

Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (1° parte)

Vincenza Briscioli

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

L'esposizione umana al mercurio (Hg) è ancora un importante problema di salute pubblica ed i bambini presentano una maggiore suscettibilità ai suoi effetti avversi sul sistema nervoso rispetto agli adulti. A dosi elevate tutte le forme di Hg hanno effetti avversi sulla salute umana, mentre l'evidenza che l'esposizione a basse dosi possa determinare conseguenze significative per la salute dell'uomo è ancora oggetto di discussione. Sappiamo che non tutti gli individui rispondono allo stesso modo nelle stesse condizioni di esposizione al Hg e spesso vi sono differenze individuali significative nell'assorbimento, nell'accumulo, nella distribuzione e nella eliminazione. Esiste quindi una variabilità nella risposta individuale alla tossicità del Hg che è stata dimostrata soprattutto in gruppi di popolazione significativamente esposti. Attualmente una gran parte di studi sembra suggerire un coinvolgimento del corredo genetico individuale, che rende alcuni individui più o meno vulnerabili rispetto ad altri. Gli studi attuali si stanno concentrando sulle variabili individuali genetiche, che possono giocare un ruolo protettivo o no sulla tossicità da Hg.

Human exposure to mercury (Hg) is still an important public health problem and children are more susceptible to its adverse effects on the nervous system in respect to adults. At high doses all forms of Hg have adverse effects on human health, while evidence that low-dose exposure may have significant consequences for human health is still under discussion. We know that not all individuals respond in the same way under the same conditions to Hg exposure and often there are significant individual differences in absorption, accumulation, distribution and elimination. There is therefore a variability in the individual response to Hg toxicity that has been shown above all in significantly exposed population groups. Currently, a large part of studies seems to suggest an involvement of the individual genetic make-up, which makes some individuals more or less vulnerable than others. Current studies are focusing on individual genetic variables, which could play a protective role or not on Hg toxicity.

Prima Parte: Lezioni da Minamata (Giappone)

L'esposizione umana al Hg è ancora un importante problema di salute pubblica ed i bambini presentano una maggiore suscettibilità ai suoi effetti avversi sul sistema nervoso rispetto agli adulti. Attualmente una gran parte di studi sembra suggerire un coinvolgimento del corredo genetico individuale che rende alcuni individui più o meno vulnerabili rispetto ad altri. In questo primo articolo verrà descritta la storia delle principali intossicazioni da Hg e gli effetti clinici di questa intossicazione; dedicheremo un secondo articolo nel prossimo numero della rivista ad analizzare gli aspetti genetici della suscettibilità al Hg [1-2]. Da secoli il

Hg è utilizzato dagli uomini per le sue proprietà fisiche e chimiche. Lo si trova in natura in tre forme: Hg elementare, bivalente inorganico e organico (definito anche metilmercurio, MeHg) e tutte determinano una varietà di effetti tossici, attraverso una differente metabolizzazione. Il MeHg è un noto neurotossico identificato come l'agente causale della malattia di Minamata. L'esposizione dell'uomo al MeHg è correlata al consumo di pesce. Il MeHg passa la barriera ematoencefalica e può determinare danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC); il feto ha un alto rischio di esposizione a questa forma [3-4-5-6]. Nella popolazione generale vi possono inoltre essere esposizioni a piccole quantità di Hg elementare dovute all'uso di amalgame dentali, o a motivi professionali, nei lavoratori artigianali dell'oro, estratto da amalgame contenenti Hg. Nell'uomo minime quantità di Hg elementare liquido possono essere assorbite dal tratto gastrointestinale; anche se ingerito per rottura dei vecchi termometri (non più in commercio dal 2014 secondo le disposizioni UE) non è causa di tossicità acuta. Il problema della tossicità si determina quando il Hg liquido riscaldato nell'aria diventa gassoso, viene inalato e attraverso i polmoni passa nel sangue, essendo una sostanza lipofila attraversa facilmente la barriera ematoencefalica e, con il passare del tempo, nel SNC è ossidato a Hg bivalente inorganico determinandone quindi un danno; e può bioaccumularsi anche nei reni con relativo danno [7]. Nell'ambiente una quota di Hg inorganico bivalente può trasformarsi in MeHg con la luce solare o attraverso alcuni microorganismi, quindi si bioaccumula nelle specie marine e successivamente passa all'uomo attraverso il consumo di pesce e di frutti di mare; mostra un'alta affinità con i gruppi sulfidrilici e si combina con la L-cisteina formando complessi metilmercurio-L-cisteina, che si distribuiscono in tutti i tessuti compreso il SNC [7]. Nelle epidemie di Minamata e in Iran il cervello era l'organo più colpito, particolarmente nel feto [8-9].

La storia

L'epidemia da intossicazione da MeHg verificatasi in Giappone nel 1956 (area di Minamata) è stata la prima esperienza di grave avvelenamento di MeHg da inquinamento ambientale antropogenico. Il MeHg era un sottoprodotto del processo della lavorazione industriale del Hg inorganico al fine di ottenere l'acetaldide. Il MeHg è stato scaricato direttamente nella baia di Minamata. La popolazione locale che aveva consumato una grande quantità di pesci e molluschi contaminati con MeHg sviluppò sintomi di tossicità da MeHg. Il primo paziente a soffrire di sintomi neurologici fu individuato nel maggio 1956; nel marzo dell'anno successivo si ipotizzò che la malattia fosse un tipo di avvelenamento da metalli pesanti trasmesso attraverso il consumo di pesci e molluschi; tuttavia, essendosi trattato del primo caso di avvelenamento da MeHg dovuto all'inquinamento

ambientale, ci vollero molti anni perché la relazione causa-effetto fosse completamente chiarita. Il numero di pazienti con malattia di Minamata crebbe rapidamente, principalmente nel villaggio di pescatori di Minamata [8]. L'industria cessò la produzione di acetaldeide nel maggio 1969, quasi 12 anni dopo il primo caso di malattia. In tutto il periodo sono state riconosciute ufficialmente 2.265 vittime, delle quali 1.778 decedute, più di 10.000 furono le persone risarcite. Sfortunatamente nessun campione di sangue o tessuto fu raccolto in quell'area durante il periodo di grave inquinamento da MeHg e pertanto non fu possibile determinare i livelli di esposizione allo stesso; ma l'antica tradizione della popolazione giapponese di conservare i cordoni ombelicali dei propri figli come ricordo rese possibile valutare i livelli di esposizione del MeHg nell'area di Minamata analizzando i cordoni ombelicali conservati dei bambini nati nella regione [9-10]. Si evidenziarono elevate concentrazioni di MeHg ($\geq 1 \mu\text{g/g}$) nei nati tra il 1947 e il 1968, con valori massimi ($\geq 2 \mu\text{g/g}$) nel periodo tra il 1955 ed il 1959, quando si osservarono i primi nati con la malattia di Minamata e si osservò una riduzione della frequenza di nati di sesso maschile. Le concentrazioni di MeHg nella popolazione residente iniziarono a ridursi con il declino della produzione di acetaldeide che cessò definitivamente nel 1968. Dopo il 1968 non si riscontrarono più nella popolazione concentrazioni elevate di MeHg ($\geq 1 \mu\text{g/g}$). Questi esclusivi studi retrospettivi hanno consentito di evidenziare non solo l'andamento nel tempo dell'inquinamento da MeHg, ma anche la sua distribuzione geografica nell'area di Minamata [11].

Gli esiti

I sintomi principali dell'intossicazione acuta da MeHg evidenziati nella popolazione di Minamata includevano parestesie agli arti seguite da atassia, riduzione del campo visivo, disatria, astenia, tremori, disturbi della motricità oculare e deficit uditivi; gli studi autoptici effettuati sulla popolazione adulta deceduta ed esposta ad alti livelli di MeHg evidenziarono una degenerazione prevalente delle aree della corteccia cerebrale (parietale, occipitale e temporale), del cervelletto e dei nervi periferici. Dal 1955 al 1959 nella città di Minamata si registrò un'alta incidenza di paralisi cerebrale infantile (5.8% a fronte dello 0.2-0.6% registrato in altre aree del Giappone). Il periodo corrisponde a quello in cui si sono presentati i casi più gravi di malattia di Minamata e, secondo gli studiosi dell'Università di Kumamoto che hanno seguito questi pazienti, le paralisi erano un aspetto della malattia di Minamata che colpiva il feto, evidenziandosi in pazienti le cui madri erano state esposte al MeHg che aveva attraversato la barriera placentare; i referti istopatologici fetali evidenziarono una diffusa e grave degenerazione neuronale, mentre le madri avevano una lieve sintomatologia o addirittura nessuna manifestazione [1]. Un'epidemia da avvelenamento da MeHg si verificò anche in Iraq tra 1972 e il 1973 come conseguenza di un trattamento disinfettante con MeHg su colture agricole. Furono colpiti circa 6.000 individui con 400 decessi. I sintomi erano gli stessi della malattia descritta a Minamata e uno studio condotto in questa regione consentì di porre in relazione la comparsa di alcuni sintomi a specifici valori di intossicazione da MeHg. Si osservò che gli effetti dell'avvelenamento erano rilevabili quando gli individui avevano un carico corporeo di Hg di 25-40 mg, e comparvero a carichi soglia di 25, 55, 90 e 170 mg, rispettivamente parestesia, atassia, disatria e difetti dell'udito (un carico di 25 mg di Hg equivale ad una concentrazione ematica di 250

Box

Indicazioni pratiche per le famiglie

Il pesce è un alimento fondamentale per l'apporto di nutrienti importanti per l'organismo umano (omega-3, acidi grassi polinsaturi, calcio, fosforo), ma i prodotti ittici in generale sono anche ottimi biosensori dello stato di inquinamento delle acque, perché riflettono la tipologia e la concentrazione degli inquinanti in esse dispersi. I vantaggi nutrizionali di una sua corretta e adeguata assunzione (preferibilmente pesci di piccola taglia e poveri di grasso) sembrano superiori ai potenziali rischi di contaminazione da sostanze chimiche. È tuttavia importante controllare la qualità del pesce acquistato, che per legge deve essere garantita dalle informazioni obbligatoriamente esposte in tutti i luoghi di acquisto. Per quanto riguarda i rischi, la dose settimanale tollerabile di MeHg è stata fissata a 1.3 microgrammi per kg di peso corporeo, prendendo come riferimento il livello di esposizione (ricavato da studi epidemiologici su comunità con forte consumo di pesce) che non altera lo sviluppo neurologico prenatale. Sul fronte dei benefici, consistenti in un migliore sviluppo neurologico nei bambini e in una riduzione del rischio di coronaropatie negli adulti in virtù degli acidi grassi insaturi omega-3 a catena lunga, viene raccomandato un consumo medio settimanale compreso tra 1-2 (popolazione generale) e 3-4 porzioni da 100 g (donne in gravidanza). È consigliabile consumare pesce di varietà diverse, tenendo presente che i contaminanti si accumulano più rapidamente nel pesce di grossa taglia (tonno e pesce spada) e nel pesce grasso (trota e carpa) nella pelle e nelle parti grasse.

Fonte: Biolchini A, De Gaspari MG, Nova A, Rabbone ML. Gli agenti chimici non atmosferici: inquinamento di acqua e cibo. In "Inquinamento e salute dei bambini: cosa c'è da sapere, cosa c'è da fare. Seconda edizione". Il pensiero scientifico editore. Roma 2017.

ug/L di Hg) [12-13]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha ipotizzato in base ai dati iracheni che la presenza di una quantità di Hg nei capelli delle madri pari a 10-20 $\mu\text{g/g}$ sia associata ad un rischio del 5% di disturbi neurologici nella prole [5].

La situazione attuale

Gli effetti del consumo di pesce nelle donne in gravidanza rimangono un importante problema di salute pubblica, specialmente nelle popolazioni che consumano grandi quantità di pesce. I livelli di Hg nelle donne in gravidanza possono essere influenzati dal consumo di pesce in termini sia quantitativi sia qualitativi (ovvero la specie di pesce consumato) e in termini di frequenza e periodi di consumo di pesce durante la gestazione, e ciò rende ragione della difficoltà di effettuare un confronto tra i diversi studi. Il cervello è l'organo più a rischio per cui i biomarcatori che devono essere utilizzati per determinare i livelli di esposizione al MeHg nell'uomo dovrebbero riflettere la sua concentrazione nel cervello. Nell'uomo, il MeHg ha un'emivita biologica media di circa 70 giorni; esperimenti sugli animali hanno evidenziato che il rapporto tra la concentrazione di Hg nel sangue e la concentrazione di Hg nel cervello rimane costante in condizioni stazionarie, quindi la concentrazione di Hg nel sangue o nei globuli rossi è un buon biomarcatore per valutare

l'esposizione al MeHg. La concentrazione di Hg nei capelli riflette la concentrazione di MeHg nel sangue durante la formazione dei capelli e viene frequentemente utilizzato come biomarcatore per valutare l'esposizione al MeHg. Il sangue da cordone alla nascita può riflettere direttamente le concentrazioni di MeHg negli organi fetali, incluso il cervello fetale. In alcuni studi è stato anche usato il tessuto del cordone ombelicale per determinare i livelli di esposizione al MeHg fetale. Inoltre, un certo numero di studi ha impiegato come biomarcatore il tessuto ungueale delle dita dei piedi (non quelle delle mani, considerate troppo contaminate nei lavoratori che trattano amalgame al Hg) per valutare l'esposizione al MeHg [14-15]. Il Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente (UNEP) ha accettato nel 2013 la Convenzione di Minamata sul Hg come strumento globale giuridicamente vincolante e il trattato è entrato in vigore nell'agosto del 2017. L'UNEP ha concluso che il rapido aumento dei livelli di Hg ambientali è iniziato durante la rivoluzione industriale nel XIX secolo e il suo impatto si farà sentire a lungo nell'ambiente marino, specialmente nei pesci e nei mammiferi marini e infine negli esseri umani, che consumano prodotti del mare; si sollecita quindi l'intera comunità scientifica mondiale a mettere in atto tutte le possibili azioni al fine di ridurre le emissioni antropogeniche di Hg nell'ambiente [6].

cord tissue: Potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ. Int.* 2013;60:106–111

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

1. Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K et al. Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. *Toxics* 2018; 6(3): 45
2. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14.1: 93
3. National Research Council. 2000. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: The National Academies Press
4. Protocols for Environmental and Health Assessment of Mercury Released by Artisanal and Small-Scale Gold Miners/M.M. Veiga, R.F. Baker/Vienna, Austria: GEF/UNDP/UNIDO, 2008, 294p
5. WHO (World Health Organization). *Inorganic Mercury*. Environmental Health Criteria 118; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1991
6. UNEP (United Nations Environment Programme). *Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport*; UNEP Chemicals Branch: Geneva, Switzerland, 2013
7. WHO (World Health Organization). *Methylmercury*. Environmental Health Criteria 101; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1990
8. Takeuchi T, Eto K. *The pathology of Minamata disease: a tragic story of water pollution*. Kyushu University Press, 1999
9. Nishigaki S, Harada M. Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the minamata area. *Nature* 1975;258.5533: 324
10. Sakamoto M, Murata K, Tsuruta K, et al. Retrospective study on temporal and regional variations of methylmercury concentrations in preserved umbilical cords collected from inhabitants of the minamata area, Japan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2010 ;73 :1144–1149
11. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ. Res.* 2001;87:92–98
12. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, et al, Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973;81: 234-41
13. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, et al. Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Am. J. Dis. Child.* 1976;130:1070–1076
14. Honda S, Hylandaer L, Sakamoto M. Recent advances in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury—A minireview. *Environ. Health Prev. Med.* 2006;11:171–176
15. Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JL. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical