

"TERZO FUOCO", INTOSSICAZIONE DA PIOMBO E INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

D. Bonucchi¹, G. Mondaini², F. Ravera¹, E. Minisci², V. Albertazzi¹, S. Arletti¹, G. Mori¹, M. Ballestri¹, J. Piattoni¹, G. Cappelli¹

¹ Divisione Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

² Minisci e Mondaini & Associati, Medici Competenti, Sassuolo (MO)

"Terzo fuoco", lead poisoning and chronic renal failure

Background. In ceramics, "Terzo fuoco" (Third fire) means a third firing of clay to fix colors on tiles or pottery. The low firing temperatures (800-900°C) and the use of a spray gun are risk factors for lead poisoning. Because of their small size, handicraft companies often fail to implement the preventive measures that are utilized efficiently in large tile factories. We report a case of chronic lead poisoning with special emphasis on diagnostic tools and treatment goals.

Case report. A 38-year-old woman was hospitalized in 2005 because of grade 3 chronic renal failure (serum creatinine 1.69 mg%, Cockcroft-Gault glomerular filtration rate [GFR] 45 mL/min), hypertension and elevated serum uric acid (13.4 mg%) without gout. She had been previously hospitalized elsewhere and diagnosed as suffering from hypertensive nephropathy. Her occupational history included acute lead poisoning 12 years before, which was treated with a short leave from work. She subsequently continued her job, using a spray gun for decorative drawing in a small tile company until 2004. Because of a low GFR she underwent a 3-day chelation test with 750 mg CaNaEDTA i.v., and excreted 1056 µg Pb (n.v. < 600 µg) - (PbU/EDTA ratio 1.41; n.v. < 0.6). A renal biopsy showed chronic interstitial nephropathy with severe arteriolosclerosis. The patient was treated with 5 courses of EDTA, resulting in a final Pb excretion of 517 µg/72 h (PbU/EDTA 0.69). Her serum creatinine fell to 1.32 mg% (CFR 58 mL/min). A further course of chelation therapy is planned.

Discussion and conclusions. The EDTA chelation test allows to determine the lead body burden (PbBB) and to titrate subsequent chelation therapy. Recent papers have shown that PbBB is a major factor in the progression of chronic renal failure besides pressure control, and have indicated a PbBB safety level of less than 100 µg/test (PbU/EDTA < 0.1). In order to prevent the development of chronic renal failure, it is important that not only occupational but also environmental lead exposure be identified and adequately treated. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: (Suppl. S38) S76-9)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Chronic renal failure,
Lead,
Occupational nephropathy,
Progression,
Tiles industry

PAROLE CHIAVE:

Ceramica,
Intossicazione da Piombo,
Progressione IRC,
Test EDTA

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Decenzio Bonucchi
Divisione di Nefrologia
Dialisi e Trapianto Renale
Azienda-Ospedaliero Universitaria
Policlinico
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
e-mail:
bonucchi.decenzio@policlinico.mo.it

INTRODUZIONE

La nefropatia cronica da piombo (Pb) è la più importante fra le nefropatie professionali; nei paesi occidentali la sua incidenza è diminuita progressivamente, grazie alle misure preventive attuate negli ambienti industriali. Nel nostro paese è ancora possibile osservare casi di "saturnismo cronico sporadico", nell'ambito di

alcune nicchie occupazionali (come descritto nel caso clinico che segue) e di alcune attività ludiche (come il lavaggio di recipienti alimentari con pallini di piombo).

La malattia da Pb ha ancora una notevole importanza nei paesi in via di sviluppo. Del tutto recentemente, studi provenienti dalla Cina (1) hanno dimostrato la relazione fra patrimonio corporeo di piombo e perdita di funzione renale: l'aumento di 10 µg di Pb chelabile

si correlano alla perdita di 1.3 mL/min di filtrato glomerulare. Questi studi hanno dimostrato che livelli di Pb chelabile fino ad ora considerati "sicuri" possono contribuire in maniera indipendente e significativa alla perdita progressiva di funzione renale.

Gli indicatori di esposizione (piombemia) e di effetto biologico (zincoprotoporfirina ematica) non sono utili nello studio dell'esposizione professionale pregressa, perché si normalizzano in poche settimane dopo la cessazione del contatto. A distanza dall'esposizione, si rende necessario mobilizzare il Pb accumulato. Il Pb chelabile tramite *test* con Ca disodio edetato (CaNa₂EDTA) esprime il patrimonio corporeo di Pb, mobilizzabile dai depositi, soprattutto dall'osso.

IL TERZO FUOCO

La terza cottura, a temperatura medio-bassa, del "biscotto" d'argilla allo scopo di fissare i colori, è stata utilizzata fin dall'epoca rinascimentale, fra gli altri da Luca della Robbia; nel 1481 egli morì di "mal di renella aggravato" (2), facilmente correlabile ad una ripetuta esposizione al metallo pesante.

Ancora ai giorni nostri la lavorazione al Terzo Fuoco ha un proprio spazio nella decorazione ceramica di qualità. Essa ha luogo a temperatura di 800-900 °C ed utilizza coloranti al Pb a concentrazione superiore (fino al 30% del metallo pesante) rispetto all'industria, dove le elevate temperature d'esercizio permettono di utilizzare per la produzione in serie coloranti a bassissima concentrazione di Pb. Alle temperature descritte, il Pb volatilizza con facilità.

Inoltre, l'uso di strumenti di colorazione a cielo aperto, come l'aerografo, costituiscono fattore di rischio per l'esposizione degli addetti.

A questo si aggiunge la dimensione medio-piccola delle Aziende del Terzo Fuoco, che può ostacolare l'implementazione di misure preventive e l'esecuzione di regolari indagini di sorveglianza sanitaria.

IL TEST DI CHELAZIONE CON CaNa₂EDTA

La modalità *standard* prevede l'infusione endovenosa di 1 g di CaNa₂EDTA diluito in salina o glucosata nel corso di 2-3 ore; la raccolta delle urine inizia con l'inizio dell'infusione ed utilizza un recipiente coperto per evitare contaminazioni ambientali; essa si prolunga per 24 ore. Al termine le urine vengono miscelate prima della raccolta del campione da dosare.

In caso di GFR < 60 mL/min l'escrezione di Pb è rallentata e la raccolta viene quindi prolungata su 3 giorni. La dose di CaNa₂EDTA viene ridotta a 750-500 mg

per evitare danni renali da eliminazione massiva del metallo pesante.

Il risultato della raccolta viene espresso come PbU µg/*test* e come PbU µg/mg CaNa₂EDTA somministrato. Quest'ultima espressione dei risultati consente di comparare *test* effettuati con diverse modalità e differenti dosi del chelante.

I valori ritenuti accettabili nei soggetti professionalmente esposti sono i seguenti: PbU < 600 µg/*test* oppure PbU/ CaNa₂EDTA < 0.6.

Secondo Lin i livelli raccomandati nella popolazione generale sono < 100 µg/*test* ovvero PbU/CaNa₂EDTA < 0.1 (3), sensibilmente inferiori a quelli comunemente accettati.

CASO CLINICO

Una donna di 38 anni si presenta alla nostra osservazione nel 2005 per insufficienza renale di grado 3 (creatinemia 1.69 mg%; filtrato calcolato secondo *Cockcroft & Gault*, CG di 45 mL/min), decorrente con ipertensione arteriosa, proteinuria non nefrosica e iperuricemia (13.4 mg%) senza gotta.

L'anno precedente era stata ricoverata in una Divisione Medica a causa di ipertensione arteriosa con retinopatia stadio III, Creatininemia 2.2 mg% (CG 40 mL/min), proteinuria 70 mg/dL. Era stata dimessa con diagnosi di Nefropatia ipertensiva.

Anamnesi occupazionale: addetta all'erografo in una piccola azienda ceramica, era stata sospesa dal lavoro nel 1992 per il riscontro di elevati indici di esposizione acuta al Pb: Piombemia 68 µg% (valori accettabili nella donna fertile fino a 40 µg%) e zinco-protoporfirina 390 µg%.

Negli anni successivi, erano stati documentati altri episodi di intossicazione da Pb; già nel 1998 un *test* di chelazione con EDTA aveva dimostrato un aumentato patrimonio corporeo di Pb, ma non erano stati presi ulteriori provvedimenti, a parte l'allontanamento temporaneo dall'ambiente di lavoro. Dal 2004 la paziente aveva interrotto la propria attività lavorativa.

Durante il ricovero in Nefrologia, la paziente viene sottoposta a *test* di chelazione con EDTA. La dose somministrata viene ridotta a 750 mg e il tempo di raccolta delle urine viene esteso a 3 giorni, in relazione all'insufficienza renale. L'escrezione di Pb nelle urine risulta essere di 1056 µg/72 ore, corrispondenti ad un rapporto PbU/EDTA di 1.41.

La biopsia renale dimostra un quadro di nefropatia interstiziale cronica associato a marcate lesioni arteriosclerotiche (Fig. 1).

La paziente viene quindi sottoposta a 5 cicli di chelazione, ognuno con 750 mg di EDTA una volta al

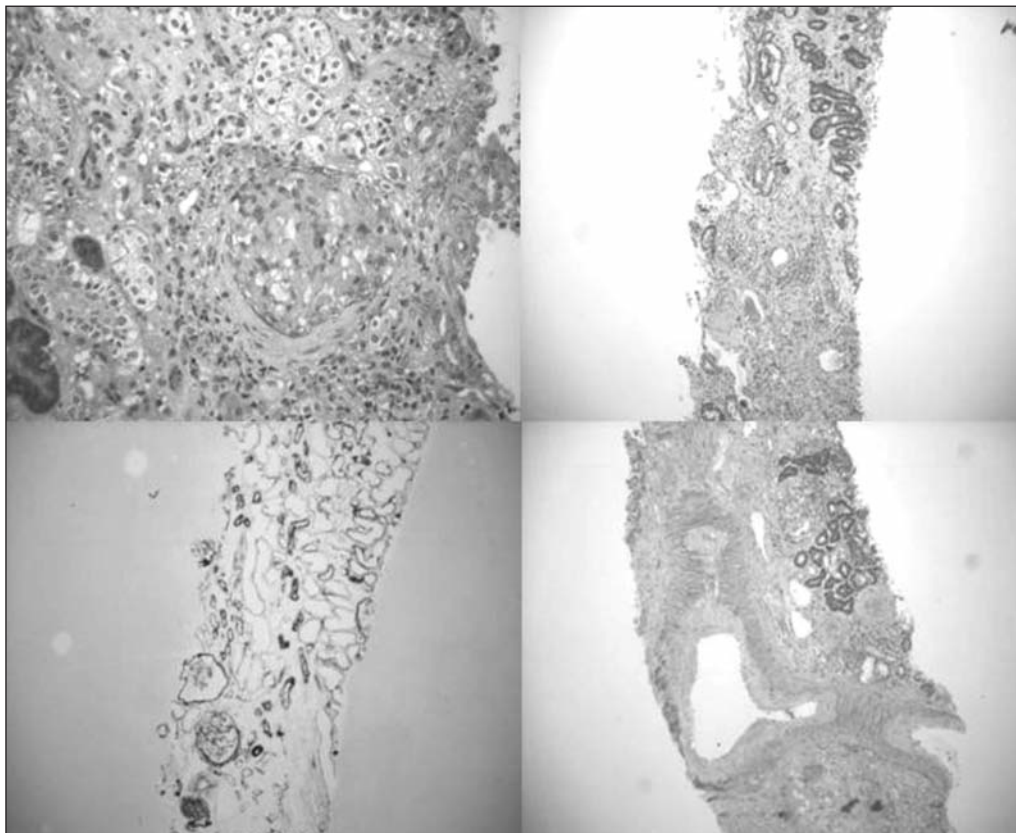


Fig. 1 - Biopsia renale: nefrite interstiziale cronica con marcati segni di arteriosclerosi. (Gentile concessione Dr.ssa L. Furci)

mese; in occasione dell'ultima infusione, viene ripetuto il dosaggio del PbU su 72 ore. La PbU risulta di 517 $\mu\text{g}/72$ ore, corrispondente ad un rapporto PbU/EDTA di 0.69. La funzione renale si attesta su creatininemia di 1.32 mg% (CG 58 mL/min).

In considerazione del contributo che l'aumentato patrimonio corporeo di Pb apporta all'evoluzione della nefropatia cronica, viene programmato un ulteriore ciclo di infusioni di EDTA (attualmente in corso), nell'intento di portare la PbU chelata al disotto dei 100 $\mu\text{g}/\text{test}$.

La documentazione prodotta, che dimostra l'esposizione professionale, il danno biologico, l'aumentato patrimonio corporeo di Pb e la correlazione isto-patologica, ha portato all'indennizzo INAIL.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Da molti anni è noto il ruolo che il Pb può svolgere nella progressione della nefropatia cronica. I meccanismi in gioco possono essere l'ipertensione, l'iperuricemia e la tossicità diretta.

Il test con CaNa_2EDTA è adatto a definire il Patrimonio Corporeo di Pb, anche a lunga distanza dall'esposizione, mentre gli indicatori di esposizione e di effetto (PbB e ZPP) non sono utili nei soggetti a bassa esposizione o

non più a contatto con le fonti di intossicazione.

I cicli di terapia chelante dovrebbero essere protratti fino al raggiungimento di valori di PbU < 100 $\mu\text{g}/\text{test}$, a fronte di un valore di 600 μg ritenuto fino ad ora accettabile (3).

Oltre a causare una nefropatia interstiziale specifica da esposizione professionale, il Pb svolge un ruolo di amplificazione del danno renale secondario all'esposizione ambientale (4).

Il Pb potrebbe allora costituire una ipotesi di "alternativa epidemiologica" rispetto all'epidemia diabetica dei paesi industrializzati. Anche il Pb, infatti, esercita effetti nefro-lesivi attraverso il meccanismo ipertensivo, metabolico (iperuricemia) e vasculo-tossico.

Il test di chelazione con EDTA dovrebbe essere utilizzato più largamente nello studio di pazienti con IRC iniziale, iperuricemia, ipertensione e proteinuria non nefrosica, indipendentemente dall'anamnesi lavorativa. I cicli di terapia con EDTA dovrebbero essere usati più largamente per ridurre il patrimonio corporeo di Pb.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

Premesse. Per "Terzo fuoco" si intende la terza cottura dell'argilla allo scopo di fissare i colori della decorazione; questa tecnica opera a temperature (800-900 °C) e con utensili (es. aerografo) che favoriscono la volatilizzazione del Pb. La scala artigianale di queste imprese ostacola la messa in atto delle misure preventive adottate nell'industria ceramica. Presentiamo un caso di intossicazione professionale da Pb e discutiamo metodi diagnostici e obiettivi terapeutici alla luce delle conoscenze recenti.

Caso clinico. Una donna di 38 anni viene ricoverata in Nefrologia nel 2005 per IRC di grado 3 (creatininemia 1.69 mg%; filtrato calcolato sec. Cockcroft & Gault 45 mL/min), decorrente con ipertensione ed iperuricemia (13.4 mg%) senza gotta. L'anno precedente era stata diagnosticata in altra sede una nefropatia ipertensiva.

L'anamnesi lavorativa metteva in evidenza una intossicazione acuta da Pb dodici anni prima, con allontanamento temporaneo dal lavoro; in seguito la signora aveva ripreso la propria mansione all'aerografo in una azienda artigianale di Terzo fuoco fino al 2004.

Al test di chelazione (C) con CaNa₂EDTA 750 mg (raccolta urine su tre giorni per la presenza di IRC) la paziente eliminò 1056 µg di Pb (v.n. < 600 µg) (rapporto PbU/EDTA 1.41 – v.n. <0.6). Alla biopsia renale: Nefrite interstiziale cronica con marcate lesioni arteriosclerotiche.

Cinque cicli di C hanno ridotto il patrimonio corporeo di Pb (PC-Pb) a 517 µg/72 ore (PbU/EDTA 0.69), con calo della Cr a 1.32 ng% (CG 58 mL/min). È stato riconosciuto l'indennizzo INAIL ed è stato programmato un trattamento C ulteriore.

Discussione e conclusioni. Il Test di mobilizzazione con EDTA consente di valutare il PC-Pb anche a distanza dall'esposizione, in presenza di piombemia normale. Studi recenti dimostrano che la progressione dell'IRC è accelerata nei soggetti con PC-Pb fino ad ora considerato accettabile (PbU < 600 µg/test) e suggeriscono un PC-Pb < 100 µg come limite di sicurezza. Dopo l'ipertensione arteriosa, il PC-Pb resta il più importante fattore predittivo di progressione dell'IRC. Oltre a quella professionale, anche l'esposizione ambientale al Pb dovrebbe essere ricercata e adeguatamente trattata per rallentare l'evoluzione dell'IRC.

BIBLIOGRAFIA

1. Yu C-C, Lin J-L, Lin-Tan D-T. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1016-22.
2. Cipriano Piccolpasso. "I tre libri dell'Arte del Vasajo" 1548.
3. Lin J.L, Ho H-H, Yu C-C. Chelation therapy for patients with elevated body lead burden and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med* 1999; 130: 7-13.
4. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *N Engl J Med* 1992; 327 (3): 151-6.