



Esposizione a mercurio

Alessandro Alimonti

Dipartimento Ambiente e Salute
Istituto Superiore di Sanità

Roma, martedì 14 giugno 2016

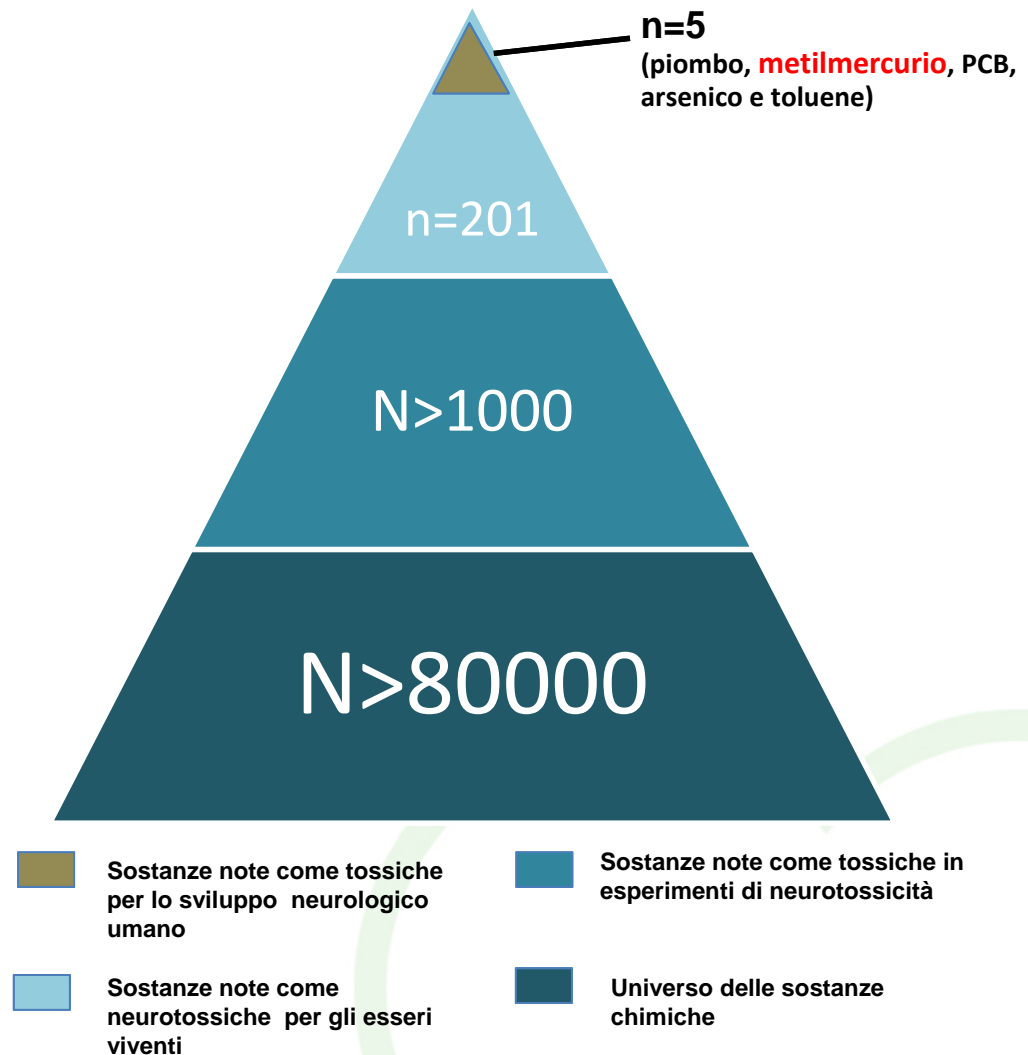
Composti Neurotossici

201 sostanze sono note come **neurotossiche** per l'uomo

Metalli e composti inorganici
(Piombo, Arsenico, **Mercurio** e composti, Manganese, Cadmio, Tallio, etc.)

Solventi Organici (Acetone, Benzene, Cloroformio, Cicloesano, etc.)

Altre sostanze organiche
(Acrilammide, Anilina, Fenolo, etc)



Modificato da Grandjean P., Landigran PJ. Lancet 2006

Mercurio

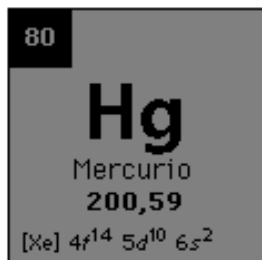


Il cervello umano in via di sviluppo è vulnerabile in modo univoco ad esposizione a sostanze tossiche e la principale finestra di vulnerabilità avviene nell'utero e durante la prima e seconda infanzia

In questi stadi sensibili della vita, sostanze tossiche possono causare, a bassi livelli di esposizione, danni permanenti al cervello.

Mercurio

Numero atomico



Configurazione elettronica

Simbolo atomico

Nome dell'elemento

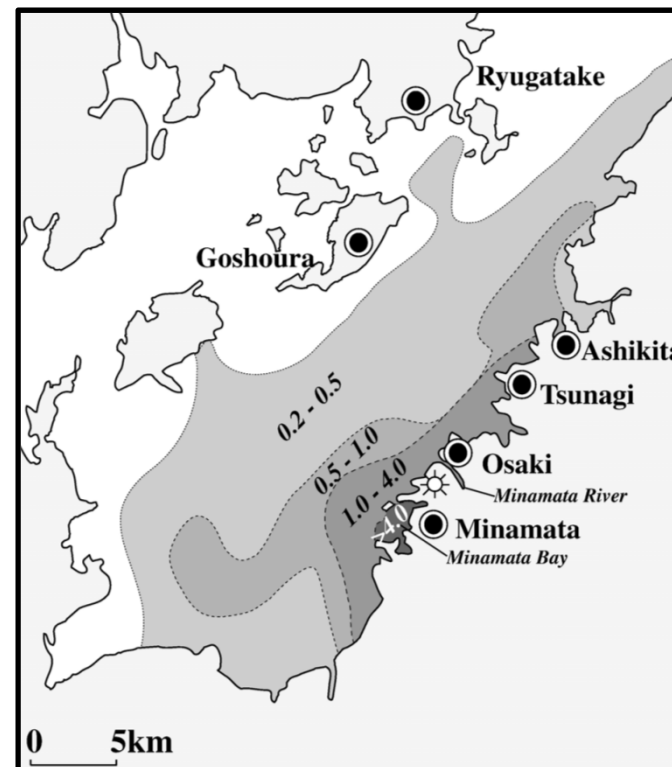
Peso atomico

1956

Disastro di Minamata

Rilascio di metilmercurio nelle acque reflue dell'industria chimica Chisso Corporation, dal 1932 al 1968

Sindrome di Minamata (neurologica)



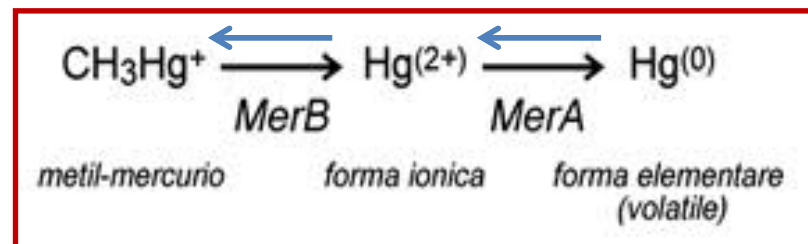
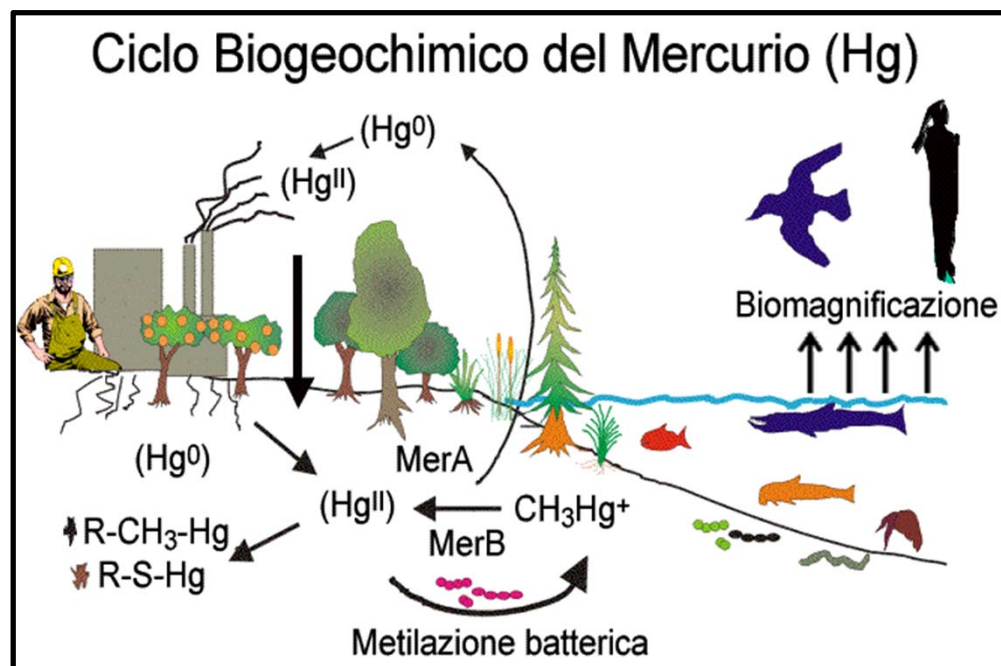
Nel 1965, un secondo disastro ambientale nella Prefettura di Niigata provocò un riemergere della malattia

Nel marzo 2001 le vittime ufficialmente riconosciute sono state circa 2.265

Mercurio

La diffusione di mercurio nell'ambiente è considerata uno dei problemi ambientali più seri a causa dell'accumulo dell'elemento, la persistenza e l'ingresso nella catena alimentare.

- Sorgenti naturali (80%) o antropiche (20%)
- Ciclo atmosferico è basato sulla conversione nel suolo e nell'acqua del mercurio inorganico divalente (Hg^{2+}) a mercurio elementare (Hg^0) e/o dimetilmercurio ($(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$)
- Riossidazione di Hg^0



Metil-mercurio (CH_3Hg^+)

Mercurio elementare (Hg^0)

Sali di mercurio (Hg^{2+})

Mercurio

La tossicità del mercurio dipende dalla sua forma chimica.

Forme chimiche

Metil-mercurio (CH_3Hg^+)

Ione carico positivamente

si combina facilmente con anioni come il cloruro (Cl^-), l'idrossido (OH^-) e il nitrato (NO_3^-).

Ha affinità molto elevata per anioni contenenti zolfo, in particolare per il gruppo $-\text{SH}$ (amminoacido cisteina); forma quindi legami covalenti con le proteine contenenti cisteina. Molto liposolubile attraversa le membrane biologiche e quindi anche la cute

Hg^0

Facilmente volatile nell'atmosfera, non molto solubile in acqua, si ritrova nella pioggia. Rimosso dall'atmosfera viene convertito in Hg^{2+} (ossidazione)

Hg^{2+}

Sali di mercurio come cloruro mercurico (HgCl_2) penetrano lentamente attraverso la cute, formano depositi sotto lo strato corneo

Mercurio

Fonti di esposizione

MeHg (CH₃Hg⁺)

- pesci
- mammiferi marini
- crostacei
- animali e pollame nutrito con mangimi a base di pesce

Hg⁰

- Amalgame dentali
- Esposizione occupazionale (miniere)
- Cerimonie religiose caraibiche
- Carburanti fossili
- Inceneritori

Hg²⁺

- Ossidazione del Hg elementare o demetilazione del MeHg
- Avvelenamento volontario o accidentale con HgCl₂

La carne di pesce (tonno, pesce spada, merluzzo e luccio, con l'aggiunta del nasello per i bambini) è stata riconosciuta dall'EFSA come una delle principali fonti di esposizione al metilmercurio in Europa per tutte le fasce d'età

Limiti massimi del Hg

Acqua

1,0 µg/l (acque potabile, Direttiva 98/83/CE)

Prodotti ittici

0.50 mg/kg prodotto fresco (Regg. CE 1881, 1882, 1883/06 e Reg. CE 629/08)

1 mg/kg per alcuni tipi di pesce (generalmente di grossa taglia)

Aria

50 µg/m³ (ACGIH) I valori limite proposti nei liquidi biologici dei lavoratori sono 35 µg/g di creatinina nelle urine e 15 µg/litro nel sangue.

Mercurio

Assorbimento



Inalazione:

Vapori di MeHg assorbiti

Orale (tratto gastrointestinale):

>80 % rapidamente
assorbito



Inalazione:

~ 80% se la dose inalata viene
rapidamente assorbita

Orale (tratto gastrointestinale):

trascurabile;

Dermale: per la pelle umana,
0.024 ng/cm² per ogni 1
mg/m³ in aria



Inalazione:

aerosol di HgCl₂ assorbito

Orale (tratto gastrointestinale):

7–15% della dose ingerita di HgCl₂;
assorbimento proporzionale alla
solubilità in acqua dei sali di Hg

Mercurio



Distribuzione

MeHg (CH₃Hg⁺)

- Lipofilo e quindi distribuito attraverso il corpo, ~ 1-10% della dose orale assorbita è distribuita al sangue; 90% del MeHg è nei globuli rossi (MeHg-cisteina)
- Emi-vita di 50 giorni nel sangue
- Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e la placenta

Hg⁰

- Distribuito rapidamente nel corpo (lipofilo; emivita nel sangue con fase lenta di 45 giorni)
- Emivita aumenta all'aumentare della dose;
- attraversa rapidamente barriera emato-encefalica e la placenta

Hg⁺²

- Maggior accumulo nei reni dove la frazione trattenuta è dose-dipendente
- Emivita nel sangue di 19,7-65,6 giorni;
Prima fase: 24 giorni; Seconda fase: 15-30 giorni
- No nei reni di neonati
- In feti e neonati, non essendo la barriera emato-encefalica completamente formata, Hg⁺² raggiunge concentrazioni maggiori degli adulti

Mercurio

Biotrasformazione

MeHg (CH_3Hg^+)

- debolmente demetilato a Hg^{2+}
- Macrofagi dei tessuti , flora intestinale e fegato del feto sono siti di demetilazione

Hg^0

Nei tessuti e nel sangue viene ossidato a Hg^{2+} dalle catalasi e dal perossido di idrogeno (H_2O_2)

Hg^{+2}

- Hg^0 vapore esalato dai roditori in seguito a somministrazione orale di Hg^{2+}
- Hg non metilato nei tessuti ma microorganismi del tratto GI possono formare MeHg

Mercurio

Organi bersaglio

MeHg (CH₃Hg⁺)

I risultati dalla coorte Faroes suggerisce che esposizione prenatale al MeHg è la principale responsabile di deficit neurocomportamentali

Cervello più colpito durante fase fetale che adulta

Cause di tossicità

Demetilazione del MeHg a Hg⁺² e tossicità intrinseca del MeHg

Hg⁰

Cervello e rene

Hg⁺²

rene

Ossidazione di Hg⁰ a Hg²⁺

Hg⁺² si lega ai tioli in enzimi e proteine strutturali

Mercurio

Escrezione

MeHg (CH ₃ Hg ⁺)	Hg ⁰	Hg ⁺²
<ul style="list-style-type: none">•Escrezione giornaliera, 1% del carico corporeo (vie principali: bile e feci)•90% escreto nelle feci come Hg²⁺ (anche <i>via</i> bile)•10% escreto nelle urine come Hg²⁺ (allattamento aumenta l'escrezione attraverso il sangue)•16% del Hg nel latte materno è MeHg	<p>Escreto come Hg⁰ :</p> <ul style="list-style-type: none">•aria esalata•sudore•Saliva	<ul style="list-style-type: none">•urine•feci•saliva•bile•sudore•aria esalata•latte materno

Mercurio

Emi-vita

MeHg (CH ₃ Hg ⁺)	Hg ⁰	Hg ⁺²
70–80 giorni (sangue intero); dipende dalla specie, dose, sesso 72 giorni negli organismi acquatici	58 giorni	1– 2 mesi

Biomarcatore/matrici

Capelli Sangue Sangue del cordone	Urina Sangue	Urina Sangue
---	-----------------	-----------------

Popolazioni di riferimento: dati disponibili

Dati Nazionali nella popolazione generale:



Nel caso dell'esposizione al Mercurio i VR nella popolazione italiana nel periodo di tempo dal 1990 al 2009 sono ricavati da pochi studi, in genere non rappresentativi dell'intera popolazione italiana.

Dati da campagne internazionali (su popolazione generale)

- Americane (**Nhanes**)  e Canadesi (**ECMS**) 
- Europee (**GerES**) 

Dati su esposizioni specifiche

- Valori di riferimento occupazionali (**BEIs, BAT, VLB...**) indicativi ma non appropriati per la popolazione generale (differenti tipi, vie e tempi di esposizione)
- Popolazioni in particolari situazioni di esposizione ambientale

Valori di Riferimento esistenti di Hg urinario

	SPOTT Italia 2013	GERES III Germania 1998	CANADA 2007-2009 ^a	NHANES USA 2013	Repubblica ceca 2005-2009 ^b	ITALIA Minoia et al. 1990	ITALIA Apostoli et al. 2002 ^b	ITALIA Soleo et al. 2003
N	385	1560	5444	2865	1227	380	383	374
Media	1,89	0,36	-		5,7	3,5	1,38	1,15
50°	1,35	<0,2	0,24	0,40			0,79	0,79
95°	5,2	1,1	2,98	2,42				3,2
Max	7,34	6,7					19	6,04
Tecnica	SF-ICP-MS	AAS	FIMS			AAS	FI ICP-MS	HG-AAS

a: bambini e adulti (6-79 anni); se >40% sotto il LOD, non sono calcolate le medie; b) µg/g di creatinina

Valori limite esistenti per Hg

VLB	ACGIH/IBE	BAT	HBM I	HBM II
30 µg/g	35 (µg/g; prima del turno)	25 µg/g di creatinina	5,0 µg/g 7,0 µg/L	20 µg/g 25 µg/L

Definizione HBM I e HBM II

	Danni per la salute	Raccomandazioni
HBM II →	Possibili	<ul style="list-style-type: none"> - Cura da parte di esperti in medicina ambientale - Azione immediata per ridurre l'esposizione
HBM I →	Non si possono escludere con sufficiente certezza	<ul style="list-style-type: none"> - Controllo analitico dei risultati - Identificare fonti specifiche di esposizione - Ridurre l'esposizione in modo adeguato
	Non sono attesi secondo le attuali conoscenze	<ul style="list-style-type: none"> - Non sono necessarie azioni

VLB: Valore Biologico Limite "il limite della concentrazione del relativo agente, di un suo metabolita o di un indicatore di effetto nell'appropriato mezzo biologico in grado di produrre i primi effetti sulla salute

IBE: Indice Biologico di Esposizione (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

BAT: quantità massima ammissibile di una sostanza o dei suoi metaboliti nell'organismo umano che, secondo le conoscenze attuali, non mette generalmente in pericolo la salute dei lavoratori (Germania e Svizzera)

Mercurio

Classificazioni

- IARC: il metilHg e i suoi composti sono considerati come possibili carcinogeni per le persone (Gruppo 2B). Il Hg metallico e i composti inorganici del mercurio non sono classificati per la loro carcinogenicità (Gruppo 3).
- EPA: Il Hg elementare non è classificabile come carcinogeno per l'uomo (Gruppo D). Il metilHg è un possibile carcinogeno per l'uomo (Gruppo C).

Suscettibilità genetica

Alterazioni genetiche nelle proteine coinvolte in assorbimento trasporto, eliminazione e distribuzione dei metalli tossici nel corpo umano possono proteggere o aumentare il rischio di effetti tossici in individuo specialmente a basse esposizioni

Geni che interessano il metabolismo di metallothioneina e glutathione sembrano interessare la ritenzione di Hg e MeHg nell'organismo

MeHg viene eliminato dal fegato come coniugati del Glutathione (GSH)

Polimorfismo del GCLC influenza la ritenzione del MeHg

Mercurio: rischi e benefici legati al consumo di pesce

Rischio

EFSA, 2012: Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)

TWI, dose settimanale tollerabile (che non altera lo sviluppo neurologico prenatale) di **MeHg a 1,3 µg/kg** di peso corporeo
(da studi epidemiologici su comunità con forte consumo di pesce)

Beneficio

EFSA, 2014: Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)

DRV (valore dietetico di riferimento), è il consumo medio settimanale che migliora sviluppo neurologico nei bambini e riduce il rischio di coronopatie negli adulti (es. grassi omega-3: n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid (LC-PUFA)

- *1-2 porzioni di 100 g (popolazione generale)*
- *3-4 (donne in gravidanza)*

Mercurio: analisi rischio/beneficio (1)

EFSA, 2015: Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood

Analisi sui **nutrienti** (n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid (LCPUFA) e sui **contaminanti** (MeHg)

Valore medio su campioni europei

	MeHg µg/kg	n-3 LCPUFA mg/100g
Pesce Spada	1212	3015
Tonno	290	2806
Nasello	136	679
Sogliola	76	226
Salmone/Trota	33	1815
Luccio	394	229
Persico	165	175
Coregone	85	750
Carpa	55	296

Mercurio: analisi rischio/beneficio (2)

Per l'Italia, numero di porzioni settimanali (**porzione ~150 g**) che dovrebbe essere consumato per raggiungere la dose massima tollerabile (TWI) di MeHg e il valore dietetico di riferimento (DRV) per gli n-3 LCPUFA

(EFSA, su consumi alimentari in Italia, elaborati nel 2005/2006 dall'ex-Inran su 3323 soggetti (età compresa fra 0,1-98 anni))

Gruppo di popolazione	Porzione per arrivare al TWI di MeHg	Porzione per arrivare al DRV di n-3 LCPUFA		
Donne in età fertile (18-45 anni)	1,3 µg/kg bw	0,7	0,9	350 mg/day
Bambini (1-3 anni)	1,3 µg/kg bw	1,4	2,4	125 mg/day
Bambini (3-10 anni)	1,3 µg/kg bw	0,5	1,0	250 mg/day
Adolescenti (10-17 anni)	1,3 µg/kg bw	0,7	0,7	250 mg/day
Adulti (18-64 anni)	1,3 µg/kg bw	0,8	0,6	250 mg/day
Anziani (65-74 anni)	1,3 µg/kg bw	1,1	0,7	250 mg/day

1-3 anni, con 1,4 porzione si raggiunge la TWI di MeHg, mentre per godere dei benefici nutrizionali sarebbe necessario arrivare a 2,4

10-17 anni: equilibrio fra rischio e beneficio

Mercurio: analisi rischio/beneficio (3)

Con specie con un alto contenuto di MeHg si possono consumare meno porzioni (< 1-2) prima di raggiungere il TWI, che può essere raggiunto prima del DRV

- ✓ nei bambini, compresi quelli molto piccoli, e nelle donne in età fertile i benefici nutrizionali del pesce devono essere ricercati **aumentando il consumo di specie con bassi livelli di MeHg** (salmone, trota, carpa)
- ✓ per proteggere il feto, le **donne in età fertile** non devono superare la dose settimanale tollerabile di MeHg (1,3 µg/kg peso corporeo, pari a **0,7 porzioni**)
- ✓ dal momento che il sistema nervoso continua a svilupparsi anche nell'infanzia, i bambini regolarmente esposti al MeHg in quantità superiori alla dose settimanale devono essere considerati a rischio di sviluppare gli effetti neurotossici

Mercurio: analisi rischio/beneficio (4)

- Gestione e comunicazione del rischio sviluppate tenendo conto dei diversi contesti ambientali e stili alimentari
- Costruire delle mappe per la gestione e riduzione del rischio, **orientando i controlli e il consumo**
- **Mappe elaborate su scala regionale e/o di area (hot-spot)**
- Scenario italiano: controllare per tutte le fasce di età, con attenzione particolare alle donne in gravidanza, il **tonno, pesce spada e luccio**; per i bambini, il **nasello e la sogliola**
- **I controlli** capillari del Servizio Sanitario Nazionale sono indispensabili, soprattutto se vengono orientati su specie e su aree critiche
- Valutazione della **dose interna di MeHg nella popolazione** maggiormente a rischio

Approccio globale di tipo 'esposomico'

Exposome

Different but non-exhaustive domains of the exposome

General external

Education, financial status, psychological and mental stress, **urban-rural-industrialized environments**, climate, etc

Internal

Metabolism, endogenous hormones, body morphology, **metal content, erythrocytes morphology**, physical activity, gut microflora, inflammation, lipid peroxidation, oxidative stress, omics, etc

Specific external

Radiation, infectious agents, chemical contaminants and **environmental pollutants, diet, lifestyle factors, alcohol**), occupation, medical interventions, etc



environmental-exposure-health impact assessment

Wild, *Int J Epidemiol* 2012;41:24-32



Grazie per l'attenzione!