

**METALLI**

**PIOMBO**

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY, PROPRITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES 2017  
ON 275 SUBSTANCES

2017 Rank	Substance Name	Total Points	CAS RN
1	ARSENIC	1674	7440-38-2
2	LEAD	1531	7439-92-1
3	MERCURY	1458	7439-97-6
4	VINYL CHLORIDE	1358	75-01-4
5	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1345	1336-36-3
6	BENZENE	1329	71-43-2
7	CADMIUM	1320	7440-43-9
8	BENZO(a)PYRENE	1306	50-32-8
9	POLYCYCLIC AROMATIC HYROCARBONS	1279	130498-29-2
10	BENZO(b)FLUORANTHENE	1251	20599-2
<b>OTHER METALS</b>			
51	COBALT	1013	7440-48-4
57	NICKEL	996	7440-02-0
75	ZINC	915	7440-66-6
78	CHROMIUM	895	7440-47-3
97	URANIUM	832	7440-61-1
118	COPPER	807	7440-50-8
183	ALUMINUM	687	742990-5
200	VANADIUM	650	7440-62-2
<b>OTHER SUBSTANCES</b>			
94	ASBESTOS	841	1332-21-4
155	PERFLUOROCTANOIC ACID	758	335-67-1
224	FORMALDEHYDE	605	50-00-0
275	1,2,3-TRICHLOROPROPANE	537	96-18-4

**“Se si deve giudicare l’interesse suscitato da alcuni soggetti medici dal numero di documenti scritti, l’intossicazione da piombo dovrebbe essere considerata come la più importante conosciuta tra quelle che sono state trattate fino ad ora”.**

**Orfila 1817**

# Galena (PbS)



# PIOMBO

- **gruppo** IVA
- **valenza** 2,4
- **numero atomico** 82
- **peso atomico** 207,2
- **gravità specifica** 11,34 a 20-24°C
- **punto di fusione** 327°C
- **punto di ebollizione** 1740°C

# PIOMBO

- **Isotopi naturali**

**$^{204}\text{Pb}$  1,4%**

**$^{206}\text{Pb}$  25,2%**

**$^{207}\text{Pb}$  21,7%**

**$^{208}\text{Pb}$  51,7%**

# PIOMBO

## FONTI DI INQUINAMENTO PROFESSIONALE

1. estrazione dai minerali
2. separazione galvanica
3. accumulatori
4. materie plastiche
5. saldatura
6. stampa
7. ceramica
8. vernici

# PIOMBO

## FONTI DI INQUINAMENTO EXTRA PROFESSIONALE:

1. **picacismo**
2. **pallini da caccia**
3. **conservazione alimenti/bevande**
4. **ceramiche**
5. **manufatti con saldature al piombo**
6. **erbe medicinali e rimedi popolari**

# WHO 1972

assunzione media giornaliera di piombo

60-70  $\mu\text{g}/\text{die}$

di cui

20  $\mu\text{g}$  dall'aria

10  $\mu\text{g}$  dall'acqua

40  $\mu\text{g}$  dagli alimenti

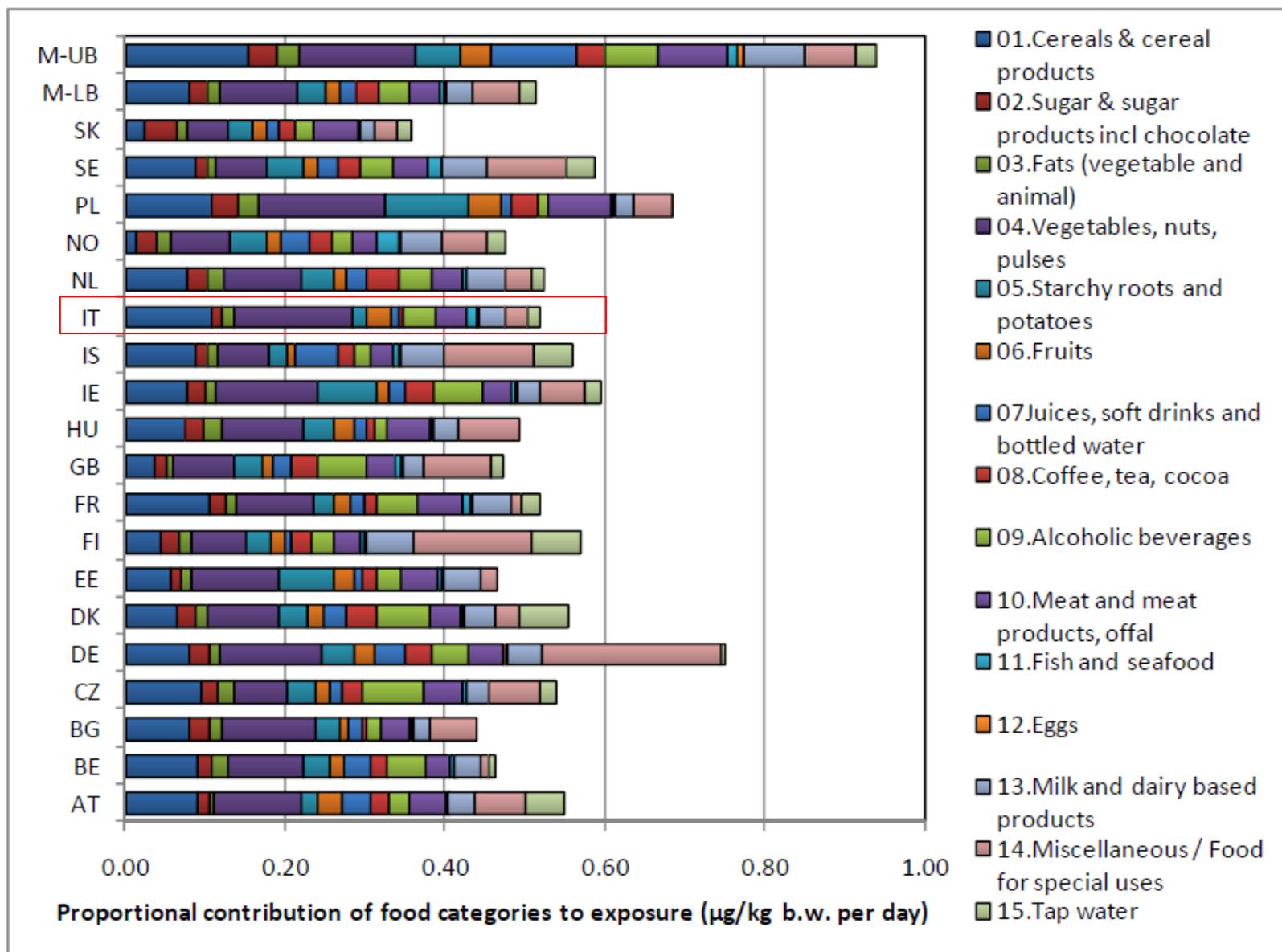
+

eventuale fumo (20 sigarette/die = 1-15  $\mu\text{g}$ )

Source	Pathway	Range of calculated or reported exposures µg/kg b.w. per day	
		Average consumers	High consumers
<b>Dietary exposure</b>			
Adults <sup>(a)</sup>	Oral	0.36-1.24	0.73-2.43
Infants 3 months breast milk	Oral	0.21	0.32
Infants 3 months infant formula	Oral	0.27-0.63	0.40-0.94
Children 1-3 years	Oral	1.10-3.10	1.71-5.51
Children 4-7 years	Oral	0.80-2.61	1.30-4.83
Specific diets (game meat)	Oral		1.98-2.44
Vegetarians	Oral	0.46-1.25	0.80-2.24
Women 20-40 years	Oral	0.38-1.28	0.68-2.60
<b>Potential non-Dietary Exposure</b>			
Soil and dust (children 2 years) <sup>(b)</sup>	Oral		0.18-0.80
Outdoor air <sup>(c)</sup>	Inhalation		0.001-0.003
Smoking (20 cigarettes) <sup>(d)</sup>	Inhalation		0.003-0.018
Environmental Tobacco Smoke <sup>(e)</sup>	Inhalation		0.009-0.037 (adults) 0.012-0.052 (children)

b.w.: body weight

(a) Age at which adulthood is assumed varies with country between 15 and 25 years in the different surveys. Details can be found at <http://www.efsa.europa.eu/en/datex/datexfooddb.htm>; (b) Exposure based on a mean and high lead content of 23 mg/kg and 100 mg/kg soil and dust, respectively, and ingestion of 100 mg soil and dust per day by a 12.5 kg child; (c) Exposure based on a mean and high lead content of 0.003 µg/m<sup>3</sup> and 0.010 µg/m<sup>3</sup>, respectively, and 17 m<sup>3</sup> respired air and 60 kg b.w.; (d) Exposure based on 0.2 to 1.1 µg lead per person per day; (e) Exposure based on 0.03 to 0.13 µg/m<sup>3</sup> and 17 m<sup>3</sup> air respired by a 60 kg adult or 5 m<sup>3</sup> air respired by a 12.5 kg child.



PROVISIONAL TOLERABLE WEEKLY INTAKE (PTWI)  
WHO 1986

25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  b.w.

1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  b.w./die causa un aumento di 10  $\mu\text{g}/\text{l}$  di PbS

# BMDL

## variabili continue

	<b>end-point</b>	<b>PbB</b>	<b>Intake</b>	<b>effetto</b>
BMDL <sub>01</sub>	neurotossicità dello sviluppo	12 µg/l	0,5 µg/kg/die	perdita 1 punto di Q.I.
BMDL <sub>01</sub>	pressione sistolica	36 µg/l	1,5 µg/kg/die	aumento di 1,2 mm Hg

## modello quantale

	<b>end-point</b>	<b>PbB</b>	<b>Intake</b>	<b>effetto</b>
BMDL <sub>10</sub>	nefropatia cronica*	15 µg/l	0,63 µg/kg/die	variazione del 10% nella prevalenza della malattia

\*definita come il riscontro di GFR < 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> b.s./min

# STORIA

## 1. Caduta Impero Romano

non solo per il trattamento dell'acqua, ma anche perché usato come dolcificante (sali)

## 2. 1759 in GB: colica del Devonshire

causata dal sidro contaminato dall'uso di presse al Pb

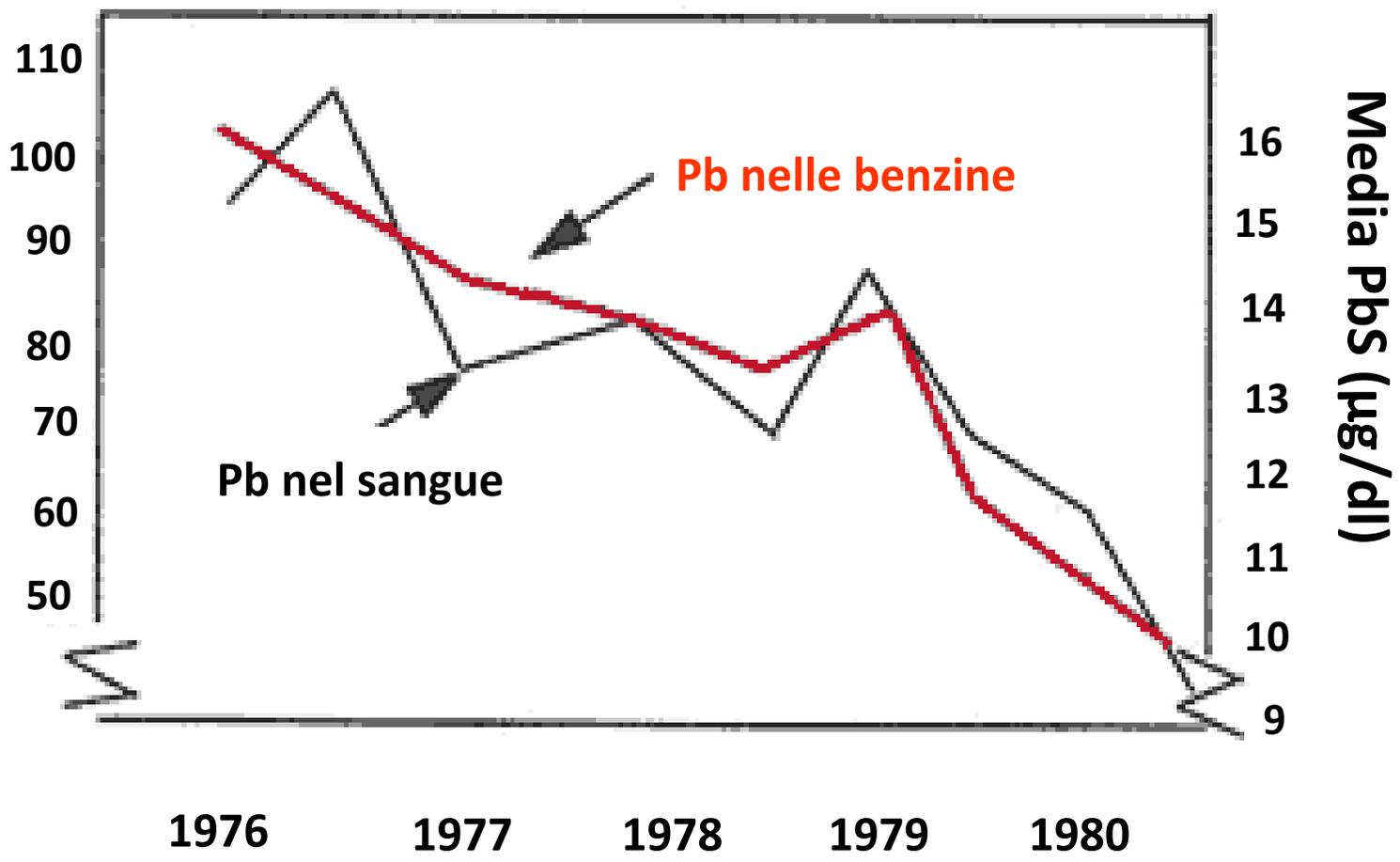
## 3. 1845 scompare tutto l'equipaggio della spedizione

Franklin nell'artico alla ricerca del passaggio a nord-ovest: acqua e cibi contaminati dai contenitori in Pb

In Europa, il Pb nelle benzine era pari a 0,6 g/L.

Una benzina depiombizzata è definita come tale se il contenuto in Pb è  $<0,013$  g/L

Pb usato per un periodo di 6 mesi  
(1.000 tonnellate)



# TOSSICOCINETICA

Viene assorbito per via inalatoria

Scarso, nell'adulto, l'assorbimento  
digestivo, minimo quello cutaneo

Attraversa la placenta e viene escreto nel  
latte materno

# TOSSICOCINETICA

Nell'uomo, l'emivita di eliminazione è di:

30-40 gg dal sangue e dai tessuti molli

>20 aa dai depositi ossei

# NORMATIVE

D. Lvo 277/91

Capo II: Protezione dei lavoratori contro i rischi connessi all'esposizione a piombo metallico ed ai suoi composti ionici durante il lavoro.

Artt. 10-21

# NORMATIVE

## Informazione:

- a) Esposizione dei lavoratori a concentrazioni ambientali  $>40 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- b) Livelli individuali di PbS  $\geq 35 \mu\text{g}/\text{dL}$ , effettivamente correlati all'esposizione

# NORMATIVE

## Controllo sanitario:

a) visita medica preventiva

b) visita medica periodica:

annuale: PbS  $\leq 40$   $\mu\text{g/dL}$

semestrale:  $>40$  PbS  $\leq 50$   $\mu\text{g/dL}$

trimestrale:  $>50$  PbS  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$

# NORMATIVE

Se riscontro di PbS  $>60 \mu\text{g/dL}$  immediato controllo sanitario e dosaggio ALAU e ZnPP.

Il datore di lavoro deve adottare le misure necessarie per identificare e rimuovere le cause.

Le misure cautelative possono essere riduzione del tempo di esposizione o allontanamento del lavoratore.

# NORMATIVE

Se: PbS > 70  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ALAU >15 mg/g Cn, ZnPP >12  $\mu\text{g}/\text{g}$  Hb (circa 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$  GR) il datore di lavoro allontana immediatamente il lavoratore dal rischio

# NORMATIVE

Valore limite ambientale:  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Art. 21: registro degli esposti

# NORMATIVE

D.Lvo 25/02

Abrogato il capo II del D.Lvo 277/91.

Valori limiti:

PbA 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

PbS (maschi) 60  $\mu\text{g}/\text{dL}$

PbS (femmine) 40  $\mu\text{g}/\text{dL}$

Non vengono indicati gli indicatori di effetto.

# NORMATIVE

Sorveglianza sanitaria se:

PbA >75  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

PbS >40  $\mu\text{g}/\text{dL}$

# TOSSICODINAMICA

Effetti neurotossici

Effetti sulle emoproteine

Effetti sul sistema endocrino

Effetti sulla riproduzione

Effetti cardiovascolari

Cancerogenicità (2a IARC)

# CONTRIBUTO DEL MEDICO DEL LAVORO ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

- valutazione dell'esposizione individuando le fonti di rischio
- studio delle vie di assorbimento
- programmazione delle indagini ambientali
- strategia ed effettuazione del monitoraggio biologico
- interpretazione dei risultati
- valutazione delle fonti alternative di esposizione
- individuazione dell'ipersuscettibilità

# GIUDIZIO DI IDONEITA'

## Limiti all'idoneità

- soggetti affetti da:

anemie

nefropatie

patologie del SNP, del sistema endocrino, riproduttivo, gastroenterico

**SONO DA CONSIDERARSI IPERSUSCETTIBILI**

- Ipertesi non controllati dalla terapia:

**NON IDONEI ANCHE A BASSI LIVELLI DI ESPOSIZIONE**

# SORVEGLIANZA SANITARIA

PbA >75  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

PbS >40  $\mu\text{g}/\text{dL}$

SCOEL (2002)

limite biologico 30  $\mu\text{g}/\text{dL}$

OEL 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Periodicità monitoraggio biologico PbS:

Biennale: m <20, f <10

Annuale: m 21-30, f 11-20

Semestrale: m 31-40, f 21-30

Trimestrale: m >40, f >30

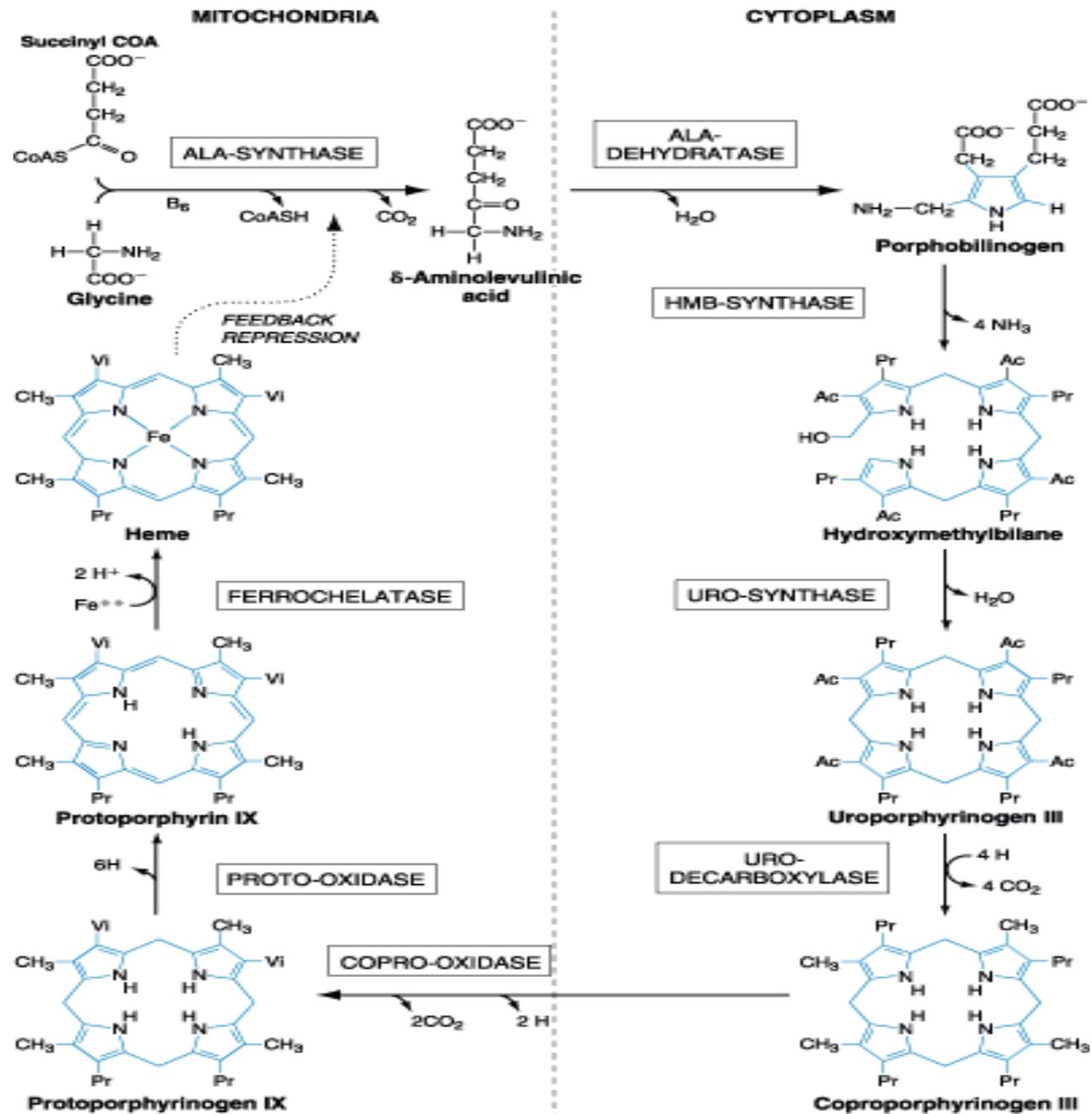
# SORVEGLIANZA SANITARIA

## VALUTAZIONE DEL GRUPPO

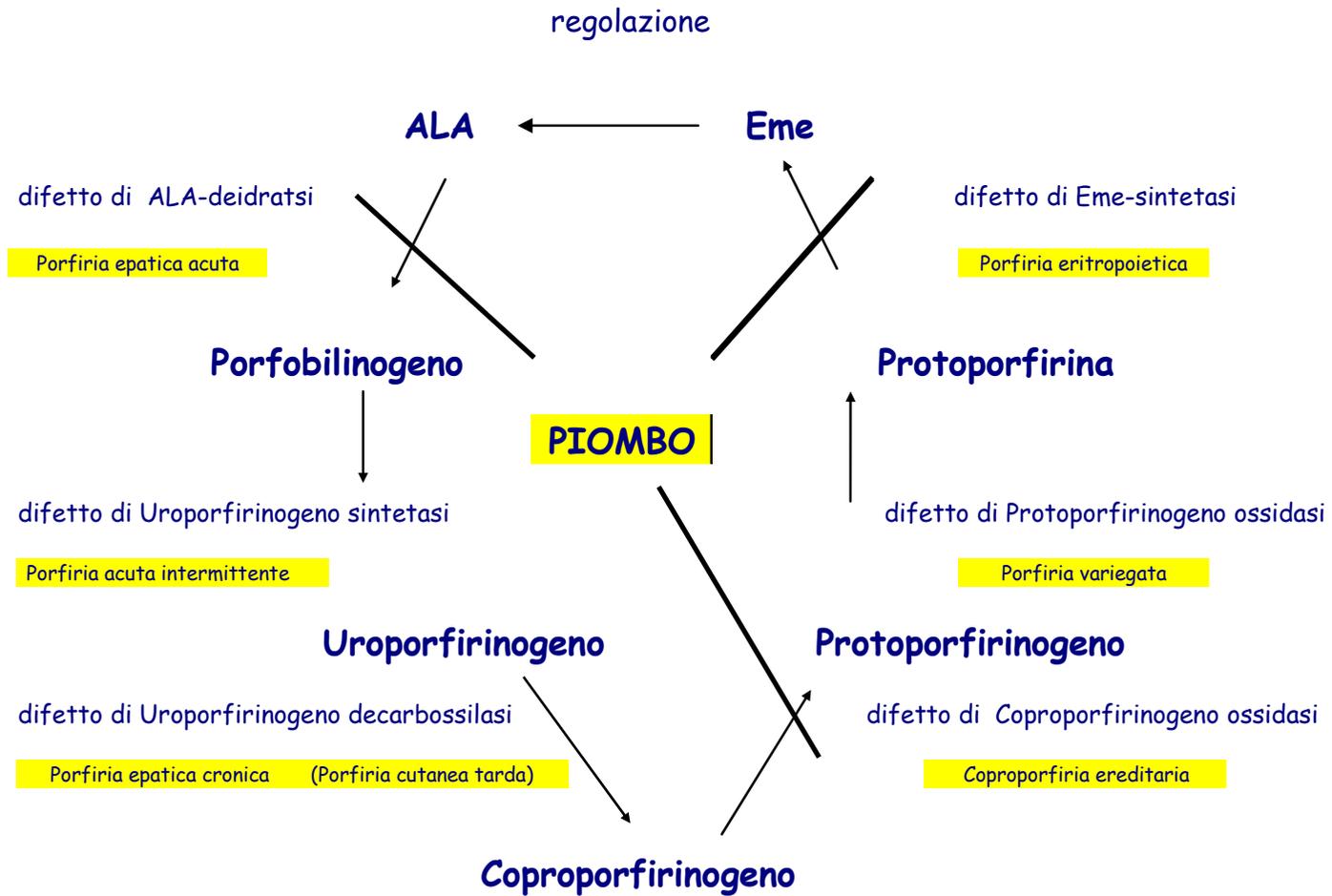
Semestrale: m 20-30, f 10-20 in più del 25% dei casi

Trimestrale: m 31-40, f 21-30 in più del 25% dei casi

Più del 10% dei casi superiore al valore limite: monitoraggio trimestrale



# DIFETTI ENZIMATICI, PATOGENESI DELLE PORFIRIE ED EFFETTI DEL PIOMBO



## PORFIRIE EPATICHE

	<i>deficienza enzimatica</i>	<i>ereditarietà</i>	<i>fotosensibilità</i>	<i>sintomi neuroviscerali</i>
<i>deficienza di ALAD</i>	<i>ALA deidratasi</i>	<i>AR</i>	<i>-</i>	<i>+</i>
<i>porfiria acuta intermittente</i>	<i>PBG deaminasi</i>	<i>AD</i>	<i>-</i>	<i>+</i>
<i>coproporfiria ereditaria</i>	<i>COPRO ossidasi</i>	<i>AD</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>porfiria variegata</i>	<i>PROTO ossidasi</i>	<i>AD</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>porfiria cutanea tarda</i>	<i>URO decarbossilasi</i>	<i>AD</i>	<i>+</i>	<i>-</i>

## PORFIRIE ERITROPOIETICHE

	<i>deficienza enzimatica</i>	<i>ereditarietà</i>	<i>fotosensibilità</i>	<i>sintomi neuroviscerali</i>
<i>anemia sideroblastica X-legata</i>	<i>ALA sintetasi</i>	<i>XLR</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>porfiria eritropoietica congenita</i>	<i>URO sintetasi</i>	<i>AR</i>	<i>+++</i>	<i>-</i>
<i>porfiria eritropoietica</i>	<i>EME sintetasi</i>	<i>AD</i>	<i>+</i>	<i>-</i>

# METABOLITI PORFIRINICI

## PORFIRIE EPATICHE

	<i>sangue</i>	<i>urine</i>	<i>feci</i>
<i>deficienza di ALAD</i>	-	<i>ALA, COPRO III</i>	-
<i>porfiria acuta intermittente</i>	-	<i>ALA, PBG</i>	-
<i>coproporfiria ereditaria</i>	-	<i>ALA, PBG, COPRO III</i>	<i>COPRO III</i>
<i>porfiria variegata</i>	-	<i>ALA, PBG, COPRO III</i>	<i>COPRO III, PROTO IX</i>
<i>porfiria cutanea tarda</i>	-	<i>URO I, profirina 7-carbossilata</i>	<i>isoCOPRO</i>

## PORFIRIE ERITROPOIETICHE

	<i>sangue</i>	<i>urine</i>	<i>feci</i>
<i>anemia sideroblastica X-legata</i>	-	-	-
<i>porfiria eritropoietica congenita</i>	<i>URO I</i>	<i>URO I</i>	<i>COPRO I</i>
<i>porfiria eritropoietica</i>	<i>PROTO IX</i>	-	<i>PROTO IX</i>

*Succinil CoA+Glicina*

↓ *ALA-sintetasi (ALAS)*

*Acido δ-aminolevulinico*

↓ *ALA-deidratasi (ALAD)*

*Porfobilinogeno*

↓ *porfobilinogeno deaminasi*

*Idrossimetilbilano*

↓ *uroporfirinogeno sintetasi*

*Uroporfirinogeno III*

↓ *uroporfirinogeno decarbossilasi*

*Coproporfirinogeno III*

↓ *coproporfirinogeno ossidasi*

*Protoporfirinogeno III*

↓ *protoporfirinogeno ossidasi*

*Protoporfirina IX*

↓ *EME-sintetasi (EMES)*

*Eme*

*DUAL PORFIRIA: deficit concomitante di*

*CHESTER PORFIRIA: deficit concomitante di*

*ANEMIA SIDEROBLASTICA X-COLLEGATA*

*PORFIRIA DA DEFICIT DI ALAD (Pb)*

*PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE*

*PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA*

*PORFIRIA CUTANEA TARDA*

*PORFIRIA EPATOERITROPOIETICA*

*COPROPORFIRIA EREDITARIA (Pb)*

*PORFIRIA VARIEGATA*

*PORFIRIA ERITROPOIETICA (Pb)*

*PROTOPORFIRINOGENO OSSIDASI*

*UROPORFOBILINOGENO DECARBOSSILASI*

*PORFOBILINOGENO DEAMINASI*

*PROTOPORFIRINOGENO OSSIDASI*

# PORFIRIA DA DEFICIT DI ALA-D

**Clinica: variabile**

**4 casi al mondo:**

**2 in adolescenti tedeschi che presentavano dolori addominali acuti e neuropatia**

**1 in un neonato svedese che presentava mancato sviluppo con richiesta di trasfusioni e nutrizione parenterale**

**1 uomo belga (63 anni) con polineuropatia motoria acuta e policitemia**

# PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE

**Le manifestazioni cliniche sono causate da farmaci (barbiturici, pirazolonici, etc.), dieta (consumo di alcol), ormoni steroidei.**

**Raramente si presentano prima della pubertà.**

**La sintomatologia più comune è dominata dai dolori addominali. La neuropatia periferica è dovuta a degenerazione assonale (oltre che a demielinizzazione).**

# PORFIRIA CUTANEA TARDA

E' la forma più comune di porfiria.

sporadica	tipo I
familiare	tipo II e tipo III

può estrinsecarsi dopo esposizione a solventi aromatici alogenati (esaclorobenzene)

Causa fotosensibilità cutanea e vi è il rischio di epatocarcinoma

# PORFIRIA EPATOERITROPOIETICA

Autosomica recessiva. Ricorda la porfiria eritropoietica congenita e associa lesioni cutanee, ipertricosi, urine di colore rosso nell'infanzia e nell'adolescenza.

# COPROPORFIRIA EREDITARIA

E' scatenata dagli stessi fattori che scatenano la PAI.

E' latente durante la pubertà ed è più comune nelle donne.

Sintomi viscerali si associano a sintomi presenti nella PAI e nella PV e della PCT

# PORFIRIA VARIEGATA

La sintomatologia, simile a quella della PAI e della CPE, si manifesta dopo la pubertà.

# ANEMIA SIDEROBLASTICA LEGATA AL CROMOSOMA X

E' associata ad eritropoiesi inefficace, astenia e pallore

# PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA

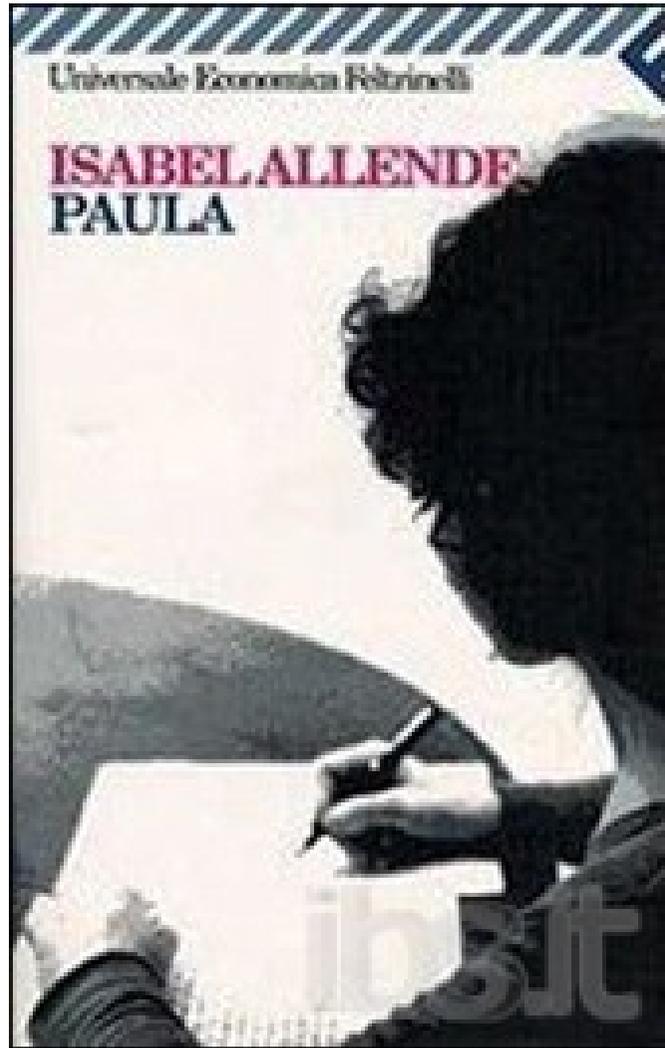
Anche nota come malattia di Gunther, presenta anemia emolitica e lesioni cutanee (fotosensibilità)

# PORFIRIA ERITROPOIETICA

La fotosensibilità cutanea comincia nell'adolescenza

Universale Economica Feltrinelli

**ISABEL ALLENDE**  
**PAULA**





re Giorgio III d'Inghilterra

**DRACULA**

*by*

**Bram Stoker**

# PIOMBO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

- **Indicatori di dose:**  
Piombo sangue (PbS) non critico BEI  
30 µg/dL
- **Indicatori di effetto:**  
attività ALAD sangue  
FEP sangue  
ALA urine

# PIOMBO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

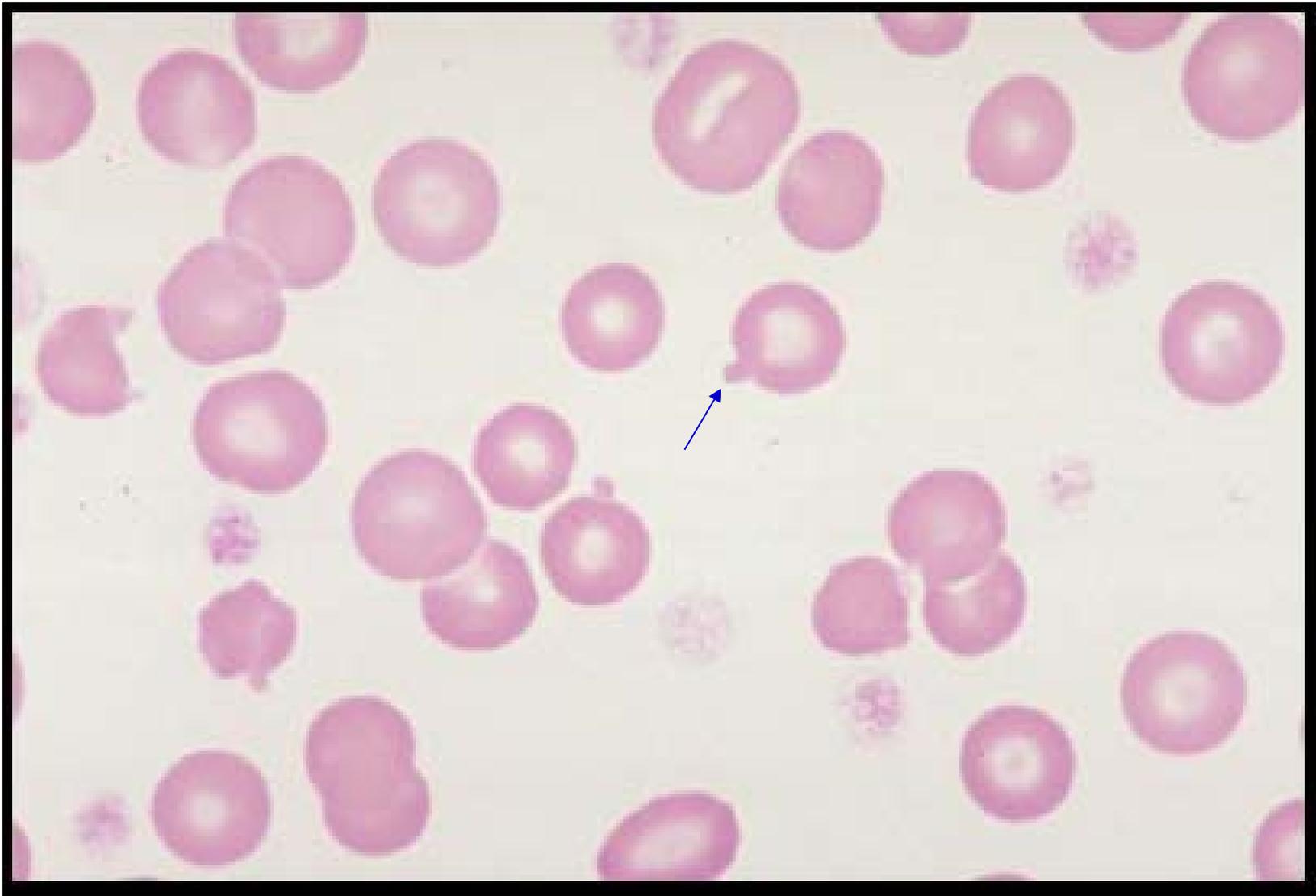
- Altri indicatori di dose:

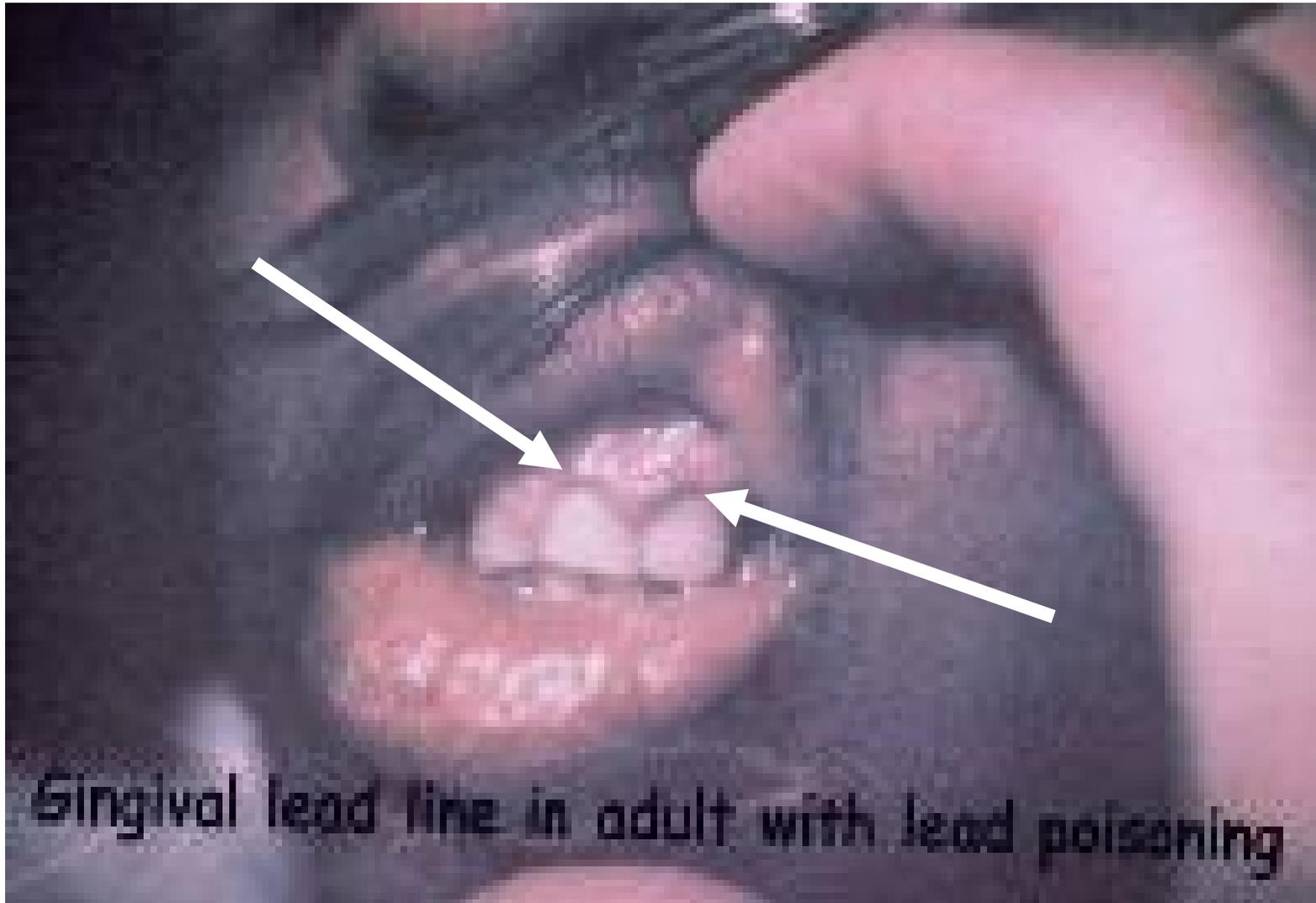
**Piombo urine (PbU)**

**Piombo urine dopo EDTA**

# EFFETTI DEL PIOMBO IN RAPPORTO ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA (in $\mu\text{g}/\text{dL}$ )

	<i>PbS <math>\mu\text{g}/\text{dL}</math></i>	
	<i>bambini</i>	<i>adulti</i>
<b><i>Effetti neurologici</i></b>		
<i>encefalopatia</i>	<i>80-100</i>	<i>100-112</i>
<i>deficit uditivi</i>	<i>20</i>	
<i>deficit Q.I.</i>	<i>10-15</i>	
<i>effetti in utero</i>	<i>10-15</i>	
<i>neuropatia periferica</i>	<i>40</i>	<i>40</i>
<b><i>Effetti ematologici</i></b>		
<i>anemia</i>	<i>80-100</i>	<i>80-100</i>
<i>aumentata escrezione ALAU</i>	<i>40</i>	<i>40</i>
<i>aumento FEP</i>	<i>15</i>	<i>15</i>
<i>inibizione ALAD</i>	<i>10</i>	<i>10</i>
<i>inibizione P5N</i>	<i>10</i>	
<b><i>Effetti renali</i></b>		
<i>nefropatia</i>	<i>40</i>	
<i>alterazioni metabolismo vit. D</i>	<i>&lt;30</i>	
<b><i>Effetti pressori</i></b>		
		<i>30</i>
<b><i>Effetti sulla riproduzione</i></b>		
		<i>40</i>



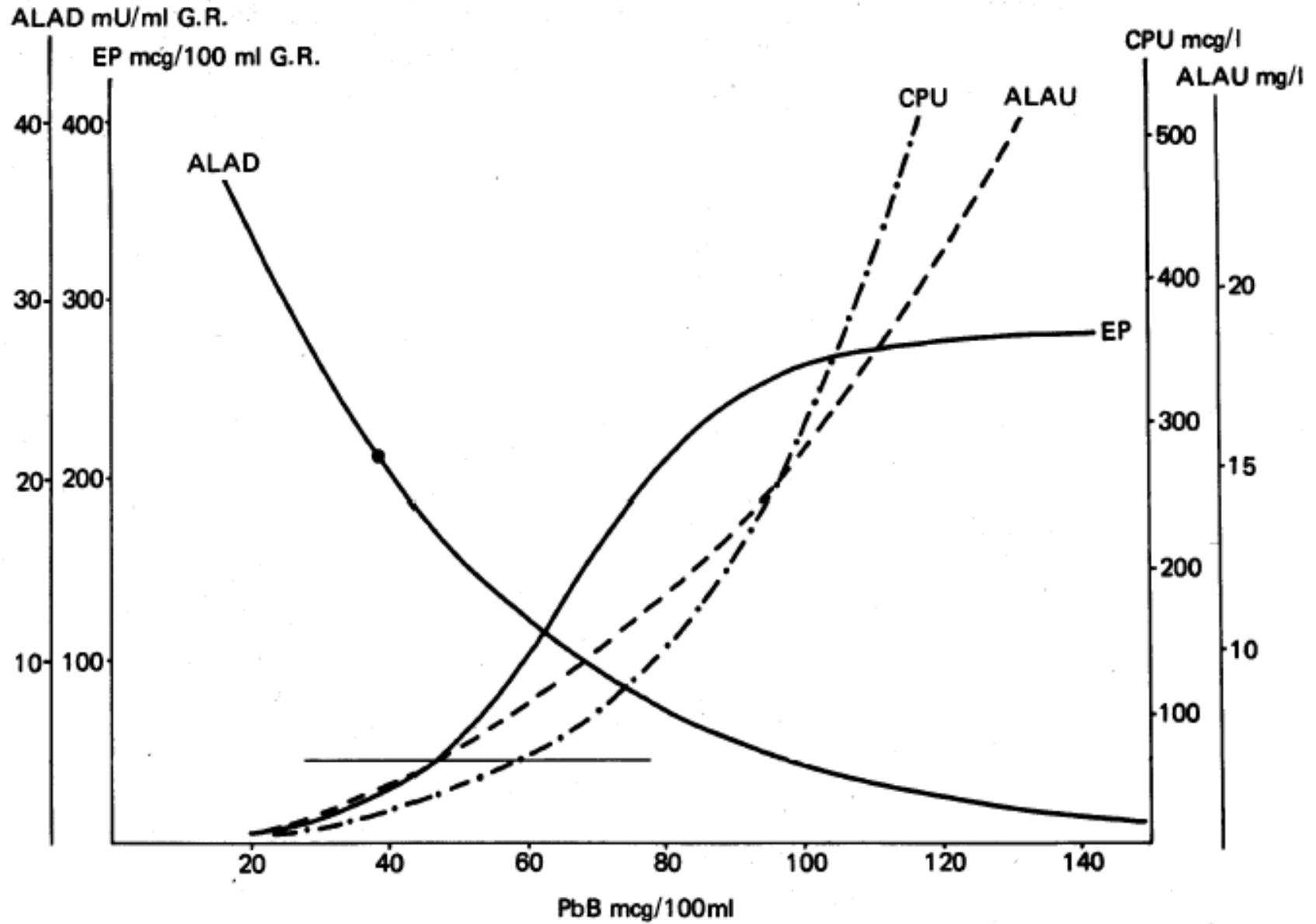


Gingival lead line in adult with lead poisoning

# PIOMBO

## INDICATORI DI RISPOSTA

	PbS µg/litro						
	<200	210-300	310-400	410-500	510-600	610-700	710-800
ALAD (inibizione)	+	+(+)	++	++(+)	+++	+++	+++
FEP (aumento)	-	(+)	+	++	++(+)	+++	+++
ALAU (aumento)	-	-	(+)	+	+	++	++(+)
CPU (aumento)	-	-	-	+	+	++	++(+)



**POLIMORFISMI GENETICI**

**E**

**SUSCETTIBILITÀ AL PIOMBO**

**1. ALA D**

**2. VDR**

**3. Geni dell'EMOCROMATOSI**

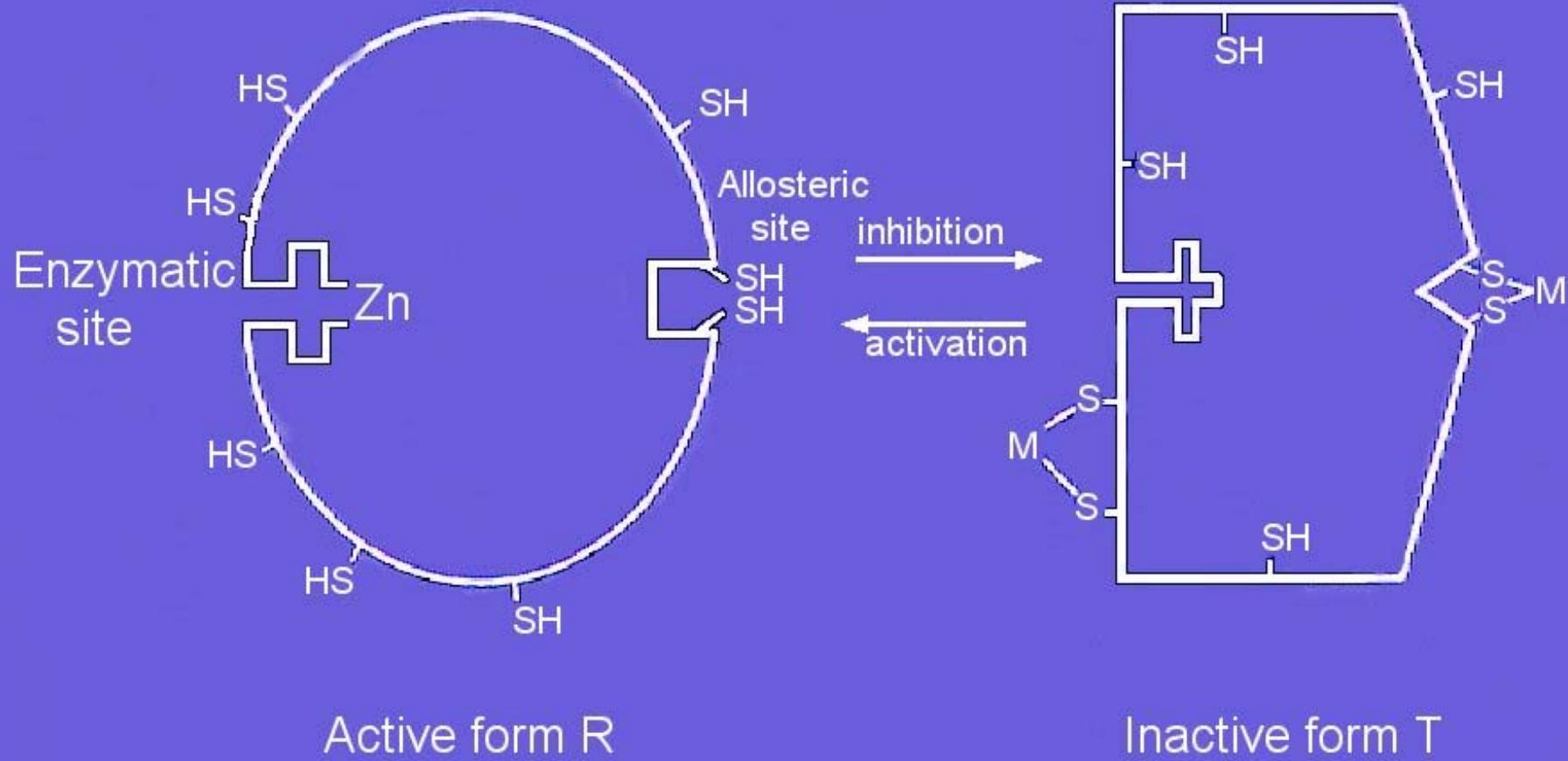
**4. eONS**

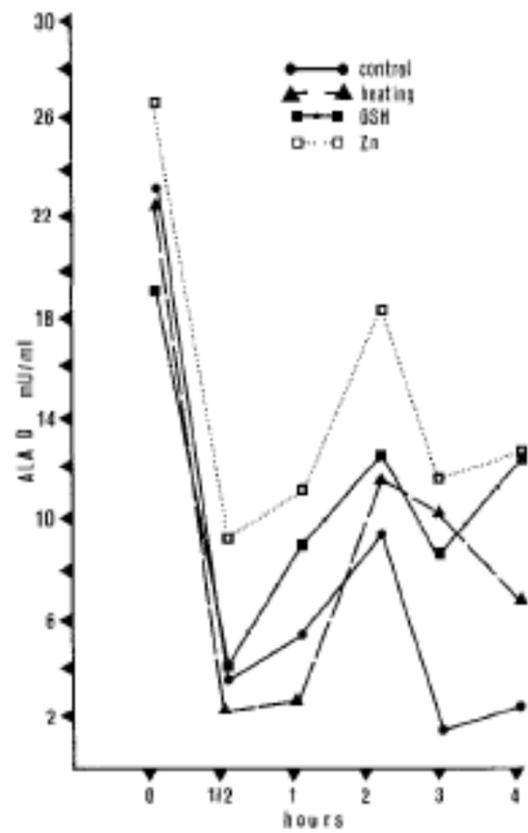
**5. Apolipoproteina E**

# **ALA-DEIDRATASI**

**Enzima octamerico costituito da 8 subunità identiche ognuna delle quali richiede 8 ioni Zn.**

**P.M. 280 kD, ogni subunità 35 kD**





Trevisan et al., Toxicol Lett 18:77,1983

# ALA-DEIDRATASI

**>99% del piombo circolante è legato agli eritrociti**

**>80% del piombo negli eritrociti è legato all'ALAD**

# ALA-DEIDRATASI

In caso di deficienza genetica dell'enzima, gli eterozigoti mostrano una attività enzimatica pari a circa il 50% dei controlli, gli omozigoti uguale o inferiore al 5%.

Gli eterozigoti, e ancor più gli omozigoti, esposti a piombo hanno un rischio maggiore e l'intossicazione acuta può manifestarsi in assenza di esposizione rilevante.

# ALA-DEIDRATASI

L'enzima è controllato da un gene autosomico, localizzato sul cromosoma 9q34, con due alleli co-dominanti ALAD1 e ALAD2 (genotipi), la cui espressione esita in tre differenti fenotipi: ALAD1-1, ALAD1-2 e ALAD2-2.

La frequenza allelica è rispettivamente:

0.9 ALAD1

0.1 ALAD2

# ALA-DEIDRATASI

La variante allelica ALAD2 viene determinata da una transversione **G**  $\Rightarrow$  **C** nella posizione 177 della regione codificante dell'enzima, rimpiazzando una lisina (elettropositiva) con un'asparagina (neutra) nella posizione 59 della proteina. La subunità 2 è quindi più elettronegativa.

# ALA-DEIDRATASI

Il genotipo ALAD2 è stato dimostrato con maggiore frequenza nei soggetti con esposizioni più rilevanti e prolungate e probabilmente è presente una differente biodisponibilità del piombo:

1. aumentato assorbimento
2. ridotta eliminazione
3. ridotta distribuzione tissutale

Tali eventi possono favorire un maggior afflusso renale con una maggiore incidenza di nefropatie.

# ALA-DEIDRATASI

In generale, soggetti etero o omozigoti per l'allele ALAD2 hanno livelli di Pb circolante di 9-11 µg/dL più elevati rispetto agli omozigoti ALAD1.

84% del Pb è legato all'ALAD negli etero o omozigoti ALAD2;

81% del Pb è legato all'ALAD negli omozigoti ALAD1.

La chelazione con DMSA (ac. dimercaptosuccinico) dimostra che gli eterozigoti ALAD2 eliminano meno Pb; ciò significa che la presenza dell'allele 2 diminuisce la quota di Pb chelabile.

# ALA-DEIDRATASI

**Nonostante i portatori di allele ALAD2 accumulino più Pb nel sangue, i portatori omozigoti di allele ALAD1 mostrano più elevati livelli di ZnPP, dimostrando che in tali soggetti il Pb ha effetti più rilevanti sul sistema emopoietico.**

**L'anemia da Pb è infatti più evidente negli omozigoti ALAD1, poiché i portatori dell'allele 2 sono più abili ad utilizzare il Fe per la sintesi dell'emoglobina.**

# ALA-DEIDRATASI

Il genotipo ALAD1 dimostra invece la presenza di una maggiore concentrazione di ALA.

Tale fenomeno pare in relazione ad una **maggiore suscettibilità del sistema nervoso centrale** in quanto l'ALA è strutturalmente simile all'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA, principale neurotrasmettitore inibitorio) e compete con esso.

# VITAMIN D RECEPTOR (VDR)

Un gene presente sul **cromosoma 12q** codifica il recettore per la vitamina D (VDR).

Sono noti almeno tre genotipi: **TaqI**, **FokI** e **BsmI**.

Un polimorfismo di questo gene si trova su di un sito di restrizione BsmI nell'introne che separa gli esoni VIII e IX, con presenza dell'allele b e assenza dell'allele B.

Sono quindi possibili tre fenotipi bb, bB e BB. Il fenotipo BB è presente nel 10-20% della popolazione caucasica ed è associato con una ridotta funzione del recettore (alterato assorbimento e distribuzione del Ca).

# VITAMIN D RECEPTOR (VDR)

Pb e Ca sono cationi bivalenti di natura biochimica simile e possono quindi modificare reciprocamente l'assorbimento.

Il Pb si accumula nell'osso con velocità differente a seconda del ciclo vitale, essendo minore nei giovani e aumentando nella media e tarda età.

Il contenuto osseo in Pb è maggiore nei BB, intermedio negli eterozigoti, basso nei bb.

Il polimorfismo VDR influenza quindi l'accumulo di Pb nelle ossa.

# VITAMIN D RECEPTOR (VDR)

La vitamina D può influenzare l'assorbimento e la distribuzione del Pb, suggerendo che il genotipo BB può essere associato con un maggiore assorbimento di Pb o con la suscettibilità agli effetti tossici.

Il genotipo BB (definito dall'assenza del sito polimorfico di restrizione) presenta una densità minerale ossea del 10-15% inferiore al genotipo bb.

Soggetti con l'allele B hanno una maggiore concentrazione di Pb nella tibia, che aumenta con l'età e diminuisce con il tempo trascorso dalla fine dell'esposizione.

# RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI

Emocromatosi: malattia autosomica recessiva in cui una eccessiva quantità di Fe è depositata negli organi, in particolare fegato, fino ad un progressivo danno tissutale.

E' stimata (nei caucasici) con una frequenza di 1:300. Appare tra i 30 e i 40 anni.

Un gene locato sul **cromosoma 6p21.3** codifica una proteina corrispondente alla famiglia di istocompatibilità maggiore (HLA-H) Classe I chiamata **HFE (hemochromatosis gene)**.

# RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI

Tre mutazioni missense sono state identificate negli omozigoti:

**C282Y** (la più comune) è una **transizione** G ⇒ A al nucleotide in posizione 845 che sostituisce la tirosina alla cisteina alla posizione aminoacidica 282, responsabile del 90% dei casi di malattia;

**H63D** (poco penetrante) è una **transversione** C ⇒ G al nucleotide in posizione 187, che sostituisce l'acido aspartico alla istidina;

# RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI

**S65C** (modesti effetti sul metabolismo del Fe) è una **transversione** A ⇒ T al nucleotide in posizione 193 che **sostituisce la cisteina alla serina alla posizione aminoacidica 65.**

**Le mutazioni sono presenti in oltre l'80% dei pazienti con la malattia.**

**Sembra che il 38% della popolazione sia eterozigote.**

# **RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI**

**Un aumentato assorbimento di Pb è stato associato con un deficit di Fe; vi sarebbe una stretta correlazione tra stato del Fe e accumulo (tossicità) del Pb.**

**Curiosamente, soggetti affetti da emocromatosi possono essere a rischio di aumentato assorbimento di Pb come se fossero sideropenici. Gli omozigoti accumulano più Pb di quelli che non hanno il gene, gli eterozigoti hanno un valore intermedio di PbS.**

**Emocromatosi = aumentata suscettibilità al Pb**

# **RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI**

**2 ipotesi:**

**1. Nei soggetti normali, il gene HFE si attacca al recettore della transferrina, riducendo la sua capacità di legarla e diminuendo l'assorbimento intestinale del Fe; nei pazienti emocromatosici, che mancano della proteina HFE funzionante, si osserva una aumentata espressione dei recettori della transferrina nell'intestino con aumento dell'assorbimento del Fe, come se il soggetto fosse sideropenico.**

# **RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI**

**2. Il difetto o l'assenza del gene HFE può portare ad una aumentata espressione del trasportatore di metalli bivalenti (DMT-1) nel duodeno.**

**Tutto ciò suggerisce che il gene HFE può influenzare l'espressione dei trasportatori dei metalli nell'intestino e modificarne l'assorbimento.**

# **RUOLO DEI GENI DELL'EMOCROMATOSI**

**Globalmente**

**il 7-17% della popolazione è eterozigote per il gene C282Y**

**il 10-32% della popolazione è eterozigote per il gene H63D (che è meno penetrante).**

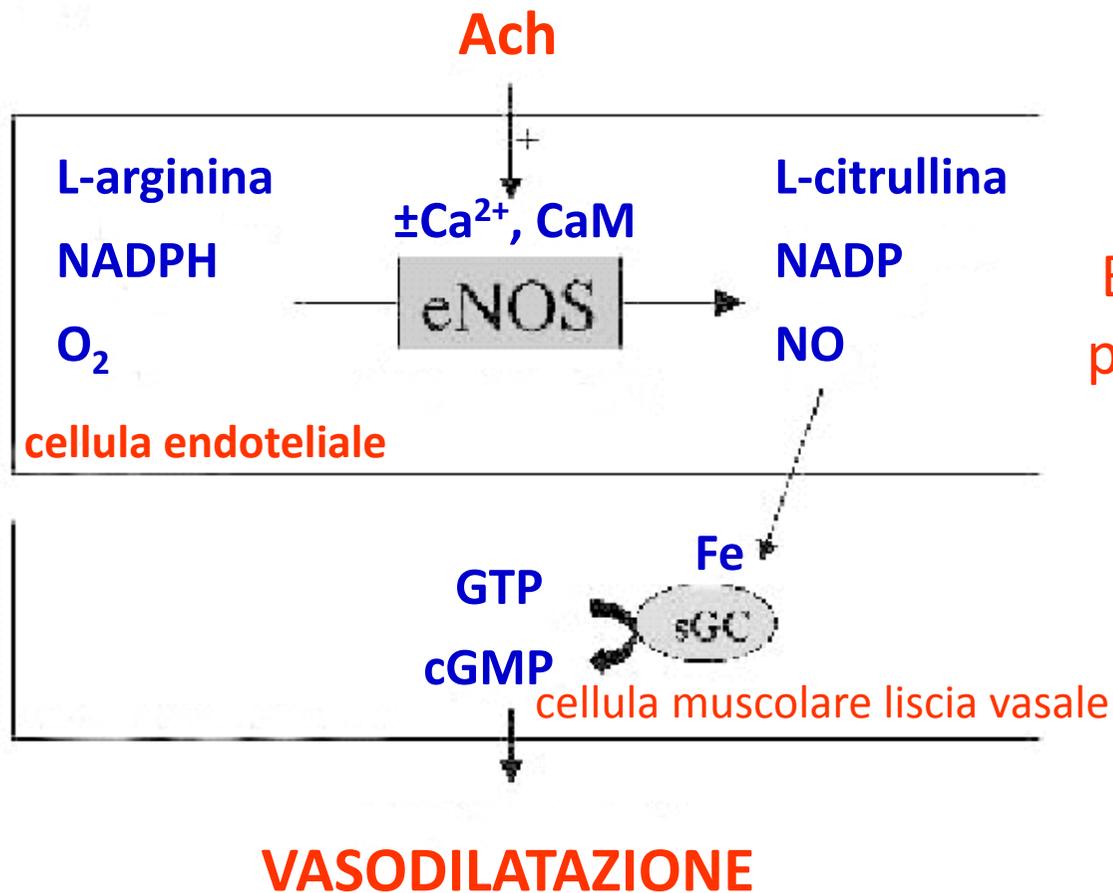
**Le varianti genetiche possono modificare significativamente la tossicodinamica del Pb negli eterozigoti.**

# eOSSIDO NITRICO SINTETASI

L'ossido nitrico (NO) è sintetizzato da tre NO sintetasi: neuronale (nNOS), inducibile (iNOS) e endoteliale (eNOS).

La eNOS è codificata dal gene eNOS (NOS3), formato da 26 esoni locati sul **cromosoma 7q36**.

L'NO viene sintetizzato da L-arginina, NADPH e O<sub>2</sub> per formare L-citrullina, NADP e NO. Cofattori sono la tetraidrobiopterina (THB4), la flavin adenina dinucleotide (FAD) la flavin adenina mononucleotide (FMN), il Ca e la calmodulina.



## Varianti di eNOS

Bassa attività enzimatica  
 parziale clivaggio di eNOS

Aumentata disfunzione  
 endoteliale

Rapida progressione  
 della nefropatia

# eOSSIDO NITRICO SINTETASI

L'NO diffonde attraverso la membrana cellulare.

A concentrazioni nanomolari reagisce col Fe emico della guanilato ciclasti solubile (sGC) per produrre il 2° messaggero, la guanosina-3',5'-monofosfato ciclica (cGMP) da guanosina trifosfato (GTP).

L'aumento di cGMP nelle cellule muscolari lisce dei vasi causa vasodilatazione.

La eNOS catalizza la trasformazione di L-arginina a NO, che è un vasodilatatore.

# eOSSIDO NITRICO SINTETASI

La somministrazione di L-arginina agli animali riduce l'incidenza di glomerulosclerosi e i danni tubulointerstiziali poiché favorisce l'aumento della sintesi di NO.

Il polimorfismo Glu298Asp del gene eNOS è dovuto ad una transversione G  $\Rightarrow$  T nella porzione 894 nell'esone 7. La transversione risulta nella sostituzione dell'acido glutamico con l'acido aspartico nel codone 298.

# **eOSSIDO NITRICO SINTETASI**

**Sono noti 3 genotipi:**

**1. nessun allele Asp**

**2. un allele Asp**

**3. 2 alleli Asp**

**e la frequenza dell'allele Asp nel polimorfismo Glu298Asp è del 5-8,7% nei Giapponesi e del 32% negli americani.**

# eOSSIDO NITRICO SINTETASI

L'allele Asp è associato con una riduzione dei livelli di NO sierico.

Studi in pazienti con ipertensione essenziale hanno dimostrato un incremento nella frequenza dell'allele Asp con riduzione della produzione di NO.

La combinazione di allele Asp ed esposizione a Pb può causare un aumentato rischio di danno renale causato dal metallo (vasocostrizione).

# **APOLIPOPROTEINA E (APOE)**

**L'APOE è uno dei maggiori componenti delle very low density lipoproteins (VLDL) il cui compito è quello di rimuovere il colesterolo dal sangue e portarlo al fegato per essere processato.**

**Il gene codificante l'APOE è locato sul cromosoma 19 (19q13.2)**

# APOLIPOPROTEINA E (APOE)

Sono note tre isoforme dell'APOE, conosciute come **APOE2**, **APOE3** e **APO4**, codificate da tre alleli,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ , generati da variazioni nei codoni 112 e 158.

L'allele più comune è  $\epsilon 3$  presente in circa la metà della popolazione.

Le isoforme determinano l'affinità per il recettore delle low density lipoproteins (LDL) e delle proteine ad esse collegate ( $\epsilon 4$  ha la maggiore affinità).

# APOLIPOPROTEINA E (APOE)

Popolazioni con una copia dell'allele  $\epsilon 4$  hanno un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer di tipo II, forma familiare a comparsa tardiva.

Popolazioni con due copie dell'allele  $\epsilon 4$  hanno un altissimo rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer di tipo II, anche se la presenza dell'allele non è necessaria nè sufficiente per causare da sola la malattia; può però modificarne la progressione preclinica e accelerarne l'insorgenza clinica.

# APOLIPOPROTEINA E (APOE)

L'APOE è anche associata con le malattie cardiovascolari. La maggior parte della popolazione affetta da ipercolesterolemia familiare ha due copie dell'allele  $\epsilon 2$ ; l'allele  $\epsilon 4$  è un fattore di rischio per l'arteriosclerosi coronarica.

# APOLIPOPROTEINA E (APOE)

La presenza dell'allele  $\epsilon 4$  è correlata con un aumento dei depositi di sostanza amiloide nel cervello e con un aumentato rischio di demenza post-ictus.

Alcuni studi suggeriscono vi sia una differente suscettibilità agli effetti a lungo termine del piombo sul sistema nervoso centrale.

Tali effetti sono maggiori in soggetti con almeno un allele  $\epsilon 4$ .

# **EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO**

## EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO

Gli effetti del Pb sullo sviluppo del SNC sono alla base di deficit cognitivi nei bambini, mentre gli effetti sulla trasmissione glutaminergica, criticamente coinvolta sia nello sviluppo che nella plasticità neuronale, presagisce un deficit nell'apprendimento e nella memoria. Gli effetti sulla funzione dopaminergica, coinvolta nel controllo motorio e nell'attenzione, nella memoria e nelle funzioni esecutive, causano alterazioni comportamentali, inclusi deficit di attenzione e disordini da iperreattività, e cognitive.

# **EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO**

## **LA SOGLIA TOSSICA (bambini)**

<b>1960</b>	<b>60 µg/dl: livello associato alla possibile insorgenza di sintomi</b>
<b>1970</b>	<b>40 µg/dl: anche in assenza di sintomi possono essere presenti danni cerebrali</b>
<b>1975</b>	<b>30 µg/dl: danni cerebrali</b>
<b>1985</b>	<b>25 µg/dl</b>
<b>1991</b>	<b>10 µg/dl (CDC)</b>

## EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO

Ma..... 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  corrispondono a 0,48  $\mu\text{M}$  e diversi effetti sono presenti a tali concentrazioni senza segni clinici (a concentrazioni nM induce il rilascio mitocondriale del Ca, influenza la calmodulina e la sinaptotagmina I; a concentrazioni pM attiva la PKC).

10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  non è quindi un livello di sicurezza, poiché PbS <10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  causano cambiamenti sia biochimici che comportamentali.

E' stato dimostrata una correlazione inversa tra PbS e apprendimento matematico e di lettura in bambini con PbS <5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

## **EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO**

**Ma..... fino allo spirare del XX secolo, almeno in Italia le benzine erano ancora, in parte, a base di Pb (negli USA dagli anni '80 sono entrate in uso quelle depiombizzate).**

**La PbS media in soggetti non esposti era tra 10 e 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .**

**E allora.....?**

**Se il Pb non fosse stato un inquinante ubiquitario e non avesse causato deleteri effetti sul nostro SNC quando eravamo bambini, invece di essere così**

PRIMA DEL PRIMO FILM C'È STATA LA SCUOLA SUPERIORE

Evoluzione dello Scemo



# SCEMO & IL SCEMO

INIZIÒ COSÌ...

INIZIÒ COSÌ...  
IL PRIMO FILM È UNO DEI PIÙ SUCCESSI DELLA STORIA DEL CINEMA ITALIANO.  
IL SECONDO FILM È UNO DEI PIÙ SUCCESSI DELLA STORIA DEL CINEMA ITALIANO.  
IL TERZO FILM È UNO DEI PIÙ SUCCESSI DELLA STORIA DEL CINEMA ITALIANO.  
IL QUARTO FILM È UNO DEI PIÙ SUCCESSI DELLA STORIA DEL CINEMA ITALIANO.  
IL QUINTO FILM È UNO DEI PIÙ SUCCESSI DELLA STORIA DEL CINEMA ITALIANO.



## **EFFETTI NEUROTOSSICI DEL PIOMBO**

**saremmo diventati come Lui?**



**CADMIO**

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY, PROPRITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES 2017  
ON 275 SUBSTANCES

2017 Rank	Substance Name	Total Points	CAS RN
1	ARSENIC	1674	7440-38-2
2	LEAD	1531	7439-92-1
3	MERCURY	1458	7439-97-6
4	VINYL CHLORIDE	1358	75-01-4
5	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1345	1336-36-3
6	BENZENE	1329	71-43-2
7	CADMIUM	1320	7440-43-9
8	BENZO(a)PYRENE	1306	50-32-8
9	POLYCYCLIC AROMATIC HYROCARBONS	1279	130498-29-2
10	BENZO(b)FLUORANTHENE	1251	20599-2
<b>OTHER METALS</b>			
51	COBALT	1013	7440-48-4
57	NICKEL	996	7440-02-0
75	ZINC	915	7440-66-6
78	CHROMIUM	895	7440-47-3
97	URANIUM	832	7440-61-1
118	COPPER	807	7440-50-8
183	ALUMINUM	687	742990-5
200	VANADIUM	650	7440-62-2
<b>OTHER SUBSTANCES</b>			
94	ASBESTOS	841	1332-21-4
155	PERFLUOROCTANOIC ACID	758	335-67-1
224	FORMALDEHYDE	605	50-00-0
275	1,2,3-TRICHLOROPROPANE	537	96-18-4





Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale

Linee guida per la formazione continua e l'accREDITAMENTO del Medico del Lavoro

# Elementi metallici: Cadmio e suoi composti

A. Trevisan<sup>1</sup>, M. Borella Venturini<sup>1</sup>, L. Di Marco<sup>1</sup>, G.B. Bartolucci<sup>1</sup>,  
E. Bergamaschi<sup>2</sup>, I. Franchini<sup>2</sup>, A. Mutti<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Sede di Medicina del Lavoro, Università di Padova

<sup>2</sup>Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Parma



# Principali proprietà fisico-chimiche

## ■ Proprietà chimiche:

- ◆ Numero atomico: 48;
- ◆ **Peso atomico:** 112.41 Da;
- ◆ **Valenza 2+;**
- ◆ **Gruppo IIB** della tavola periodica degli elementi;

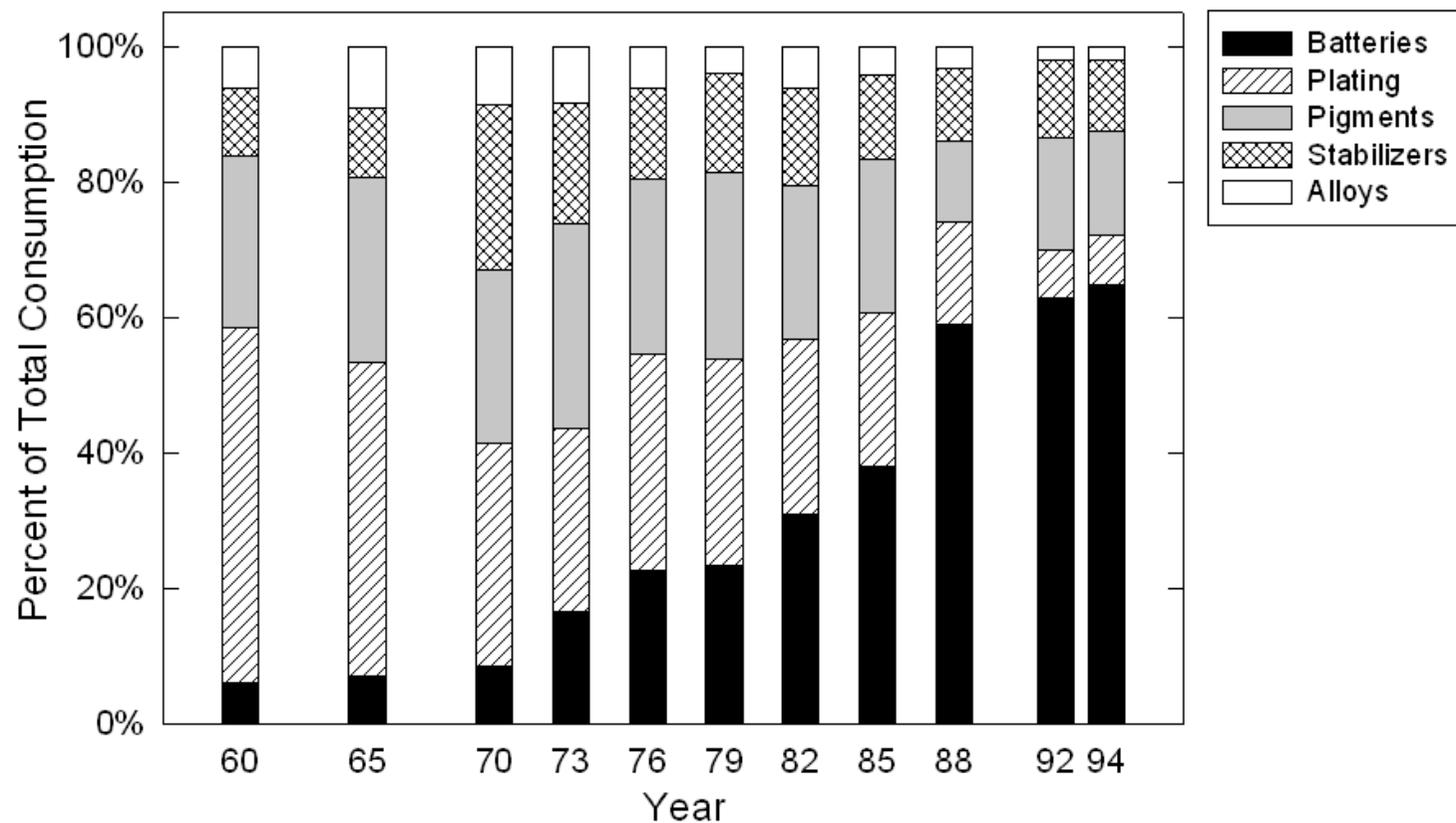
## ■ Proprietà fisiche:

- ◆ Peso specifico: 8,65
- ◆ **Punto di fusione: 320,9 °C**
- ◆ Punto di ebollizione: 765 °C

## ■ Metallo duttile e malleabile



## Utilizzazione del Cd nei paesi occidentali





## Identificazione dei settori lavorativi a rischio

- Estrazione e raffinazione del minerale di Zn/Zn-Pb
- **Produzione batterie Ni-Cd** (60-70%)
- Pigmenti per l'industria delle materie plastiche, ceramica e vetro (12%)
- Stabilizzante per PVC contro calore e luce (17%)
- **Industria galvanica** e rivestimento di materiali non ferrosi – ottone e bronzo - (8%)
- Leghe speciali (2%)
- Saldatura e saldobrasatura con leghe contenenti Cd

# COMPOSTI MAGGIORMENTE DIFFUSI ED UTILIZZATI

NOME	CAS No. (NCI No.)	SINONIMI	FORMULA CHIMICA
<b>Cadmio</b>	7440-43-9	Cadmio metallico, cadmio colloidale	Cd
<b>Cadmio acetato</b>	543-90-8	Acido acetico, sale di Cd; Cadmium(II)acetate; Cadmium diacetate; Cadmium ethanoate	$\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
<b>Cadmio carbonato</b>	513-78-0	Acido carbonico, sale di Cd; Cadmio carbonato; Cadmio monocarbonato; Chemcarb; Kalcit; Mikrokalcit; Otavite	$\text{CdCO}_3$
<b>Cadmio cloruro</b>	10108-64-2	Cadmio bicloruro; Dichlorocadmium; Caddy	$\text{CdCl}_2$
<b>Cadmio idrossido</b>	21041-95-2	Cadmium dihydroxide	$\text{Cd}(\text{OH})_2$
<b>Cadmio nitrato</b>	10325-94-7	Acido nitrico, sale di Cd; Cadmio dinitrato;	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$
<b>Cadmio stearato</b>	2223-93-0	Acido stearico, sale di Cd; Alaixol II; Cadmio distearato; Cadmio octadecanoato; Acido ottadecanoico, sale di Cd; Stabilisator SCD; Stabilizer SCD	
<b>Cadmio solfato</b>	10124-36-4	Cadmio monosolfato; Acido Solforico, sale di Cd	$\text{CdSO}_4$
<b>Cadmio solfuro</b>	1306-23-6 (CO2711)	Cadmio monosolfato; Cadmium orange; Cadmium yellow; Cadmopur yellow; Greenockite; Capsebon	$\text{CdS}_2$
<b>Cadmio ossido</b>	1306-19-0 (CO2551)	Cadmium monoxide, Cadmium fume	CdO



# Caratteristiche dei principali composti

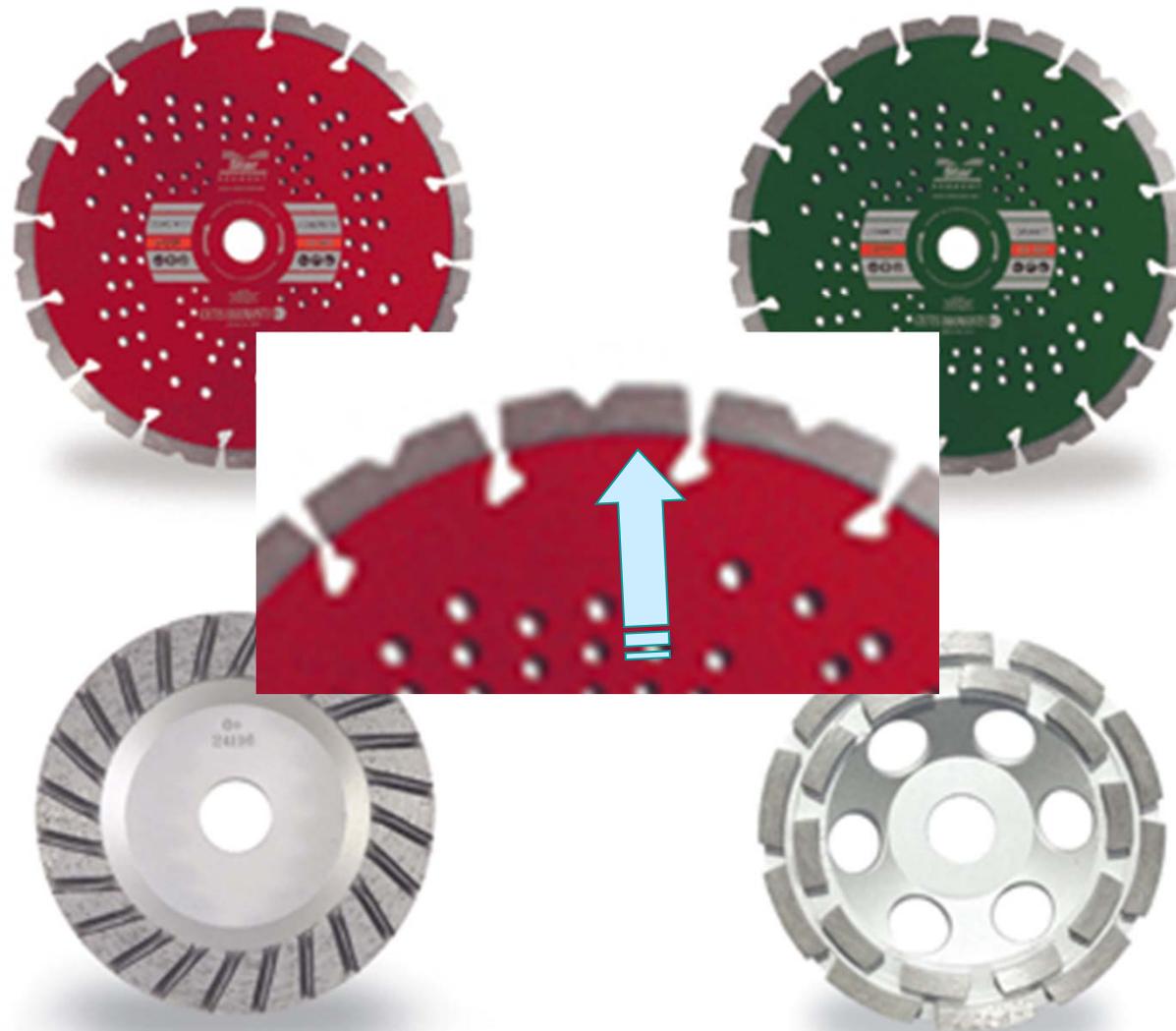
- Cd: si scioglie in acidi deboli diluiti
- Insolubili in acqua: solfuro ( $\text{CdS}$ ), carbonato ( $\text{CdCO}_3$ ), ossido ( $\text{CdO}$ ) e idrossido [ $\text{Cd}(\text{OH})_2$ ] di Cd
- Il solfuro di Cd è decomposto dagli acidi con liberazione di idrogeno solforato.
- Relativamente solubili: fluoruro ( $\text{CdF}_2$ ), cloruro ( $\text{CdCl}_2$ ), bromuro ( $\text{CdBr}_2$ ), nitrato [ $\text{Cd}(\text{NO}_2)_3$ ] e solfato ( $\text{CdSO}_4$ ) di Cd.
- Solubili: principalmente cianuri [ $\text{Cd}(\text{CN})_2$ ] e amine



## Utilizzazione dei principali composti

- **Cd cloruro**: galvanica, eliografia, specchi, coloranti, lubrificanti, produzione di pigmenti e stabilizzanti
- **Cd solfato**: produzione di schermi fluorescenti, galvanica, intermedio per la sintesi di pigmenti e stabilizzanti, fungicidi e nematocidi, elettrolita nelle celle di Weston
- **Cd nitrato**: emulsioni fotografiche, colorazione di vetri e porcellane, reattori nucleari, per la produzione di idrossido per le batterie alcaline
- **Cd solfito**: pigmenti, celle solari, rilevatori di radiazioni e di fumi, transistor e diodi, fotomoltiplicatori, laser
- **Cd ossido**: batterie Ni-Cd, catalizzatore, plastiche resistenti al calore, produzione di Teflon® e gomma nitrilica

# UTENSILI DIAMANTATI

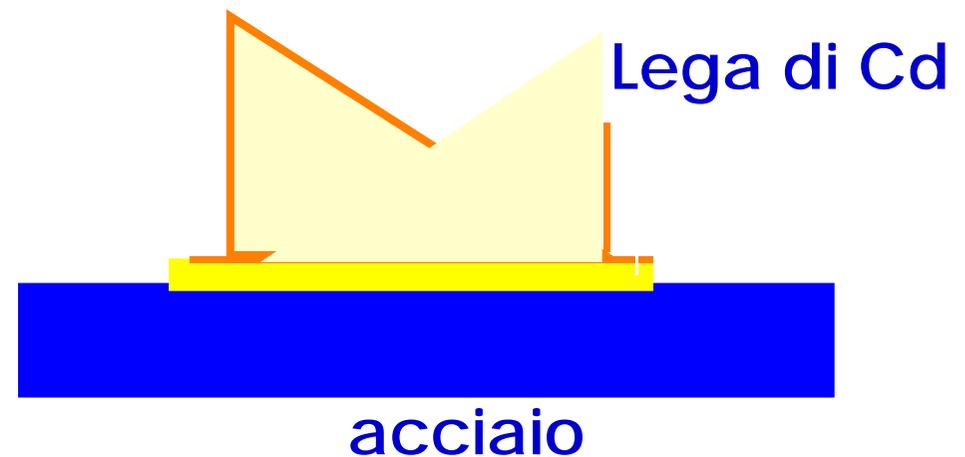


# Brazing/Saldobrasatura

- La **saldobrasatura** (brazing) è un processo industriale in cui un materiale non ferroso (chiamato **filler**) ed una lega sono riscaldati ad una temperatura di fusione di circa 450°C e distribuiti fra due o più porzioni a stretto contatto per azione capillare;
- Durante il processo, il filler fuso interagisce con il metallo base, formando uno strato sottile sullo stesso, e una giunzione resistente.



Settori diamantati





# Esposizione professionale

- I **lavoratori** sono generalmente esposti al Cd sotto forma di **fumi** o **polveri**
- L'ordine di grandezza varia in rapporto al comparto produttivo ed è diminuito nel tempo:
  - ◆ Raffinazione e produzione leghe: decine di  $\mu\text{g}/\text{m}^3$
  - ◆ Industria degli accumulatori: da  $\text{mg}/\text{m}^3$  a  $\mu\text{g}/\text{m}^3$
  - ◆ Produzione di pigmenti: da  $\text{mg}/\text{m}^3$  a  $\mu\text{g}/\text{m}^3$
  - ◆ Elettrodeposizione galvanica: alcuni  $\mu\text{g}/\text{m}^3$



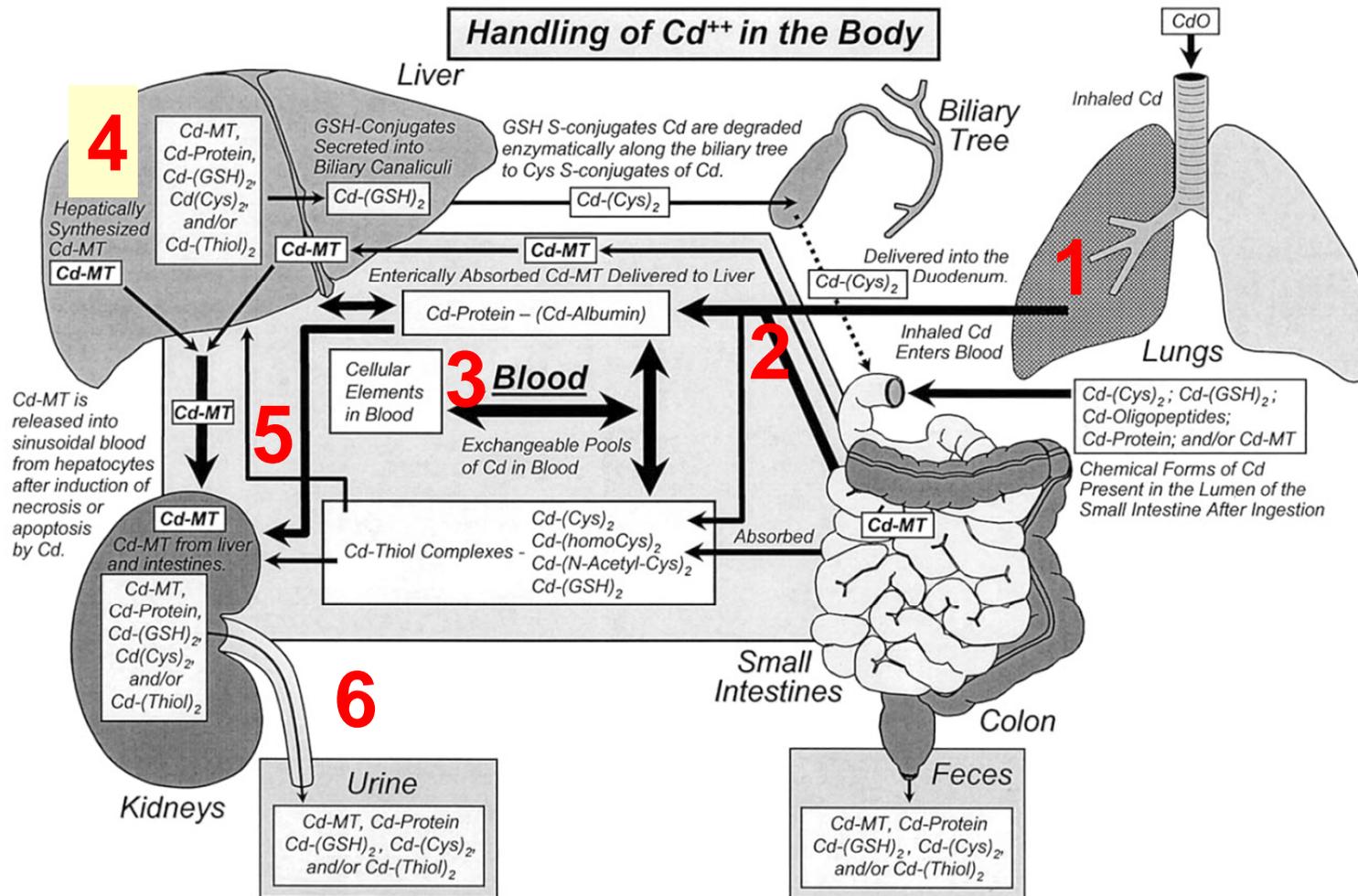
# Tossicocinetica



# Tossicocinetica

- Le diverse forme di Cd hanno **effetti analoghi** dal punto di vista tossicologico indipendentemente dalla via di assorbimento
- **Differenti** sono le cinetiche di assorbimento e distribuzione in rapporto alla via di assorbimento, alla forma fisico-chimica ed alle dimensioni delle particelle (inalate)

# Metabolismo



# Assorbimento per via inalatoria

- Fino al 64% del totale inalato (**15-30%**);
- Dipende dalla **solubilità dei composti e dalle dimensioni delle particelle**;
  - ◆ es:  $\text{CdCl}_2$  ed  $\text{CdO}$  si solubilizzano e si distribuiscono in tutto l'organismo mentre il Cd-solfito è scarsamente solubile e viene internalizzato dai macrofagi alveolari.
- Fino al 50% del Cd contenuto nel fumo di sigaretta: **ogni sigaretta contiene circa 1-2  $\mu\text{g}$  di Cd**; il 10% del Cd viene inalato (0,1 – 0,2  $\mu\text{g}$ ); la percentuale incrementa con l'aumento del numero di sigarette consumate durante il giorno.

# Assorbimento per via gastrointestinale

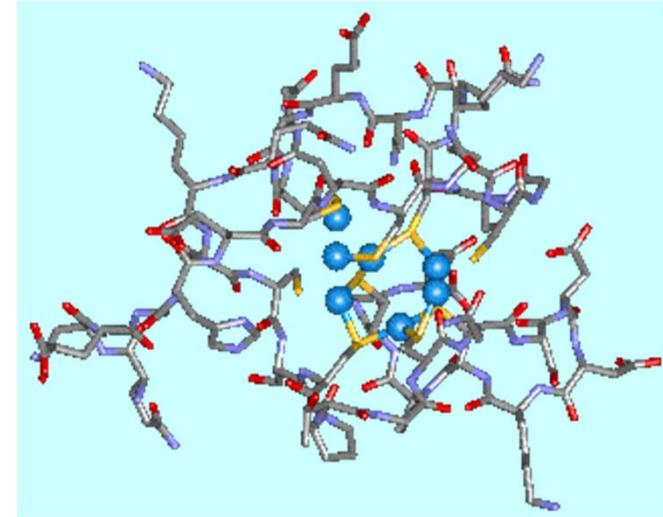
- **2% - 6%;**
- > 90% deriva dal cibo: 10-30 µg (ATSDR 1999); 0,5-1 µg (OECD); 70 µg/die quantità massima tollerabile (OMS)
- **Fattori favorenti l'assorbimento:**
  - ◆ **Carenze dietetiche:**
    - ☞ Una **dieta povera di calcio** stimola la sintesi di proteine leganti il calcio, che aumenta l'assorbimento di Cd; carenza di Fe e Zn;
    - ☞ Proteine
  - ◆ **Sesso femminile ed età fertile:** donne con bassi livelli di ferritina assorbono quasi il doppio del normale.

# DISTRIBUZIONE

- Il Cadmio di **recente assorbimento** viene trasportato nel sangue legato a:
  - ◆ Globuli rossi (70%);
  - ◆ Proteine ad alto peso molecolare (albumina) e metallothioneina;
- Si distribuisce prevalentemente al fegato ed ai reni (50-75% dell'intero carico corporeo).

# Metallotioneina

- Nel fegato, il Cd induce la sintesi di una proteina ricca di **cisteina** (metallotioneina);
  - ◆ Proteina di 6 KD con specificità per i metalli;
  - ◆ Contenuto di cisteina pari al 30%;
  - ◆ Altamente inducibile da parte di Cd o Zn;
  - ◆ Alta affinità per Cd ( $K=10^{23}$ ) e Zn ( $K=10^{17}$ )

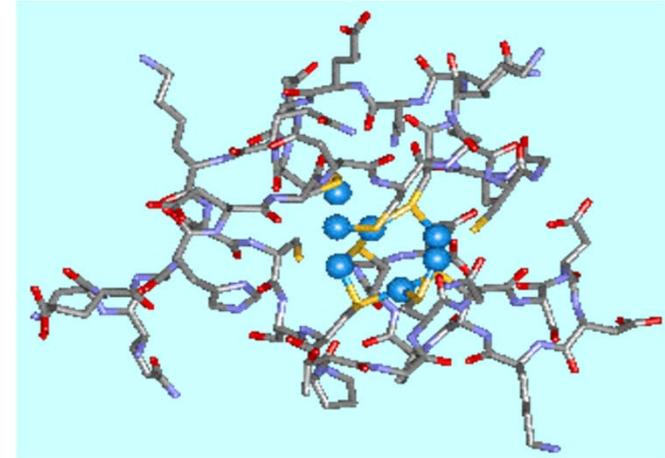


- Cd-metallotioneina

- Si deposita nel fegato;
- Entra in circolo

- Svolge un'azione di neutralizzazione della tossicità sistemica (miocardica e testicolare)

# Metallotioneina



La metallotioneina non viene indotta solo dai metalli, ma anche da:

1. Radicali liberi
2. Radiazioni
3. Fase acuta citochinica (IK1, IK6, TNF $\alpha$ )
4. Agenti infiammatori (lipopolisaccaridi)
5. Agenti alchilanti

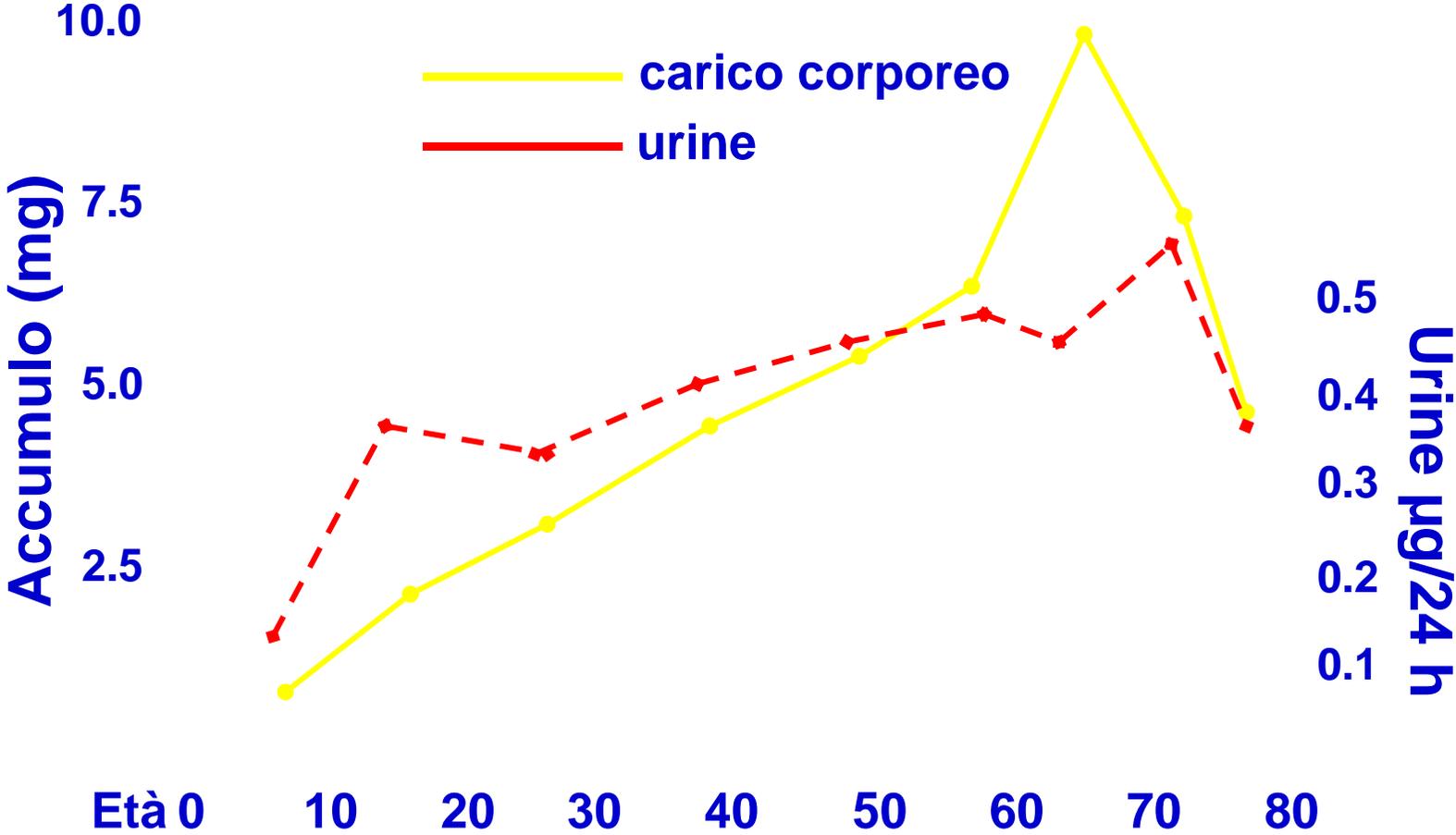


# ELIMINAZIONE

- Il Cd assorbito viene eliminato prevalentemente per via gastrointestinale - biliare (composti del glutathione);
- Il Cd-Mt viene eliminato quasi esclusivamente con le urine (circa 1  $\mu\text{g}/\text{die}$ );
- L'escrezione aumenta con il carico corporeo totale e con l'età anagrafica.

Nordberg et al. 1985; Friberg et al. 1986; ATSDR, 1998

# Accumulo ed Escrezione





# TOSSICODINAMICA

# Tossicità acuta

- La tossicità acuta da Cd non dipende solo dalla **dose** ma anche **dalla durata dell'esposizione** (ATSDR 2005).
- Nordberg et al. 1972:
  - ◆ nausea, vomito, addominalgia dopo ingestione di bevande contenenti > 16 mg/L di Cd;
  - ◆ rapido recupero sintomatologico e funzionale;
  - ◆ No effetti a lungo termine;
- ATSDR, 1999:
  - ◆ Inalazione di fumi di cadmio;
  - ◆ Polmonite chimica acuta;
  - ◆ Edema polmonare;

# Tossicità polmonare acuta



Beton et al. 1966

Esposizione più lunga;  
Dose > 350 mg.

**Fase prodromica**  
Sindrome simil-influenzale

**4-10 h**

**Fase conclamata**  
Tosse  
Dolore toracico  
Edema polmonare acuto

**8 h-7 d**

Sindrome da Distress  
respiratorio acuto

# Tossicità acuta – fumi di CdO

Sindrome da Distress respiratorio

**NIOSH**  
**Immediately Dangerous**  
**to Life and Health**  
**(IDLH) = 9 mg/m<sup>3</sup>**  
**(polveri e fumi)**

Fibrosi polmonare  
*(più rara)*

Beton et al. 1966

Lucas et al. 1980

Patwardhan & Finckh 1976

Seidal et al. 1993

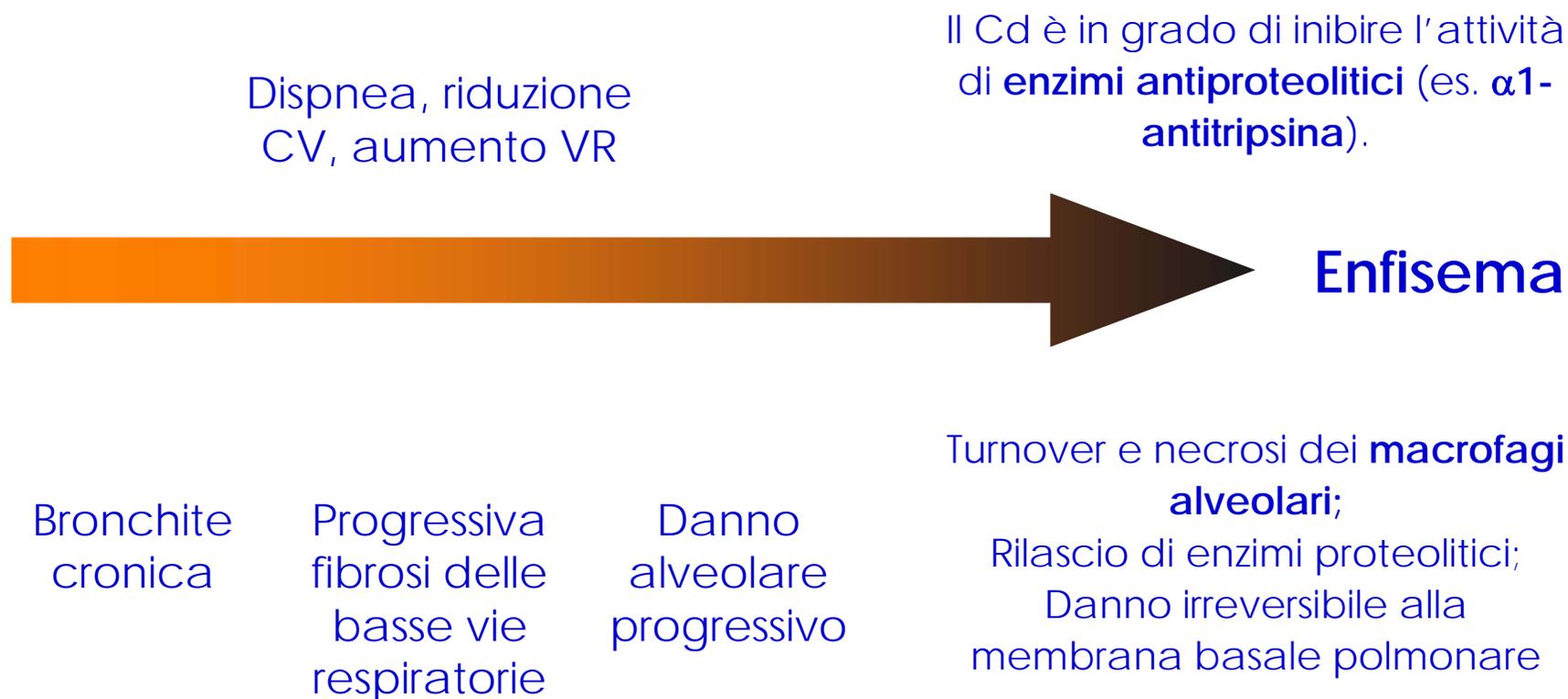


# Tossicità cronica

- BPCO - Bronchite cronica-enfisema
- Nefropatia sub-clinica e evolutiva
- Effetti sul sistema scheletrico
- Effetti sul sistema cardiocircolatorio

# Patogenesi della BPCO da Cd

La tossicità per il sistema respiratorio è proporzionale al tempo ed ai livelli di esposizione





# Malattie polmonari

- L'esposizione professionale a lungo termine a livelli ambientali inferiori a quelli che determinano flogosi polmonare acuta può provocare **enfisema**
- *Kjellstrom et al.* (1979) hanno riportato un significativo incremento delle patologie polmonari negli esposti di una fabbrica di batterie al Ni-Cd.
- *Armstrong & Kazantzis* (1983) hanno rilevato un incremento della mortalità (SMR= 434) dovuta a COPD in 6995 lavoratori esposti a Cd per una media di 11 anni.



# Malattie polmonari

- Nelle prime fasi di una **bassa esposizione**, FVC, FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub>, e K<sub>CO</sub> non sono significativamente alterati
- In circa 10% dei lavoratori con elevata esposizione cumulativa a **fumi** di leghe Ag-Cd-Cu (0,008-1,53 mg/m<sup>3</sup>) si rileva un aumento del VR (*Cortona et al. 1992*)
- Per esposizioni **> 0,2 mg/m<sup>3</sup>** sono stati evidenziati **< CV** e segni di fibrosi interstiziale all'RX del torace
- **Il danno polmonare appare parzialmente reversibile con la cessazione dell'esposizione**

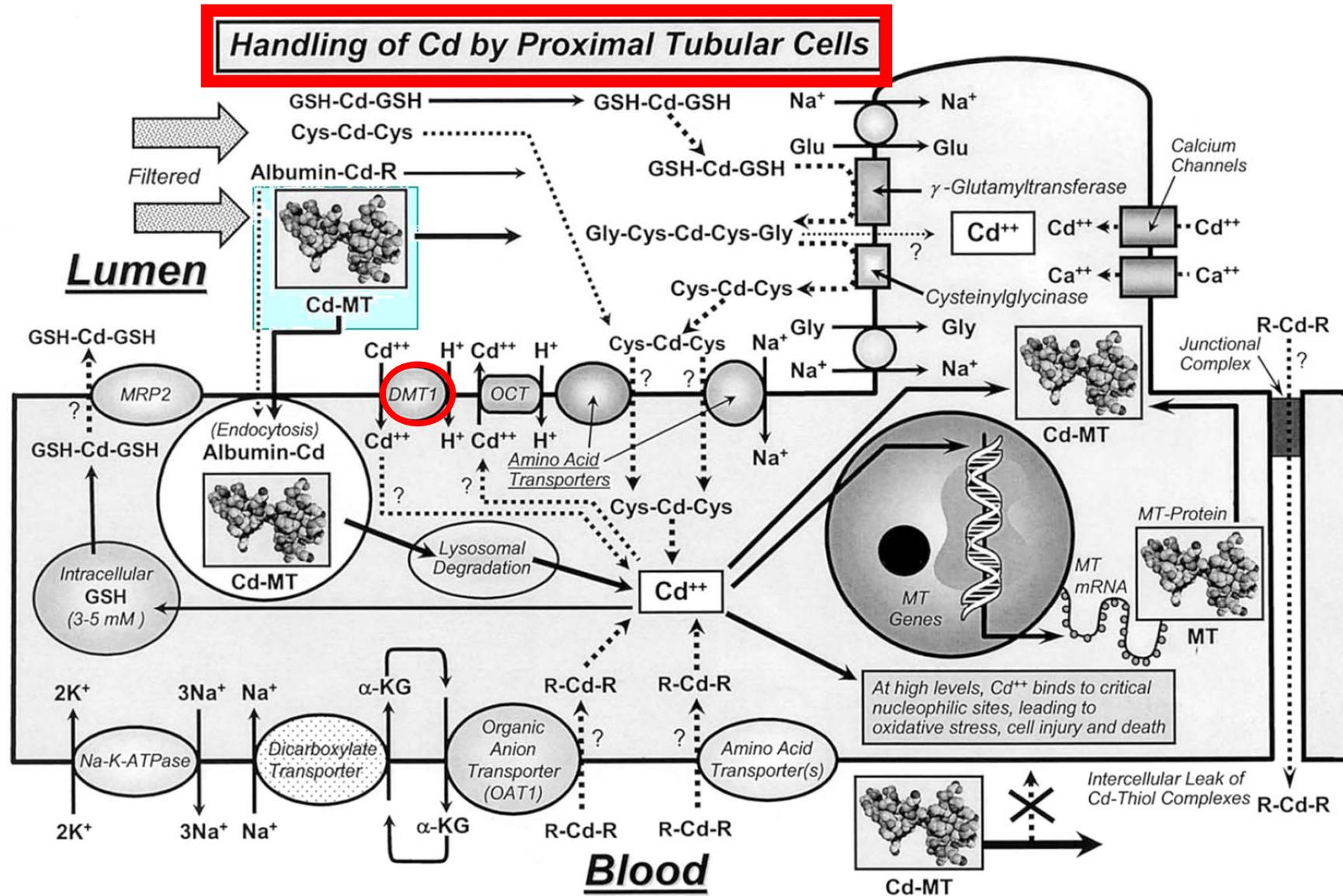
# Nefropatia sub-clinica ed evolutiva



# Nefropatia sub-clinica ed evolutiva

- Il Cd è **tossico** a livello di:
  - ◆ Tubulo prossimale (principalmente);
  - ◆ Glomerulo (secondariamente);
- Danno aspecifico;
- **Fase iniziale:**
  - ◆ Danno a cellule tubulari;
  - ◆ Fibrosi interstiziale;
- **Fase avanzata:**
  - ◆ Fibrosi ed atrofia tubulare.

# Interazioni con cellule tubulari

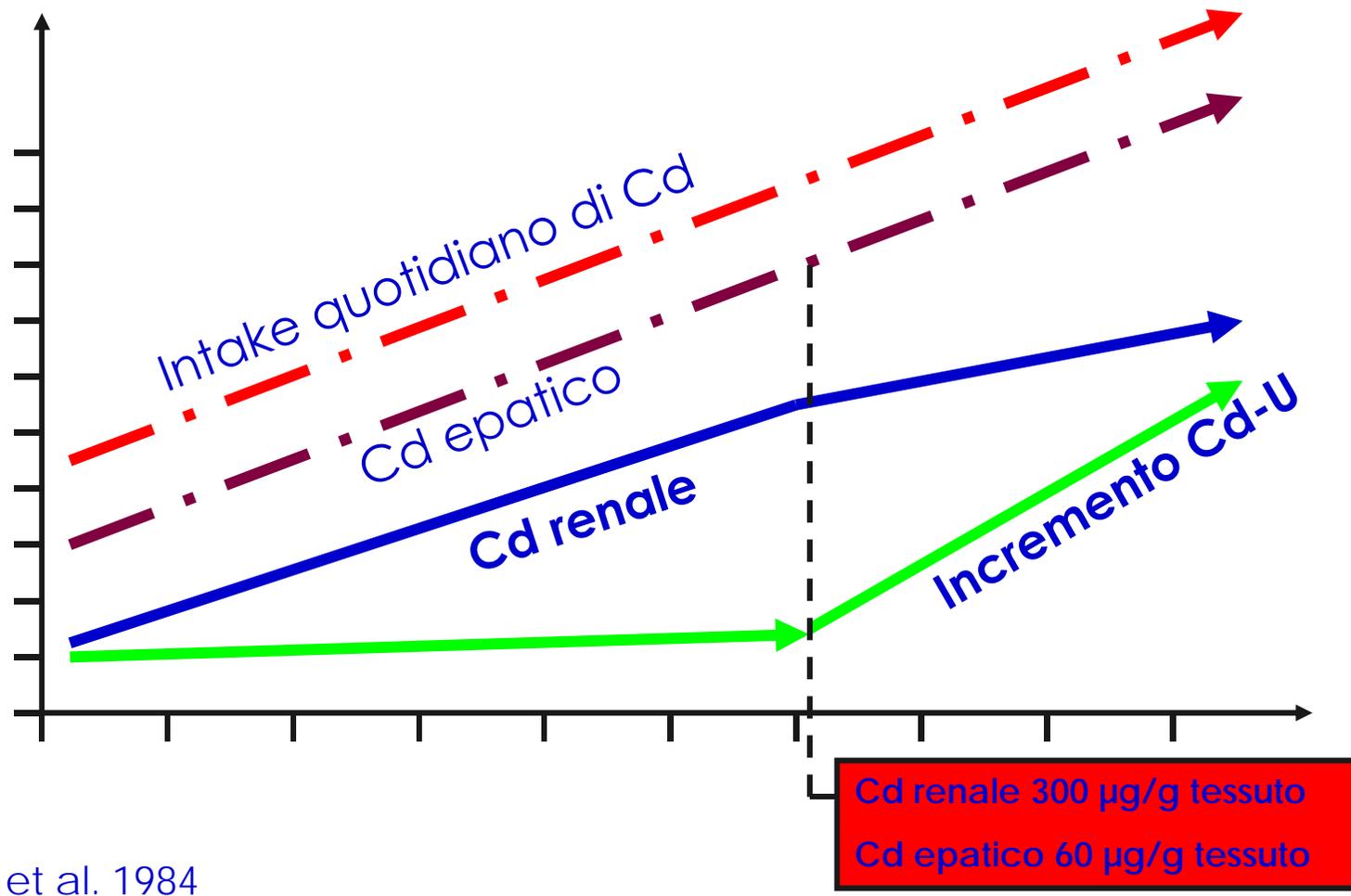




# Nefropatia sub-clinica ed evolutiva

La nefropatia sarebbe quindi conseguente allo **squilibrio** non solo **tra le capacità sintetiche del fegato e del rene**, ma anche tra le **capacità cataboliche e sintetiche del rene**, in grado di rispondere al carico filtrato della metallotioneina di origine epatica, ma non altrettanto efficiente nella sintesi rapida e sufficiente di metallotioneina in grado di neutralizzare tutto il cadmio libero all'interno delle cellule epiteliali tubulari.

# Tossicità cronica: CONCENTRAZIONE CRITICA



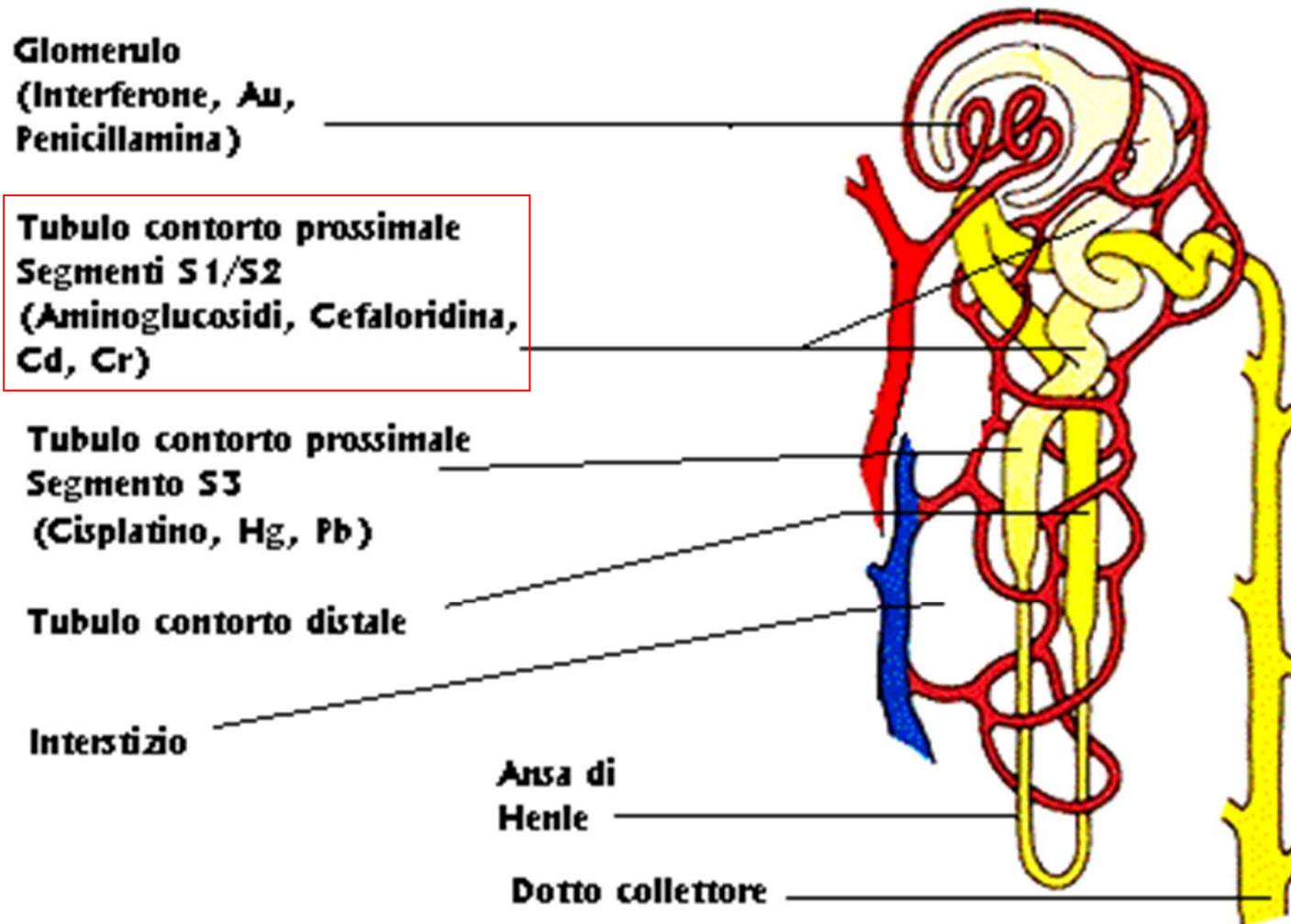
Ellis et al. 1984

Cd renale 300 µg/g tessuto  
Cd epatico 60 µg/g tessuto

# CONCENTRAZIONE CRITICA

**Stanti gli attuali livelli di esposizione e l'assunzione da fonti extra-lavorative, queste concentrazioni possono essere raggiunte dopo oltre 20 anni di esposizione professionale**

# VULNERABILITA' SELETTIVA (?)



# Indicatori precoci di nefrotossicità



# Selettività degli indicatori precoci di danno renale

- **Markers di effetto a livello del glomerulo:**

- Proteinuria ad alto p. m. (PM > 40 Kd): **Albumina**; Transferrina; IgG.
- Componenti strutturali glomerulari nelle urine/plasma:  
Fibronectina; Laminina; Acidi sialici.
- Anticorpi circolanti anti-membrana basale glomerulare (AGBM)
- Prostanoidi: TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>

- **Markers di effetto a carico del tubulo contorto prossimale:**

- Proteine a basso peso molecolare nelle urine: **β<sub>2</sub>-microglobulina**;  
**Retinol-Binding Protein**; α1-microglobulina; **CC16**  
(Proteina 1)
- Enzimi (**NAG**, TNAP, IAP, γGT, AAP)
- **Antigeni renali** (es.: orletto a spazzola)

- **a carico del tubulo distale:** callicreina urinaria

- **dell'ansa di Henle:** glicoproteina di Thamm-Horsfall

- **del tubulo collettore e dell'interstizio:** PGF<sub>2α</sub> e PGE<sub>2</sub>

- **senza specificità di sito:** Glicosaminoglicani (GAGs)



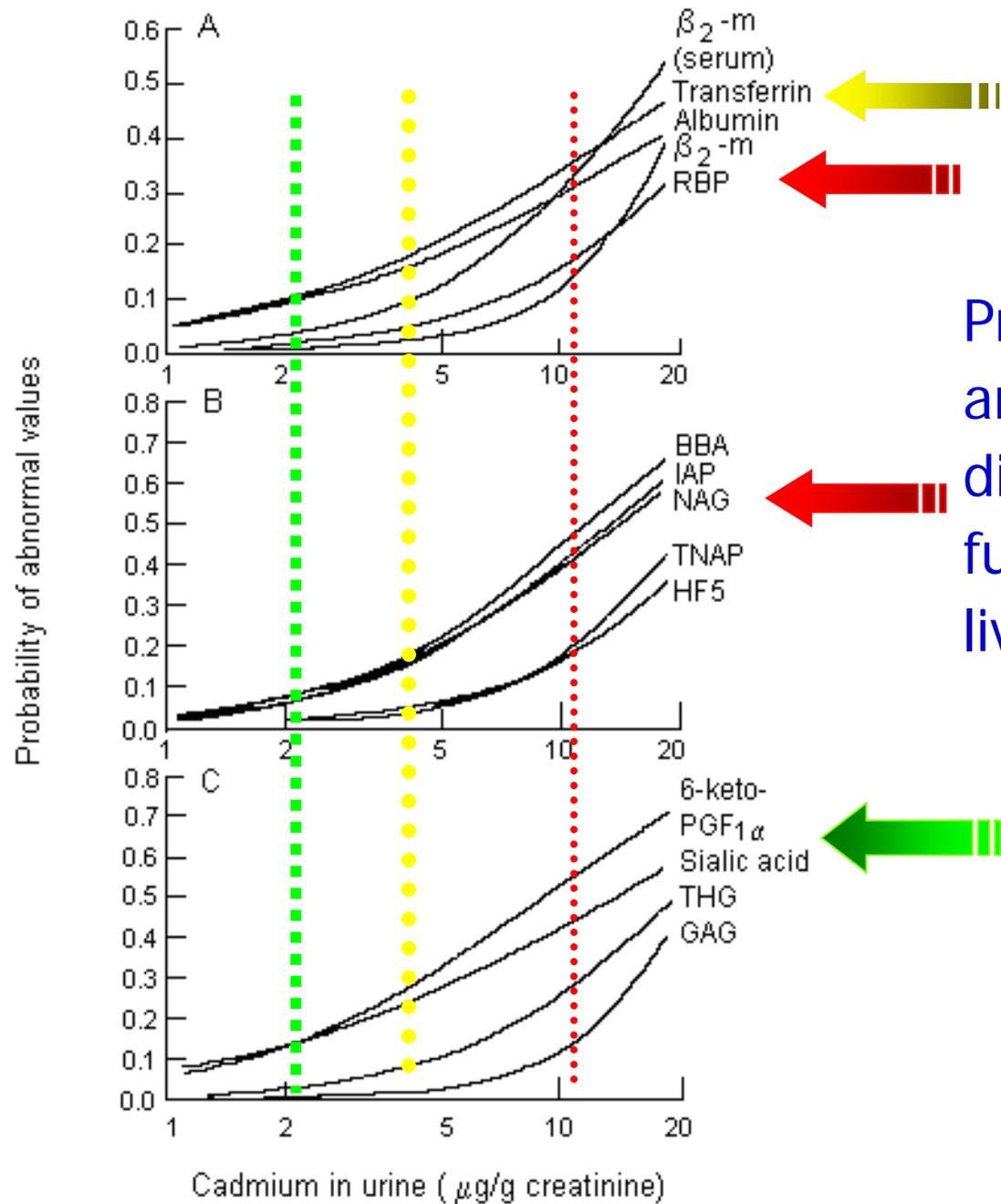
# Monitoraggio biologico

- Il più comune biomarcatore di disfunzione tubulare prossimale è la  $\beta_2$ -**microglobulina**; sensibile, ma instabile nelle urine acide (pH < 5,6); se non alcalinizzate, si ha perdita fino al 30% dei campioni
- La ricerca ha evidenziato analiti più stabili:
  - **N-Acetil-Glucosaminidasi (NAG)**
  - **$\alpha$ -1 microglobulina**
  - **Retinol-binding Protein**
- La presenza di proteinuria ad alto peso molecolare (albumina, transferrina) è indice di danno glomerulare e di una patologia renale in fase avanzata.



# Disfunzione renale da Cadmio

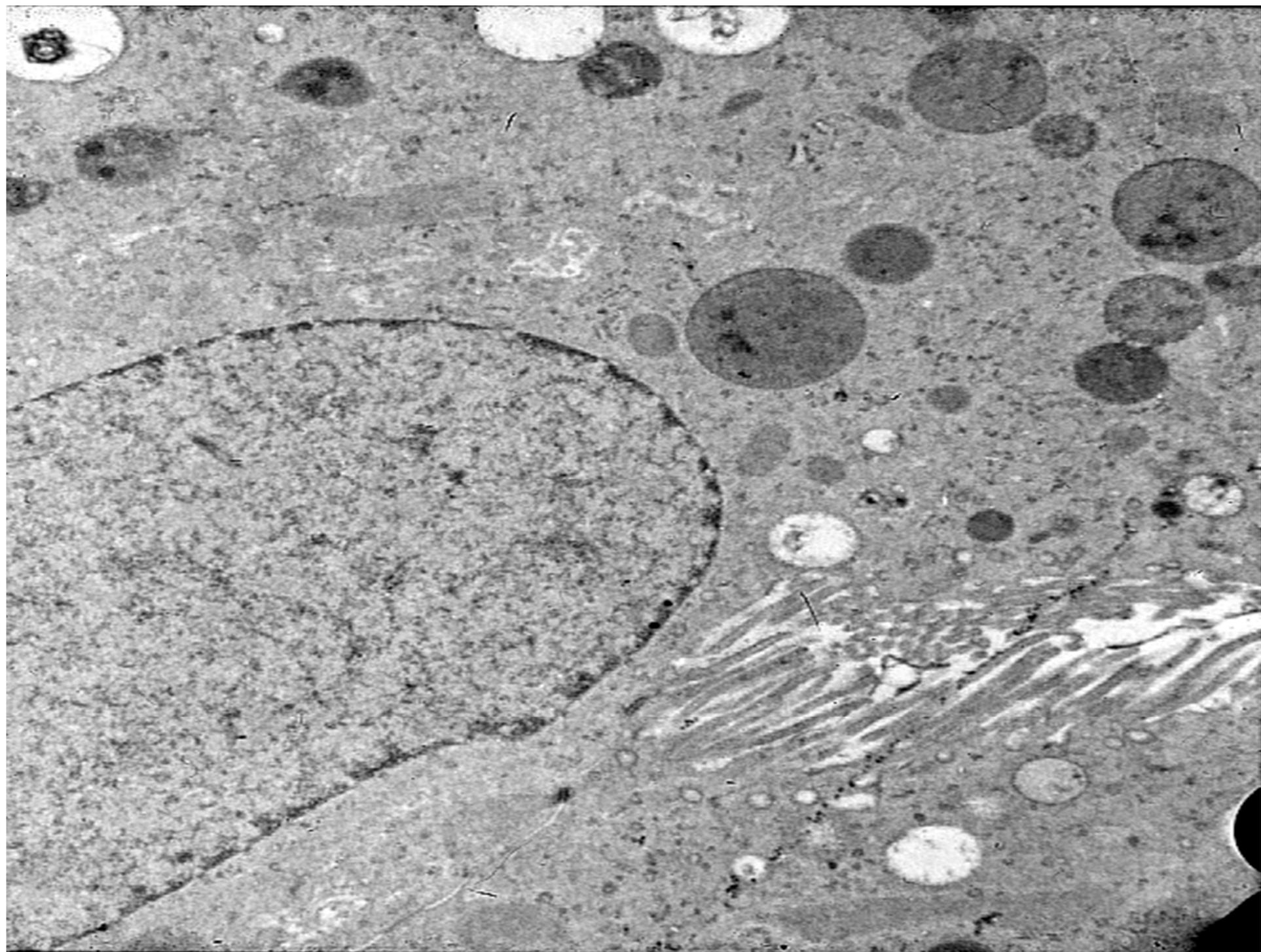
- Tutti i biomarcatori di nefrotossicità da Cd si basano sulla risposta del rene al progressivo accumulo dell'elemento metallico
- A causa della differente sensibilità dei vari tratti del nefrone e del loro coinvolgimento progressivo, i valori dei vari biomarcatori di effetto diventano anomali a differenti livelli di escrezione urinaria di Cd



## Relazioni dose/risposta:

Probabilità di valori anomali degli indicatori di effetto renale in funzione di differenti livelli soglia di Cd-U

(Roels et al., 1993)



## SU DI UN CASO DI NEFROPATIA CONCLAMATA DA CADMIO

A. Trevisan, A. Bonadonna<sup>1</sup>

Int Arch Occup Environ Health (2005) 78: 670–672  
DOI 10.1007/s00420-005-0009-z

### SHORT COMMUNICATION

Andrea Trevisan · Claudio Gardin

## **Nephrolithiasis in a worker with cadmium exposure in the past**

### **Mild Tubular Damage Induces Calcium Oxalate Crystalluria in a Model of Subtle Hyperoxaluria: Evidence that a Second Hit Is Necessary for Renal Lithogenesis**

Giovanni Gambaro,<sup>\*</sup> Maria Luisa Valente,<sup>†</sup> Edoardo Zanetti,<sup>‡</sup> Mila Della Barbera,<sup>†</sup>  
Dorella Del Prete,<sup>§</sup> Angela D'Angelo,<sup>§</sup> and Andrea Trevisan<sup>†</sup>

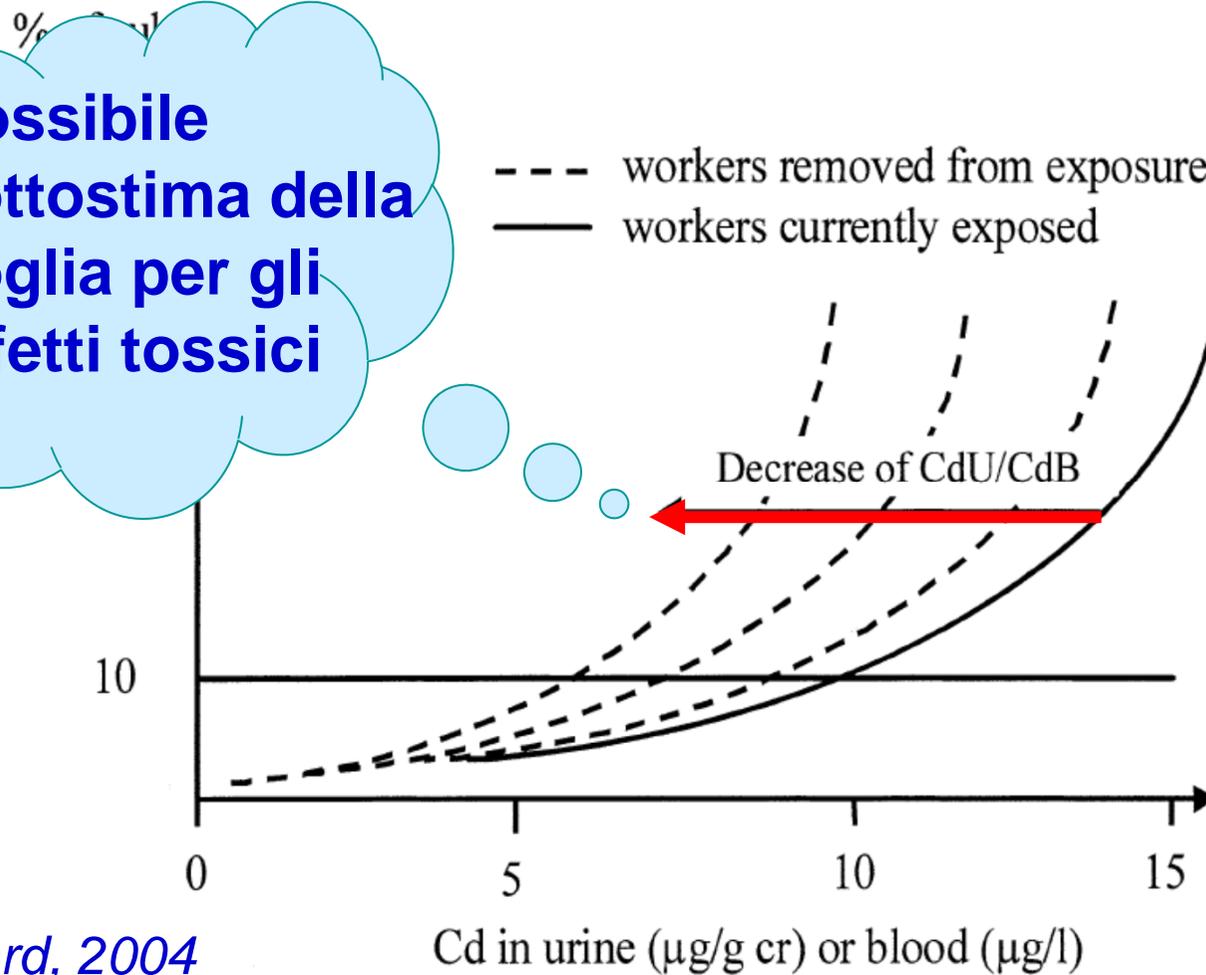
*J Am Soc Nephrol* 17: 2213–2219, 2006. doi: 10.1681/ASN.2005121282

## **Relazione dose-risposta e soglia per la comparsa di proteinuria tubulare**

1. Una stima affidabile della soglia è possibile solamente se stabilita in soggetti con esposizione in corso od esaminati a breve distanza di tempo dalla cessazione dell'esposizione (riduzione indici di esposizione-accumulo)
2. Occorre considerare che il Cd circolante non è libero, ma ampiamente legato a proteine di trasporto, quali la metallotioneina, che seguono gli stessi meccanismi di filtrazione-riassorbimento delle proteine a basso p.m. utilizzate come biomarcatori di disfunzione tubulare

## Spostamento della soglia di comparsa di disfunzione tubulare in funzione di Cd-U o Cd-B in soggetti con esposizione in atto o pregressa

Possibile sottostima della soglia per gli effetti tossici



A. Bernard, 2004

## Significato prognostico della proteinuria a basso p.m. per il declino della funzione renale

$\beta_2$ -microglobulina o RBP ( $\mu\text{g/g}$ creatinina)	Significato
< 300	Valore nella norma
300-1000	Iniziale tubulopatia; possibile reversibilità dopo rimozione dall'esposizione, se la Cd-U < 20 $\mu\text{g/g}$ creatinina
1000-10000	Proteinuria tubulare irreversibile che può concorrere ad accelerare il declino del F.G.; il FG è normale o lievemente ridotto
> 100000	Evidente nefropatia da Cd solitamente associata a riduzione del F.G.

*A. Bernard, 2004*

## Reversibility of Microproteinuria in Cadmium Workers With Incipient Tubular Dysfunction After Reduction of Exposure

— AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE 31:645–652 (1997)

Harry A. Roels, PhD,<sup>1\*</sup> Frank J. Van Assche, PhD,<sup>2</sup> Maurice Oversteyns, MD,<sup>3</sup>  
 Marc De Groof, MD,<sup>3</sup> Robert R. Lauwerys, MD, PhD,<sup>1</sup> and Dominique Lison, MD, PhD<sup>1</sup>

### Observation period<sup>b</sup>

	1980–1984	1990–1992
<i>Group 1 (n = 8)<sup>a</sup></i>		
Cd-U	5.5 (3.6–8.5)	4.9 (3–7.9)
Cd-B	4.2 (2–10)	3.2 (2–9)
$\beta_2$ MG-U	76 (30–160)	59 (21–175)
RBP-U	105 (54–230)	58 (29–144) <sup>c</sup>
<i>Group 2a (n = 9)</i>		
Cd-U	14.5 (9.2–20.5)	7.6 (3–14) <sup>d</sup>
Cd-B	13.2 (6.5–28.0)	5.7 (2–10) <sup>d</sup>
$\beta_2$ MG-U	124 (79–262)	92 (53–113)
RBP-U	120 (78–229)	78 (46–157)

## Reversibility of Microproteinuria in Cadmium Workers With Incipient Tubular Dysfunction After Reduction of Exposure

Harry A. Roels, PhD,<sup>1\*</sup> Frank J. Van Assche, PhD,<sup>2</sup> Maurice Oversteyns, MD,<sup>3</sup>  
Marc De Groof, MD,<sup>3</sup> Robert R. Lauwerys, MD, PhD,<sup>1</sup> and Dominique Lison, MD, PhD<sup>1</sup>

### Observation period<sup>b</sup>

	1980–1984	1990–1992
<i>Group 2b</i> (n = 5)		
Cd-U	12.9 (9–17)	7.5 (6.5–9) <sup>c</sup>
Cd-B	11.5 (10–14)	5.7 (4–9) <sup>e</sup>
$\beta_2$ MG-U	697 (510–1180)	262 (181–422) <sup>c</sup>
RBP-U	390 (200–1426)	158 (106–231)

## CADMIO URINARIO

### INDICI BIOLOGICI DI ESPOSIZIONE (2002)

		notazioni
ACGIH/BEI	5 µg/g creat	B
DFG/BAT	15 µg/L	

#### VALORI DI RIFERIMENTO

Cadmio urinario: 0,1-4 µg/L.

#### RACCOLTA DEL CAMPIONE:

**Momento di campionamento:** non critico.

**Quantità di urina necessaria per l'analisi:** 10 mL

**Contenitore:** provette di polietilene.

**Conservante:** non necessario.

**Modalità di conservazione:** a 4°C per 7 giorni.

#### METODO D'ANALISI:

Spettrometro ad Assorbimento Atomico con fornetto di grafite (GFAAS) o Spettrometro di Massa con sorgente a plasma induttivo.

#### INTERFERENZE:

Abitudine al fumo, età, alimentazione.

## CADMIO NEL SANGUE

### INDICI BIOLOGICI DI ESPOSIZIONE (2002)

		notazioni
ACGIH/BEI	5 µg/L	B
DFG/BAT	15 µg/L	

#### VALORI DI RIFERIMENTO

Cadmio nel Sangue: 0,1-3 µg/L.

#### RACCOLTA DEL CAMPIONE:

**Momento di campionamento:** non critico.

**Quantità di sangue necessaria per l'analisi:** 5 mL

**Contenitore:** provette sottovuoto.

**Anticoagulante:** EDTA.

**Modalità di conservazione:** a 4°C per 7 giorni.

#### METODO D'ANALISI:

Spettrometro ad Assorbimento Atomico con fornetto di grafite (GFAAS) o Spettrometro di Massa con sorgente a plasma induttivo.

#### INTERFERENZE:

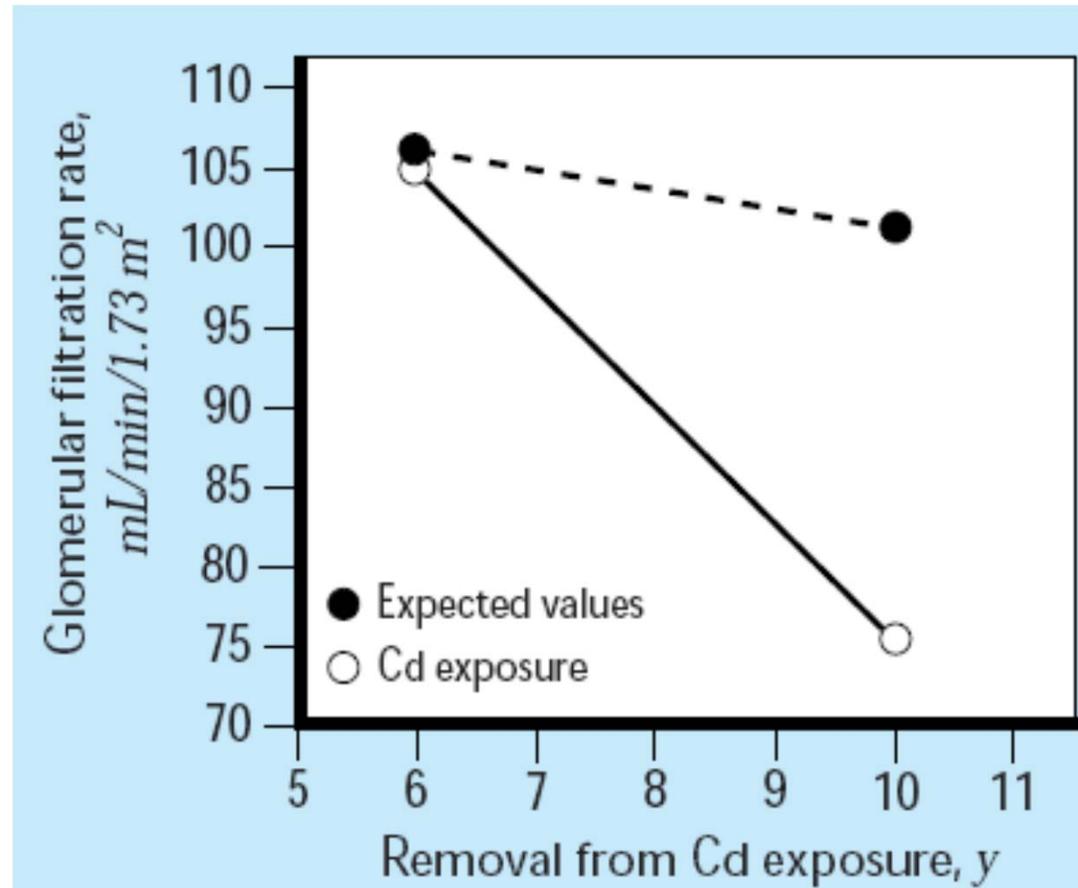
Abitudine al fumo, alimentazione ed età.

# Nefropatia evolutiva

- La **fase avanzata** della nefropatia da Cd è caratterizzata da ridotto riassorbimento di acido urico, glucosio, bicarbonati, fosfati ed aminoacidi
- **Una volta raggiunta la concentrazione critica, la nefropatia è, solitamente, irreversibile ed evolutiva anche dopo la cessazione dell'esposizione**
- La lenta progressione verso l'insufficienza renale è **segnata dalla persistenza della proteinuria e dalla riduzione del FG**, nonché da una sindrome di Fanconi completa che può condurre a severi stati di demineralizzazione ossea

# Declino del FG dopo 25 anni di esposizione a Cd in lavoratori seguiti per 5 anni

Roels *et al.* Br J Ind Med 1989



Nonostante l'allontanamento dall'esposizione 10 anni prima, gli ex-esposti evidenziano un decremento medio del FG di 31 ml/min/m<sup>2</sup> (atteso= 5 ml/min/m<sup>2</sup>)

# Effetti sullo scheletro

- Effetti diretti sul metabolismo osseo
- Effetti secondari della nefropatia:
  - aumentata eliminazione di Ca e P
  - alterato metabolismo della vit. D

# Malattia di "Itai - Itai"

- Negli anni '40 si stabiliscono impianti industriali per la lavorazione del piombo;
- Gli scarichi si riversano all'interno di affluenti di vicine piantagioni di riso (principale alimento della popolazione locale);
- Il riso è in grado accumulare il Cd al proprio interno;
- La popolazione locale, negli anni bellici e post-bellici andò incontro ad un peggioramento delle condizioni di vita, con riduzione dell'apporto di macro/micronutrienti (in particolare, Calcio).



Giappone, area di Fuchu (Honshu);

Vittime della malattia di Itai-itai

192 femmine, 3 maschi

Sospette vittime della malattia di Itai-itai

289 femmine, 47 maschi

# EFFETTI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Life Sciences 79 (2006) 1493–1506

---

*Life Sciences*

---

[www.elsevier.com/locate/lifescie](http://www.elsevier.com/locate/lifescie)

Minireview

## The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity

Walter C. Prozialeck <sup>a,\*</sup>, Joshua R. Edwards <sup>a</sup>, James M. Woods <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Department of Pharmacology, Midwestern University, 555 31st Street, Downers Grove, IL 60515, United States*

<sup>b</sup> *Department of Microbiology and Immunology, Midwestern University, 555 31st Street, Downers Grove, IL 60515, United States*

Received 20 January 2006; accepted 10 May 2006

---

### Abstract

Cadmium (Cd) is an important industrial and environmental pollutant that can produce a wide variety of adverse effects in humans and animals. A growing volume of evidence indicates that the vascular endothelium may be one of the primary targets of Cd toxicity *in vivo*. Studies over the past 20 years have shown that Cd, at relatively low, sublethal concentrations, can target vascular endothelial cells at a variety of molecular levels, including cell adhesion molecules, metal ion transporters and protein kinase signaling pathways. The purpose of this review is to summarize the results of these recent studies and to discuss the implications of these findings with regard to the mechanisms of Cd toxicity in specific organs including the lung, liver, kidney, testis and heart. In addition the possible roles of the vascular endothelium in mediating the tumor promoting and anticarcinogenic effects of Cd are discussed.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

*Keywords:* Cadmium; Endothelium; VE-cadherin; Angiogenesis; Cancer; Carcinogenesis; Inflammation; Testis; Lung; Liver; Heart; Kidney; Cardiomyopathy; Hypertension; Atherosclerosis

---

# EFFETTI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

## PRO

- Aumento della pressione sistolica, ma non diastolica, è stata riscontrata in lavoratori esposti (Thun *et al*, 1989);
- Mortalità doppia per accidenti vascolari cerebrali in popolazioni residenti in zone contaminate, senza proteinuria (Nogawa *et al*, 1979).
- Sorahan e Waterhouse (1983) ha considerato i tassi di mortalità in una coorte di 3025 lavoratori impiegati nella produzione di batterie al Ni-Cd, con esposizione a Cd compresa fra 0,05 e 2,8 mg/m<sup>3</sup> (prevalentemente CdO) non riscontrando una aumentata incidenza di mortalità per malattie cardiovascolari.

## CONTRO

- Studi americani (NHANES II) e belgi (Staessen e Lauwerys, 1993) non supportano il ruolo del Cd nell'eziologia dell'ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari.

# Genotossicità e Cancerogenicità

## 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens (2004)

U.S. Department of Health and Human Services  
National Toxicology Program

*The evidence that Cd and Cd compounds are human carcinogens is supported by experimental animal studies that have shown Cd and Cd compounds induce malignant tumor formation by multiple routes of exposure at various sites in multiple species of experimental animals.*

- **Inhalation...were reported to produce dose-dependent increases in pulmonary adenocarcinomas in rats, and occasionally to produce pulmonary tumors in mice...**
- **Intratracheal instillation of Cd compounds produced malignant lung tumors in rats.**
- **Oral exposure to CdCl<sub>2</sub> produces dose-related increases in leukemia and benign testicular tumors in rats.**
- **Single or multiple injections of a variety of soluble and insoluble Cd compounds caused local sarcomas, prostate tumors, testicular tumors in rats and mice, lymphomas in mice.**

## 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens (2004)

U.S. Department of Health and Human Services  
National Toxicology Program

Based on the carcinogenicity of a wide variety of cadmium compounds, it appears that it is ionic cadmium that is the active, carcinogenic species (IARC 1993). Studies in animals and in isolated cells or tissues suggest that ionic cadmium, or compounds that release ionic cadmium cause genetic damage and are carcinogenic.

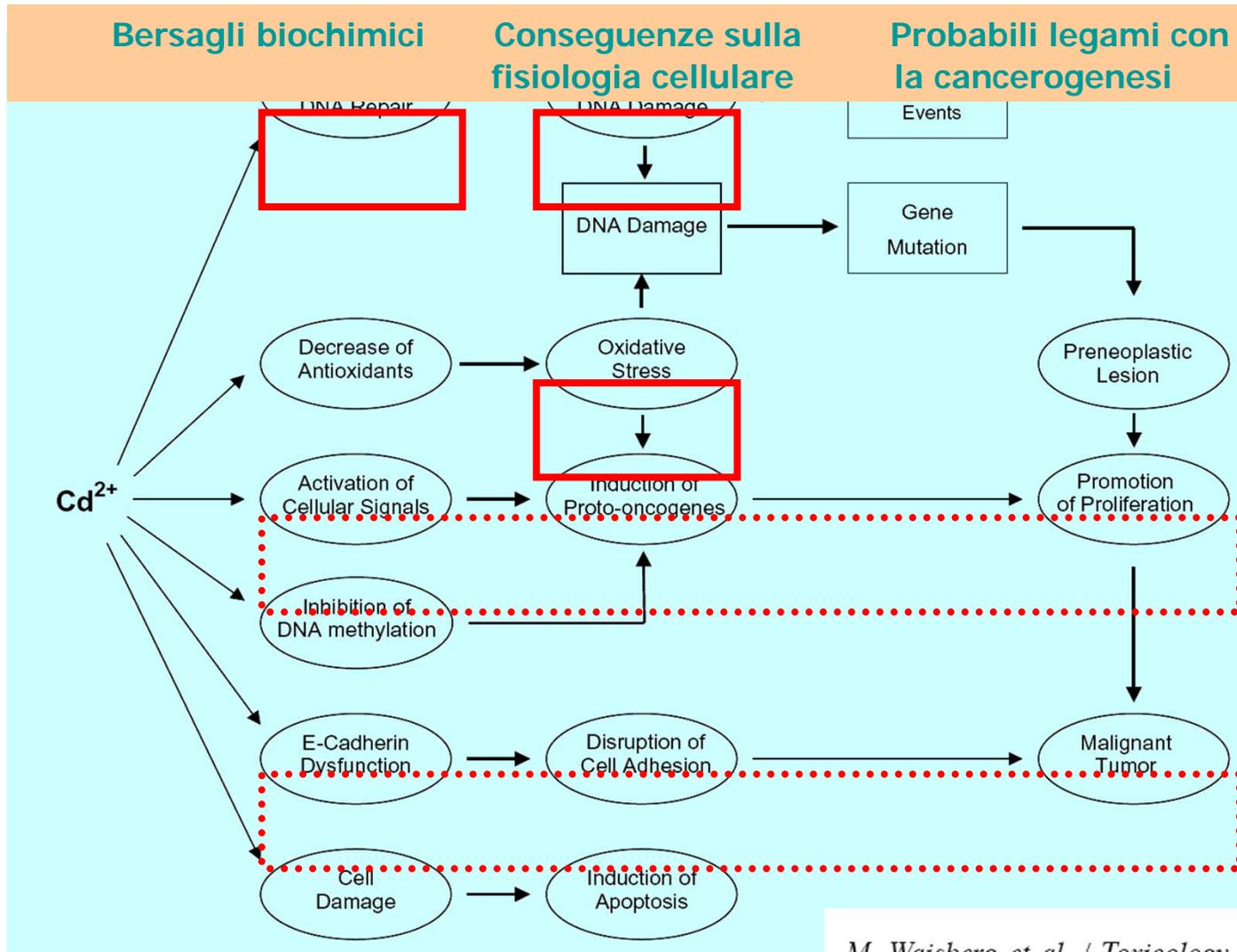
**Thus, the carcinogenic potential of a given cadmium compound would depend on the degree to which the compound releases ionic cadmium under the conditions of exposure.**

# Genotossicità da Cadmio

## 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens (2004)

- Il Cd **causa danni genetici**: mutazioni geniche, rotture del DNA a singolo filamento, aberrazioni cromosomiche, trasformazione cellulare, inibizione riparazione del DNA
- Non ha attività mutagenica su batteri ed è debolmente mutageno su cellule di mammiferi *in vitro*
- Appare co-mutageno in combinazione con alcuni agenti genotossici
- La sensibilità di cellule e tessuti all'azione del Cd appare correlata alla capacità di sintesi di metallothioneina

# Meccanismi molecolari della cancerogenesi da Cadmio



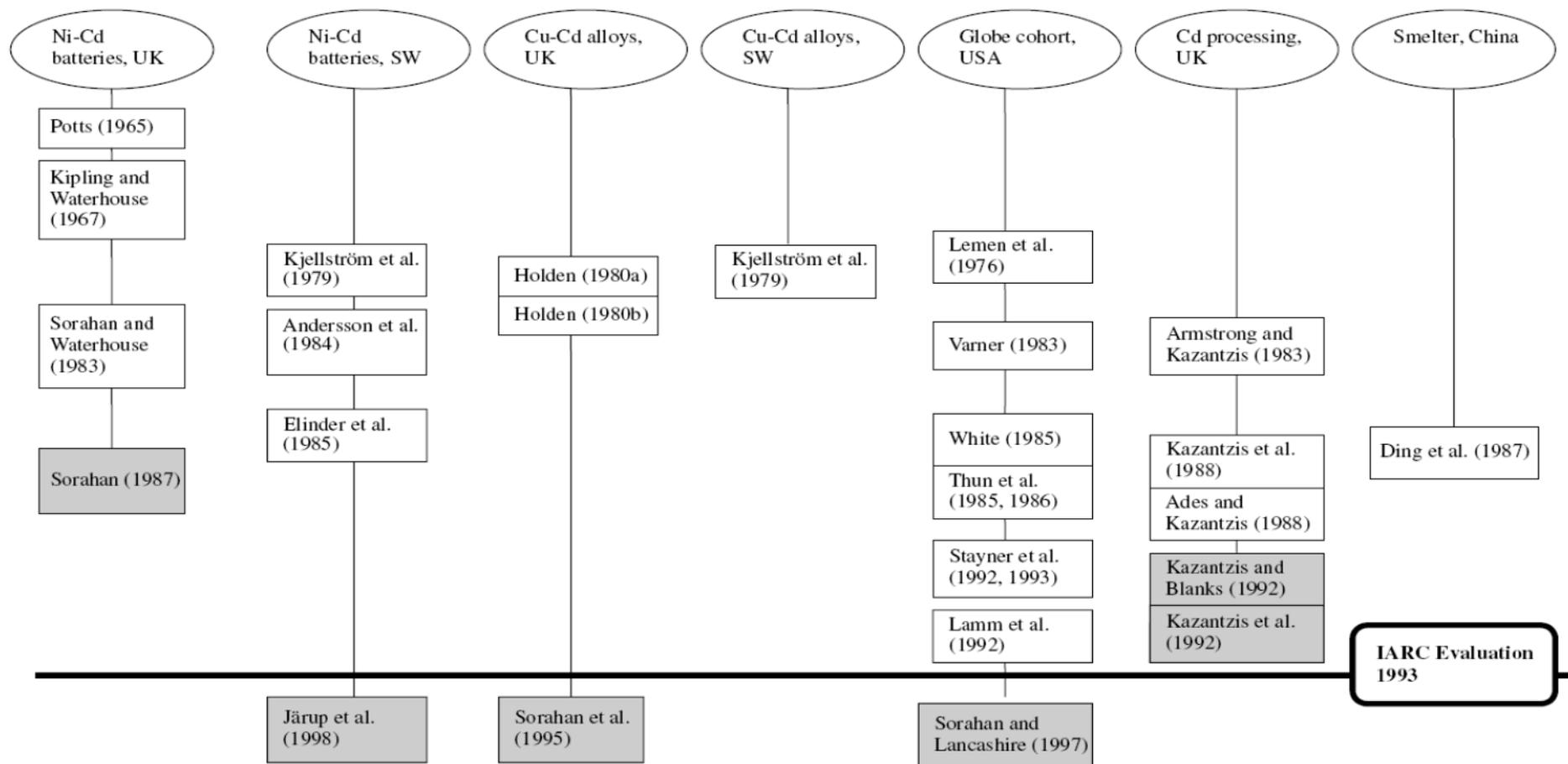
## 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens (2004)

U.S. Department of Health and Human Services  
National Toxicology Program

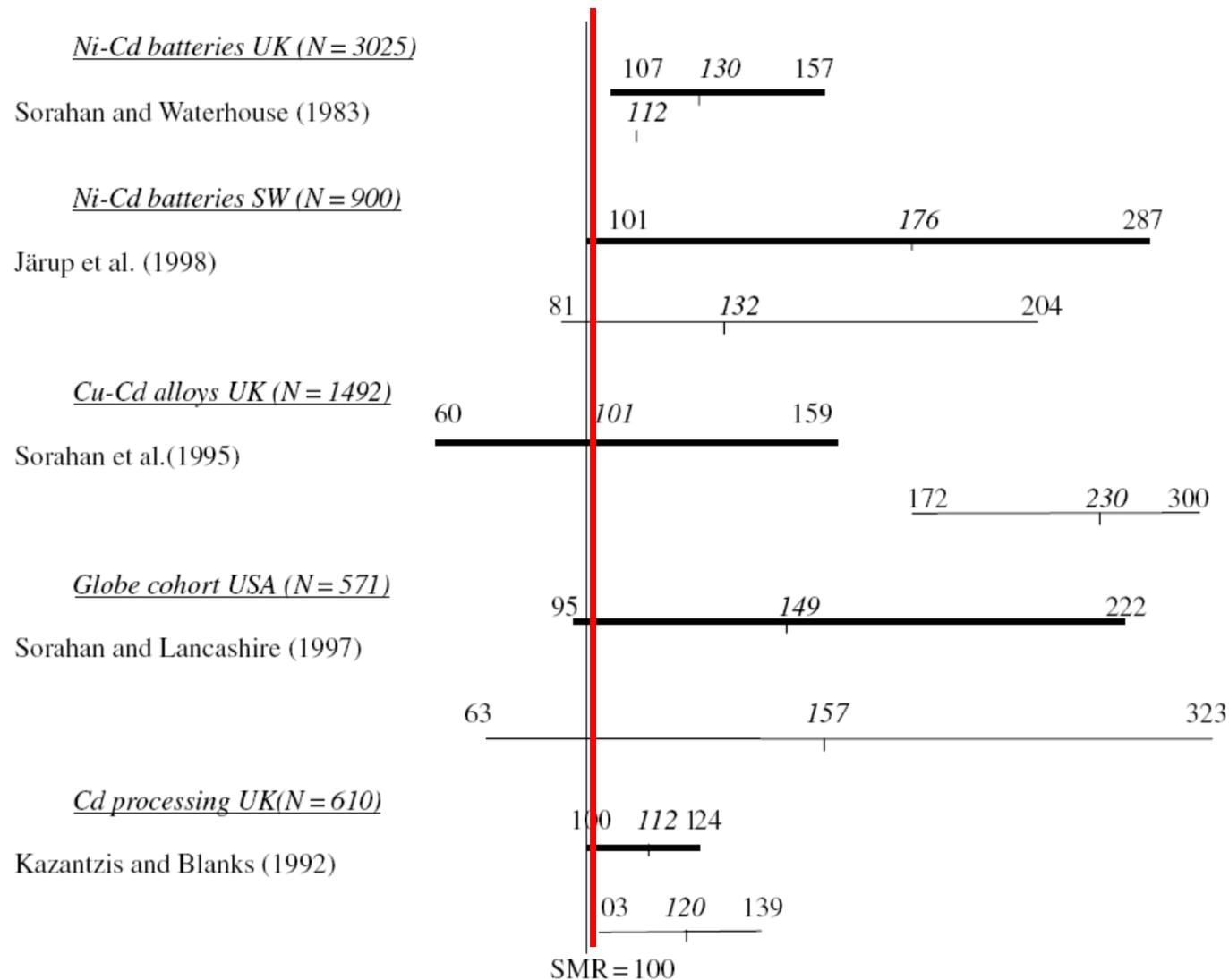
In several **cohort studies** of workers exposed to various cadmium compounds, **the risk for death from lung cancer is elevated** (IARC 1993). Although confounding factors, such as **co-exposure to arsenic**, were present in several of these studies, it is unlikely that the increase in lung cancer risk is completely explained by exposure to arsenic.

**Follow-up** analysis of some of these cohorts has not definitively eliminated arsenic as a possible confounding factor, but has confirmed that **cadmium exposure is associated with elevated lung cancer risk under some industrial circumstances** (Sorahan *et al.* 1995, Sorahan and Lancashire 1997).

## Coorti di lavoratori professionalmente esposti a Cd identificate dalla IARC ed aggiornamenti successivi



## Rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per cancro del polmone (*ed eventi non letali*—) nelle coorti indagate





# CANCEROGENICITA' (IARC, 1997)

- Esiste una *sufficiente evidenza* **Gruppo I** cancerogenicità per il Cd ed i composti del Cd.
- Esiste una *evidenza sufficiente* di cancerogenicità nell'animale da esperimento per i composti del Cd.
- Nell'animale, esiste una *limitata evidenza* per la cancerogenicità del Cd metallico

## **CONCLUSIONS** (Verougstraete, Lison & Hotz, 2003)

Overall, the literature shows a **small increase in the relative risk of lung cancer in workers exposed to Cd and Cd compounds**. Possible causes of underestimation of this risk (...) should be kept in mind, but the information available is insufficient to accurately assess their impact.

The improvement of exposure reconstruction in the last updates did not significantly modify the SMR for lung cancer in the cohorts but **points to a lower risk in the groups exposed to Cd and Cd compounds in the absence of arsenic**.

With regard to lung cancer, attention should be paid not only to a **coexposure** to arsenic but also to other carcinogens such as PAH, silica, asbestos, and smoking.

## 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens (2004)

U.S. Department of Health and Human Services  
National Toxicology Program

In some early cohort studies, **an increased risk of mortality from prostate cancers was found** in cadmium-exposed workers, but later cohort studies have not confirmed this observation.

Additional epidemiological evidence (**case-control studies, geographic distribution studies**) suggests an association between cadmium exposure in human populations and **prostate** (Shigematsu *et al.* 1982, Bako *et al.* 1982, Garcia Sanchez *et al.* 1992, van der Gulden *et al.* 1995), **renal** (Kolonel 1976, Mandel *et al.* 1995), **and bladder** (Siemiatycki *et al.* 1994) cancers.

## **CONCLUSIONS** (Verougstraete, 2003)

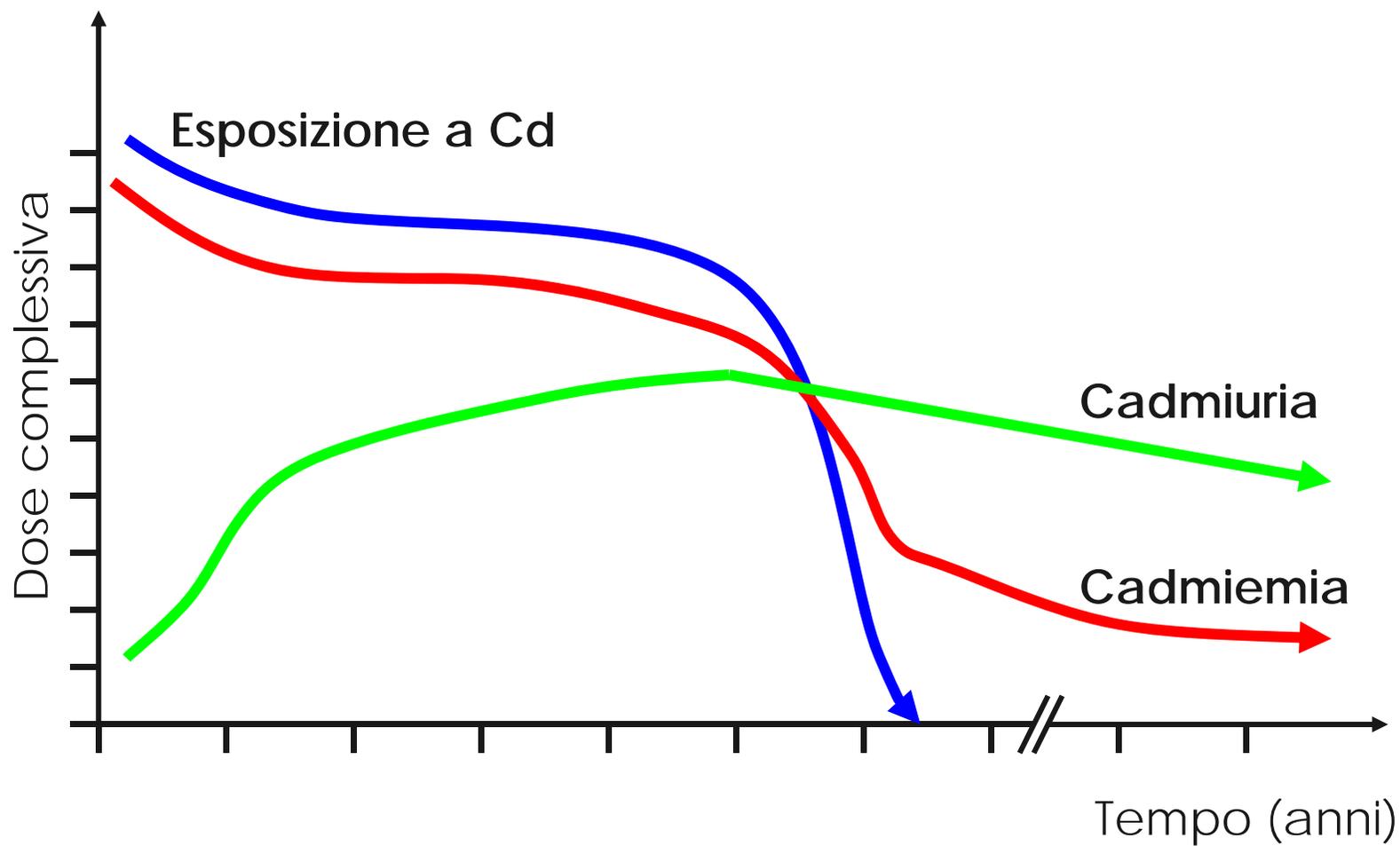
The association between occupational Cd exposure and prostate cancer was not confirmed in the latest available epidemiological updates, but recent data are lacking.

**Studies in populations environmentally exposed to cadmium do not indicate an increased risk of cancer.**

# Monitoraggio biologico

# Monitoraggio biologico

## Andamento temporale dei biomarcatori





# Significato della cadmiuria

- La determinazione del **Cd urinario** rappresenta ancora l'indicatore di scelta, nonostante il mutato scenario espositivo.
- Il Cd urinario, stante la lunga emivita, rappresenta l'indicatore che meglio **riflette l'entità dell'accumulo a livello del parenchima renale ma anche l'esposizione corrente.**

# Monitoraggio biologico

- **Cadmio ematico:**

- ◆ La concentrazione del cadmio ematico aumenta **rapidamente** dopo un'esposizione di tipo professionale;
- ◆ Andamento **bifasico**:
  - ☞ Rapida diminuzione dopo rimozione dell'esposizione;
  - ☞ Componente a lunga persistenza (7-16 anni);
- ◆ Viene di solito impiegato per valutare esposizioni professionali a breve termine.



## - I Valori di Riferimento -

- **Cd urinario:**

- 0,1 - 4  $\mu\text{g/l}$  (SIVR)
- 0,86  $\mu\text{g/l}$  (DS 0,06) (Minoia *et al.*, 1990)

- **Cd nel sangue:**

- 0,1 – 3  $\mu\text{g/l}$  (SIVR)
- 0,6  $\mu\text{g/l}$  (DS 0,3) (Minoia *et al.*, 1990)

- **Cd nel siero o plasma:**

- 0,1-1  $\mu\text{g/l}$  (SIVR, 2002)



# Significato della cadmiuria

Il complesso Cd-Mt filtrato viene quasi completamente riassorbito a livello dei tubuli renali; il progressivo accumulo del Cd nell'epitelio tubulare determina una parallela riduzione del riassorbimento e, conseguentemente, un aumento dell'escrezione.

- **A bassi livelli di esposizione**, l'eliminazione urinaria riflette principalmente l'entità dell'accumulo corporeo e quindi nel parenchima renale
- **Ad alti livelli di esposizione**, i siti di legame si saturano e la Cd-U si correla sia con l'esposizione in corso che con il carico corporeo



# Significato dei valori di Cd-U

<b>Cd-U</b> ( $\mu\text{g/g}$ creatinina)	<b>SIGNIFICATO</b>
<b>&lt; 2</b>	<b>No esposizione ambientale o professionale</b>
<b>2-5</b>	Segni di aumentato carico corporeo conseguente ad esposizione ambientale e/o professionale; non è necessario effettuare una valutazione periodica per la ricerca di una disfunzione tubulare
<b>&gt;5-10</b>	Basso rischio di sviluppare proteinuria tubulare, eccetto nei soggetti suscettibili o negli ex-esposti con graduale riduzione del carico corporeo; lo screening per ricerca di proteinuria tubulare è raccomandato se la Cd-U è persistentemente $>5$ $\mu\text{g/g}$ creatinina
<b>&gt; 10</b>	<b>Rischio reale di sviluppare proteinuria tubulare</b> (in oltre il 10% dei soggetti)



## Utilizzazione dei dati di monitoraggio biologico

- a livello individuale: valutazione del livello di esposizione in funzione dei valori di riferimento e dei valori limite biologici “health based”;
- a livello di gruppo: valutazione dei livelli di esposizione in funzione delle diverse mansioni lavorative e dei valori limite biologici correlati al valore limite di soglia od a valori guida “tecnici”.



## come interpretare i risultati del monitoraggio biologico

Da: Linee Guida SIMLII - Indici Biologici di Esposizione

<i>Sostanza ed indicatore biologico</i>	<i>Momenti di prelievo</i>	<i>BEI</i>	<i>Annotazioni</i>
Cadmio urinario	Indifferente	$5 \mu\text{g}/\text{g creat.}$	Livello di fondo ( <i>background</i> )
Cadmio nel sangue	indifferente	$5 \mu\text{g}/\text{L}$	

# MONITORAGGIO BIOLOGICO

CdS > 10 µg/l per 20 aa: probabilità del 14%  
che si manifesti una disfunzione renale

analogamente per una CdU > 10 µg/g Cn che  
corrisponde ad una concentrazione di Cd  
nella corticale di circa 200 ppm

Il Cd nelle feci riflette la quantità di polveri  
ingerite e può essere un indice di esposizione  
in atto

# MONITORAGGIO BIOLOGICO

Valutazione della Benchmark dose:

È il valore di riferimento, cioè la dose cui corrisponde un basso livello di rischio, ovvero il più basso limite di confidenza stimato al 95% di una dose corrispondente ad un livello di rischio compreso tra 1 e 10% superiore al background

# MONITORAGGIO BIOLOGICO

BMD-10%:

CdU 3,1 $\mu\text{g/g}$ cn	> MT
CdU 2,7 $\mu\text{g/g}$ cn	> NAG
CdU 3,4 $\mu\text{g/g}$ cn	> $\beta_2\text{U}$
CdU 4,2 $\mu\text{g/g}$ cn	> albumina

# MONITORAGGIO BIOLOGICO

BMDL:

CdU 2,0 µg/g cn	> $\beta_2$ U maschi
CdU 1,6 µg/g cn	> $\beta_2$ U femmine
CdU 0,6-1,2 µg/g cn	> NAG, HCFFP
CdU 1,1-1,8 µg/g cn	< GFR



# Valori Guida per alcuni elementi metallici

(\* VLB *health based*)

Elemento	IBE	VR	VLB	BEI®	BAT®
<b>CADMIO *</b>	<b>Cd-U</b>	0,1-4 µg/l	(2) 5 µg/g cr	5 µg/g cr	15 µg/l
	<b>Cd-B</b>	0,1-3 µg/l	5 µg/l	5 µg/l	15 µg/l
<b>CROMO(VI)</b>	Cr-U	≤ 2 µg/l	30 µg/l	25 µg/l	20 µg/l
<b>MERCURIO *</b>	Hg totale inorganico-U	1-7 µg/l	35 µg/g cr.	35 µg/g cr.	100 µg/l
	Hg totale inorganico-B	1-5 µg/l	10 µg/l	15 µg/l	25 µg/l
<b>NICHEL</b>	Ni-U	0,1-4 µg/l	30 µg/g cr.	--	45 µg/l
<b>PIOMBO *</b>	Pb-B	5-30 µg/l	600 µg/l; 400 µg/l donne età fertile	30 µg/l	400 µg/l; 100 µg/l donne <45 a

**MERCURIO**

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY, PROPRITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES 2017  
ON 275 SUBSTANCES

2017 Rank	Substance Name	Total Points	CAS RN
1	ARSENIC	1674	7440-38-2
2	LEAD	1531	7439-92-1
3	MERCURY	1458	7439-97-6
4	VINYL CHLORIDE	1358	75-01-4
5	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1345	1336-36-3
6	BENZENE	1329	71-43-2
7	CADMIUM	1320	7440-43-9
8	BENZO(a)PYRENE	1306	50-32-8
9	POLYCYCLIC AROMATIC HYROCARBONS	1279	130498-29-2
10	BENZO(b)FLUORANTHENE	1251	20599-2
<b>OTHER METALS</b>			
51	COBALT	1013	7440-48-4
57	NICKEL	996	7440-02-0
75	ZINC	915	7440-66-6
78	CHROMIUM	895	7440-47-3
97	URANIUM	832	7440-61-1
118	COPPER	807	7440-50-8
183	ALUMINUM	687	742990-5
200	VANADIUM	650	7440-62-2
<b>OTHER SUBSTANCES</b>			
94	ASBESTOS	841	1332-21-4
155	PERFLUOROCTANOIC ACID	758	335-67-1
224	FORMALDEHYDE	605	50-00-0
275	1,2,3-TRICHLOROPROPANE	537	96-18-4

# cinabro





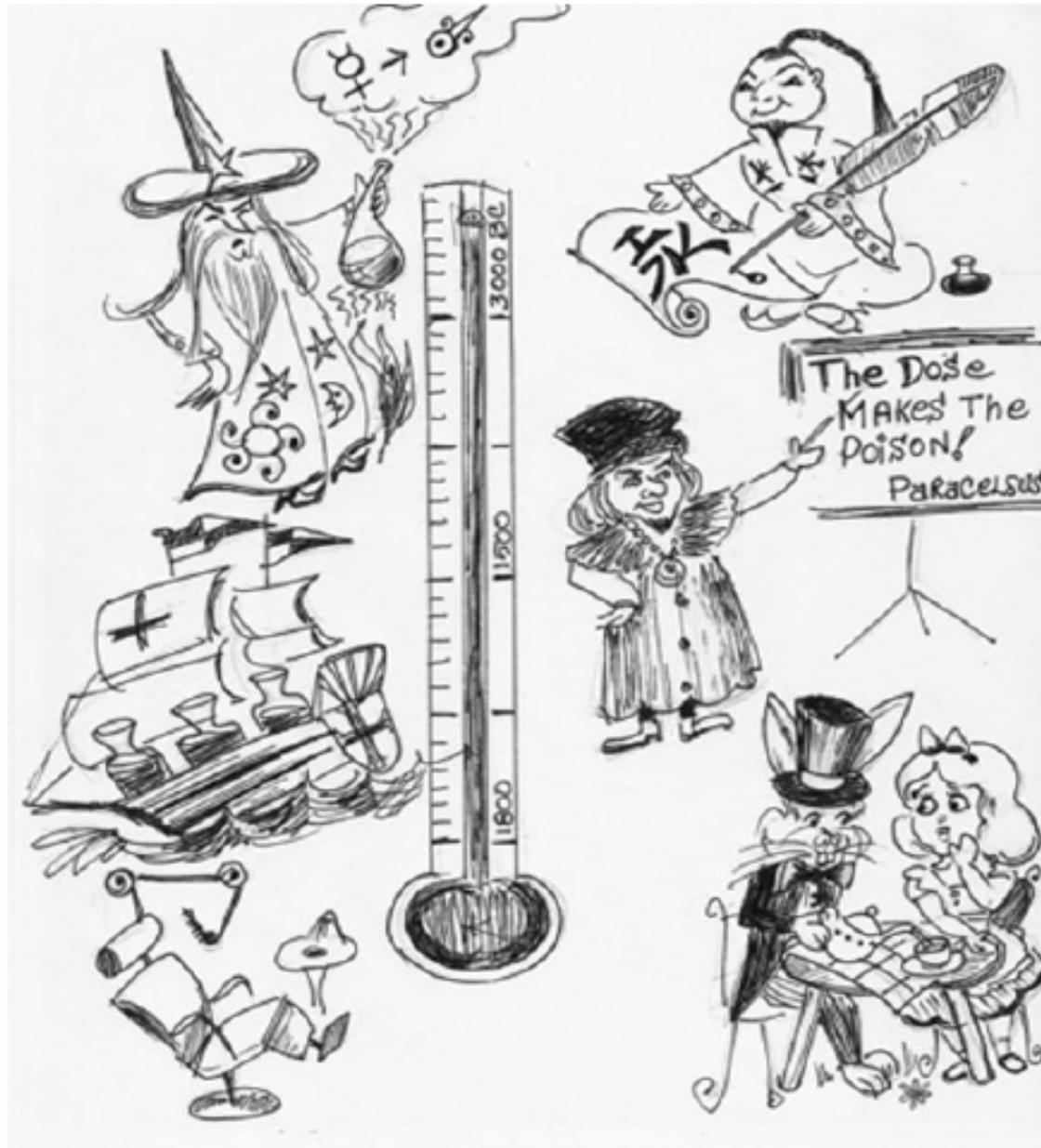
# MERCURIO

- **gruppo** IIB
- **valenza** 1,2
- **numero atomico** 80
- **peso atomico** 200,59
- **gravità specifica** 13,534 a 25°C
- **punto di fusione** -38,87°C
- **punto di ebollizione** 356,72°C

# MERCURIO

- **Isotopi naturali**

$^{202}\text{Hg}$	29,80%
$^{200}\text{Hg}$	23,13%
$^{199}\text{Hg}$	16,84%
$^{201}\text{Hg}$	13,22%
$^{198}\text{Hg}$	10,02%
$^{204}\text{Hg}$	6,85%
$^{196}\text{Hg}$	0,146%



# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

1. estrazione mineraria
2. distillazione dai minerali
3. fabbricazione cappelli feltro (storica)
4. fabbricazione apparecchi, colori, fulminato
5. estrazione Au e Ag dalle amalgame
6. impianti cloro-soda
7. doratura a fuoco
8. argentatura specchi
9. amalgame dentarie
10. rilievo di impronte digitali

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 1. Estrazione mineraria:

**rischio basso** poiché il Hg non si trova allo stato libero, ma sotto forma di solfuro mescolato a terra umida.

Non si sviluppano polveri e l'evaporazione è minima

**Rischio in caso di incendio**

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 2. Distillazione da minerali:

**rischio elevato:** l'elevata temperatura scompone il minerale in zolfo (eliminato come anidride solforosa) e Hg che viene condensato e nuovamente distillato per eliminare le impurità

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 3. Fabbricazione cappelli feltro (storica):

a. **secretaggio**: veniva usata una soluzione di nitrato di Hg in acido nitrico. Oggi viene usato perossido di sodio e acqua ossigenata.

Il secretaggio agglutina il pelo creando legami S-S tra i gruppi -SH della cisteina, aminoacido fondamentale della cheratina del pelo.

**Rischio moderato**

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 3. Fabbricazione cappelli feltro (storica):

b. dopo congrua **essiccazione** e **stagionatura**, le pelli vengono spazzolate e rasate e i peli soffiati e compressi.

**Rischio elevato** di inalare polveri ad elevato contenuto in Hg

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 3. Fabbricazione cappelli feltro (storica):

c. **imbastitura** e **follatura** del pelo: viene applicato su una montatura rotante (**campana**), ove, bagnato con acqua molto calda viene fatto aderire con la formazione di un velo sottile dal quale, per centrifugazione, si separa l'eccesso di acqua (**imbastitura**); successivamente ad una fase di **feltratura** che provvede ad un primo intreccio delle fibre, viene inserito nei folloni che, per azione meccanica di appositi cilindri e di una pioggia di acqua molto calda, assume la definitiva conformazione fitta e compatta per contrazione nel senso della lunghezza e della larghezza (**follatura**).

**Rischio elevato** in tutte le fasi.

# MERCURIO

## FONTI DI INQUINAMENTO

### 6. Impianti cloro-soda:

industria chimica per la produzione del Cl e del Na  
ove viene utilizzato come catodo.

**Rischio moderato**

# MERCURIO

**Esiste sotto 3 forme:**

- elementare (metallico)**
- inorganico**
- organico**

# MERCURIO

## ASSORBIMENTO

	<u>orale</u>	<u>respiratorio</u>
metallico	0,01%	tutte le forme
inorganico	7%	61-81%
organico	90-95%	

# MERCURIO

## DISTRIBUZIONE

### **Inorganico:**

50% legato ai gruppi -SH proteine plasmatiche (albumina)

50% legato ai gruppi -SH dell'emoglobina

### **Organico:**

10% legato ai gruppi -SH proteine plasmatiche (albumina)

90% legato ai gruppi -SH dell'emoglobina

# MERCURIO

## ESCREZIONE

Con le urine e con le feci.

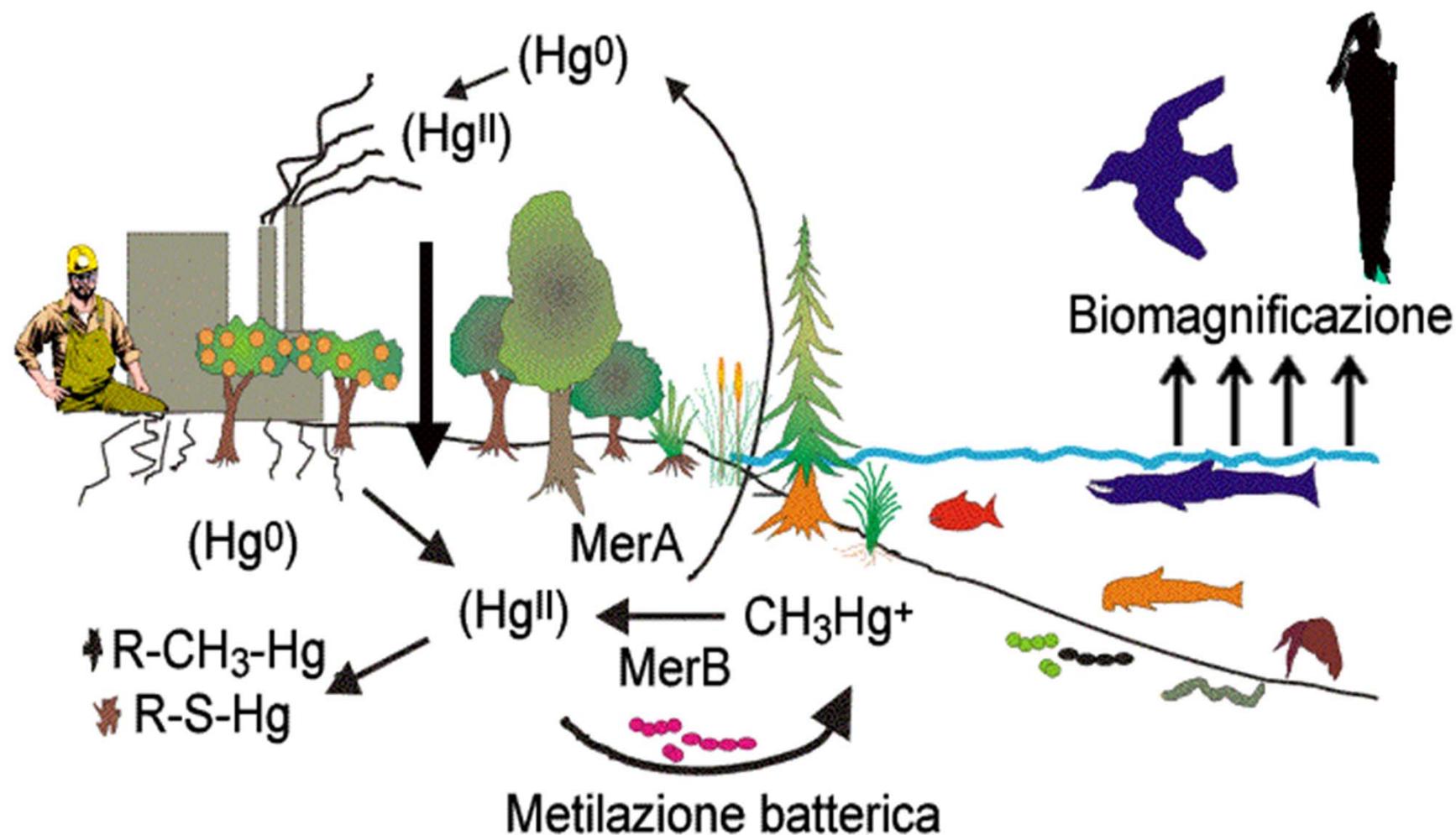
Il 90% del **mercurio organico** è escreto con le feci

<b>Table 1. The Major Clinical Toxicologic Features of Mercury.*</b>				
<b>Variable</b>	<b>Mercury Vapor</b>	<b>Inorganic Divalent Mercury</b>	<b>Methyl Mercury</b>	<b>Ethyl Mercury</b>
Route of exposure	Inhalation	Oral	Oral (from fish consumption)	Parenteral (through vaccines)
Target organ	Central nervous system, peripheral nervous system, kidney	Kidney	Central nervous system	Central nervous system, kidney
<b>Local clinical signs</b>				
Lungs	Bronchial irritation, pneumonitis (>1000 µg/m <sup>3</sup> of air)			
Gastrointestinal tract	Metallic taste, stomatitis, gingivitis, increased salivation (>1000 µg/m <sup>3</sup> of air)		Metallic taste, stomatitis, gastroenteritis	
Skin	Urticaria, vesication			
<b>Systemic clinical signs</b>				
Kidney	Proteinuria (>500 µg/m <sup>3</sup> of air)	Proteinuria, tubular necrosis		Tubular necrosis
Peripheral nervous system	Peripheral neuropathy (>500 µg/m <sup>3</sup> of air)	Acrodynia		Acrodynia
Central nervous system	Erethism (>500 µg/m <sup>3</sup> of air), tremor		Paresthesia, ataxia, visual and hearing loss (>200 µg/liter of blood)	Paresthesia, ataxia, visual and hearing loss
Approximate half-life (whole body) (days)	60	40	70	20†
Treatment‡	Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid	Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid	Chelators not effective§	Chelators not effective§

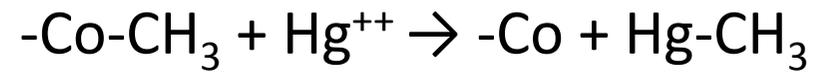
Clarkson et al. NEJM 349: 1731-1737, 2003

		μg/die		
Esposizione		Hg elementare (vapori)	Hg inorganico (composti)	MeHg
Aria		0,030	0,002	0,008
Alimenti				
	pesce	0	0,600	2,4
	non pesce	0	3,6	0
Acqua da bere		0	0,05	0
Amalgame dentarie		3,8-21	0	0
Totale		3,9-21	4,3	2,41

# Ciclo Biogeochimico del Mercurio (Hg)



Il metil-mercurio si forma a livello biologico dalla reazione:



$-\text{Co}-\text{CH}_3$  = metilcobalamina

# MERCURIO

## TOSSICITA'

vapori di mercurio:

- **acuta: bronchite corrosiva e polmonite interstiziale**
- **cronica: sindrome ASTENICO-VEGETATIVA (micromercurialismo)**

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### SINDROME ASTENICO-VEGETATIVA

- **tremore**
- **ingrossamento della tiroide**
- **aumentato incorporamento tiroideo dello iodio**
- **polso labile**
- **tachicardia**
- **dermografismo**
- **gengivite**
- **alterazioni ematologiche**
- **idrargiruria**

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### SINDROME ASTENICO-VEGETATIVA

**Con l'incremento dell'esposizione compaiono:**

- **tremori intenzionali (spasmi)**
- **perdita della memoria**
- **eretismo**
- **depressione grave**
- **allucinazioni e delirio**
- **scialorrea e gengiviti**

# MERCURIO

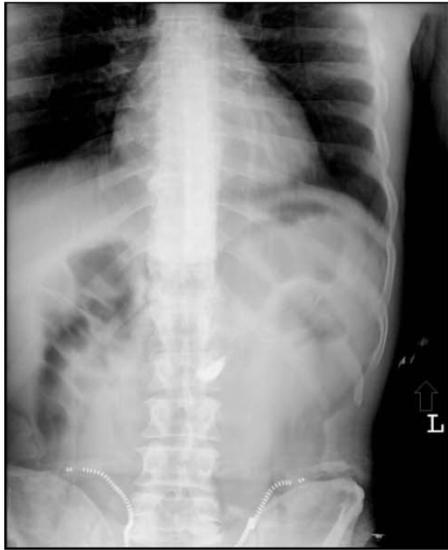
## TOSSICITA'

### SINDROME ASTENICO-VEGETATIVA

La triade fondamentale è costituita comunque da:

- **eccitabilità ingravescente**
- **tremori**
- **gengivite**





Day 1



Day 3



Day 37



Day 222



#### Clinical history:

A 33-year-old woman presented to the emergency department (ED) in September 2004 stating that she ingested the mercury contained in 2,500 thermometers (about 1000 ml). It took her about a month to buy the thermometers in drugstores and about nine hours to extract the mercury by breaking the thermometers and filtering the mercury through gauze. Ten minutes after drinking all the mercury, she felt nauseous and vomited three times. Sixteen hours later, she developed a slight stomachache and sharp pain in her mouth, and then came to our ED. After admission, she vomited about five to eight times per day during the first two days and complained of sharp left upper quadrant abdominal pain for seven days.

Mercury concentrations (determined by flameless atomic absorption spectrometry) in the blood and urine were 0.180 mg/L and 0.6534 mg/L, respectively, before treatment. Sodium dimercaptopropanesulfonate (0.25 mg/d IM for three days followed by four days of rest, for a total of five weeks) was used to eliminate mercury in the blood. The highest urine mercury concentration during chelation was 2,585.34 mg/24 h. At the end of chelation, the urine mercury concentration was 241.24 mg/24 h.

In a fever thermometer, there is 5 to 7 grams of mercury. The patient ingested the contents of 2,500 thermometers, about 12.5 to 17.5 kg, which may be the largest oral administration of mercury reported.

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### Cloruro mercurico ( $\text{HgCl}_2$ )

- **acuta: ulcere corrosive, necrosi del tratto gastroenterico, necrosi tubulare acuta (*pars recta*)**
- **cronica: glomerulonefrite da Ac anti MB seguita da precipitazione di immunocomplessi.**

# MERCURIO

## TOSSICITA'

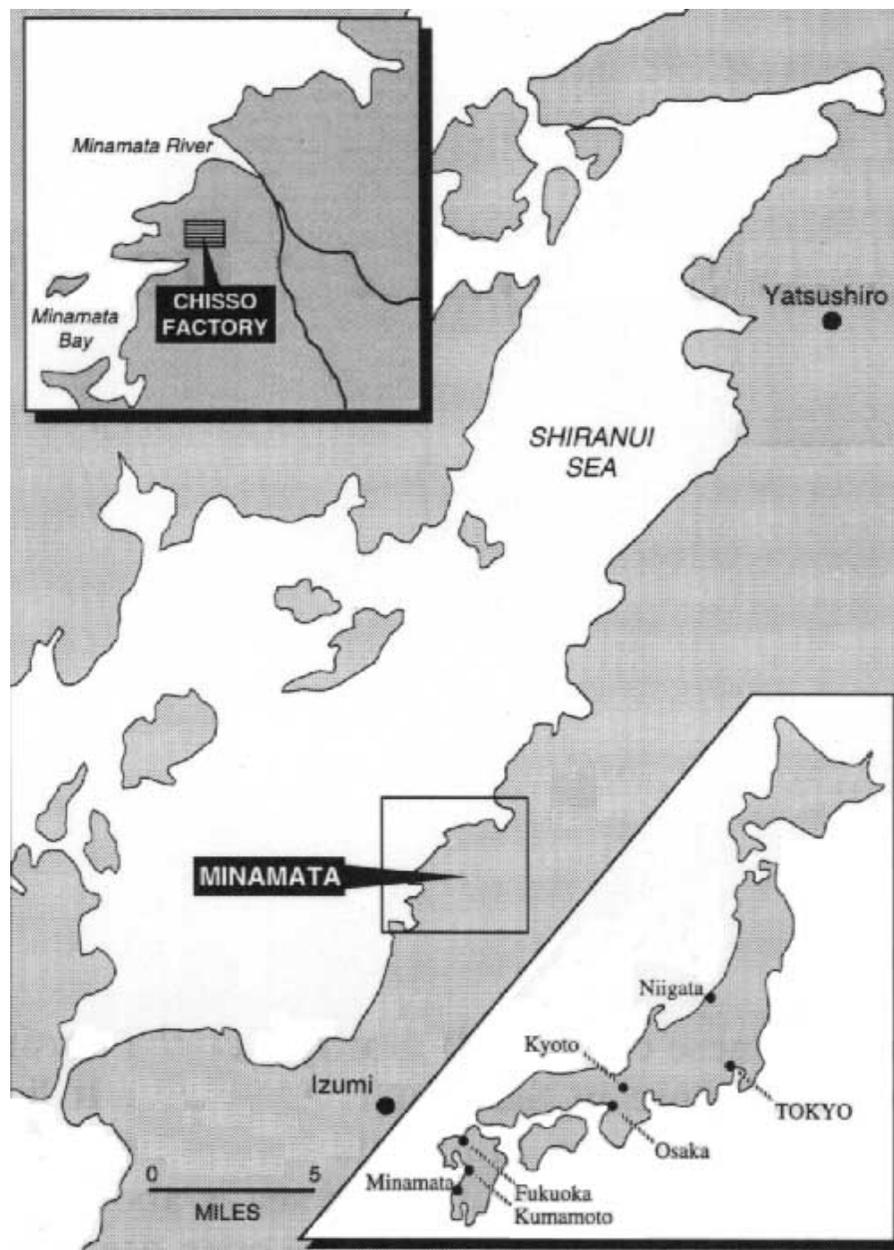
Cloruro mercurioso ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ )

- acrodinia
- malattia rosa

# MINAMATA

Cittadina nella prefettura di Kumamoto  
Isola di Kyushu  
Circa 28 mila abitanti  
Si affaccia sul «cristallino» mare di Yatsushiro  
(chiamato anche Shiranui)





# LA STORIA

Avvio delle attività produttive della Chisso nel 1908. Produce fertilizzanti. L'attività produttiva vira poi sulla chimica.

Nel 1932 viene avviata la produzione di acetaldeide (1/3 del totale nazionale, 43 mila tons nel 1960) che utilizzava solfato mercurico come catalizzatore.

Dal 1951 viene sostituito il diossido di manganese come co-catalizzatore e rimpiazzato dal solfuro ferrico, reazione collaterale che produce metil-mercurio.

Gli scarichi riversati nel «brillante» mare di Yatsushiro sino al 1968.

nel frattempo i gatti...



# LA MALATTIA

Il 21 aprile 1956 bambina di 5 anni arriva all'ospedale della fabbrica

Il 1° maggio 1956 il direttore denuncia una «malattia sconosciuta epidemica del sistema nervoso centrale»

A fine maggio viene istituita la *Kibyō Taisaku linkai* «commissione delle contromisure per le malattie strane»

Si inizia a sospettare una malattia di origine virale

Stigmatizzazione e inizio di aneddoti nella popolazione (Corvi muoiono in volo, il mare rigetta le alghe)

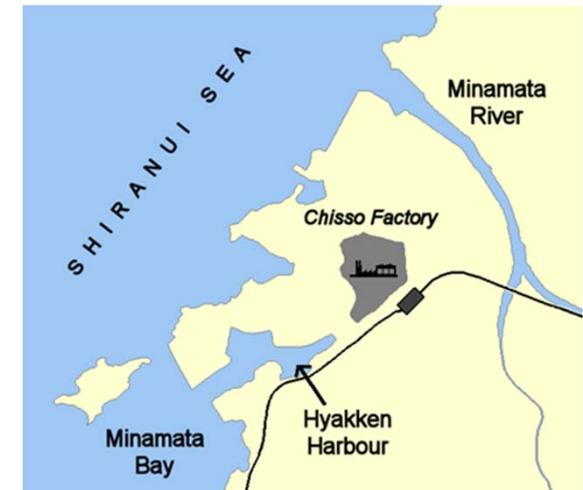
Ad ottobre 1956 la mortalità è al 35% e viene chiamata l'università di Kumamoto

Il 4 novembre 1956 si inizia a realizzare che probabilmente l'intossicazione è dovuta all'assunzione di un metallo pesante tramite il pesce. Ma si ignora quale sia la causa.

# Uno scorcio sul belvedere di Minamata negli anni '50



Tra i potenziali colpevoli vari metalli pesanti  
Marina Britannica nel marzo 1958 nel mare di  
Shiranui con a bordo il Dr. Douglas McAlpine  
Solo nel febbraio 1959 iniziano i campionamenti  
a Hyakken da parte del Dr. Hosokawa  
La Chisso ferma gli esperimenti  
Sit in della popolazione dal 11/59  
Nuovi casi a Niigata nel 1965





■ Con



■ Dismetria



■ Marcia da ubriaco

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### Metilmercurio

- **Effetti neurotossici (il cervello è l'organo critico)  
con necrosi dei neuroni cerebrali e cerebellari  
→ atrofia cerebrale**

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### Metilmercurio

#### segni clinici:

- parestesie
- atassia
- neurastenia
- perdita della vista e dell'udito
- spasticità e tremori
- coma e morte

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### Metilmercurio

#### Meccanismi di neurotossicità:

interagisce col DNA e l'RNA e si lega ai gruppi -SH con modifiche nella struttura del DNA e nella sintesi dell'RNA

# MERCURIO

## TOSSICITA'

### Metilmercurio

#### EFFETTO CRITICO:

- **adulti: parestesia**
- **Esposizione prenatale: ritardo psicomotorio**

A 48-year-old chemistry professor was admitted to Dartmouth–Hitchcock Medical Center, in Lebanon, New Hampshire, on January 20, 1997, with a five-day history of progressive deterioration in balance, gait, and speech. She had lost 6.8 kg (15 lb) over a period of two months and had experienced several brief episodes of nausea, diarrhea, and abdominal discomfort.

**The patient recalled that in August 1996, while transferring liquid dimethylmercury from a container to a capillary tube, she spilled several drops from the tip of the pipette onto the dorsum of her gloved hand.** (A subsequent review of her dated laboratory notebooks, a history provided by a coworker, and examination of the dated materials used in the experiment later pinpointed the date as August 14, 1996.) She reported that she had cleaned up the spill and then removed her protective gloves.

[Nierenberg et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. N Engl J Med. 1998;338\(23\):1672-6.](#)

Because of the possibility of methylmercury neurotoxicity, blood and urine samples were sent for urgent measurement of mercury content. In view of the long interval between the date of exposure to mercury and the onset of neurologic symptoms (154 days) as well as the rapid progression of symptoms, other causes of acute cerebellar dysfunction were considered. In the ensuing days, the patient noted tingling in her fingers, brief flashes of light in both eyes, a soft background noise in both ears, and progressive difficulty with speech, walking, hearing, and vision (constricted visual fields). A preliminary laboratory report indicated that the **whole-blood mercury concentration was more than 1000 µg per liter**. Chelation therapy with oral succimer (10 mg per kilogram orally every eight hours) was begun on day 168 after exposure. The next day, the following laboratory values were reported: whole-blood mercury, 4000 µg per liter (normal range, 1 to 8; toxic level, >200); urinary mercury, 234 µg per liter (normal range, 1 to 5; toxic level, >50).

The patient's neurologic deterioration continued; neuropsychiatric testing revealed marked deficits in all areas. Chelation therapy was initially successful, with an increase in urinary excretion of mercury from 257  $\mu\text{g}$  per 24 hours (before chelation therapy) to 39,800  $\mu\text{g}$  per 24 hours. Vitamin E was added to the regimen as a potentially protective antioxidant.

The patient was transferred to Massachusetts General Hospital in Boston. Vitamin E and succimer were continued. An exchange transfusion reduced the mean whole-blood mercury concentration from 2230  $\mu\text{g}$  per liter before the procedure to 1630  $\mu\text{g}$  per liter 2 hours afterward, but reequilibration resulted in a concentration of 2070  $\mu\text{g}$  per liter 16 hours later.

The decline in blood mercury concentrations over time is shown in. Mercury half-lives (with chelation therapy) were 29 to 37 days. Urinary excretion of mercury declined rapidly despite ongoing chelation therapy. Analysis of a long strand of hair revealed that after a brief lag, the mercury content rose rapidly to almost 1100 ng per milligram (normal level, <0.26 ng per milligram; potentially toxic level, >50 ng per milligram) and then declined slowly, with a half-life of 74.6 days. Her condition appeared to resemble a persistent vegetative state with spontaneous episodes of agitation and crying.

Testing of family members, laboratory coworkers, and laboratory surfaces failed to reveal any unsuspected mercury spills or other cases of toxic blood or urinary mercury concentrations.

We could find **only three previously reported cases of poisoning with dimethylmercury, all of which were fatal**. Equally bleak outcomes have been reported in patients with severe methylmercury toxicity.

In view of the dismal prognosis and after more than three months of aggressive treatment and support, the patient's advance directives were followed, and **she died peacefully on June 8, 1997, 298 days after exposure**.

# MERCURIO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

### ■ Indicatori di dose:

BEI

Hg inorganico totale nelle urine (preturno)

35µg/g creatinina

Hg inorganico totale nel sangue (fine turno fine settimana)

15 µg/L

### ■ Indicatori di effetto:

Indicatori di effetto renale (proteinuria a basso P.M., enzimuria)

**CROMO**

# CROMO

■ gruppo	VIB
■ valenza	2,3,6
■ numero atomico	24
■ peso atomico	52,0
■ gravità specifica	7,14 a 25°C
■ punto di fusione	1900°C
■ punto di ebollizione	2642°C

# CROMO

- **Isotopi naturali**

<b><math>^{50}\text{Cr}</math></b>	<b>4,35%</b>
<b><math>^{52}\text{Cr}</math></b>	<b>83,79%</b>
<b><math>^{53}\text{Cr}</math></b>	<b>9,50%</b>
<b><math>^{54}\text{Cr}</math></b>	<b>2,36%</b>

# CROMO

## TLVs (mg/mc)

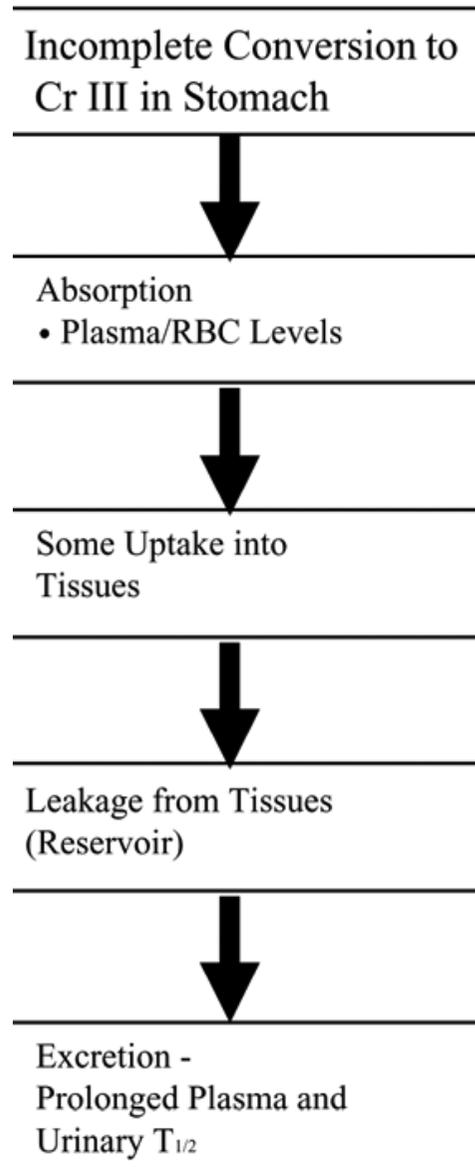
	TLV-TWA	TLV-STEL	ACGIH	IARC	R
metallico e III	0,5		A4	3	
solubile VI	0,05		A1	1	45
insolubile VI	0,01		A1	1	45

# CROMO

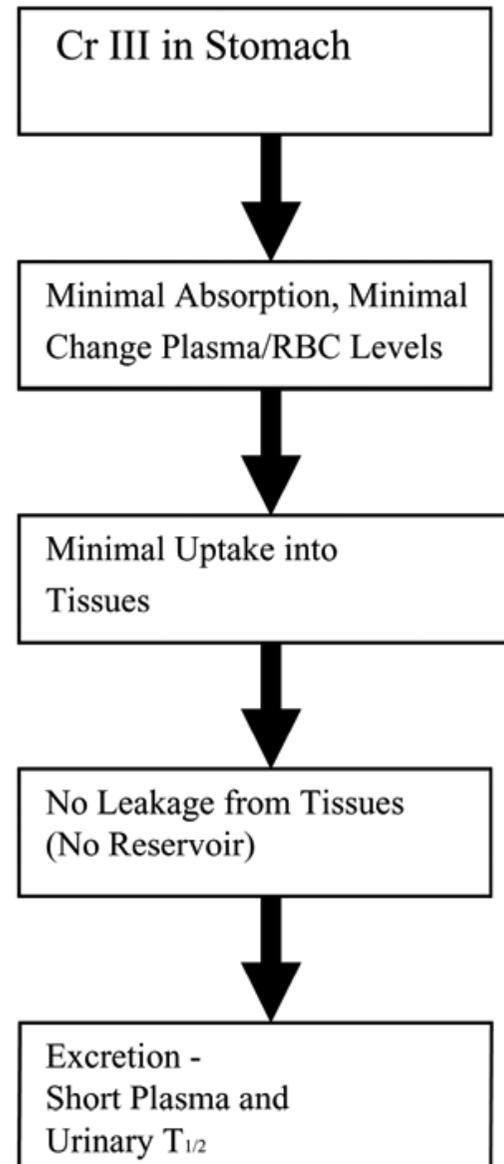
## FONTI DI INQUINAMENTO:

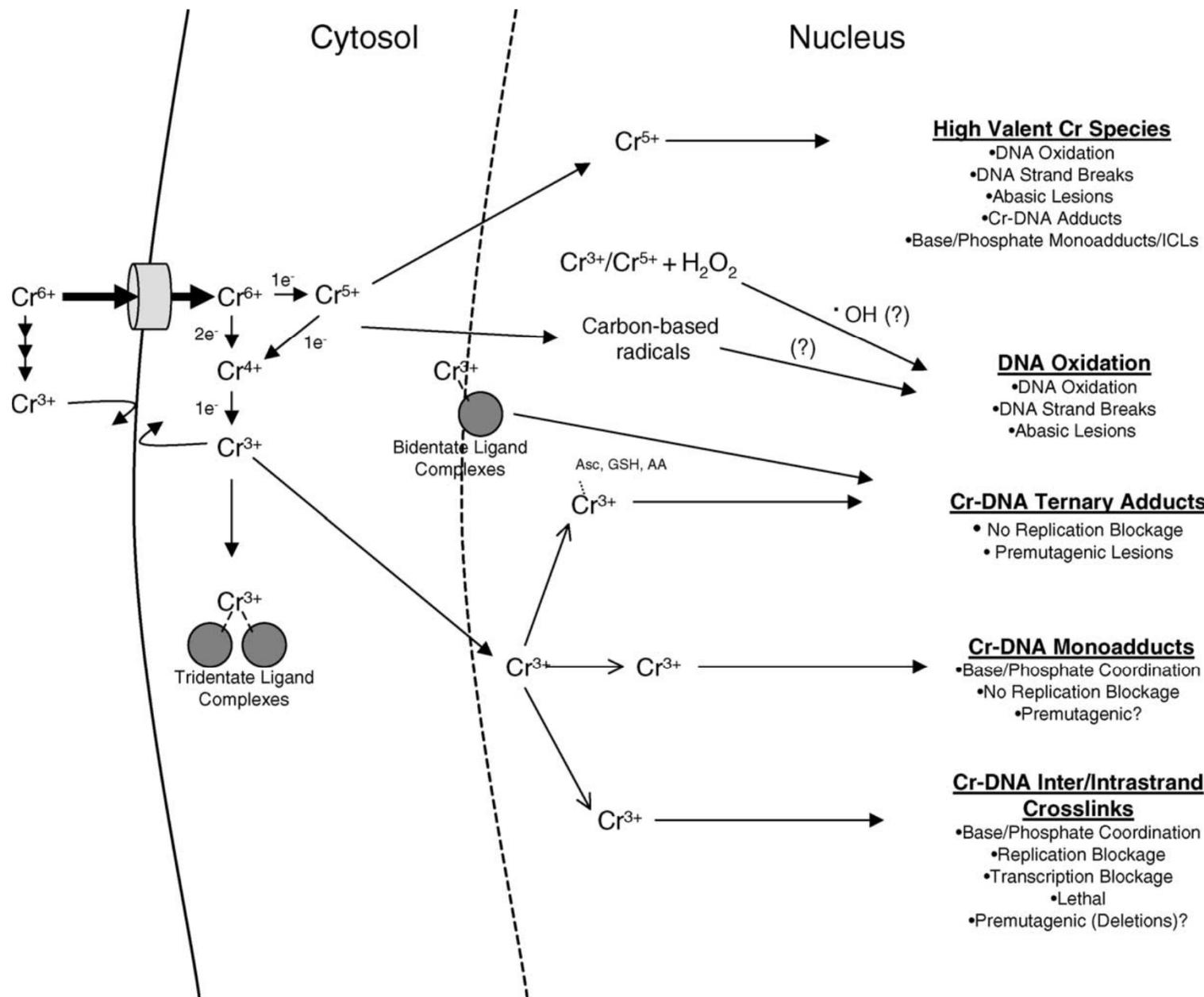
1. Industria galvanica (VI)
2. Concia (III)
3. Saldatura
4. Acciai inossidabili
5. Pigmenti

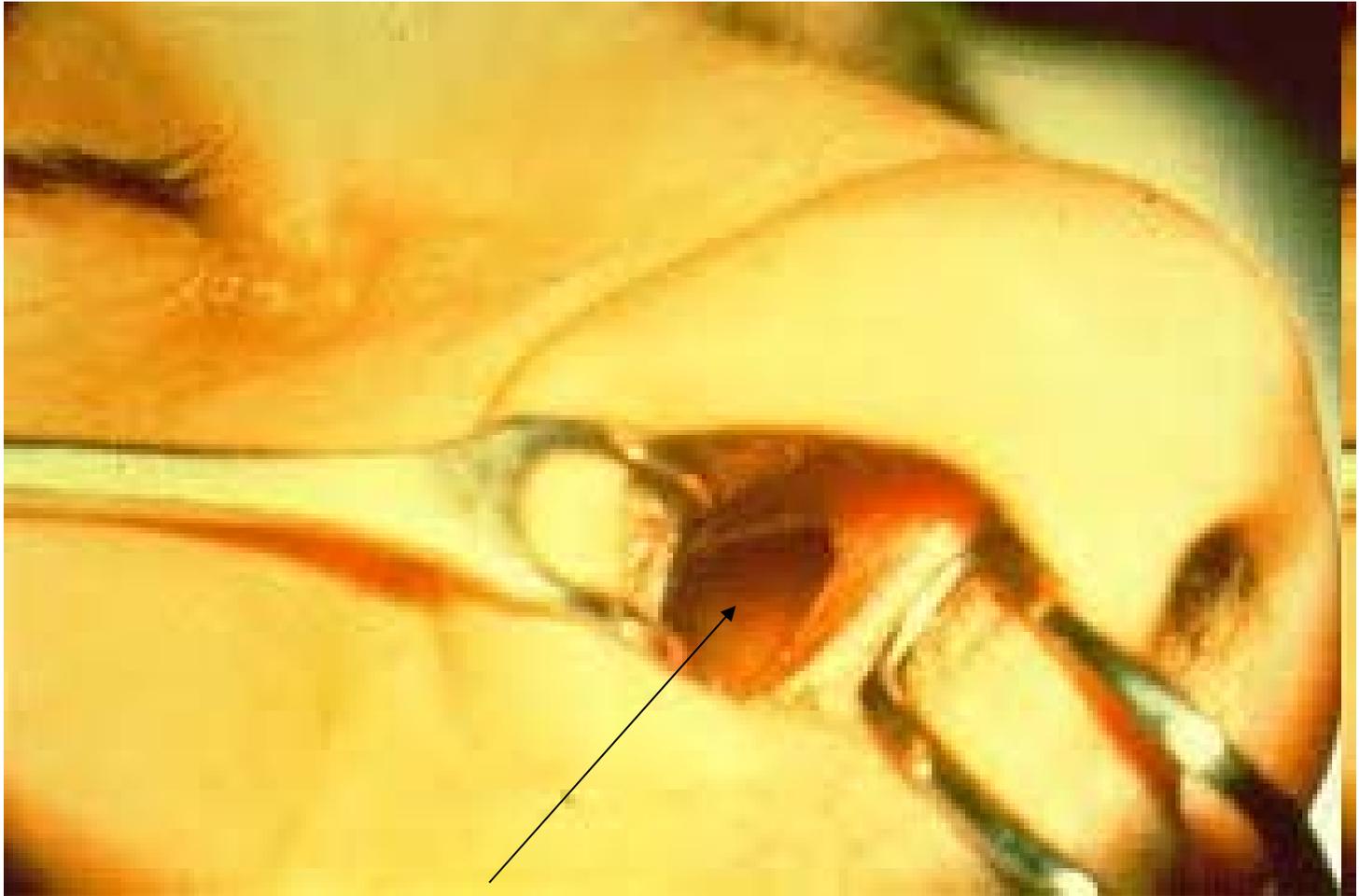
## Chromium VI



## Chromium III







# CROMO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

	<b>BEI</b>
<b>Cromo urine (incremento durante il turno)</b>	<b>10 µg/L</b>
<b>Cromo urina (fine turno)</b>	<b>25 µg/L</b>
<b>Valore di riferimento</b>	<b>≤2 µg/L</b>
<b>Cromo sangue (valori di riferimento)</b>	<b>≤0,75 µg/L</b>

# CROMO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

	1	2	3
$\Delta$ CrU	-	<5	>5
CrU fine turno	<5	>15 5-15	>15 5-15
esp. attuale	trascurabile	accettabile accettabile	eccessiva eccessiva
esp. pregressa	trascurabile	rilevante moderata	rilevante moderata

**ARSENICO**

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY, PROPRITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES 2017  
ON 275 SUBSTANCES

2017 Rank	Substance Name	Total Points	CAS RN
<b>1</b>	<b>ARSENIC</b>	<b>1674</b>	<b>7440-38-2</b>
<b>2</b>	LEAD	1531	7439-92-1
<b>3</b>	MERCURY	1458	7439-97-6
<b>4</b>	VINYL CHLORIDE	1358	75-01-4
<b>5</b>	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1345	1336-36-3
<b>6</b>	BENZENE	1329	71-43-2
<b>7</b>	CADMIUM	1320	7440-43-9
<b>8</b>	BENZO(a)PYRENE	1306	50-32-8
<b>9</b>	POLYCYCLIC AROMATIC HYROCARBONS	1279	130498-29-2
<b>10</b>	BENZO(b)FLUORANTHENE	1251	20599-2
<b>OTHER METALS</b>			
<b>51</b>	COBALT	1013	7440-48-4
<b>57</b>	NICKEL	996	7440-02-0
<b>75</b>	ZINC	915	7440-66-6
<b>78</b>	CHROMIUM	895	7440-47-3
<b>97</b>	URANIUM	832	7440-61-1
<b>118</b>	COPPER	807	7440-50-8
<b>183</b>	ALUMINUM	687	742990-5
<b>200</b>	VANADIUM	650	7440-62-2
<b>OTHER SUBSTANCES</b>			
<b>94</b>	ASBESTOS	841	1332-21-4
<b>155</b>	PERFLUOROCTANOIC ACID	758	335-67-1
<b>224</b>	FORMALDEHYDE	605	50-00-0
<b>275</b>	1,2,3-TRICHLOROPROPANE	537	96-18-4

CARY GRANT in FRANK CAPRA'S  
*Arsenic & Old Lace*



# ARSENICO

- **gruppo** VA
- **valenza** 3,5
- **numero atomico** 33
- **peso atomico** 74,9
- **gravità specifica** 5,727 a 25°C
- **punto di fusione** 814°C
- **punto di ebollizione** 613°C

# ARSENICO

- Isotopi naturali

$^{75}\text{As}$

100%

# ARSENICO

## FONTI DI INQUINAMENTO OCCUPAZIONALE:

1. Industria siderurgica
2. Industria del vetro
3. Industria ceramica
4. Preparazione di farmaci
5. Pigmenti

# ARSENICO

## FONTI DI INQUINAMENTO EXTRAPROFESSIONALE:

1. Frutti di mare che contengono  
**arsenobetaina** (non tossica)
2. Aria urbana (tracce)
3. Acqua (tracce)
4. Fumo di sigaretta

# ARSENICO

## METABOLISMO

**Per esposizioni a basse dosi di As inorganico, nelle urine è misurabile nelle seguenti percentuali:**

**20% come As tal quale**

**20% come MMA**

**60% come DMA**

# ARSENICO

## METABOLISMO

Ha un particolare tropismo per la cute e viene escreto con la **desquamazione cutanea** e col **sudore**.

Viene anche concentrato nelle **unghie** e nei **capelli**.

Nelle unghie produce le **linee di Mee** (linee bianche trasversali) che compaiono circa 6 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi di avvelenamento.

Il tempo di esposizione può essere stimato misurando la distanza delle linee dalla base dell'unghia (il cui tempo di crescita è di circa **0,3 cm/mese, 0,1 mm/die**).



# ARSENICO

## TOSSICITA'

**acuta:** nei casi di suicidio e omicidio con sintomi a carico dell'apparato gastro-enterico, cardiaco e vascolare. Provoca la morte in 30-60 minuti

**cronica:** fenomeni di affaticamento, problemi gastro-enterici, melanodermia, ipercheratosi, epatomegalia (cirrosi), neoplasie polmonari, epatiche e cutanee





*Arsenic Hands*

Courtesy ENS



**BRIEF COMMUNICATION**

WILEY



# Human adaptation to arsenic in Andean populations of the Atacama Desert

Mario Apata<sup>1</sup> | Bernado Arriaza<sup>2</sup> | Elena Llop<sup>1</sup> | Mauricio Moraga<sup>1,3</sup> 

Osservano una frequenza del gene AS3MT tra il 48 e il 68% rispetto all'8% di altre popolazioni

# ARSENICO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

**BEI**

**Arsenico inorganico +  
met. metilati (fine turno)**

**35 µg/L**

**Valori di riferimento**

**2-25 µg/L**

**FLUORO**

# FLUORO

■ gruppo	VIIA
■ valenza	1
■ numero atomico	9
■ peso atomico	19,0
■ gravità specifica	1,5127 a 25°C
■ punto di fusione	-219,61°C
■ punto di ebollizione	-188,13°C

# FLUORO

- Isotopi naturali

$^{19}\text{F}$

100%

# FLUORO

## METABOLISMO

Assorbito per via polmonare e gastro-enterica, non per via cutanea (solo nel caso di ustioni da acido fluoridrico).

Il  $t/2$  nel plasma e nelle urine è praticamente identico: 5,68 e 5,11 ore, rispettivamente.

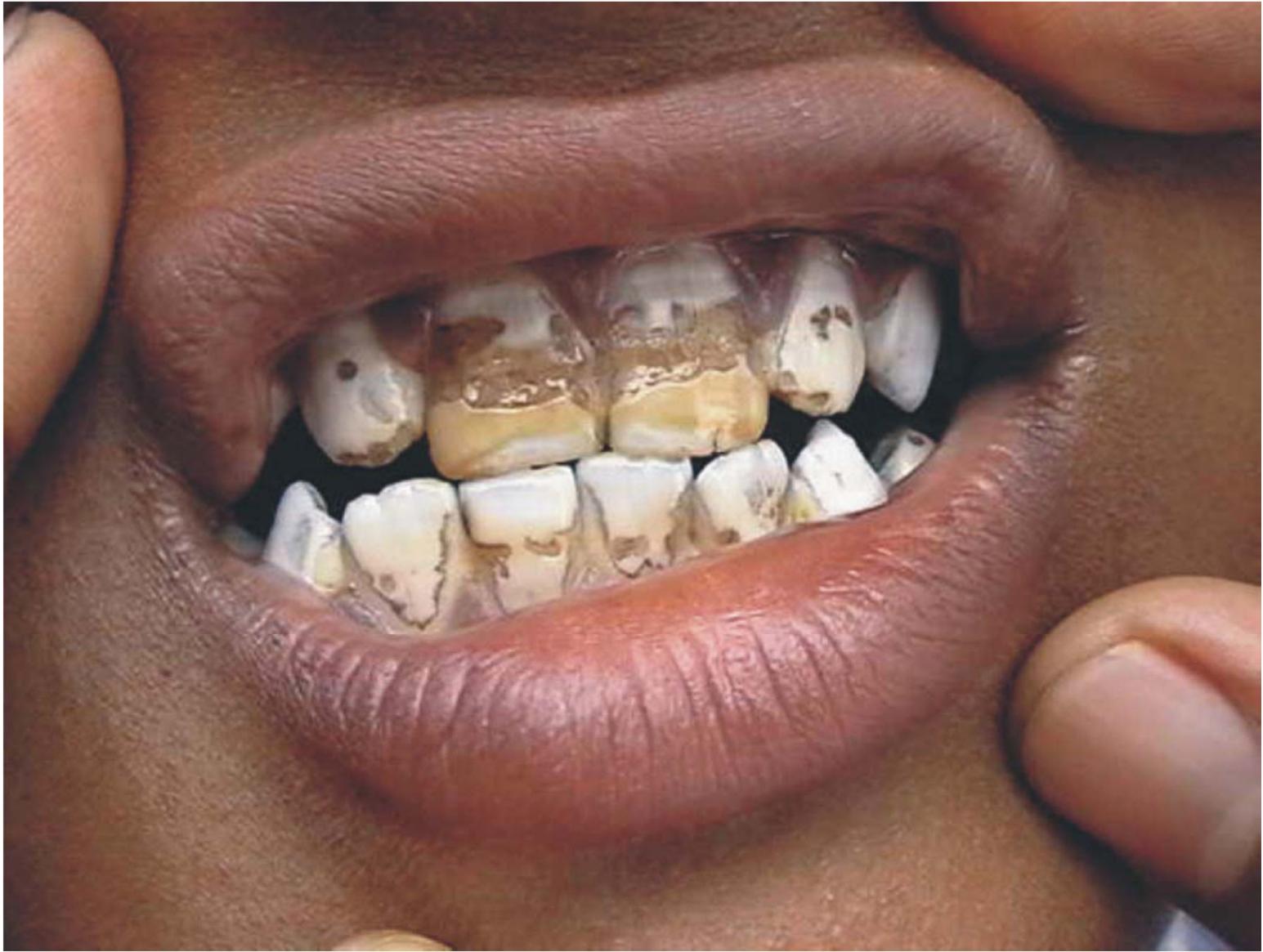
Il 99% del F è presente nello scheletro; dopo l'assorbimento compare rapidamente nelle urine.

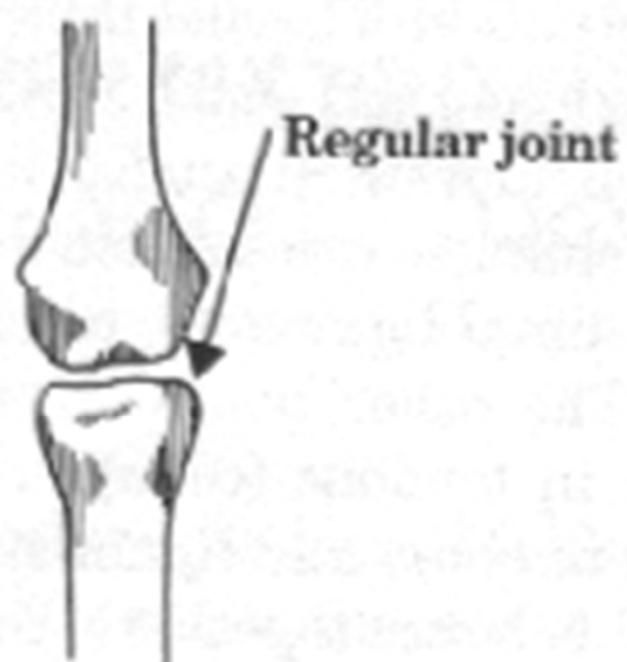
# FLUORO

## TOSSICITA'

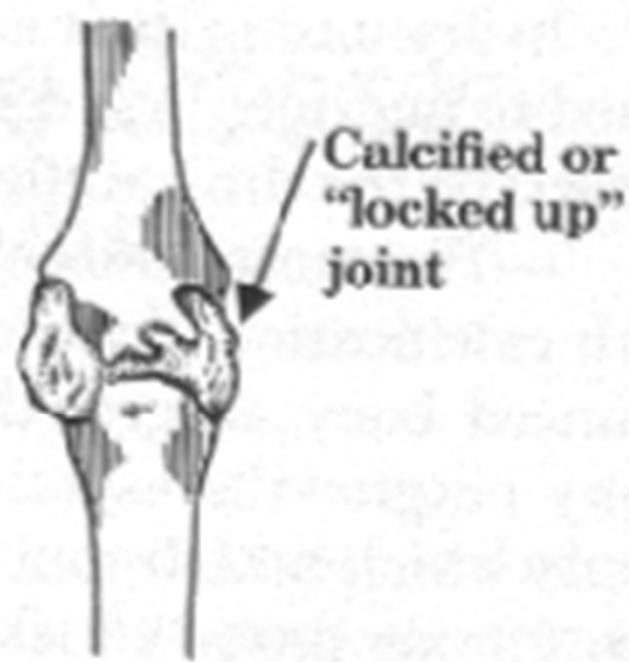
Si accumula nelle ossa e può causare **OSTEOSCLEROSI**  
(indicata la radiografia del bacino)

E' **TUBULOTOSSICO** (prossimale)





**Normal**



**Fluoride-Treated**

Calcification of  
spinal ligaments  
(fused vertebra)

Bony  
outgrowth



Normal Spinal  
Vertebrae

Fluoride-induced  
Damage to  
Spinal Vertebrae

# FLUORO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

Fluoro urine (prima del turno)

Fluoro urina (fine turno)

BEI

3 mg/g creat.

10 mg/g creat.

**ALLUMINIO**

# ALLUMINIO

■ gruppo	IIA
■ valenza	3
■ numero atomico	13
■ peso atomico	26,98
■ gravità specifica	2,70 a 25°C
■ punto di fusione	660°C
■ punto di ebollizione	2467°C

# ALLUMINIO

- **Isotopi naturali:**

$^{27}\text{Al}$

**100%**

# ALLUMINIO

## ESPOSIZIONE LAVORATIVA

1. Industria metallurgica
2. Industria navale
3. Industria ferroviaria
4. Industria automobilistica
5. Produzione di utensili
6. Produzione di inchiostri per stampa
7. Produzione di fuochi d'artificio
8. Saldatura alluminotermica

# ALLUMINIO

## ESPOSIZIONE EXTRALAVORATIVA

1. Farmaci (antiacidi, antidiarroici)
2. Bevande conservate in contenitori in Al
3. Pratiche mediche (nutrizione parenterale, dialisi)

# ALLUMINIO

## METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria e gastro-intestinale per il 12%;

non viene metabolizzato e si deposita principalmente nelle ossa e nei polmoni, il carico corporeo nei soggetti non esposti è di circa 30-50 mg;

viene eliminato con le urine;

nei pazienti in dialisi si concentra nel sangue e nell'encefalo.

# ALLUMINIO

## TOSSICITA'

1. Irritante delle vie respiratorie
2. Asma
3. Malattia di Shaver (pneumoconiosi da bauxite)
4. Fibrosi polmonare (inalazione cronica)
5. Demenza da dialisi

# ALLUMINIO

## TOSSICITA'

Inibisce l'assorbimento del F e può ridurre l'assorbimento del Ca e del Fe. Il legame col P nel tratto gastro-intestinale porta alla **deplezione del fosfato** e alla **OSTEOMALACIA**

# ALLUMINIO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

Al urinario fine turno 200 µg/L

(limite utilizzato dai tedeschi)

valori di riferimento 1-15 µg/L

**COBALTO**

# COBALTO

- **gruppo** VIII B
- **valenza** 1,2,3 rara 4,5
- **numero atomico** 27
- **peso atomico** 58,93
- **gravità specifica** 8,92 a 25°C
- **punto di fusione** 1493°C
- **punto di ebollizione** 2870°C

# COBALTO

- **Isotopi naturali:**

$^{59}\text{Co}$

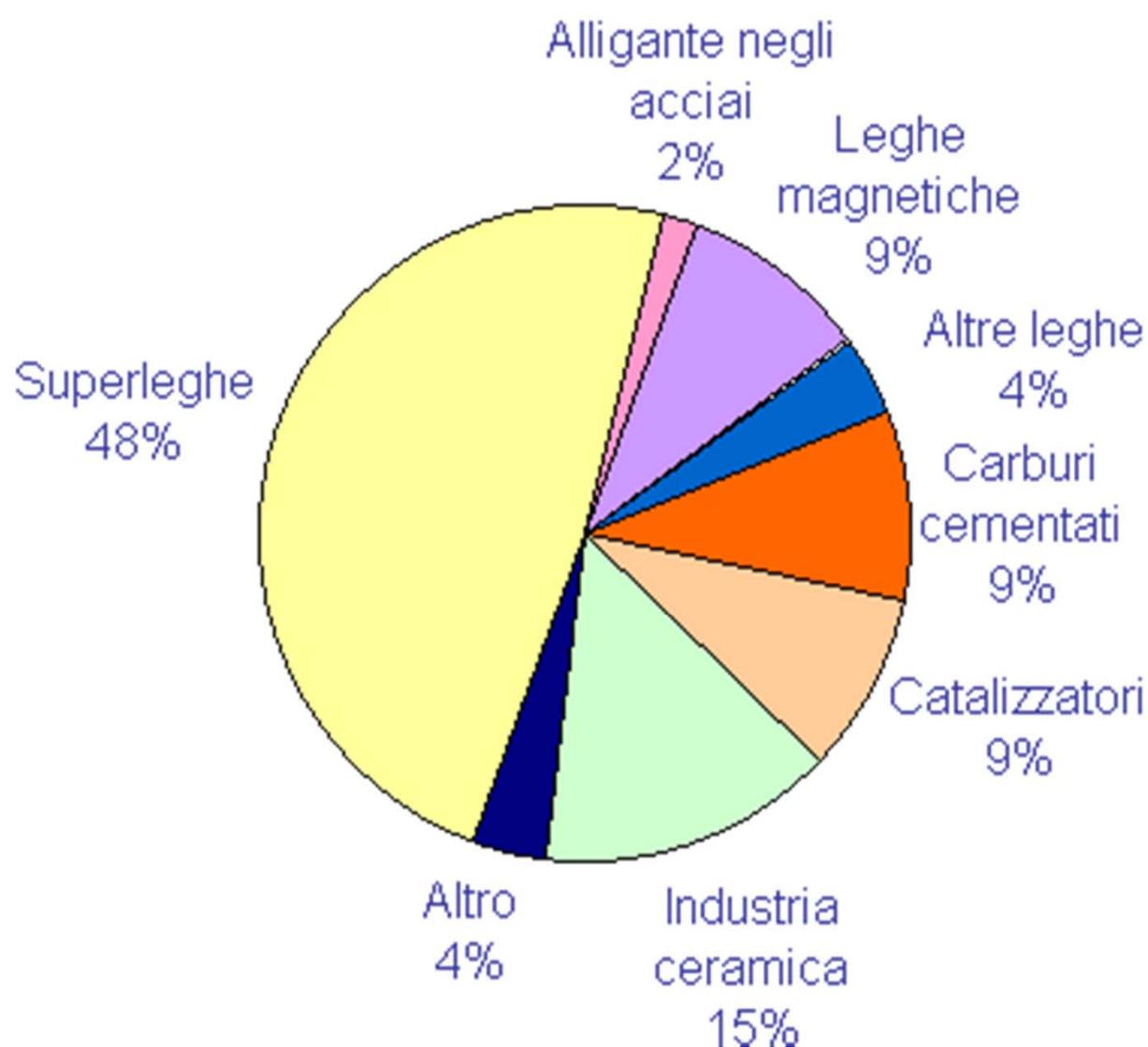
**100%**

# COBALTO

## ESPOSIZIONE LAVORATIVA

1. Produzione metalli e leghe (calamite, punte trapani)
2. Industria ceramica (sali)
3. Produzione cemento (sali)
4. Industria vetro (sali)
5. Lucidatura diamanti

## Consumo di cobalto negli Stati Uniti, 1997. Totale 8400 t



# COBALTO

## ESPOSIZIONE EXTRALAVORATIVA

Presente in tracce nel cemento e in protesi ortopediche

# COBALTO

## METABOLISMO

Essenziale nella dieta, entra nella composizione della vitamina B<sub>12</sub>.  
Carenza di Co causa **anemia perniciosa**.

Viene assorbito come Co inorganico per il 30% per via inalatoria e si concentra rapidamente nel sangue.

Viene assorbito anche per via cutanea sotto forma di metallo e di sali.

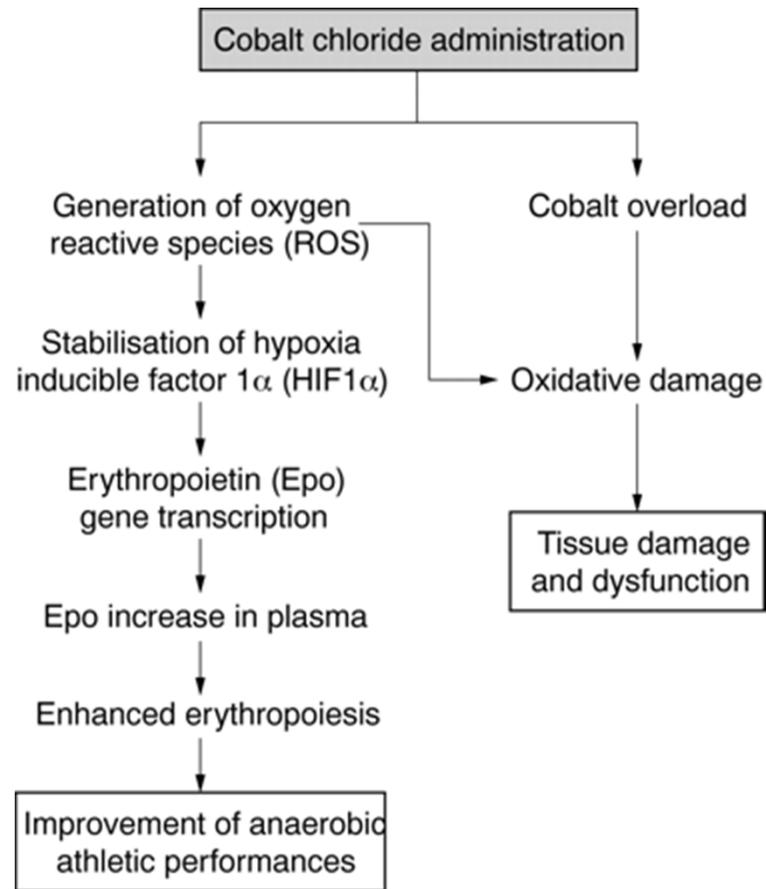
Viene eliminato per via renale.

# COBALTO

## TOSSICITA'

**Esposizione a polveri di Co:**

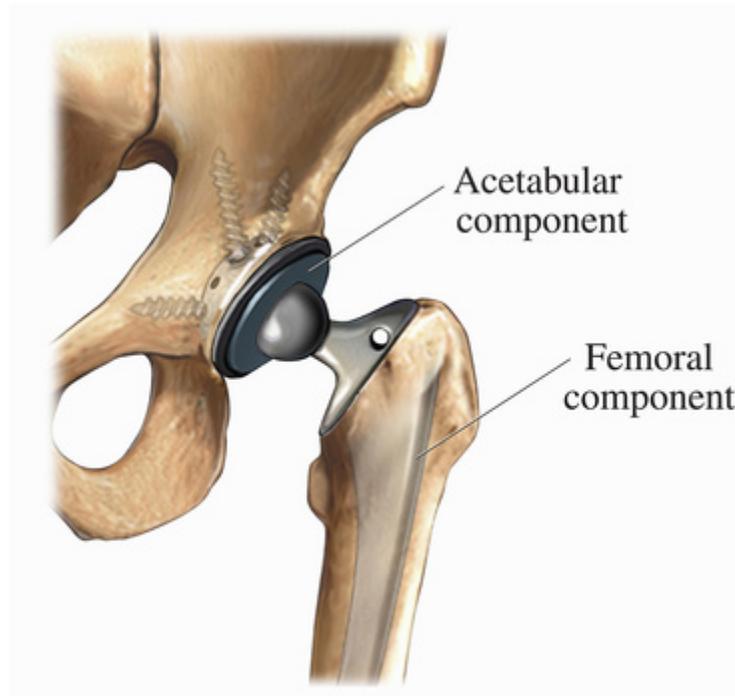
- 1. Manifestazioni allergiche**
- 2. Asma**
- 3. Fibrosi polmonare (polmonite da metalli duri)**





Unassembled Total Hip

Assembled Total Hip



DEPOSIZIONE DI PARTICELLE DI USURA Co-Cr NEI TESSUTI PERI-  
PROTESICI E' STATA DEFINITA COME:

## 1. METALLOSI

COLORAZIONE MACROSCOPICA DEI TESSUTI MOLLI CAUSATA DA  
ANOMALA USURA DELLA SUPERFICIE DI SOSTEGNO O DELLE GIUNZIONI

## 2. LESIONI ASSOCIATE A VASCULITE LINFOCITARIA ASETTICA (ALVAL)

LA COMPARSA DI ALVAL E' VARIABILE, SIA IN ASSENZA DI METALLOSI SIA  
IN PRESENZA, COMPRESA LA NECROSI DEI TESSUTI MOLLI E LA  
FORMAZIONE DI PSEUDO-TUMORI

DEPOSIZIONE DI PARTICELLE DI USURA Co-Cr NEI TESSUTI PERI-  
PROTESICI E' STATA DEFINITA COME:

### 3. REAZIONI AVVERSE A DETRITI METALLICI (ARMD)

QUESTA DEFINIZIONE INCLUDE LA METALLOSI, LA ALVAL E GLI PSEUDO-  
TUMORI

### 4. PSEUDO-TUMORI

DESCRIVONO UNA MASSA CHE PUO' ESSERE CISTICA O SOLIDA O UNA  
COMBINAZIONE DELLE DUE

# METALLOSI

classificazione

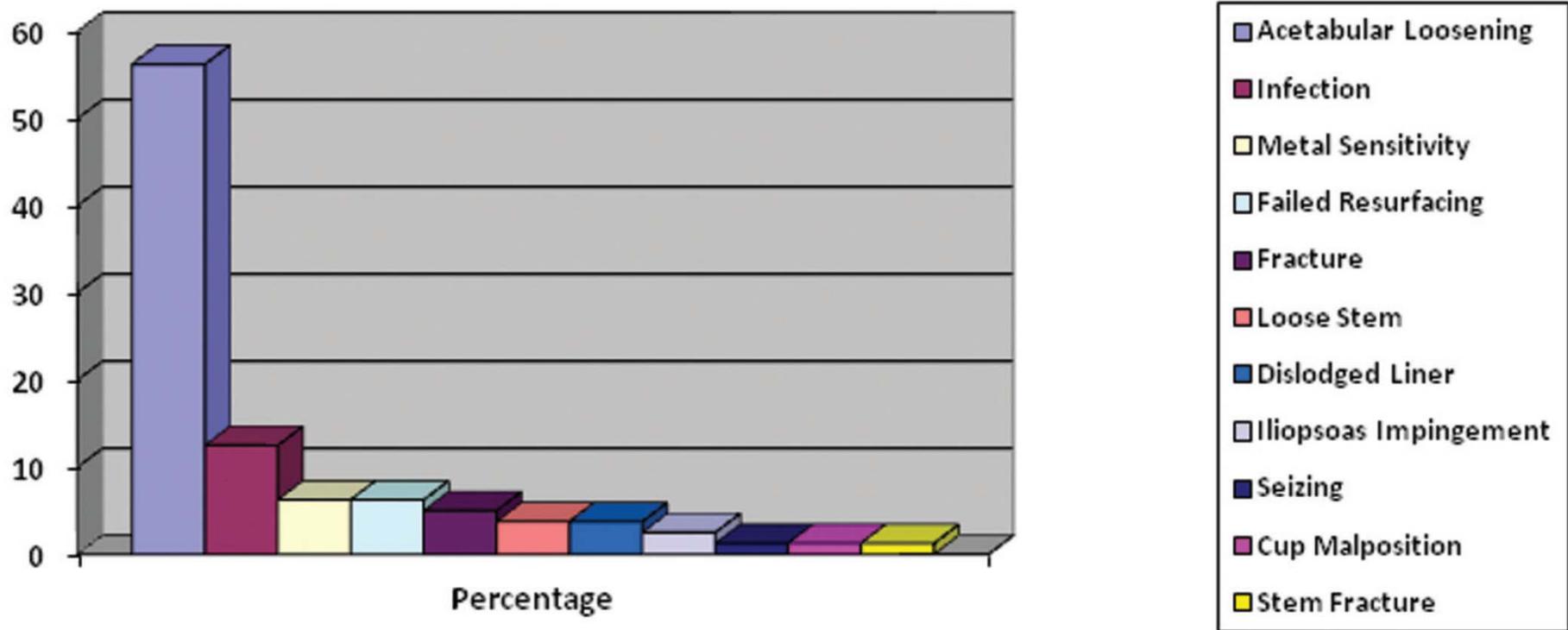
**Grado I: lieve:** colorazione nerastra a macchie

**Grado II: moderata:** colorazione nerastra distribuita geograficamente nei tessuti molli

**Grado III: severa:** colorazione nerastra dei tessuti molli e delle ossa

Chang et al, 2005

“La metallosi è l’infiltrazione di detriti metallici d’usura nelle strutture periprotetiche, sospettate di causare tossicità nei tessuti molli e insuccesso dell’impianto attraverso una reazione di ipersensibilità ritardata di tipo IV”



## INDICAZIONI PER LA REVISIONE

1. dolore
2. Elevato angolo di inclinazione
3. Elevati livelli di ioni metallici

## CAUSE DI AUMENTO IONI METALLICI

sessu femminile	concordano: Vendittoli et al, 2007; Delaunay et al, 2010; Grammatopoulos et al, 2010 non concordano: De Souza et al, 2010
età < 40 anni	concordano: Grammatopoulos et al, 2010 non concordano: Vendittoli et al, 2007
abitudine al fumo	concordano: Lombardi et al, 2013
diametro testa piccolo (<51 mm)	concordano: Antoniou et al, 2008; Langton et al, 2008; Hallows et al, 2011 non concordano: Daniel et al, 2006; Mauer-Ertl et al, 2012
inclinazione componenti acetabolari >45°	concordano: Langton et al, 2009; Grammatopoulos et al, 2010 (ottimali: inclinazione 43°, antiversione 21°) non concordano: Mauer-Ertl et al, 2012

## NON AUMENTO IONI METALLICI

esercizio fisico	concordano: Heisel et al, 2005; De Haan et al, 2008; Imanishi et al, 2010; Pattyn et al, 2011  non concordano: Khan et al, 2008 perchè dipende dall'inclinazione
tempo trascorso dall'impianto	concordano: Khan et al, 2008
stabilità dell'impianto	concordano: Kreibich et al, 1996

## ANDAMENTO IONI METALLICI

Dopo l'artroprotesi gli ioni metallici incrementano con un picco a 6 mesi (Co) e 9 mesi (Cr) (Yang et al, 2011) seguito da un graduale declino (Back et al, 2005, DeSouza et al, 2010).

Si raggiunge lo stady-state approssimativamente dopo un anno (Ebreo et al, 2011)

Valori di 7  $\mu\text{g/l}$  degli ioni nel sangue (limite derivato da Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHPR), Medical Device Alert 2012) sono in grado di predire il fallimento della protesi con una specificità del 90%, ma una sensibilità del 50% (Haddad et al, 2011)

# TOSSICITA' IONI METALLICI

Co: neuropatia nervo ottico e acustico  
ipotiroidismo  
cardiomiopatia

Cr: effetti renali  
cancro

# TOSSICITA' IONI METALLICI

RfD (orale) Co: 0,03 mg/kg/die (Finley et al, 2012)

## TOSSICITA' SPERIMENTALE DEL Co

Dosi elevate di Co indicano neuropatia ottica e uditiva nei conigli come effetto ROS-dipendente con modifica della permeabilità mitocondriale aprendo i pori di transizione, causando edema mitocondriale e collasso del potenziale elettrico di membrana. Il target sono i neuroni e le cellule gangliari della retina (Apostoli et al, 2013)

# TOSSICITA' IONI METALLICI

Le protesi in polietilene producono particelle di dimensioni micrometriche.

Al contrario, le protesi MoM producono particelle di dimensioni nanometriche. Queste causano una minore flogosi di tipo granulomatoso, ma sono prodotte in numero elevato. Ciò può portare ad un maggior rilascio di enzimi osteolitici (van Raay, 2012)

Le nanoparticelle possono andare incontro a corrosione nel fluido sinoviale con formazione di ioni Co e Cr (van Raay, 2012)

Le nanoparticelle da protesi MoM possono ridurre la vitalità cellulare, indurre danni al DNA, portare ad aberrazioni cromosomiche e stimolare una ipersensibilità ai metalli. Clinicamente si possono avere effetti locali (reazioni nei tessuti molli e sistemici (cobaltismo artroprotesico) (Gill et al, 2012)

Nel tessuto periprotetico il Co si trova nella forma metallica mentre il Cr sotto forma di Cr(III) fosfato. Non è presente Cr(VI) (Hart et al, 2010)

Si può avere accumulo di particelle metalliche dalla protesi nel fegato e nella milza (Urban et al, 2004)

# TOSSICITA' IONI METALLICI

E' possibile il passaggio transplacentare degli ioni, ma non sono stati osservati significativi effetti sul feto (Ziae et al, 2007; DeSouza et al, 2012)

Nel latte materno non sono stati trovati aumenti nel breve periodo di Co e Cr, ma di Mo (Nelis et al, 2013)

# TOSSICITA' RENALE

Studi su pazienti portatori di protesi MoM **non hanno evidenziato effetti sul rene** da parte dei metalli (Back et al, 2005; Corradi et al, 2011; Yang et al, 2011)

In pazienti con MoM e insufficienza renale (pre-esistente) è stata però osservato un aumento del Co, non del Cr (Hur et al, 2008)

# MUTAGENESI

1. Aumenti di sei volte del Cr e di sette volte del Co causano un aumento di traslocazioni cromosomiche (1,5 volte) e aneuploidia (2-4 volte) entro due anni dall'impianto (Ladon et al, 2004)
2. Significativo aumento di aberrazioni cromosomiche (Dunstan et al, 2008)
3. E' stato osservato un aumento di tre volte di aneuploidie e di due volte di traslocazioni cromosomiche (Doherty et al, 2011)
4. Non sono stati osservati significativi aumenti di marcatori di stress ossidativo (Antoniou et al, 2008; Tkczyk et al, 2010)

# CANCEROGENESI

Gillispie et al (1988)	significativo incremento di neoplasie linfatiche e emopoietiche dopo l'impianto
Mathiesen et al (1995)	non incrementi di incidenza di leucemie e linfomi dopo artroprotesi totale
IARC (1999)	classifica gli impianti nel gruppo 2B
Mäkelä et al (2012)	le protesi MoM non sono associate con un aumento del rischio cancro durante un follow-up medio di 4 anni
Wagner et al (2012)	un effetto cancerogeno per elevati livelli di ioni metallici rilasciati dalle protesi MoM non può essere escluso

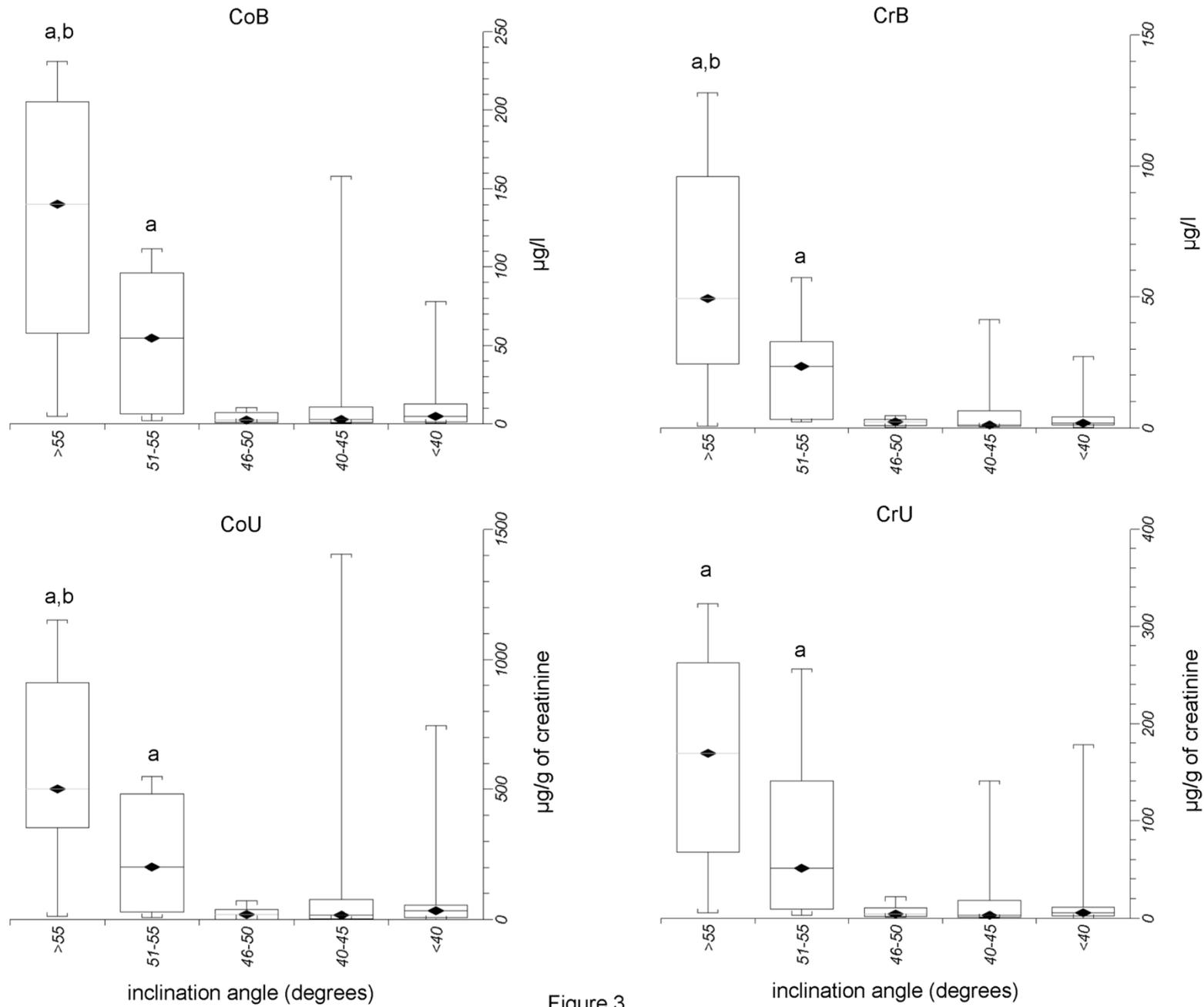
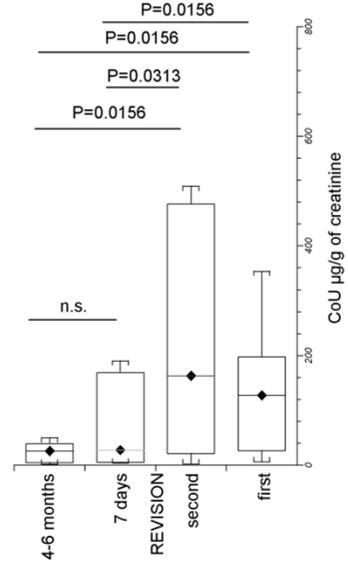
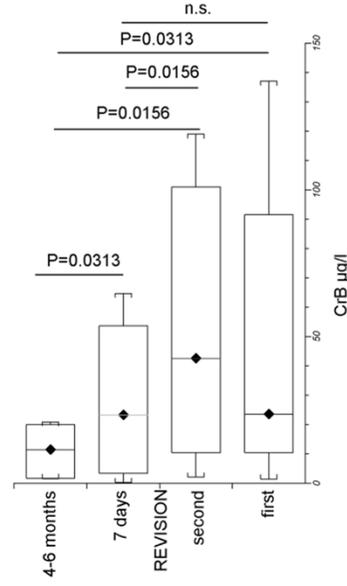
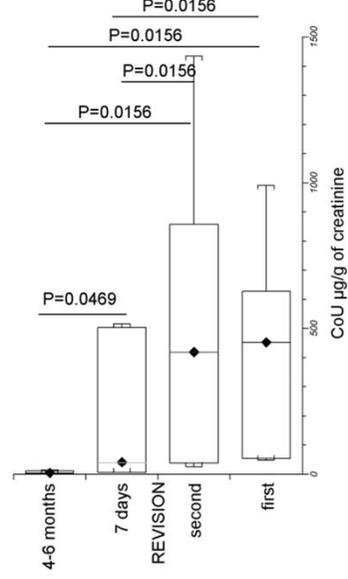
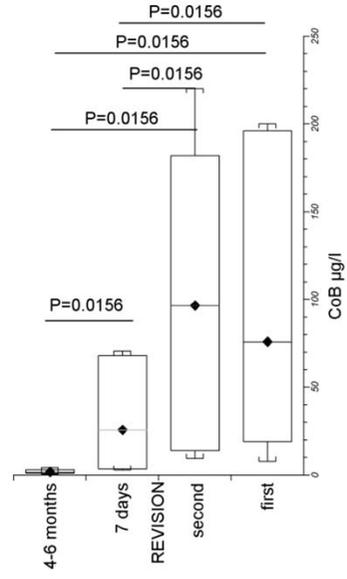


Figure 3



## Case report 1 (Steves et al, 2006)

Maschio, 56 anni

CoS 398 µg/l, CrS 56 µg/l

Atrofia del nervo ottico e retinopatia.

Due anni dopo aumento degli effetti negativi sull'udito

## Case report 2 (Oldenburg et al, 2009)

Maschio, 55 anni

CoS 625 µg/l, CrS 81 µg/l

Revisione maggio 2001

Novembre 2001: perdita di efficienza, scarsa concentrazione, stato di affaticamento, ipotiroidismo

Fine 2001: cefalea, convulsioni, parestesie distali. Dal punto di vista neurologico: aumento latenza distale, riduzione VCM del nervo peroneo

Gennaio 2002: perdita di peso, decolorazione unghie, eczema, patina linguale, disgeusia, riduzione massa muscolare, progressiva perdita udito. Tachicardia (all'ecocardio: moderata riduzione della funzione sistolica del ventricolo sx con ipertrofia; biopsia: fibrosi interstiziale)

Dopo sei mesi sostituzione (inserti in polietilene, testa in metallo) con riduzione dei sintomi

Nel follow-up a lungo termine (non noto) i sintomi neurologici erano persistenti

## Case report 3 (Rizzetti et al, 2009)

Femmina, 58 anni

CoS 549  $\mu\text{g/l}$ , CrS 54  $\mu\text{g/l}$

Revisione maggio 2001 impianto in ceramica

Ottobre 2006: sostituzione per rottura

Settembre 2007: ricovero per comparsa (tre settimane prima) di lieve ipotiroidismo. Neurologicamente: alterazioni II (ottico) e VIII (vestibolo-cocleare) nervi cranici e lieve disturbo distale sensitivo-motorio. Alla RM iperdensità del nervo e del tratto ottico. Alla EMG riduzione della VCM. Alterazione dei potenziali evocati dell'ottico e dell'acustico (riduzione)

Dicembre 2007: diventa cieca, sorda e incapace a deambulare

Febbraio 2008: viene iniziata la terapia chelante con EDTA; si riducono gli ioni, ma non i sintomi

Aprile 2008: revisione. Negli 8 mesi successivi progressivo lento recupero, sebbene parziale (vista)

## Case report 4 (Ikeda et al, 2010)

Femmina, 56 anni

CoS >400 µg/l, CrS 221 µg/l

A 51 anni impianto in ceramica

A 55 anni revisione per frattura e impianto protesi MoM con PET lyner

Giugno 2006: ricovero per disestesie alle estremità, disturbi della deambulazione, dolore, disturbi visivi

Due anni dopo revisione con impianto di protesi in ceramica, CoS 39, CrS 19 con miglioramento dei sintomi.

## Case report 5 (Tower, 2010)

Maschio, 49 anni

Artroprotesi MoM (acetabolo 60 mm, testa 53 mm, inclinazione 54°)

Dopo 3 mesi: rush ascellari bilaterali, negativa l'ipersensibilità a Co e Cr

Dopo 11 mesi: dispnea, progressivo dolore, CoS 50 µg/l

Dopo 18 mesi: ansia, cefalea, irritabilità, affaticamento, tinnitus, perdita udito, CoS 35 µg/l

Dopo 30 mesi: dolore a riposo, scroscio articolare, tremori delle mani, incoordinazione motoria, declino cognitivo, perdita memoria

Dopo 36 mesi: alterazioni della visione (neuropatia ottica), CoS 122 µg/l

Dopo 43 mesi: revisione. CoS 83 µg/l, disfunzione diastolica

11 mesi dopo revisione: miglioramento dei sintomi, CoS 23 µg/l

## Case report 6 (Tower, 2010)

Maschio, 49 anni

Artroprotesi MoM

Dopo 12 mesi: declino cognitivo, vertigine, perdita udito, dolore inguinale, rash cutaneo, dispnea, CoS 23  $\mu\text{g/l}$

Dopo 18 mesi: disfunzione diastolica

Dopo 40 mesi revisione e nei sette mesi successivi miglioramento della sintomatologia

# Case report 7 (Pelclova et al, 2012)

Maschio, 56 anni

2005: protesi ceramica

2006: causa rottura sostituzione con MoM

Dopo 20 mesi: cardiomiopatia con iniziali segni di tamponamento cardiaco e ipertrofia del ventricolo sx, ipotiroidismo subclinico, grave neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori, grave sordità, CoS 506 µg/l, CrS 14,3 µg/l

Febbraio 2010: inizia terapia chelante con 2,3-dimercaptopropano-1-solfonato (DMPS, unitiolo) per circa 1 mese

Dopo 1 mese (marzo 2010) il CoS è a 130 µg/l e il CrS a 25,9 µg/l

Dopo 10 mesi dall'inizio della terapia i valori di Co e Cr erano ancora di 40 volte superiori al limite superiore della normalità. Alcuni sintomi erano in fase di miglioramento, non il danno uditivo che si presentava grave

Dopo 16 mesi dall'inizio della terapia persisteva completa sordità dx e grave ipoacusia a sx (perdita dell'ottanta per cento)

Dopo 19 mesi nessun miglioramento dei sintomi

30 mesi dopo, revisione con protesi in ceramica. Non si conosce il seguito

# Case report 8 (Moretti et al, 2012)

Maschio, 70 anni

2005: protesi ceramica, cotiloide e stelo in Ti-Al-V

Settembre 2011: ricovero: nei tre anni precedenti dolore ingravescente con progressiva perdita funzionale dell'articolazione coxo-femorale dx associata negli ultimi tre mesi a ridotta sensibilità e forza degli arti inferiori

Clinica: ridotta mobilità dell'articolazione dx (a causa del dolore), deficit sensitivo-motorio di entrambi gli arti inferiori e colorazione grigio-verde della parte centrale della lingua

EMG: neuropatia assonale bilaterale sensitivo-motoria del peroneale e del surale.

Audiometria tonale: perdita uditiva

V nel sangue 6,1 µg/l (v.r. 0,03-0,2 µg/l)

Al nel siero 18 µg/l (v.r. 1,5-6 µg/l)

Ti urine 35 µg/l (v.r. 0,05-5 µg/l)

Revisione chirurgica

Dicembre 2011: assenza di dolore, miglioramento funzionale, miglioramento del deficit neurologico e della colorazione della lingua. EMG: risoluzione della neuropatia, audiometria tonale: persistenza della ipoacusia

V nel sangue 2,6 µg/l, Al nel siero 11,5 µg/l, Ti nelle urine 13,5 µg/l

# Case report 9 (Machado et al, 2012)

Maschio, 75 anni

2003: protesi MoM

2009: ricovero per cardiomiopatia dilatativa con grave dilatazione dell'atrio sx con alterata funzione sistolica

2011: grave riduzione della funzione sistolica del ventricolo sx.

Co plasma 14 µg/l

Revisione chirurgica

Miglioramento dei sintomi e in particolare della funzione del ventricolo sx.

# COBALTO

## human and animal adverse effects

### cobalt in blood

hypothyroidism and polycytemia

~ 300  $\mu\text{g/l}$

cardiac and neurological response

range 420-1087  $\mu\text{g/l}$

# COBALTO

## cobalt and chromium in synovial fluid

	Co	µg/l	Cr
functioning implant	1-158		3-230
failing prostheses	may reach	24.000	263.000

# COBALTO

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

Co urine fine turno fine settimana	15 µg/L
valori di riferimento	0,2-2 µg/L
Co sangue fine turno fine settimana	1 µg/L
valori di riferimento	0,1-1 µg/L

**NICKEL**

# NICKEL

- **gruppo** VIII B
- **valenza** 2 rara 1,3,4
- **numero atomico** 28
- **peso atomico** 58,69
- **gravità specifica** 8,90 a 25°C
- **punto di fusione** 1453°C
- **punto di ebollizione** 2732°C

# NICKEL

- **Isotopi naturali:**

**$^{58}\text{Ni}$                       67,8%**

**$^{60}\text{Ni}$                       26,2%**

**$^{61}\text{Ni}$                       1,3%**

**$^{62}\text{Ni}$                       3,7%**

**$^{64}\text{Ni}$                       1,2%**

# NICKEL

## ESPOSIZIONE LAVORATIVA

1. Industria chimica
2. Industria alimentare (produzione grassi e olio)
3. Industria metallurgica (galvanica)
4. Industria petrolchimica
5. Produzione plastiche
6. Produzione gomme sintetiche
7. Produzione batterie elettriche
8. Produzione monete
9. Produzione pigmenti

# NICKEL

## ESPOSIZIONE EXTRALAVORATIVA

**Ubiquitario nell'ambiente. Deriva dall'erosione delle rocce, da emissioni vulcaniche, dal fumo di sigaretta, dall'alimentazione, dal contatto con materiali in Ni (monete).**

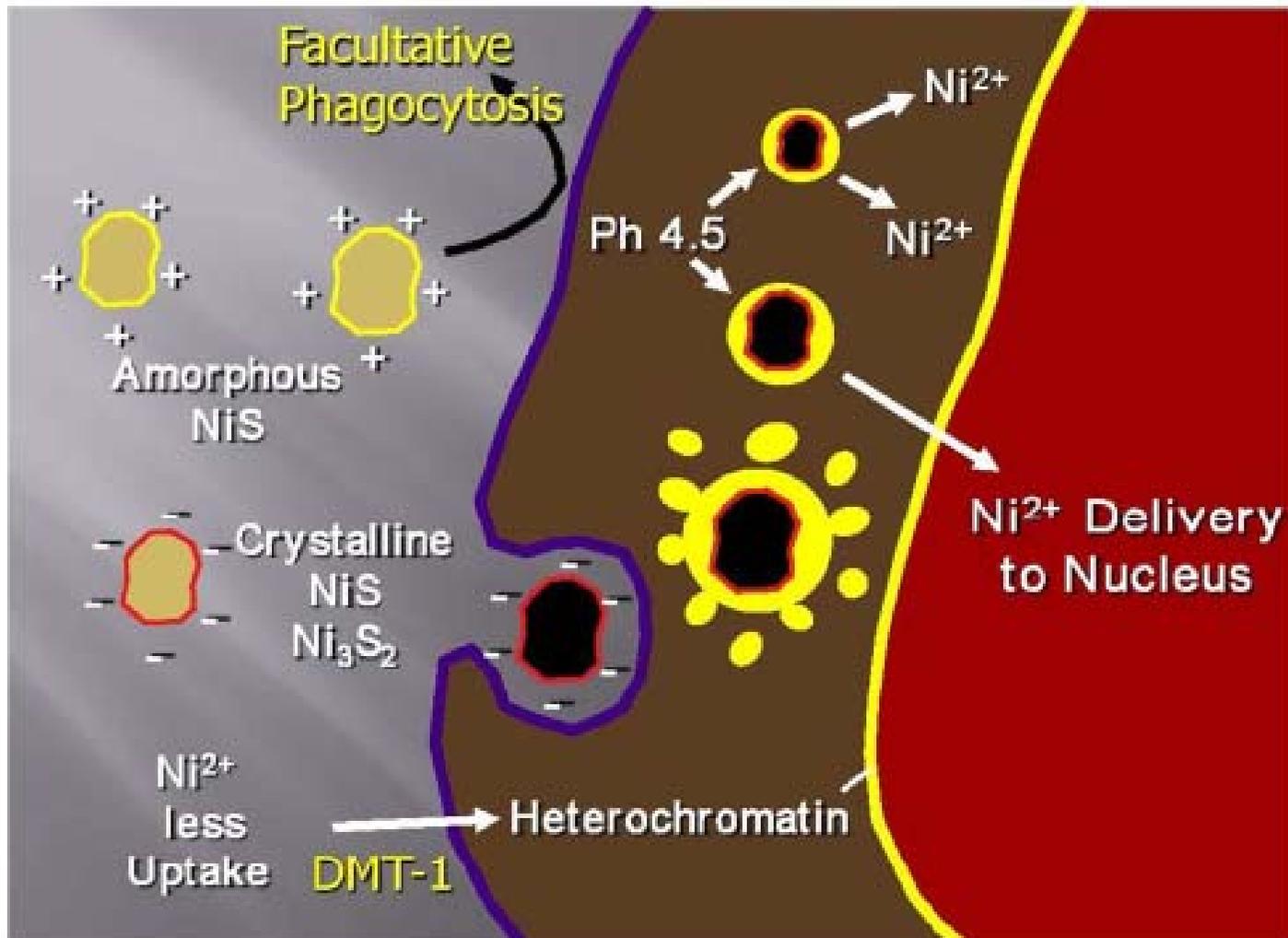
# NICKEL

## METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria sotto forma di Ni solubile ( $\text{Ni}^{2+}$ ). Solo 1-10% assorbito per via gastro-intestinale.

Non viene metabolizzato e si lega alle proteine; si accumula nel polmone e nel rene.

Viene eliminato con le urine.



# NICKEL

## TOSSICITA'

**Varia a seconda della forma chimica:**

**I sali causano dermatite da contatto**

**Il Ni carbonile causa cancro delle fosse nasali e del polmone**

# NICKEL

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

Ni urinario dopo alcuni giorni di esposizione (limite utilizzato dai tedeschi):

**urine**

**ambiente**

15 µg/L

0,1 mg/mc

30 µg/L

0,3 mg/mc

45 µg/L

0,5 mg/mc

**valori di riferimento**

**0,1-4 µg/L**

# NICKEL

## MONITORAGGIO BIOLOGICO

Ni siero fine turno **non sono indicati limiti biologici**

Dalla letteratura, per esposizioni a 0,1 mg/mc si può prevedere una concentrazione di 0,7 µg/dL

**valori di riferimento**

**0,2-2 µg/L**