

RICERCA MEDICA MODERNA

MEDICINA

Regione Campania - U.S.L. 41
Presidio Ospedaliero « D. Cotugno »
Servizio Virologia
Regione Sicilia - U.S.L. 39
Presidio Ospedaliero « Randazzo »
Divisione Patologia Clinica

SILICOSI E CANCRO DEL POLMONE

**** F. Zagami, * G. Tarro, * C. Esposito, ** V. Crispo, ** C. Gallo**

Riassunto

La diversa reattività individuale alle polveri di silicio determina differenti livelli di gravità di silicosi.

Inoltre anche se non è stata dimostrata alcuna relazione causa-effetto tra silicosi e neoplasie polmonari si può senz'altro ipotizzare, in base alle possibili vie patogenetiche descritte dagli Autori, che la pneumoconiosi silicotica di una certa gravità possa indurre indirettamente una trasformazione neoplastica.

Introduzione

La silicosi è prodotta dalla inalazione di silice libera SiO_2 (biossido di silice - non silicati -) virtualmente insolubile che si presenta in natura come silice cristallina (quarzo, petroselce, cristobalite, tridite, melanoflogite), silice amorfa anidra (pietra pomice, vetro quarzo) e silice amorfa idrata (opale, gel di silice)¹. La silicosi è la pneumoconiosi più frequente ed attualmente in au-

*Servizio di Virologia - Presidio Ospedaliero « D. Cotugno » - U.S.L. 41 - Campania.

** Patologia Clinica - Presidio Ospedaliero « Randazzo » - U.S.L. 39 - Sicilia.

mento, (in Italia si registrano circa 2.000 nuovi casi ogni anno) a causa della larga rappresentazione della silice cristallina nelle polveri di inquinamento atmosferico, soprattutto in particolari ambienti di lavoro (tecnopatia)².

Sono infatti esposti al rischio della silicosi non solo gli operai che inalano quasi esclusivamente polveri di biossido di silicio (minatori delle miniere d'oro, i lavoratori della pietra, gli operai dei frantoi di granito, di quarzo, etc.), ma anche gli operai impiegati in diversi altri lavori di miniera o alla costruzione di gallerie in particolare quelli che lavorano sul fronte di avanzamento, ma anche gli operai addetti ad altre lavorazioni; nelle industrie metallurgiche, gli addetti alla manutenzione e riparazione dei forni, gli addetti alla distaffatura, sterratura, sabbiatura, molatura del pezzo fuso; nelle industrie della ceramica là dove si aggiunge quarzo al caolino e all'argilla; nella industria del vetro sia nella fase di preparazione della miscela che in fase di rifinitura.-

In tali ambienti l'inquinamento atmosferico oltre che essere dovuto al biossido di silicio vi è la presenza di altre polveri (pneumoconiosi miste: silicocarboniose e silico-silicatosi)².

Quando le particelle pulverulente di biossido di silicio raggiungono per via respiratoria i tessuti polmonari determinano la comparsa di una risposta tissutale a tipo corpo estraneo³: infatti il silicio determina una cospicua reazione connettivale che evolve in sclerosi polmonare; ciò determina una ridotta perfusione polmonare per ridotta portata respiratoria a cui si aggiunge una riduzione del letto vascolare utile per gli scambi gassosi che determina turbe ipossiche locali e sistemiche, altamente evolutive che caratterizzano la pneumoconiosi silicotica⁴.

L'azione fibrogena del silicio è diversa essendo infatti, minima (o assente) in alcuni composti (silice amorfa) presente ed evidente in modo crescente in altri (silice cristallina)⁵.

Per altro, diverse forme di silice amorfa e cristallina possono passare dall'una all'altra forma per effetto delle alte temperature; questa segnalazione è di importanza pratica ogni volta che materiali provenienti dalla crosta terrestre e utilizzati nei cicli produttivi industriali vengono riscaldati (es. le terre di fonderia con cui sono costruite le forme in cui viene versato metallo incandescente per la produzione dei getti)⁵.

Non tutti però, i soggetti esposti al fattore di rischio si ammalano ed inoltre nel gruppo dei soggetti nei quali l'evento si verifica, esso si presenta con differenti livelli di gravità.

Questo vuol dire che la presenza del fattore di rischio (polveri di silicio) non è una causa sufficiente della malattia ma solo una causa necessaria; ovviamente, quando la pneumoconiosi si manifesta esiste almeno una causa sufficiente del suo insorgere.

Le differenze di comportamento sono indubbiamente legate a differenze di reattività individuale e dai livelli di depurazione bronco-alveolare da una parte e quelle inerenti all'organizzazione del lavoro (tipo di esposizione, pesantezza della mansione, lavoro straordinario, etc.)⁵.

Al di là dei quadri di pneumoconiosi pura (silicosi) da più parti si mette sempre più in evidenza la maggiore frequenza di neoplasie polmonari nei silicotici a cui si aggiunge che la frequenza dell'incidenza della neoplasia polmonare risulta ben più alta nei soggetti affetti da pneumoconiosi sclerogene⁶.

L'esistenza di rapporti fra silicosi e cancro polmonare pur tuttavia è tuttora oggetto di discussione, ma sembra accertato che i cancri insorgenti su polmoni silicotici siano caratterizzati da una evoluzione particolarmente rapida².

Pertanto in questa sede vorremmo valutare in base alle varie esperienze se il rapporto causa-effetto può essere invocato o se l'agente silicio possa invece comportarsi da fattore predisponente l'evoluzione neoplastica.

Al fine di poter comprendere i vari meccanismi attraverso cui il biossido di silicio determina le lesioni polmonari, specie la possibile evoluzione neoplastica, bisogna considerare da vicino tutto il processo (Tabella 1).

Le particelle di biossido di silicio più pericolose sono quelle che hanno dimensioni comprese fra 0,3 e 3 micron (frazione respirabile) le quali giungono fino a livello alveolare, qui vengono fagocitate dai macrofagi sulla superficie interna dell'alveolo (fagociti alveolari); questi attraversata la parete alveolare in senso opposto penetrano negli interstizi interalveolari⁷.

Le particelle di silice più grosse penetrano nell'interstizio polmonare a livello dei bronchioli di II e III ordine da qui vengono convogliate, dal flusso del liquido interstiziale, alle più vicine stazioni linforeticolari, sede ove le particelle di biossido di silicio vengono attaccate dai macrofagi⁸.

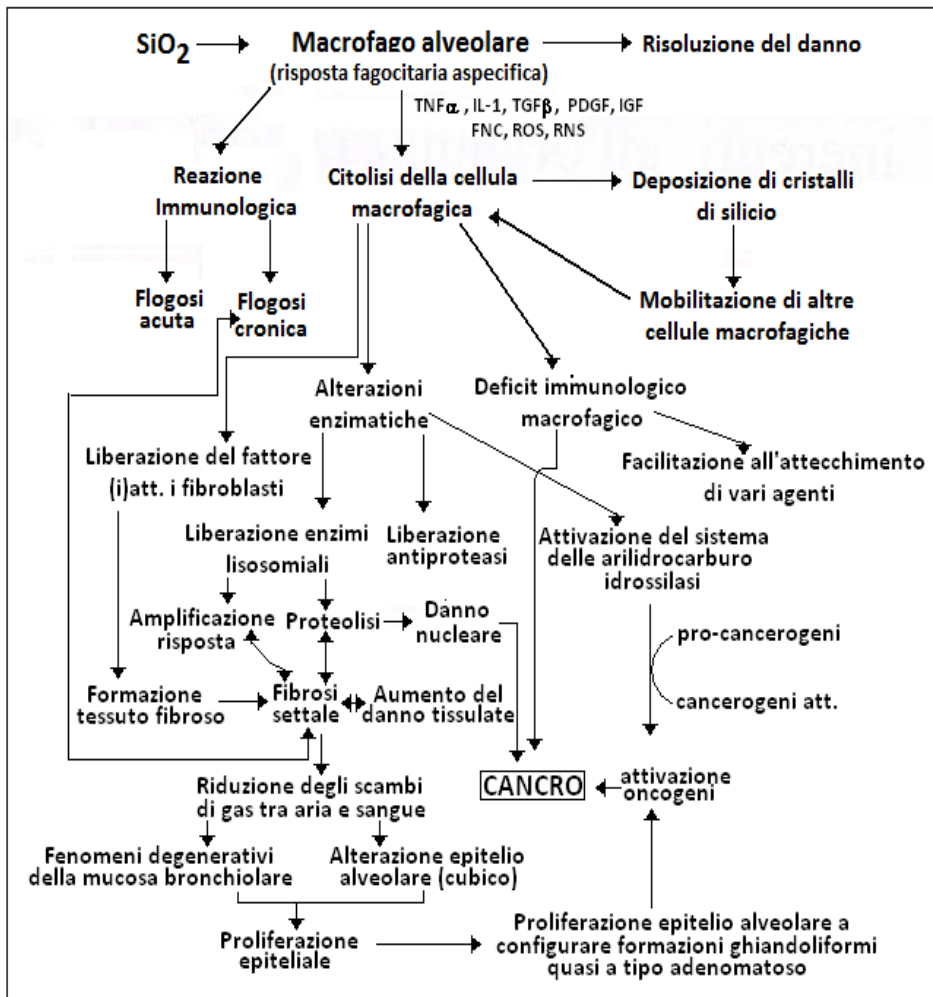
Le particelle silicee fagocitate provocherebbero una rapida distruzione dei lisosomi del fagocita a cui consegue la liberazione degli enzimi lisosomiali nel citoplasma cellulare ciò determina un effetto citotossico che porta alla lisi della cellula macrofagica.

Questo fenomeno comporta le seguenti conseguenze⁹ :

a) la liberazione di sostanze endocellulari che innescano una reazione autoimmunologica favorita dalla silice stessa che svolge un effetto adiuvante, difatti è stato dimostrato che le particelle di silice possono adsorbire molecole proteiche dei macrofagi alterandone le proprietà biologiche e conferendo loro

TABELLA 1

Meccanismi attraverso i quali il silicio può determinare evoluzione neoplastica



proprietà antigeniche capaci di stimolare una risposta immunitaria che si esprimerebbe in una proliferazione della sostanza fondamentale⁷;

b) la liberazione da parte dei macrofagi distrutti di un fattore (i) favorente la proliferazione fibroblastica e quindi l'esito in fibrosi;

c) il danneggiamento della parete alveolare, con successiva possibilità delle particelle di silice di penetrare direttamente nell'interstizio attraverso le lesioni di continuo alveolari;

d) la depressione delle capacità fagocitarie nei confronti di microrganismi compreso il *Mycobacterium tuberculosis*, con conseguente possibilità di sovrapposizioni specifiche (silico-tubercolosi)¹¹.

Tale disfagocitosi secondaria è in parte dovuta ad una lesione del surfactante, da parte della silice¹⁰, che come noto svolge anche funzioni di sostanza opsonizzante aspecifica, e in parte legata al danneggiamento continuo dei fagociti dato che le particelle di biossido di silicio fagocitate non vengono distrutte e pertanto risulterebbero sempre disponibile per attaccare più fagociti uno dopo l'altro.

Davis et al. hanno ampiamente dimostrato tale disfagocitosi su animali da esperimento (cavie), i quali erano stati sottoposti ad inalazione forzata cronica di sospensioni silicee e alla successiva inoculazione del ceppo avirulento BCG, gli animali sviluppavano una tubercolosi letale¹¹.

Si potrebbe quindi ipotizzare che l'immunodeficit locale determinato dalla compromissione dei macrofagi e linfociti da parte delle particelle minerali possano ridurre l'immunosorveglianza creando i presupposti su un terreno favorevole alla progressione neoplastica.

L'effetto citotossico sulla cellula macrofagica svolta dal silicio con la conseguente citolisi di essa porta alla liberazione di sostanze enzimatiche che possono essere inquadrabili in tre sistemi⁹:

a) enzimi lisosomiali, che aggravano il danno tissutale e costituiscono fattori chemiotattici che amplificano l'area di risposta ad alte categorie cellulari, come ad esempio i polimorfonucleati;

b) sistema delle antiproteasi, che antagonizzano in parte gli effetti dannosi delle proteasi sul parenchima polmonare;

c) sistema delle arilidrocarburoidrossilasi, che inducono una esaltazione delle attività proteolitiche ed una alterazione nella metabolizzazione dei carcinogeni con attivazione dei procancerogeni a cancerogeni attivati. Tali sostanze attivando gli oncogeni determinerebbero l'induzione neoplastica.

Questa via attraverso cui si può determinare l'evento neoplastico in un quadro di pneumoconiosi da silicio può essere facilitata dall'immunodeficit macrofagico prima considerato.

Bisogna ricordare che la stessa formazione di tessuto fibroso interalveolare o interacinoso e interlobulare (fibrosi settale) provoca una riduzione degli scambi di gas tra aria e sangue intercettati dalla sclerosi della

interposta parete; ciò conduce ad alterazioni dell'epitelio alveolare e dei bronchioli terminali che si presentano spesso rivestiti da epitelio cubico (strato continuo) che in qualche caso può iperplasizzarsi fino a configurare formazioni ghiandoliformi quasi adenomatose¹². In questi casi la zona di parenchima polmonare sede di flogosi cronica esitata in fibrosi risulta alcune volte punto di partenza di adenocarcinomi (adenocarcinomi in cicatrice)¹³.

Tali neoplasie, a sede più spesso sottopleurica, sono di regola di piccole dimensioni e possono talora rivelarsi soltanto attraverso le precoci ed estese metastasi ai linfonodi peribronchiali.

Inoltre la malattia silicotica causa spesso a livello bronchiale (grossi bronchi) delle alterazioni citologiche, quali la metaplasia piatta dell'epitelio bronchiale e l'iperplasia delle ghiandole bronchiali, aspetti questi che possono essere etichettati come displasie pre-neoplastiche e che evolvendo, determinerebbero gli adenocarcinomi a grandi cellule².

In conclusione la reale posizione dell'agente silicio nell'indurre patologia neoplastica del polmone non può essere proposta dato che l'agente non determina direttamente trasformazione neoplastica, ma nei soggetti che presentano una pneumoconiosi silicotica di un certo impegno, la possibilità dell'evoluzione neoplastica può essere presa in seria considerazione alla luce delle possibili vie patogenetiche da noi descritte.

La silicosi rappresenta quindi una di quella serie di situazioni patologiche che possono coesistere o precedere il tumore polmonare, legata a fattori predisponenti che indicano una particolare suscettibilità individuale, senza comunque alcuna relazione causa-effetto.

Bibliografia

1. FAVILLI G., PRODI G.: The biological problem of inflammation. In: *Inflammation Proc. of International Symposium, Bologna 1967*. Excerpta Medica Foundation, 1968.
2. MARIUZZI G. M.: Pneumoconiosi. In: Lanza G.: *Anatomia Patologica sistematica*. Ed. Piccin Padova, vol. 2, 1978.
3. KILLONGH J. H.: Meccanismi protettivi del polmone, pneumopatie, pleuropatie. In: Sodeman W.A.: *Fisiopatologia*. Ed. Piccin, Padova, 1978.
4. TEPPER L. P., RADFORD E. P.: Reazioni polmonari da inalazione di agenti nocivi. In: Wintrobe M.M., Thorn G. W., Adams R. D. et al.: *Harrison's Principi di Medicina Interna e Terapia*. Ed. Vallardi, Milano. Vol. 3. Cap. 31. 1977.

5. PEZZAGNO G.: Come si presentano oggi le pneumoconiosi. *Broncopneumologia* 20 RMP, 145, 26, 1986.
6. ROBUSTELLI DELLA CUNA G., PELLEGRINI A.: Neoplasie del polmone e della pleura. In: Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G.: *Manuale di Oncologia Medica*, Ed. Masson, Milano, Cap. 34, 1983.
7. GIGLI G.: Malattie dell'apparato respiratorio. In: Teodori U.: *Trattato di Patologia Medica*, Ed. SEU, Milano, 1982.
8. VIGLIANI E., PERNIS B., MONACO L.: A study of the action of silica particles on macrophages in vitro. *La Medicina del Lavoro*, 51, 3, 1960.
9. PALLOTTA G., FIORANI C. M.: *I Bronchi*. Ed. Marrapese, Roma. 1983.
10. ROY R., JENNIFER H., GERWYN G.: Pulmonary surfactant and mineral-induced diseases. In Cosmi E.V., Scarpelli E.M.: *Pulmonary surfactant system*. Ed. Elsevier, 1983.
11. DAVIS B. D., DULBECCO R., EISEN H. N.: *Trattato di Microbiologia*. Ed. Piccin, Padova. Cap. 35, 1981.
12. ASCENZI A., MOTTURA G.: *Trattato di Anatomia Patologica*. Ed. UTET, Milano, Vol. 1, 1976.
13. LANZA G.: I tumori polmonari. In Lanza G.: *Anatomia Patologica Sistematica*. Ed. Piccin, Padova, Vol. 2, 1978.

Reprint request to : francesco_zagami@virgilio.it