Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für

Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire

ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 136 (1994)

Heft: 3

Artikel: Tossicità subacuta dell'acetato di trifenil-stagno (TPTA) nel coniglio :

ossverazioni cliniche ed alterazioni ematologiche, ematochimiche et

enzimatiche

Autor: Dacasto, M. / Abate, O. / Nebbia, C.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-590732

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 27.11.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Tossicità subacuta dell'acetato di trifenil-stagno (TPTA) nel coniglio: osservazioni cliniche ed alterazioni ematologiche, ematochimiche ed enzimatiche

M. Dacasto, O. Abate, C. Nebbia

Riassunto

Ventotto conigli maschi impuberi sono stati suddivisi in quattro gruppi sperimentali. Ai primi tre è stato somministrato per 70 giorni un mangime pellettato contenente 15, 75 e 150 ppm di acetato di trifenil-stagno (TPTA); il quarto è stato utilizzato come controllo. Soltanto nel gruppo a maggior dosaggio si è riscontrato un decremento del numero di globuli rossi, del contenuto di emoglobina e del valore ematocrito. In tutti i soggetti trattati, invece, si sono osservate già dopo 35 giorni di trattamento leucopenia e linfopenia, a conferma della nota attività immunosoppressiva del fitofarmaco. Il trattamento con TPTA non ha provocato modificazioni del contenuto di proteine ed albumine totali sieriche, mentre si è osservato un aumento dosedipendente della frazione α2-globulinica e dell'azoto ureico ematico, indice di un possibile danno renale.

Parole chiave: acetato di trifenil-stagno coniglio - Fentin acetato - stannorganici tossicità subacuta

Subacute toxicity of triphenyltin acetate (TPTA) in the rabbit: effects on some clinical, haematological, biochemical and enzymatic parameters

Twenty-eight immature male rabbits were divided into four experimental groups and administered a standard diet containing respectively 0, 15, 75 and 150 ppm of triphenyltin acetate (TPTA) for 70 days. The highest dose group showed a decrease in erythrocyte count, haemoglobin content and packed cell volume. As early as on day 35, leucopenia and lymphopenia were recorded in all treated groups, thereby confirming the well-known immunosuppressive activity of organo-tin compounds. Both total serum protein and albumin levels apparently altered by TPTA treatment. Conversely, there was a dosedependent increase for both α2-globulinic fraction and blood urea nitrogen serum levels, suggesting a possible renal involvement.

Key words: organo-tin compounds rabbit - subacute toxicity - TPTA triphenyltin acetate

Premesse

I composti organici dello stagno (di formula generale RSnX, dove R é rappresentato da un radicale alchilico, fenilico o ciclico ed X da un gruppo idrossilico o un residuo acido) vengono utilizzati nell'industria come catalizzatori nella vulcanizzazione della gomma, come stabilizzanti nella produzione dei polivinilcloruri e come antivegetativi nelle vernici per imbarcazioni.

Alcuni di questi stannorganici, in particolare i trifenil derivati, trovano impiego in agricoltura come fungicidi, erbicidi ed acaricidi (WHO, 1980); ogni anno in Italia ne vengono utilizzate oltre 400 tonnellate, di cui l'87% nelle sole regioni settentrionali (ISTAT, 1989).

Nel nostro Paese lo stannorganico più utilizzato in agricoltura è l'acetato di trifenil-stagno (TPTA) o Fentin ace-

> Schweizer Archiv für Tierheilkunde

tato (Brestan, Fentol, Stanol 20), impiegato soprattutto come fungicida nella coltivazione della bietola e come erbicida nel diserbo del riso (Muccinelli, 1987).

Questo fitofarmaco, tuttora in corso di revisione per problemi sanitari ed ambientali (C.M. 03/09/90), appartiene alla prima classe tossicologica e la sua DL50 per os è pari a 125 mg/kg nel ratto e a 30-50 mg/kg nel coniglio (Klimmer, 1964).

Numerosi ricercatori hanno studiato gli effetti tossici provocati dai trifenil derivati nelle diverse specie animali ed il sistema linfopoietico sembra essere particolarmente sensibile all'azione di questi stannorganici (Attahiru et al., 1991; Brüggeman et al., 1964; Guta-Socaciu et al., 1986; Herok e Götte, 1964; Snœji et al., 1985, 1986a, 1986b; Verschuuren et al., 1970; Vos et al., 1984). Sono tuttavia scarsi i riferimenti bibliografici sulla tossicità dei trifenil derivati nel coniglio; abbiamo pertanto ritenuto utile condurre un esperimento sulla tossicità subacuta del TPTA in tale specie (Dacasto et al., 1991).

In questa nota vengono prese in considerazione le alterazioni dello stato clinico e di alcuni parametri ematologici, ematochimici ed enzimatici.

Animali, materiali e metodi

Ventotto conigli maschi impuberi New Zealand White, di circa 8-11 settimane di età (Charles River Italia, Como), sono stati suddivisi in quattro gruppi sperimentali di 7 animali ciascuno.

Dopo un periodo di adattamento di 21 giorni, ai primi tre gruppi è stato somministrato per 70 giorni un mangime pellettato standard (E11i Piccioni, Milano) addizionato di Fentin acetato puro al 97% (Fluka Chemie AG, Svizzera) in ragione di 15 ppm (gruppo A), 75 ppm (gruppo B) e 150 ppm (gruppo C). Il quarto gruppo è stato utilizzato come controllo. I conigli sono stati alloggiati in gabbie singole con acqua e mangime forniti ad libitum e le loro condizioni cliniche sono state valutate giornalmente. Ogni settimana sono stati registrati gli incrementi ponderali ed il consumo di mangime.

Campioni di sangue sono stati prelevati dalla vena auricolare prima dell'inizio del trattamento, dopo 35 giorni e al momento del sacrificio. Sul sangue fresco è stato eseguito l'esame emocromocitometrico; su campioni di siero ottenuti per centrifugazione e conservati a -80° C previo congelamento in azoto liquido, sono stati determinati i seguenti parametri: glucosio, alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino-transferasi (AST) ed azoto ureico (BUN) con lastrine Kodak Ektachem. Il frazionamento sieroproteico è stato valutato mediante elettroforesi su gel di agar (Beckman Paragon SPE gel).

L'analisi statistica dei risultati è stata effettuata con analisi della varianza (ANOVA) ad una via e t-test di Bonferroni, con limite di significatività posto a P < 0.05.

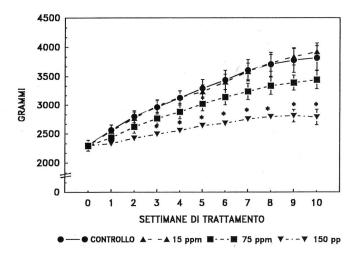


Fig. 1: Effetti del Fentin acetato (TPTA) sull'incremento ponderale in conigli New Zealand White (valori espressi come medie \pm E.S.M.; * P < 0.05).

Risultati

Nessun animale ha manifestato alterazioni dello stato clinico riconducibili ad un'azione tossica del TPTA ad eccezione di una lieve depressione del sensorio comparsa verso la fine dell'esperimento nel gruppo C (150 ppm).

In tutti gli animali trattati si è osservato un calo dell'incremento ponderale (Fig. 1) e del consumo di cibo (Fig. 2); nel gruppo a più alto dosaggio tali decrementi sono statisticamente significativi, con un indice di conversione alimentare pari a circa 2 volte e mezzo quello dei controlli (1,8 contro 0,7, rispettivamente).

Nel gruppo A (15 ppm) e nel gruppo B (75 ppm) il numero di globuli rossi, il contenuto di emoglobina ed il valore ematocrito non hanno presentato sostanziali variazioni, mentre nel gruppo C tali parametri sono dimi-

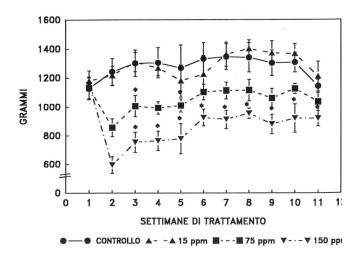


Fig. 2: Effetti del TPTA sul consumo di mangime in conigli New Zealand White (valori medi \pm E.S.M.; \star P < 0.05).

Giorni	controllo	15 ppm	75 ppm	150 ppm		
falce	ERIT	ROCITI (x 10	/mmc)			
0	6.024±160	5.794±209	5.959±180	5.863±178		
35 6.157±143		6.504±102	5.990±157	5.513±147 *		
70	6.536±805	6.637±797	6.190±196	5.717±847 *		
	E	MOGLOBINA (g	/dl)	3		
0	14.04±0.34	13.23±0.69	13.90±0.28	13.83±0.19		
35	14.22±0.39	15.13±0.25	14.06±0.24	12.87±0.28 *		
70	15.71±0.19	15.77±0.17	14.87±0.22	* 13.87±0.23 *		
	VAI	ORE EMATOCE	RITO (%)	2		
0	40.75±0.86	39.83±1.66	40.43±0.87	39.67±0.84		
35	41.37±0.78	42.33±0.67	40.00±0.69	36.83±0.79 *		
70	43.62±0.53	43.50±0.56	41.71±0.68	38.33±0.49 *		

Tabelle 1: Effetti del TPTA sul numero di eritrociti, sul contenuto di emoglobina e sul valore ematocrito in conigli New Zealand White (valori medi ± E.S.M.; *P < 0.05).

nuiti in modo significativo già dopo 35 giorni di trattamento (Tab. 1).

In tutti i soggetti trattati sono state osservate leucopenia (Fig. 3) ed una significativa linfopenia dose-dipendente, già evidente dopo 35 giorni (Fig. 4).

Il Fentin acetato non ha provocato variazioni significative nel contenuto di proteine ed albumine sieriche totali mentre il frazionamento elettroforetico sieroproteico ha posto in evidenza, tanto a 35 come a 70 giorni, un aumento dose-dipendente delle \alpha 2-globuline, con una conseguente diminuzione del rapporto albumine/globuline (Tab. 2).

l livelli sierici di glucosio e le attività di ALT e AST non hanno presentato variazioni imputabiliti al trattamento con TPTA. Si è invece registrato un aumento dell'azoto ureico ematico proporzionale alla durata dell'esperimento ed alla dose somministrata (Fig. 5).

Discussione e conclusioni

Nel coniglio l'acetato di trifenil-stagno determina, alle dosi più elevate, un calo dell'incremento ponderale e del consumo di mangime; ciò è in accordo con quanto osser-^{vato} nella cavia e nel ratto in studi di tossicità cronica con l TPTA (FAO/WHO, 1971) e con l'idrossido di trifenilstagno (Gaines e Kimbrough, 1968).

Ifenomeni depressivi da noi osservati nel gruppo a più ^{alto} dosaggio potrebbero essere indicativi di una neuro-^{tossicità} del fungicida. Infatti, depressione del SNC è stata riscontrata anche in ovini sperimentalmente trattati (50 mg/kg p.c.) con idrossido di tricicloesil-stagno (He-¹⁰k e Götte, 1964), sebbene in questa specie tale tossici-^{tà} non si manifesti mai con l'edema cerebrale tipico dei

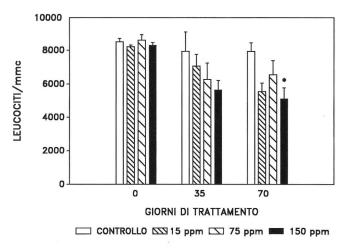


Fig. 3: Effetti del TPTA sul numero di leucociti totali in conigli New Zealand White (valori medi ± E.S.M.; * P < 0.05).

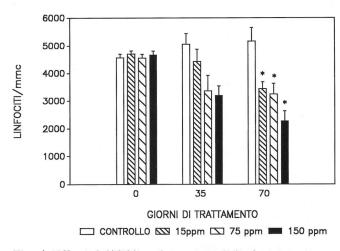


Fig. 4: Effetti del TPTA sul numero di linfociti in conigli New Zealand White (valori medi ± E.S.M.; * P < 0.05).

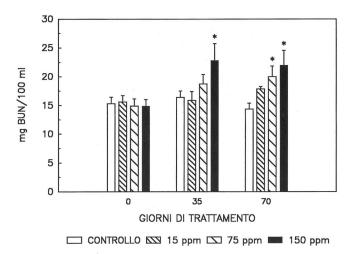


Fig. 5: Livelli sierici di azoto ureico in conigli New Zealand White trattati con TPTA (valori medi \pm E.S.M.; * P < 0.05).

Schweizer Archiv für Tierheilkunde

Tabelle 2: Effetti del TPTA sul quadro sieroproteico in conigli New Zealand White (valori espressi come medie in $g/dl \pm E.S.M.$; *P < 0.05).

Giorni tratt.	TPTA ppm	Proteine totali	Rapporto albumine/ globuline	Albumine totali	Globuline					
					$\overline{\alpha_1}$	α_2	β_1	β_2	β_3	γ
35	0	6.14±0.13	2.35±0.10	4.33±0.17	0.19±0.04	0.23±0.02	0.28±0.05	0.48±0.02	0.18±0.01	0.42±0.01
	15	5.81±0.18	1.96±0.16	3.67±0.15	0.16±0.03	0.48±0.06*	0.24±0.02	0.48±0.07	0.15±0.02	0.37±0.03
	75	6.21±0.18	2.11±0.17	4.17±0.07	0.17±0.01	0.59±0.04*	0.30±0.05	0.42±0.02	0.16±0.01	0.41±0.08
	150	6.45±0.13	1.91±0.14	4.16±0.13	0.12±0.01	0.62±0.05*	0.42±0.04	0.40±0.01	0.18±0.02	0.46±0.05
70	0	6.37±0.21	2.35±0.13	4.37±0.13	0.17±0.02	0.24±0.02	0.32±0.04	0.52±0.03	0.19±0.01	0.43±0.04
	15	6.12±0.17	1.95±0.20	4.00±0.24	0.13±0.04	0.15±0.05*	0.25±0.02	0.50±0.12	0.17±0.05	0.46±0.04
	75	6.39±0.14	2.02±0.09	4.25±0.06	0.16±0.01	0.52±0.06*	0.30±0.05	0.41±0.02	0.14±0.01	0.46±0.07
	150	6.78±0.21	1.76±0.09*	4.41±0.08	0.12±0.02	0.60±0.05*	0.37±0.03	0.44±0.04	0.22±0.05	0.57±0.02

trialchil-derivati a basso peso molecolare (FAO/WHO, 1971).

L'eritropenia, la diminuzione del contenuto di emoglobina e del valore ematocrito osservate nel gruppo C potrebbero deporre per un'attività anemizzante del fungicida, a conferma di quanto già osservato nella cavia in seguito alla somministrazione di 10 mg/kg di TPTA (FAO/WHO, 1971). Secondo alcuni Autori lo stagno sarebbe in grado di diminuire, con un meccanismo competitivo, l'assorbimento del ferro a livello gastroenterico con conseguente riduzione dell'emopoiesi ed anemia (de Groot et al., 1973).

Nel nostro esperimento la somministrazione di Fentin acetato provoca, già dopo 35 giorni, una diminuzione del numero di leucociti totali e la comparsa di una linfopenia dose-dipendente: tutto ciò, unitamente alla diminuzione dose-dipendente del peso del timo ed alle lesioni istologiche riscontrate nello stesso organo, nella milza e nei linfonodi (Dacasto et al., 1991), depone per un'azione immunosoppressiva del TPTA. Effetti analoghi sono stati riscontrati nella cavia e nel ratto trattati con somministrazione di dosi sostanzialmente inferiori rispetto a quelle impiegate nel nostro studio (5–10 mg/kg per 12 settimane e 10–20 mg/kg per 5 settimane, rispettivamente: Attahiru et al., 1991; Vos et al., 1984).

Nel complesso occorre tuttavia sottolineare come al terazioni statisticamente significative si riscontrino soltanto nel gruppo trattato con 150 ppm di TPTA, cioè con

Toxicité subaiguë de l'acétate de triphenyl-étain (TPTA) chez le lapin: observations cliniques et changements hématologiques, enzymatiques et hématochimiques

28 lapins males impubères ont été répartis en quatre groupes expérimentaux. Les premiers trois groupes ont été traités avec de la nourriture contenant 15, 75, 150 ppm de TPTA, le quatrième groupe a été utilisé comme groupe de contrôle. Dans le groupe qui a reçu la dose la plus élevée, on a remarqué une chute du nombre des érythrocytes, du contenu d'hémoglobine et de la valeur hématocrite. Chez tous les lapins traités on a observé déjà après 35 jours de traitement la présence de leucopénie et de lymphopénie, confirmant l'activité immunosuppressive bien connue des molécules organo-étain. Le traitement avec le TPTA n'a pas provoqué de changements du contenu des protéines sériques et des albumines sériques. Par contre on a observé un accroissement dépendant de la dose de la fraction α2-globulinique et de l'azote uréique hématique suggérant des problèmes rénaux.

Subakute Toxizität von Triphenyl-Zinn Azetat (TPZA) beim Kaninchen: Klinische Befunde und hämatologische und blutchemische Veränderungen

28 männliche wachsende Kaninchen wurden in vier Gruppen eingeteilt. Drei Gruppen erhielten während 70 Tagen Futter mit 15, 75 bzw. 150 ppm TPZA. Die vierte Gruppe diente als Kontrolle.

Einzig in der Gruppe mit der höchsten Dosis konnte eine Abnahme der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits beobachtet werden. Dagegen traten bei allen behandelten Tieren bereits nach 35 Tagen Leukopenie und Lymphopenie auf. Diese Befunde bestätigen die bereits bekannte immunsuppressive Wirkung der organischen Zinnverbindungen.

Die Behandlung mit TPZA hatte keinen Einfluss auf den Protein- und Albumingehalt des Blutes. Dagegen konnte eine dosisabhängige Erhöhung der $\alpha 2$ -Globulinfraktion und des Harnstoff-Stickstoffs nachgewiesen werden. Dies weist auf einen möglichen Nierenschaden hin.

dosi pari a circa un terzo della DL50 (Klimmer, 1964). Tale fatto fa supporre che la tossicità del Fentin acetato nel coniglio sia relativamente inferiore a quella osservata in altre specie animali (Attahiru et al., 1991; Herok e Götte, 1964; Snœji et al., 1985; Verschuuren et al., 1970). Ouesto comportamento potrebbe essere spiegato, oltre a possibili differenze tossicocinetiche, con la minor enttà delle reazioni di biotrasformazione microsomiali cui andrebbe incontro il TPTA nel coniglio. Infatti, in tale specie il fitofarmaco sembra non subire reazioni di deariazione (destannilazione), che in molti stannorganici comportano la formazione di metaboliti che consevano ın'attività tossica sovrapponibile a quella dei composti diorigine (Kimmel, 1977).

L'aumento dose-dipendente delle α-globuline, in particolare della banda corrispondente alla frazione α2-globulinica, nonchè dell'azoto ureico, potrebbe essere indicativo di un'azione tossica del TPTA nei confronti del rene. Nel ratto la somministrazione di 10-20 mg/kg di TPTA per un periodo di 5 settimane provoca la comparsa di fenomeni degenerativi a carico di quest'organo (Attahiru et al., 1991), mentre l'idrossido di tricicloesil-stagno, somministrato alla dose di 25 mg/kg per 19 giorni, determina l'insorgenza di una nefrosi tossica (FAO/ WHO, 1971).

Questa ipotesi troverebbe ulteriore conferma nel fatto che le α-glicoproteine possono aumentare non solo nei processi infiammatori acuti, ma anche in presenza di proteinurie glomerulari, tubulari od anche nella tossicità da metalli pesanti (Killingsworth, 1989).

In conclusione, l'acetato di trifenil-stagno conferma di essere uno stannorganico ad attività prevalentemente immunosoppressiva anche nel coniglio, sebbene tale specie risulti apparentemente meno sensibile rispetto alla cavia ed al ratto.

Sono tuttora in corso ulteriori studi intesi a chiarire i meccanismi d'azione di tale fungicida nel coniglio ed in altre specie di interesse veterinario.

Bibliografia

Attabiru U.S., Iyaniwura T.T., Adaudi A.O., Bonire J.J. (1991): Subchronic toxicity studies of tri-N-butyltin and triphenyltin acetates in rats. Vet. Hum. Toxicol. 33, 499-502.

Brüggeman J., Barth K., Niesar K.-H. (1964): Experimentelle Studien über das Auftreten von Triphenylzinnacetat-Rückständen in Rübenblättern, Rübenblattsilage, damit gefütterten Tieren und deren Ausscheidungsprodukten. Zbl. Vet. Med. A, 11, 4-19.

C.M. Circolare Ministeriale 3 settembre 1990 nº 20 - Aspetti applicativi delle norme vigenti in materia di registrazione dei presidi sanitari. G.U. nº 61 del 15/09/90.

Dacasto M., Nebbia C., Gennaro Soffietti M., Ferrero E. (1991): Effects of triphenyltin acetate on lymphopoietic system and hepatic and renal cytochrome P450 content in rabbits. Acta Vet. Scand., Spl. 87, 221-223

FAO/WHO (1971): Evaluations of some pesticide residues in food. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, Geneva, 327-366.

Gaines T.B., Kimbrough R.D. (1968): Toxicity of fentin hydroxide to rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 12, 397-403.

de Groot A.P., Feron V.J., Til H.P. (1973): Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. Food Cosmet. Toxicol. 11, 19-29.

Guta-Socaciu C., Giurgea R., Rosioru C. (1986): Thymo-bursal and adrenal modifikations induced by triphenyltin compounds in chickens. Arch. Exper. Vet. Med. Leipzig 40, 307-311.

Herok J., Götte H. (1964): Radiometrische Stoffwechselbilanz von Triphenylzinnacetat beim Milchschaf. Zbl. Vet. Med. A., 11, 20-28.

ISTAT Istituto Superiore di Statistica (1989): Statistiche dell'agricoltura, zootecnia e mezzi di produzione. Istat, Roma

Killingsworth L.M. (1989): Elettrroforesi ad alta risoluzione. Panoramica clinica con casi di patologie sieroproteiche, renali e neurologiche. Helena Laboratories Italia, Milano.

Kimmel E.C., Fish R.H., Casida J.E. (1977): Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase systems and in mammals. J. Agric. Food Chem. 25, 1-9.

Klimmer O.R. (1964): Toxikologische Untersuchungen mit Triphenylzinnacetat. Zbl. Vet. Med. A, 11, 29-39.

Muccinelli M. (1987): Prontuario dei fitofarmaci. V ed., Edagricole Bologna.

Snoeji N.J., Van Iersel A.A.J., Penninks A.H., Seinen W. (1985): Toxicity of triorganotin compounds: comparative in vivo studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 81, 274-286.

Snœji N.J., Van Iersel A.A.J., Penninks A.H., Seinen W. (1986a): Triorganotin-induced cytotoxicity to rat thymocytes. Fd. Chem. Toxic.

Snoeji N.J., Van Iersel A.A.J., Penninks A.H., Seinen W. (1986b): Triorganotin-induced cytotoxicity to rat thymus, bone marrow and red blood cells as determined by several in vitro assays. Toxicology 39, 63-71.

Verschuuren H.G., Ruitenberg E.J., Peetoom F., Helleman P.W., Van Esch G.J. (1970): Influence of triphenyltin acetate on lymphatic tissue and immune responses in Guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16,

Vos J.G., Van Logten M.J., Kreeftenberg J.G., Kruizinga W. (1984): Effect of triphenyltin hydroxide on the immune system of the rat. Toxicology 29, 325-336.

WHO (1980): Environmental Health Criteria 15: Tin and organotin compounds. World Health Organization, Geneva.

^{Ko}rrespondenzadresse: Dr. M. Dacasto, Dipartimento di Patologia Animale, Settore di Farmacologia ^eTossicologia, Università di Torino, Via Nizza 52, I-10126 Torino

Manuskripteingang: 1. Juni 1992