

# Esposizione a esaclorocicloesano ed effetti sulla salute umana: una scoping review della letteratura

MARTINA CULASSO<sup>1</sup>, MANUELA DE SARIO<sup>1</sup>, STEFANO ZANNI<sup>2</sup>, DANIELA PORTA<sup>1</sup>, PAOLA MICHELOZZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia del Ssr del Lazio, Asl Roma 1; <sup>2</sup>Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive, Sapienza Università di Roma.

Poster presentato al Convegno "4words2023", Roma 11 maggio 2023.

## Introduzione

Il lindano ( $\gamma$ -Hch) è un pesticida utilizzato fin dagli anni '50, ma la cui produzione è stata vietata a inizio secolo in diversi Paesi, classificato dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (International agency for research on cancer - Iarc) come cancerogeno per il linfoma non Hodgkin nell'uomo<sup>1</sup>. Il  $\beta$ -esaclorocicloesano ( $\beta$ -Hch), un altro isomero dell'esaclorocicloesano<sup>2</sup>, è un derivato della produzione del lindano, prodotto in passato nell'area della Valle del Sacco nel Lazio, dove oggi rappresenta una delle prin-

cipali criticità ambientali<sup>3</sup>. Gli effetti sulla salute del  $\beta$ -Hch e degli altri isomeri non sono completamente noti. Nell'ambito del progetto Indaco<sup>3</sup>, è stata condotta una scoping review degli studi epidemiologici per aggiornare e sintetizzare le evidenze degli effetti a lungo termine sulla salute degli isomeri dell'Hch.

## Metodi

La ricerca bibliografica è stata effettuata su Medline ed Embase, includendo gli studi pubblicati fino a novembre 2022 e seguendo le linee guida PRISMA 2020<sup>4</sup>.

**Tabella 1.** Effetti degli isomeri dell'Hch sulla salute umana negli studi inclusi nella revisione.

Esito di salute	Sintesi degli studi epidemiologici	Meccanismo biologico ipotizzato
<b>Tumori</b>		
Linfoma non Hodgkin	Evidenze sufficienti che il lindano causa il linfoma non Hodgkin (monografia Iarc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Azione immuno-soppressiva</li> <li>■ Stress ossidativo</li> <li>■ Danno al Dna</li> <li>■ Azione di interferenza endocrina</li> </ul>
Tumore mammella	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (monografia Iarc e 7 caso-controllo)	
Tumore prostata	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (monografia Iarc)	
Tumore testicolo	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (monografia Iarc)	
Sarcoma tessuti molli	Associazione significativa con il $\gamma$ -Hch in 1 caso-controllo	
Tumore epiteliale ovarico	Associazione valutata per alcuni isomeri, significativa solo per il $\beta$ -Hch in 1 caso-controllo	
Tumore endometrio	Associazione valutata per il $\beta$ -Hch, non significativa in 1 caso-controllo	
Tumore colon-retto	Associazione valutata per il $\beta$ -Hch, non significativa in 1 caso-coorte	
Melanoma (Cmm)	Associazione valutata per il $\beta$ -Hch, ma risultati non coerenti in 2 caso-controllo	
Tumore pancreas	Associazione valutata per il $\beta$ -Hch, non significativa in 1 caso-controllo	
Leucemia	Associazione valutata per il $\gamma$ -Hch, non significativa in 1 caso-controllo	

segue

segue **Tabella 1.**

Esito di salute	Sintesi degli studi epidemiologici	Meccanismo biologico ipotizzato
<b>Fertilità</b>		
Endometriosi	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (4 studi caso-controllo, 1 coorte)	■ Azione di interferenza endocrina
Fecondabilità, aborti ripetuti	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (1 coorte, 2 caso-controllo)	■ Azione di interferenza endocrina
<b>Esiti perinatali e infantili</b>		
Basso peso alla nascita	Possibile associazione con il $\beta$ -Hch, risultati contrastanti per altri isomeri (8 coorti di nati, 2 caso-controllo e 1 caso-coorte)	■ Azione di interferenza endocrina su sviluppo fetale e placenta
Età gestazionale	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (5 studi caso-controllo, 1 caso-coorte e 1 coorte di nati)	■ Stress ossidativo ■ Interferenza endocrina
Malformazioni congenite	Associazione valutata per alcuni isomeri ma risultati non coerenti (5 caso-controllo)	■ Possibile interazione con polimorfismi della glutatione-S-transferasi
Neurosviluppo	Associazione valutata per alcuni isomeri ed esiti cognitivi ma risultati non coerenti in 2 coorti di nati	■ Stress ossidativo
Ototossicità	Possibile associazione con miscela di organoclorurati (incluso $\beta$ -Hch) in 1 coorte di nati	■ Stress ossidativo ■ Meccanismi infiammatori, epigenetici
Funzione tiroidea	Possibile associazione tra $\beta$ -Hch e aumentati livelli di Tsh neonatale (3 coorti di nati)	■ Interferenza endocrina
<b>Altre patologie</b>		
Diabete e sindrome metabolica	Associazione significativa solo per il $\beta$ -Hch (3 caso-controllo)	■ Interferenza con il metabolismo degli zuccheri ■ Azione infiammatoria
Parkinson e Alzheimer	Associazione significativa con il $\beta$ -Hch in 4 studi caso-controllo	■ Stress ossidativo e neurotossicità ■ Azione infiammatoria ■ Interferenza con la funzione dei neurotrasmettitori
Patologie cardiovascolari	Associazione significativa tra il $\beta$ -Hch e consumo di farmaci in 1 studio di coorte	■ Stress ossidativo e alterazioni delle cellule cardiache
Alterazioni della funzionalità epatica	Risultati non coerenti per il rischio di colelitiasi e alcuni isomeri (2 caso-controllo)	■ Interferenza con il metabolismo epatico di colesterolo e acidi grassi
Funzionalità renale	Nessuna associazione tra lindano e funzione renale (1 coorte). Associazione significativa tra $\alpha$ - e $\gamma$ -Hch e insufficienza renale cronica (1 caso-controllo)	■ Possibile interazione con polimorfismi della glutatione-S-transferasi ■ Nefrotossicità

Legenda: Cmm= melanoma cutaneo maligno.

Sono stati inclusi studi caso-controllo e di coorte su tutti i possibili esiti di salute, considerando sia studi sui lavoratori sia sulla popolazione generale, compresi i bambini.

È stata condotta una sintesi qualitativa dei risultati degli studi, tenendo conto delle diverse caratteristiche in termini di popolazioni investigate, misure di esposizione a Hch (fonte occupazionale/ambientale, matrice biologica utilizzata), indicatori di salute (inclusi biomarcatori), metodi statistici e misure di associazione tra esposizione ed esito.

## Risultati

Sono stati inclusi 78 studi e una monografia Iarc che includeva 30 studi primari (tabella 1). La maggior parte degli studi ha considerato l'esposizione ambientale agli isomeri dell'Hch e l'occorrenza di alcuni tumori (42 studi) e gli esiti perinatali e infantili (38 studi). A eccezione del linfoma non Hodgkin per il quale le evidenze sono sufficienti per un'associazione di natura causale con il lindano, gli studi mostra-

no evidenze contrastanti per le diverse sedi tumorali in studio e in base all'isomero studiato<sup>2,5</sup>. Per gli esiti relativi alla fertilità, i risultati degli studi disponibili (6 caso-controllo e 2 coorti) sono contrastanti, mentre per gli esiti perinatali e infantili emerge una possibile associazione con il basso peso alla nascita (8 coorti di nati, 2 caso-controllo e 1 caso-coorte) e con i livelli di Tsh neonatali, 3 coorti di nati<sup>6-9</sup>. Per quanto riguarda le altre patologie, le evidenze sono limitate ma coerenti tra gli studi, suggerendo una possibile associazione con la sindrome metabolica (3 caso-controllo), con le malattie neurologiche come Parkinson e Alzheimer (4 caso-controllo) e con il consumo di farmaci per malattie cardiovascolari (1 coorte)<sup>10</sup>.

## Conclusioni

Eccetto l'evidenza sufficiente di cancerogenicità del lindano per il linfoma non Hodgkin, la sintesi qualitativa dei risultati conferma un quadro di evidenze limitate sugli effetti degli isomeri dell'Hch, sebbene emerga un possibile effetto del  $\beta$ -Hch su alcuni esiti perinatali e infantili, sulla sindrome metabolica e sulle malattie neurologiche negli adulti. Ulteriori studi epidemiologici analitici di elevata qualità sono necessari, per fornire evidenze scientifiche consistenti sul ruolo del  $\beta$ -Hch sulla salute umana.

## Bibliografia

1. Iarc Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. DDT, Lindane, and 2,4-D. IARC 2016; 113.
2. Atsdr. Toxicological profile for Alpha-, Beta-, Gamma-, and Delta-hexachlorocyclohexane. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, August 2005.
3. Progetto Indaco: Indagini epidemiologiche SIN Valle del Sacco. <https://www.progettoindaco.it>
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
5. Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, Dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 161: 103330.
6. Kahn LG, Harley KG, Siegel EL, et al. Persistent organic pollutants and couple fecundability: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2021; 27: 339-66.
7. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, et al. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2019; 123: 209-23.
8. Ferguson KK, O'Neill MS, Meeker JD. Environmental contaminant exposures and preterm birth: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2013; 16: 69-113.
9. Gheidarloo M, Kelishadi R, Hovsepian S, Keikha M, Hashemipour M. The association between prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33: 21-33.
10. Lamat H, Sauvart-Rochat MP, Tauveron I, et al. Metabolic syndrome and pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2022; 305: 119288.