

# Neurotossicità del Manganese: una revisione delle conoscenze

Vincenza Briscioli, Giacomo Toffol  
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Il manganese (Mn) è un metallo dal colore grigio-bianco, duro, fragile, che si ossida facilmente; conosciuto dai tempi della preistoria, gli Egizi ed i Romani lo utilizzavano nella produzione di oggetti di vetro. Oligo-elemento abbondante nel terreno dove si presenta in forma di ossidi e perossidi, trova impiego nella produzione delle leghe di alluminio, titanio, acciaio inossidabile, rame, nel settore elettronico e come fertilizzante in agricoltura (ossido di manganese). La sua concentrazione nell'aria aumenta in presenza di attività industriali, che bruciano combustibili fossili con possibile contaminazione del suolo e delle acque superficiali. Il manganese è un elemento essenziale per l'uomo e per gli animali, ed è coinvolto nella formazione dell'osso e nel metabolismo di aminoacidi, lipidi e carboidrati. Sono molti i sistemi enzimatici che contengono uno o più atomi di Mn con ruolo di cofattori (es.ossido-riduttasi, trasferasi, xantina-ossidasi, piruvato carbossilasi, arginasi, superossido-dismutasi, glutamina-sintetasi, quest'ultimo enzima localizzato preferenzialmente negli astrociti). Il Mn è assunto giornalmente con la dieta (introito variabile da 2 a 9 mg/die). Ne sono ricchi i legumi, il riso, le nocciole, i cereali, il pesce, i semi, il cioccolato, il tè, i vegetali a foglia verde, le spezie, la soia, l'ananas (Tabella 1). Nella dieta vegetariana l'apporto di Mn è abitualmente elevato, arrivando fino ai 20 mg/die [1]. La concentrazione di Mn nel latte umano è molto bassa (3-10 µg/L) e varia con i periodi della lattazione, mentre nel

latte vaccino e nei latti di formula la sua concentrazione è più elevata (30-60 µg/L) e nel latte di soia la concentrazione è da 50 a 75 volte maggiore rispetto al latte umano. Elevate quantità di Mn possono essere assunte anche con integratori e con fitoterapici, tanto che sono segnalati in letteratura casi di intossicazione da Mn per consumo di fitoterapici provenienti dalla Cina [2]. L'apporto giornaliero raccomandato per l'uomo è 2.3 mg/die, per la donna 1.8 mg/die e per i bambini varia a seconda dell'età: [3-4]. Il limite tollerato è tra 9-11 mg/die per gli adulti e 2-6 mg/die per la fascia 0-18 anni (Tabella 2).

L'assorbimento di Mn attraverso l'intestino è regolato da meccanismi omeostatici e condivide con il Fe il sistema di trasporto a livello delle membrane. E' assorbito dal tratto gastrointestinale con la dieta per una quota del 3-5%. Nei bambini tale quota si riduce, essendo i meccanismi di assorbimento e di eliminazione meno efficaci che nell'adulto. La carenza di ferro o un ridotto apporto proteico sono associati ad un aumento dell'assorbimento del Mn, mentre un alto apporto di calcio e fosfati ne riduce l'assorbimento. Le donne assorbono più Mn che gli uomini a causa delle loro basse riserve di Fe. Una volta assorbito il Mn è trasportato dalle proteine plasmatiche, tra cui la transferrina. Il metallo è poi escreto rapidamente ed efficacemente attraverso la bile, mentre l'eliminazione attra-

Tabella 1. Contenuto di Manganese di alcuni cibi e bevande. [Fonte: riferimento bibliografico 1, modificato]

Cibo/bevanda	Paese di provenienza del dato	Contenuto Mn(+SD)
Latte di formula vaccino	USA	30-50 µg/L
Latte di formula soia	USA	200-300 µg/L
Latte umano	Media di vari Paesi analizzati	3 to 10 µg/L
Acqua minerale	Egitto	2.35 ± 0.16 µg/mL
Caffè	Brasile	4.97 ± 0.10 µg/g
Caffè	Bosnia-Erzegovina	5.02 ± 0.52 µg/g
Vino	Grecia	2.2 to 10 mg/L
Pere	Italia	0.40 µg/g
Mele	Italia	0.95 µg/g
Riso	Australia	24.4 µg/g
Pesce	Cina	0.437 to 18.15 µg/g
Soia non transgenica	Brasile	16.4 to 24.7 µg/g
Soia transgenica	Giappone	18.2 to 44.3 µg/g
Spinaci	Kosovo	0.006 to 1.25 µg/g
Spinaci	Egitto	24.60 ± 1.10 µg/g
Lattuga	Egitto	20.0 ± 1.0 µg/g
Ananas	Nigeria	15.00 ppm
Cozze	USA/UK	10 to 100 µg/g
Melone	Turchia	0.85 µg/g
Pomodori	Paesi Baschi	6.8 to 23.0 µg/g

Tabella 2. Apporto giornaliero di Mn per età (0-18 anni)

Genere	Età	Apporto adeguato mg/die
Maschi/Femmine	0-6 mesi	0.003
	7-12 mesi	0.6
	1-3 anni	1.2
	4-8 anni	1.5
Femmine	9-13 anni	1.6
	14-18 anni	1.6
Maschi	9-13 anni	1.9
	14-18 anni	2.2

verso i reni è trascurabile. La sua emivita è di 40 giorni. Da studi su modelli animali sembra che l'eliminazione del Mn dal Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia più lenta che dagli altri tessuti. Il Manganese può essere assorbito anche per via inalatoria. Attraverso questa via l'assorbimento è completo ed il Mn inalato viene trasportato direttamente nel SNC bypassando la via epatica. I valori normali di Mn nel sangue variano tra 4-15 µg/L, (tra 0.4 e 0.85 nel siero) e la concentrazione urinaria è abitualmente compresa tra 1 e 8 µg/L nelle urine. Il biomonitoraggio di questo minerale è tuttavia molto difficile: le concentrazioni seriche sono molto sensibili ai metodi di determinazione e le determinazioni nell'urina non sono ovviamente in grado di rilevare le esposizioni passate [5]. I valori medi della popolazione italiana, derivati da svariati studi di biomonitoraggio, si situano tra 7.63 e 8.80 µg/L nel sangue e tra 0.22 e 1.02 µg/L nelle urine [6].

Il SNC è il principale bersaglio del Mn, se è in eccesso tende ad accumularsi soprattutto nei gangli della base, nello striato, nel globus pallidus (GP) e nella substantia nigra (SN). Il processo degenerativo indotto dall'accumulo di Mn è chiamato Manganismo, neuropatia di tipo Parkinsoniano, caratterizzata da tremori, dismetria, disturbi dell'equilibrio e della deambulazione.

Manganismo e Parkinson colpiscono aree cerebrali diverse e ciò consente la distinzione tra le due sindromi: nella prima patologia è principalmente colpito il GP (globus pallidus), mentre nella seconda sono colpiti neuroni della substantia nigra (SN). Infine il manganismo non risponde alla Levodopa. Il sistema dopaminergico è il principale sistema indagato per la tossicità del Mn. Alti livelli di Mn determinano alterazioni comportamentali, motorie e cognitive nelle quali la dopamina gioca un ruolo fondamentale. Ma i livelli tossici di Mn alterano anche la via colinergica: l'acetilcolina (Ach) è un importante neurotrasmettitore sia per il SNC che per il SNP e modula essenzialmente la funzione cognitiva, l'apprendimento, la memoria, la deambulazione. Ad alterazioni di questo sistema si associano patologie quali l'Alzheimer e la miastenia grave. Si è ipotizzato che gli effetti tossici del Mn potrebbero essere dovuti ad uno sbilanciamento tra il sistema dopaminergico e quello colinergico in cellule come i gangli della base [1].

La **carezza di Mn** è rara, vi sono pochi report che evidenziano come il deficit di questo elemento determini un rallentamento della crescita ossea, anomalie scheletriche, atassia, alterazioni cutanee ed ipocolesterolemia.

L'**accumulo nel corpo** di questo elemento invece può verificarsi

per diversi fattori genetici ed ambientali. Tra i primi vi possono essere un errato o mancato sviluppo del sistema escretorio o un mancato funzionamento delle proteine trasportatrici. Inoltre un accumulo si può verificare per l'esposizione ad eccessive quantità di Mn presenti nell'aria, nell'acqua, nel cibo o nella nutrizione parenterale (TPN).

L'**esposizione acuta** al Manganese può determinare danni ai polmoni e alla cute, mentre l'**esposizione cronica** è causa di neurotossicità, infezioni polmonari e alterazioni al sistema riproduttivo (anomalie della spermatogenesi, morti endouterine, malformazioni fetali)[5]. E' importante sottolineare che gli effetti di un accumulo di questo minerale nei sistemi biologici dipendono dalle vie e dal periodo di esposizione, dalla dose, dall'età, da fattori ambientali e dallo stato nutrizionale.

L'**esposizione lavorativa** (attività estrattiva, saldatura, produzione di pile a secco ed elettrodi, produzione di smalti e vernici, produzione ed uso di fungicidi tra i quali ricordiamo ad esempio Maneb e Mancozeb) è uno dei principali motivi di intossicazione da Mn. L'esposizione occupazionale prolungata (da 6 mesi a 2 anni) può portare allo sviluppo del Manganismo, la cui sintomatologia può perdurare oltre 10 anni dopo il termine dell'esposizione al metallo. I livelli di Mn a cui sono esposti i lavoratori delle industrie della saldatura variano da un range 0.01-2.0 mg/mc, in contrasto con le raccomandazioni dell'OMS che raccomandano di non superare i livelli di 30 µg/mc. 1. L'uso di sistemi di ventilazione può ridurre la concentrazione di Mn e può essere un possibile approccio per minimizzare gli effetti dell'esposizione. Studi animali hanno dimostrato che la via inalatoria rispetto all'enterica determina un maggiore assorbimento del Mn nel SNC; il Mn viene infatti assorbito attraverso la via olfattiva e trasportato lungo i neuroni olfattivi giungendo così direttamente al bulbo olfattivo, bypassando la barriera ematoencefalica. Vi sono numerosi studi che mostrano una stretta correlazione tra esposizione occupazionale al Mn ed incremento di Parkinson.

Una **esposizione non professionale** può inoltre interessare la popolazione che vive in zone dove il Mn è presente in eccesso nell'aria, nell'acqua, nel suolo e nel cibo. Vicino alle industrie siderurgiche ad esempio la concentrazione atmosferica di Mn può raggiungere i 200-300 ng/mc a dispetto dei livelli normali che dovrebbero essere secondo l'OMS attorno ai 10-30 ng/mc. L'esposizione ambientale al Mn è stata associata negli adulti ad un'alta prevalenza di disordini parkinsoniani [7]; Bowler et al

hanno dimostrato che l'esposizione atmosferica non lavorativa al Mn può essere associata con una bassa performance neuro-cognitiva [8]. Un altro studio di popolazione americano condotto in un'area dove vi era la più vecchia industria siderurgica ha dimostrato che sia alti che bassi livelli di Mn misurati su sangue e su capello hanno un impatto negativo su QI e ciò a riprova del doppio ruolo di nutriente e neurotossico del Mn [9]. Nella popolazione pediatrica l'esposizione ambientale ad elevate concentrazioni di Mn nell'aria è stata correlata a: instabilità posturale ed impaccio motorio, iperattività, riduzione del QI, delle abilità verbali, visivo-motorie e di memoria oltre che ad alterazioni della funzione uditiva. Anche la presenza di un eccesso di Mn nell'acqua ha trovato correlazione con deficit dell'attenzione e iperattività [1]. Un recente studio italiano ha confrontato due popolazioni di adolescenti residenti in zone a diverso livello di contaminazione ambientale: Valle Camonica, area storicamente interessata da industrie siderurgiche, ed una zona adiacente il lago di Garda, in cui non vi sono mai state tali industrie. Lo studio ha evidenziato che l'esposizione al Manganese, stimata sia dalla sua concentrazione nel terreno sia nei biomarcatori analizzati (sangue e capelli) era associata con deficit sub-clinici nelle funzioni motorie ed olfattive tra gli adolescenti [10]. Una recente revisione (gennaio 2011-luglio 2012) degli studi sulle correlazioni tra esposizione al Mn e funzione cognitiva nei bambini ha evidenziato 10 studi, 6 dei quali mostrano significative correlazioni tra eccesso di Mn e funzione cognitiva. Gli autori hanno inoltre sottolineato i limiti degli studi analizzati: la difficoltà di identificare validi biomarcatori di esposizione per il Mn; la mancanza di attenzione alla esposizione a più metalli; le numerose variabili geografiche, demografiche, socio-economiche e culturali presenti negli studi e potenzialmente confondenti [11].

#### **Infine va menzionato il rischio di esposizione eccessiva legato alla nutrizione parenterale. (TNP)**

Il Mn infatti è presente nella composizione delle formule per la nutrizione parenterale sia come elemento essenziale sia come possibile contaminante e questo può determinare una fonte di esposizione eccessiva al Mn. Il contenuto di Mn nel TNP varia da 0.18 a 40  $\mu\text{mol}/\text{die}$ . La tossicità da Mn è stata osservata in pazienti adulti che hanno ricevuto quantità superiori a 500  $\mu\text{g}/\text{die}$  ed in pazienti pediatrici che ne ricevono 40  $\mu\text{g}/\text{die}$ ; inoltre l'uso prolungato della TNP è associato ad un aumento delle concentrazioni di Mn nel sangue e nel SNC. Sono diverse le linee guida di nutrizione parenterale che consigliano di monitorare il Mn nei pazienti che ricevono la parenterale per più di 30 giorni. Va ricordato che il Mn somministrato per tale via ha una biodisponibilità del 100 %, contro il 3-5% disponibile con l'apporto dietetico normale. Nei neonati quindi il carico derivato dalla nutrizione parenterale può essere addirittura 100 volte superiore rispetto al latte materno ed il meccanismo epatico responsabile della escrezione di Mn può non essere completamente sviluppato. L'associazione di questi fattori può quindi determinare un sovraccarico di Mn [1].

1. Tanara VP, et al. "Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies" Peres et al. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2016) 17:57:1-20.
2. Pal PK, et al. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology*. 1999; 20:227-238.
3. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.
4. [https://ods.od.nih.gov/Health\\_Information/Dietary\\_Reference\\_Intakes.aspx](https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx)
5. American Academy of Pediatrics: *Pediatric Environmental Health* pg. 356-360, 3rd Edition
6. Alimonti, A., et al. "Biomonitoraggio della popolazione italiana per l'esposizione ai metalli: valori di riferimento 1990-2009." *Rapporti Istituzionali* 10 (2010): 22.
7. Lucchini RG, et al. High prevalence of parkinsonian disorders associated to manganese exposure in the vicinities of ferroalloy industries. *Am J Ind Med*. 2007;50:788-800.
8. Bowler RM, et al. Environmental exposure to manganese in air: Associations with cognitive functions. *Neurotoxicology*. 2015; 49:139-48.
9. Haynes EN et al. Manganese exposure and Neurocognitive Outcomes in Rural School-Age Children : The Communities Actively Researching Exposure Study (Ohio, USA). *Environ Health Perspect*, 2015.
10. Lucchini RG et al. "Tremor, Olfactory and Motor changes in Italian Adolescents exposed to historical Ferro-Manganese emission. *Neurotoxicology* (2012); 33: 687-696.
11. Zoni S, Lucchini RG. Manganese exposure: cognitive, motor and behavioral effects on children: a review of recent findings. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(2):255-260.

#### **Pediatri per Un Mondo Possibile**

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)