espressione della matriptasi, una proteasi simile alla tritiasi, nel mesotelioma maligno a cellule



FIGURA 1. Presenza di numerose placche pleuriche bilaterali in una donna anziana (83 anni), casalinga, affetta da BPCO, senza alcuna esposizione professionale diretta o indiretta (tramite familiari) all'asbesto. La signora è nata a Biancavilla (CT) dove ha vissuto fino all'età di 38 anni.

epiteliali. Altri autori assegnano un ruolo rilevante alla sovra-espressione dell'Insuline-like growth factor-I.¹⁴ Infine, da considerare che le fibre di amfibolo causano più facilmente il mesotelioma rispetto alle fibre di crisotilo. Ciò può essere spiegato considerando la più elevata biopersistenza delle prime e il loro contenuto in ferro che può catalizzare la produzione di radicali reattivi dell'ossigeno.¹⁵

Dopo le prime osservazioni sull'esposizione professionale all'asbesto è apparso sempre più evidente che il mesotelioma non si verifica solo in seguito ad esposizione, cosiddetta, primaria (occupazionale), ma anche ad esposizione familiare (membri della famiglia di soggetti esposti professionalmente), stanziale (coloro i quali lavorano vicino ad installatori di isolanti) e ambientale (fonti naturali). Naturalmente, quando si parla di esposizione professionale non ci si può soffermare solo sui minatori che estraggono crisotilo o crocidolite, pratiche peraltro abbandonate da decenni, ma di tutti i lavoratori che entrano o sono entrati in contatto con fibre di asbesto per periodi più o meno lunghi della loro attività lavorativa. Per esempio, già dagli anni settanta è noto l'elevato rischio dei lavoratori dei cantieri navali^{16,17} o nei cantieri edili.¹⁸

Negli ultimi anni, infine, molto rilievo è stato dato all'esposizione "ambientale" all'asbesto. Gli studi più noti, tra i numerosi pubblicati, sono quelli prodotti nella regione della Grecia denominata Metsovo e in varie zone della Turchia e dell'Anatolia.¹⁹⁻²¹ Recenti invece le osservazioni sull'incidenza di lesioni pleuriche e mesotelioma in una determinata zona della Sicilia orientale, ove per anni è stato utilizzato nel settore edile materiale proveniente da una cava con-

tenente rocce di origine vulcanica. Tali rocce sono ricche di un nuovo minerale, la fluoro-edenite, che può essere classificata come un anfibolo dell'asbesto.^{1,22,23} Tali studi, non riferiti nell'articolo di Cugell e Kamp, e osservazioni cliniche non pubblicate (Figura 1), vanno ad aggiungersi alla mole di pubblicazioni esistenti nel campo, reiterando la necessità di non abbassare i livelli di attenzione sociale sul problema, nonostante il buon lavoro fatto negli ultimi anni dalle campagne di bonifica nei posti di lavoro e domestici e, in generale, nell'ambiente esterno.

Maria Cristina Circo¹, MD
Nicola Ciancio², MD
Giuseppe U. Di Maria^{1,2}, MD, FCCP
Regent ACCP Capitolo Italiano
Catania

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania.

² Unità Operativa di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliera Garibaldi (P.O. Ascoli-Tomaselli), Catania.

Indirizzo: Via Passo Gravina 187 – 95125 Catania.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite from Biancavilla (Catania, Sicily, Italy): Crystal chemistry of a new amphibole end-member. *American Mineralogist* 2001; 86:1489-1493.
- 2 Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north Western Cape Province. *Brith J Ind Med* 1960; 17:260-271.
- 3 Mossman BT, Gee JBL. Asbestos related diseases. *N Engl J Med* 1989; 320:1721-1730
- 4 McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996; 9:1932-1942.
- 5 Albin M, Magnani C, Krstev S, et al. Asbestos and cancer: an overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107:289-298.
- 6 Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145:211-218.
- 7 Galani V, Costantopoulos S, Manda-Stachouli C, et al. Additional proteins in BAL fluid of metsovitens environmental exposed to asbestos. *Chest* 2002; 121:273-278.
- 8 Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest* 1994; 105:144-150.
- 9 Di Maria GU, Comba P. Malignant pleural mesothelioma. The puzzling role of gene-environment interaction. *Chest* 2004; 125:1604-1607.
- 10 Hasleton PS, Hammr SP. Malignant mesothelioma. *Curr Diagn Pathol* 1996; 5:153-164.
- 11 Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic susceptibility factor and malignant meothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 1001; 357:444-445.
- 12 McDonald JC, McDonald AD. Mesothelioma: is there a Background? *Eur Respir Rev* 1993; 3:71-73
- 13 Hoang CD, D'Cunha J, Kratzke MG, et al. Gene expression profiling identifies matriptase overexpression in malignant mesothelioma. *Chest*. 2004;125:1843-1852.
- 14 Pass HI, Mew JD, Carbone M, et al. Inhibition of hamster mesothelioma tumorigenesis by an antisense expression plasmid to the insulin-like growth factor-I receptor. *Cancer Res* 1996; 56:4044-4048.
- 15 Quinlan TR, BeruBe KA, Hacker MP, et al. mechanism of asbestos-induced nitric oxide production by rat alveolar macrophages in inhalation and in vitro models. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:778-788.
- 16 McEwen J, Finlayson A, Mair A, et al. Mesothelioma in Scotland. *Br med J* 1970 ; 26 :914-919.
- 17 Hain E, Dalquen P, Bohlig H, et al. Retrospective study of 150 cases of mesothelioma in hamburg area. *Int Arch Arbeit-smed* 1974; 33:15-37.
- 18 Ross DJ sallie BA, McDonald JC. Sword '94: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med* 1995; 45:175-178.
- 19 Metsovo lung: Pleural calcification and restrictive lung function in northwestern greece. Enviromental exposure to mineral fiber as etiology. Costantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, et al. *Environ Res* 1985 ; 38 :319-331.
- 20 Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to enviromental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102:790-796.
- 21 Metintas S, Metintas M, Ucgun I, et al. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest*. 2002; 122:2224-9.
- 22 Paoletti L, Batisti D, Bruno C, et al. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and enviromental study. *Arch Environ Health* 2000; 55:392-398.
- 23 Biggeri A, Pasetto R, Belli S, et al. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004; 30:250-253.