

orali e delle prime vie respiratorie e venire poi deglutiti. Inoltre in soluzione acquosa, specie in presenza di ioni cloro, il mercurio elementare può essere lentamente ossidato dall'ossigeno atmosferico a forma mercuriosa, che a sua volta può essere assorbito. Se però il mercurio elementare viene ingerito, il processo di ossidazione nel tratto intestinale è di solito troppo lento perché si completi prima che il mercurio venga espulso con le feci.^{37,36}

Diverso invece è il caso dei composti organici del mercurio. Dati sperimentali evidenziano percentuali di assorbimento nel tratto intestinale variabili tra il 50 e l'80% della dose ingerita fino al 94-95% per quanto riguarda il metilmercurio.⁹⁹ L'assorbimento per via intestinale del metilmercurio nell'uomo può pertanto essere valutato nell'ordine del 100%, se si tiene conto di un certo margine di sicurezza.

I composti inorganici, se veicolati da solventi adatti, possono essere eventualmente assorbiti attraverso la cute intatta, dove parte del mercurio può essere ridotto a mercurio elementare e quindi depositato.

La distribuzione del mercurio nell'organismo tende ad instaurare uno stato di equilibrio determinato dai seguenti fattori: concentrazione dei composti mercuriali nei vari compartimenti plasmatici, concentrazioni relative di gruppi sulfidrilici liberi, affinità dei componenti cellulari per il mercurio, velocità del flusso di mercurio diffusibile attraverso le barriere plasmatiche e velocità di associazione e dissociazione del complesso mercurio-proteina.

Il 95% dei gruppi sulfidrilici del sangue si trovano all'interno delle cellule, di cui il 90% nell'emoglobina, il 4% sulla membrana e il rimanente è a carico del glutatione ridotto; nel plasma è l'albumina che contiene la maggior quantità di gruppi sulfidrilici.

Se i composti mercuriali fossero ugualmente distribuiti fra i gruppi sulfidrilici del sangue, la maggior quota dovrebbe essere legata ai globuli rossi. Tuttavia notevoli differenze si registrano tra i diversi composti del mercurio e fra diverse specie animali, come pure la distribuzione tra i diversi componenti del sangue varia in rapporto alla dose e al tempo di esposizione. Generalizzando comunque si può dire che mentre i composti organici sono trasportati all'interno dei globuli rossi per circa il 90%, circa il 50% e più del mercurio inorganico è trasportato a livello plasmatico, soprattutto legato all'albumina (Tab. 6).

b) DISTRIBUZIONE NEI TESSUTI - CENNI METABOLICI

La distribuzione del mercurio nei vari distretti dell'organismo è anch'essa in funzione della dose, del tempo di esposizione e del grado di ossidazione del mercurio, e del tipo di composto cui il mercurio è legato.

TABELLA 6 - Distribuzione percentuale nel globulo rosso di alcuni composti mercuriali

Composto	Specie	% cellulare	Riferimento bibliografico
Metilmercurio	uomo	94-96	94
	uomo	66	149
	coniglio	80	17, 152
	ratto	99	116
	cane	80	152
Mercurio inorg.	uomo	50	164
	scimmia	25	20
	coniglio	25-31	20
	coniglio	35	21
Vapori di merc.	uomo	53	148, 128
	uomo	55-70	94
	scimmia	67	20
	coniglio	82-84	149

In caso di inalazione di vapori di mercurio, l'ossidazione del mercurio elementare viene completata in parte nel sangue, prevalentemente negli eritrociti,³³ e in parte nei tessuti ad opera di una catalasi.^{109,98} Tuttavia accanto ad una quota di mercurio presente in forma ossidata, parte di esso si ritrova nel sangue in forma non ancora ionizzata.^{96,97} La diffusione di quest'ultima quota dal sangue ai tessuti e attraverso le membrane cellulari, è facilitata dalla sua maggior liposolubilità e dalla mancanza di carica elettrica, essendo quindi in grado di superare ottimamente la barriera emato-encefalica. Pertanto i livelli cerebrali di mercurio sono 10 volte più elevati a seguito dell'esposizione a vapori di mercurio elementare, rispetto alla somministrazione di analoghe quantità di mercurio ionizzato, in diverse specie animali.^{20,22}

Dopo il suo assorbimento, il mercurio elementare, ossidato ad ione mercurico, si comporta tossicologicamente come ione.⁵⁷

La distribuzione entro il Sistema Nervoso Centrale, studiata nei ratti e nei topi²⁹ ha evidenziato una maggiore concentrazione di mercurio nella sostanza grigia che nella bianca, con i livelli più alti in certi neuroni del cervello, del midollo spinale e del ponte. Nel cervelletto, è stata notata una selettiva localizzazione nelle cellule del Purkinje e nei neuroni del nucleo dentato. Questo tipo di distribuzione è stato confermato anche dagli studi sul materiale autoptico di soggetti deceduti a seguito di intossicazione mercuriale a Minamata.^{153,43} Inoltre negli animali trattati³² si è avuta l'evidenza istochimica che il mercurio inorganico Hg⁺⁺ compare dapprima nei neuroni dei gangli dorsali e poi nelle cellule di Purkinje e successivamente nelle cellule delle corna ventrali, nella corteccia della scissura calcarina e nello strato granulare del cervelletto. A carico di quest'ultime cellule tuttavia si riscontrano le più estese alterazioni, forse a causa della loro maggiore suscettibilità.^{31,33,30} Dal punto di vista della localizzazione cellulare i granuli di mercurio sono incorporati od accostati alle membrane intracellulari: mitocondri, reticolo endoplasmico, apparato di Golgi e superficie cito-

plasmatica della membrana nucleare.

Gli stessi dati sono stati registrati trattando gli animali sia con mercurio inorganico che con metilmercurio, quest'ultimo però a dosi più basse. È ben documentato anche un tropismo del mercurio per il Sistema Nervoso Periferico: oltre che nei neuroni centrali mercurio è stato evidenziato nelle fibre periferiche motorie e sensitive.^{32,23}

Entro le fibre nervose i grani si riscontrano in corrispondenza della mielina, dei mitocondri e anche sui neurofilamenti e su particelle assonali, sebbene in quantità minore che a livello mielinico.

Per quanto riguarda gli altri organi, la distribuzione del mercurio elementare è sovrapponibile a quella del mercurio ione, con alte concentrazioni a livello renale ed epatico, nella mucosa del tratto intestinale e nei testicoli.

Lo ione mercurio si distribuisce ai tessuti molto velocemente, dove viene reperito entro poche ore dall'esposizione. Si accumula^{24,25} nei reni, nel fegato, nel miocardio, nella mucosa intestinale, dell'albero respiratorio superiore, orale e soprattutto nasale, nel tessuto interstiziale dei testicoli, nella pelle, nel midollo osseo e a livello placentare. Il grado di accumulo più marcato si riscontra nel rene: la quantità di mercurio nella corteccia renale supera quella ematica già un'ora dopo la somministrazione. L'emivita biologica del mercurio inorganico accumulato a livello renale, valutabile in 64 giorni,^{100,71} è più lunga di quella del mercurio dell'organismo in toto (58 giorni),⁷¹ tuttavia inferiore a quella del S.N.C., dell'ordine dell'anno,^{24,25,153} ma in cui l'uptake è molto più lento.

Il mercurio assorbito per via cutanea ha una distribuzione sovrapponibile.

Differenze piuttosto notevoli si hanno invece tra composti organici e sali inorganici di mercurio, per quanto riguarda le rispettive concentrazioni a livello del S.N.C. I composti alchilici sono inoltre molto volatili e facilmente solubili nei grassi: di conseguenza attraversano la barriera emato-encefalica più facilmente dei composti inorganici.

Inoltre, tra gli stessi composti organici, notevoli differenze si riscontrano tra sali alchilici ed alicili nella velocità di rimozione dai tessuti e nelle concentrazioni rilevate a livello cerebrale. Il fenilmercurio, per es., è rapidamente metabolizzato a mercurio inorganico, con una distribuzione tissutale e un turn-over ad esso sovrapponibile.

Tra i sali alchilici, poi, il metilmercurio è molto più facilmente trasportato attraverso la barriera placentare, tanto da raggiungere nei globuli rossi fetali concentrazioni del 30% superiori a quelle materne. Da rilevare che tutti i composti del mercurio possono direttamente o indirettamente convertirsi a metilmercurio nell'organismo, secondo lo schema della fig. 3. Sebbene tali conversioni siano possibili solo anaerobicamente, tuttavia il riscontro di un incremento dei livelli di mercurio orga-

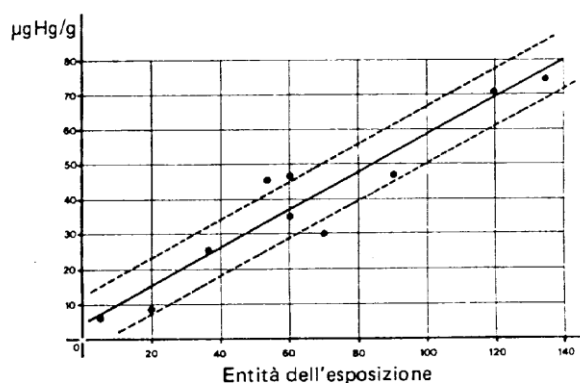


Fig. 4. Rapporto tra entità dell'esposizione (durata x concentrazione) e concentrazione di Hg nella corteccia occipitale di scimmie esposte a vapori di mercurio (da Berlin, 1976).

nico nelle urine di soggetti esposti a vapori di mercurio in corrispondenza dell'incremento dell'esposizione, indica che ciò può verificarsi anche nell'organismo umano.¹⁵⁰

D'altra parte la possibilità di una biotrasformazione dei composti del metilmercurio, con liberazione di mercurio inorganico è stata dimostrata in diverse specie animali¹¹² e anche nell'uomo.^{147,9} Il meccanismo di tale biotrasformazione è sconosciuto. Relativamente all'esposizione a metilmercurio, la concentrazione cerebrale di mercurio inorganico è bassa, meno del 10%. Nel sangue in toto è pure bassa. Dal 25% all'85% del mercurio è stato trovato nella bile di scimmia essere in forma inorganica¹⁹ e il 40% nel latte umano materno.⁹

Lo studio metabolico del mercurio inorganico nell'organismo non ha finora reso possibile la determinazione di alcuna sicura relazione tra le concentrazioni del metallo accumulate nell'organismo in toto, quelle relative nei singoli organi e le concentrazioni in alcuni liquidi biologici quali sangue e urine, né tra le concentrazioni a livello degli organi ed effetti conseguenti.¹⁸ Da segnalare tuttavia¹⁸ che esperimenti recenti hanno permesso di ottenere un'ottima correlazione tra entità dell'esposizione (durata x concentrazione) e la concentrazione di mercurio nella corteccia occipitale di scimmie esposte a vapori di mercurio (fig. 4).

Per contro, dati sperimentali ed epidemiologici relativi ai composti organici del mercurio, in particolare il metilmercurio, consentono alcune considerazioni in merito alla loro dinamica metabolica. L'emivita biologica del metilmercurio è stata calcolata in circa 60-70 giorni, (fig. 5).^{136,9,2} È stato possibile mettere in evidenza²³ una correlazione lineare tra la dose di esposizione (o somministrata) e quella accumulata globalmente dall'organismo e la concentrazione relativa in ciascun organo (in particolare il S.N.C.) e ancora la concentrazione serica.

Dal momento che l'assorbimento per via intesti-

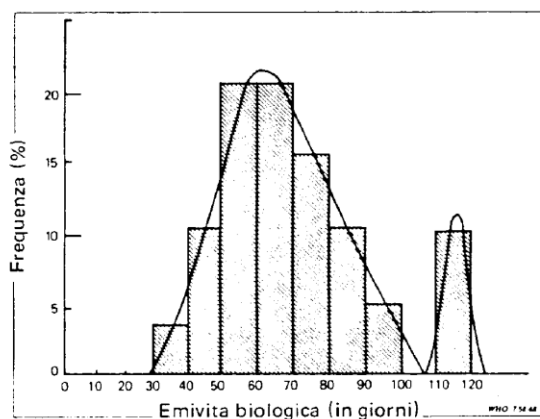


Fig. 5. Distribuzione di frequenza dell'emivita biologica del metilmercurio (da Al-Shahristani H. e coll., 1974).

nale è stato determinato essere del 100% e valutando l'emivita biologica in 70 giorni, la curva teorica di accumulo del metilmercurio nell'uomo può essere calcolata per diversi valori di metilmercurio assunti (fig. 6).⁸³

c) ESCREZIONE

In qualsiasi forma entri nell'organismo, il mercurio viene escreto dai reni, dal fegato nella bile, dalla mucosa intestinale, dalle ghiandole sudoripare e da quelle salivari, dai polmoni, nei capelli, nelle unghie, nelle feci e dalla pelle sia per volatilizzazione che per desquamazione.^{97,21,172,152} Il rene si comporta come un sistema multicompartimentale, in cui almeno un compartimento è caratterizzato da un tempo di ritenzione elevato.⁹⁹ Tuttavia non è chiaro l'esatto meccanismo di uptake del mercurio dal plasma e il suo conseguente release nel lume tubulare, benché lavori sperimentali suggeriscano che il mercurio sia secreto dai tubuli renali. Così come non è stato determinato¹⁶⁷ se i siti di escrezione e riassorbimento siano gli stessi, con differenti pH o gradienti di concentrazione di mercurio, o siano separati (per es. l'escrezione a livello del tubulo prossimale, il riassorbimento a livello di quello distale). Comunque è certo che i 2 processi di escrezione e di deposito a livello del parenchima renale non procedono sincronizzati. A partire dal momento in cui inizia l'esposizione, c'è una latenza nell'escrezione massima fino a che il rene non abbia accumulato una certa quantità. In esposizioni intermittenti (come sono quelle di molte attività lavorative), questo meccanismo di latenza può dar luogo alla comparsa di un picco di escrezione durante periodi di non esposizione. Il persistere dell'eliminazione per via urinaria di mercurio anche per un tempo considerevole dopo la cessazione dell'esposizione, potrebbe far ipotizzare che il metallo venga incorporato in modo irreversibile nelle proteine cellulari, dopodiché la frequenza di

escrezione dovrebbe dipendere dal turnover metabolico delle proteine.

Paragonando escrezione ed accumulo renale, si notano differenze di ordine quantitativo a seconda dei vari composti. Nel caso del mercurio inorganico, il 50% della dose è accumulata a livello renale, meno del 10% è escreta, mentre per quanto riguarda il metilmercurio, solo per il 10% è accumulato a livello renale con un tasso di escrezione 10 volte minore rispetto al mercurio inorganico. Nella esposizione a dosi modeste, l'escrezione del mercurio nelle feci rappresenta una quota significativa dell'escrezione corporea totale.^{69,130,129}

Inoltre una quota discreta di mercurio è eliminata col sudore. Anche se tale via di eliminazione è stata molto poco studiata, è da notare come su tre lavoratori di un impianto di cloro-soda⁹³ le concentrazioni di mercurio analizzate nel sudore fossero superiori a quelle urinarie con uno scarto variante tra il 50 e il 200%. Questo dato assume importanza se si pensa che elevate temperature (con conseguenti elevate sudorazioni) si riscontrano spesso negli impianti di cloro-soda, non costruiti all'aperto.

d) ASPETTI BIOCHIMICI

L'azione del mercurio a livello biochimico è ancora in gran parte oscura.⁸⁰ È nota da tempo l'affinità del mercurio per i gruppi tiolici:¹³⁸ tali recettori sono costituenti della maggior parte dei componenti proteici, in particolare enzimi e sono essenziali per l'integrità delle membrane cellulari. È stato dimostrato che in vitro gli ioni mercurio inibiscono un centinaio di enzimi¹⁷¹ e interferiscono nella maggior parte delle funzioni di membrana (trasporto attivo, permeabilità, contrattilità, conduzione nervosa, ecc.).¹²⁸

A questa assoluta specificità nei sistemi biochi-

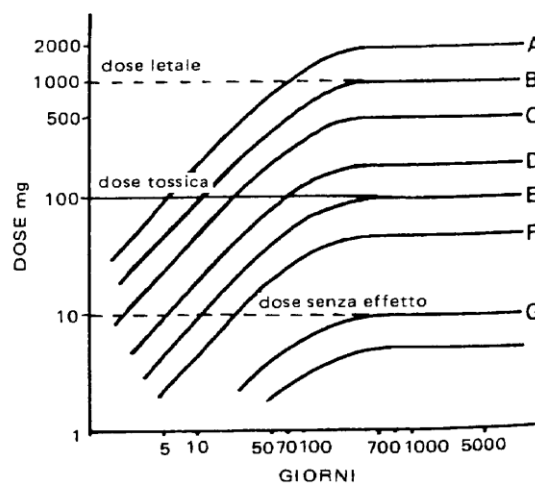


Fig. 6. Curve teoriche di accumulo del metilmercurio nell'uomo in rapporto alla dose somministrata (da Kitamura S. e coll., 1976).

mici *in vitro*, corrisponde una marcata selettività in vivo del mercurio e dei suoi composti: è stata pertanto ipotizzata la possibilità di formazione di vari composti e chelati (biocomplessi), costituiti in vivo dagli ioni mercurio in vari tessuti e liquidi biologici responsabili della selettività di distribuzione e della conseguente selettiva tossicità. Tuttavia le ricerche compiute, volte a identificare queste possibilità, non permettono di trarre considerazioni conclusive.

In particolare è stato ipotizzato che la tossicità a livello cellulare sia da attribuire al « release » degli enzimi idrolitici lisosomiali, causato dall'accumulo selettivo degli ioni mercurio nei lisosomi.^{115,54,55} Sono state infatti messe in luce alterazioni irreversibili delle membrane lisosomiali con conseguente perdita della latenza delle attività enzimatiche.^{41,117,89}

Non è ancora stato chiarito il meccanismo mediante il quale gli ioni mercurio inducano queste alterazioni. È certo comunque che la conseguenza di tale azione è un aumento delle attività enzimatiche negli spazi extracellulari.⁴⁹

Anche il rene è stato studiato dal punto di vista biochimico allo scopo di fornire spiegazioni sulla tossicità e sullo sviluppo di una « tolleranza » renale. Ricerche di diversi autori,^{82,173,103,146,39,114} hanno tentato di identificare, dato il ruolo multicompartimentale che il rene svolge nei confronti del mercurio, i diversi tipi di recettori interessati al mercurio a livello renale.

È stato ipotizzato che una proteina metallotioneina a cui il mercurio si lega nelle cellule renali di ratti esposti¹⁷⁴ giochi un importante ruolo protettivo e che una volta saturata la sua capacità di legame, compaiano gli effetti tossici a livello renale. È noto che il rene è in grado di accumulare senza apprezzabili effetti nel corso di esposizioni di lunga durata quantità di mercurio molto più elevate di quelle che in singola dose producono effetti tossici. Infatti il mercurio è capace di indurre la sintesi di una proteina metallotioneina nel tessuto renale^{174,121,114} ma non nel fegato: mentre le concentrazioni di mercurio a livello renale salgono, per dosi ripetute, quelle epatiche rimangono stabili.^{122,121}

Le molteplici e variabili risposte individuali alle stesse condizioni di esposizione a mercurio hanno ripetutamente chiamato in causa l'esistenza di una « suscettibilità » individuale al metallo.^{78,151,168,42}

Tale suscettibilità individuale è stata associata, oltre che ad abitudini di vita, come l'igiene personale, il fumo,⁶⁶ l'alimentazione (in particolare il tenore vitaminico²⁶ e l'uso di alcool^{66,108}), alle possibili variazioni del metabolismo del mercurio, comprendenti l'assorbimento, la conversione del Hg⁰ a Hg⁺⁺ a livello cellulare, la distribuzione tissutale, le conversioni a metilmercurio, la demetilazione di

quest'ultimo a Hg⁺⁺, e le diverse vie di escrezione.^{102,76,118}

Esistono inoltre interazioni biologiche tra il mercurio ed altri elementi, quali soprattutto il cobalto e il selenio che ne modificano i rispettivi eventi metabolici.⁸⁶ In particolare alcuni composti del selenio sembra esercitino un effetto protettivo nei confronti del mercurio inorganico.^{117a,b}

Ma soprattutto il riscontro di una « suscettibilità » individuale è stato correlato alla possibile esistenza di un polimorfismo di enzimi critici per il Sistema Nervoso Centrale.⁷⁸ È stata riscontrata infatti l'esistenza di un surplus di attività enzimatiche critiche nel S.N.C., rispetto alle necessità funzionali neurochimiche.^{27,127} In soggetti che presentassero un polimorfismo rispetto ad una attività enzimatica con un ruolo importante nella funzionalità neurochimica, con conseguenti minori possibilità di adattamento a sollecitazioni metaboliche quali l'esposizione a mercurio, si andrebbe incontro più precocemente e più gravemente alla possibilità di manifestazioni cliniche neurologiche.

Benché alcuni modelli sperimentali siano stati ipotizzati, a tutt'oggi non si hanno però evidenze che ne mostrino la consistenza.

QUADRI CLINICI DA ABNORME ASSORBIMENTO DI COMPOSTI MERCURIALI

I quadri clinici conseguenti ad un abnorme assorbimento del metallo variano in rapporto al tipo di composto considerato, alla sua concentrazione e alla durata dell'esposizione.

INTOSSICAZIONE ACUTA

1) Mercurio elementare ed inorganico

L'intossicazione professionale acuta da mercurio elementare e dai suoi composti inorganici, abbastanza rara, può essere dovuta all'inalazione di grandi quantità di vapori di mercurio provocata da cause accidentali (incendi, guasti ai forni di estrazione, esplosione di fulminato di mercurio, rotture di lampade a vapori di mercurio, scoppi di tubi o recipienti contenenti mercurio riscaldato) oppure all'ingestione per errore di sali di mercurio, generalmente sublimato.

Sono state descritte gravi lesioni polmonari a seguito dell'esposizione ad alte concentrazioni di vapori di mercurio.¹⁵⁹

Il quadro clinico dell'intossicazione acuta è quello di una nefrite tubulare acuta anurica analoga ad altre tubulopatie tossiche. Si caratterizza per l'intensità della sintomatologia digestiva (sapore metallico in bocca, eccesso di salivazione, bruciore esofageo, vomito), per una precoce stomatite ulcerosa, per l'assenza di edemi, la gravità del catabo-

lismo azotato e dello squilibrio elettrolitico.

Il quadro terminale è quello di una nefropatia anurica, accompagnata da diarrea sanguinolenta, da necrosi della mucosa dell'intestino tenue e del colon.

Un quadro più sfumato, definito anche di intossicazione subacuta, generalmente iatrogeno, è caratterizzato da disturbi digestivi (stomatite ed enterite), da un quadro nefritico e da manifestazioni cutanee da escrezione del metallo attraverso le ghiandole sudoripare (eritrodermia mercuriale).

2) Composti organici del mercurio

Per la maggior facilità con cui attraversano le membrane biologiche in genere, per il conseguente tropismo per il S.N.C., i composti organici causano gravi encefalopatie che possono determinare o il decesso o gravi alterazioni persistenti.

Dopo un periodo di latenza estremamente variabile dall'inalazione di vapori o dall'ingestione di alimenti contaminati, in cui possono prevalere sintomi digestivi (anoressia, diarrea) per quanto riguarda i composti alchilici o segni ematologici (quali anemia e neutropenia) per i composti arilici, anestesia e parestesie sono i primi segni premonitori dell'interessamento del S.N.C. In ordine di frequenza si registrano disturbi sensitivi quali parestesie e formicolii alle mani, ai piedi, alle labbra e alla lingua. Quindi disturbi motori con atassia generalizzata e disartria, a cui seguono disturbi visivi, soprattutto la costrizione concentrica del campo visivo.¹⁴⁰

Nelle forme più gravi si ha un graduale decadimento delle condizioni generali, con accentuazione dei disturbi mentali, sordità e cecità.

Negli stadi terminali interviene stato soporoso, incontinenza degli sfinteri, movimenti coreo-ateosici, e successivamente coma, con flaccidità generalizzata.¹

La sintomatologia psichica è caratterizzata da mal di testa, insonnia, irritabilità. Nei casi più gravi senso di fatica, perdita della memoria, stupore, stati alternati maniacali e depressivi, confusione mentale.

L'interessamento renale è comune nell'intossicazione da etilmercurio: poliuria e perdita di peso sono segni premonitori, seguiti da oliguria e alterazioni urinarie (albuminuria, ematuria microscopica, piuria e cilindruria). È stata anche descritta una dermatite esfoliativa da etilmercurio.¹

L'interessamento del Sistema Nervoso Periferico è da sospettare dato il riscontro di parestesie distali. Alterazioni ai neuroni periferici sono state riportate in certe specie animali intossicate sperimentalmente.¹³⁵ Nei soggetti intossicati da metilmercurio in Giappone, l'interessamento periferico è stato dapprima negato,⁸⁸ ma successivamente è stato dimostrato che tutti i casi avevano in gradi diversi lesioni dei nervi periferici, documentate da biopsie o da misurazioni della velocità di conduzione ner-

vosa.¹³⁷ Al contrario in Iraq, l'intossicazione collettiva da alchilmercurio non è stata accompagnata da alcun danno nervoso periferico.¹³⁷

INTOSSICAZIONE CRONICA

1) Da mercurio elementare ed inorganico

È il quadro clinico certamente più conosciuto e studiato, data l'entità della popolazione interessata.

I sintomi caratteristici e soprattutto quelli iniziali differiscono da caso a caso e da regione a regione: è tuttavia possibile identificare alcune significative manifestazioni cliniche.

I segni più tipici e precoci sono una costellazione di alterazioni della personalità che vanno sotto il nome di *eretismo psichico*. Esso è stato descritto^{66,10} in termini di irritabilità, alterazioni della sociabilità, ridotta attenzione, insonnia. Si caratterizza per lo stato di ansietà, suscettibilità, timidezza, labilità emozionale, talvolta con eccitazione continuata su un comportamento non motivato. Nei casi più gravi si ha una notevole diminuzione dell'attenzione, e in seguito della memoria, fino ad una depersonalizzazione generale.

L'insidioso cambiamento dell'umore e del carattere, dapprima inavvertito dal soggetto, determina una crescente difficoltà nei rapporti sociali, manifestandosi con insofferenza alle osservazioni, litigiosità, impressionabilità, tendenza alla malinconia e alle manifestazioni ipocondriache. Utilizzando tests psicodiagnostici^{52,51} è stata evidenziata una correlazione positiva tra alcuni parametri psicologici, quali la presenza di nevroticismo e il carattere « timidezza » inteso come introversione, e l'anzianità di esposizione in maestranze operaie esposte a mercurio e apparentemente in buona salute.

L'utilità dimostrata dai test psicodiagnostici nella valutazione precoce degli effetti lesivi di sostanze neurotossiche^{67,70} e in particolare del mercurio,^{168,51,52,101} fa ipotizzare che, anche in assenza di significativi elementi clinici, il riscontro di una involuzione distimica della personalità, possa fornire elementi per la valutazione del maggiore o minore effetto lesivo del mercurio sulle maestranze esposte.

Il tremore è il segno clinico più appariscente. Si tratta di un tremore statico ed intenzionale, con gravi esacerbazioni emozionali; inizialmente lieve e inavvertito, in seguito si manifesta allorché impedisce azioni che implicano fini movimenti quali quelli svolti con le mani, come infilare un ago, scrivere, abbottonarsi la giacca. Inizia generalmente a livello della commessura labiale. A riposo si notano fini tremolii interessanti le palpebre, la lingua e le estremità degli arti, nettamente accentuati dalla fatica, dalle emozioni e dall'alcool. Successivamente il tremore si fa più grossolano, diviene intramezzato da violente scosse tonico-cloniche (co-

siddetti « stolzi »), che possono svegliare di soprassalto il paziente durante il riposo notturno e persino farlo cadere dal letto; coinvolgendo gli arti superiori e quelli inferiori, il tremore può ostacolare normali atti abitudinari quali il mangiare, il vestirsi, la deambulazione. Il tremore domina un quadro in cui si possono associare asinerzia, adiadococinesia e nistagmo.

La voce diviene monotona, con alterazioni della parola, balbettamento, difficoltà di pronuncia, soprattutto per quanto riguarda le sibilanti (psellismo mercuriale).

Nei casi più gravi si associano alterazioni dei nuclei della base: rigidità e corea, mioclonia e facies parkinsoniana. Contratture dolorose si osservano ormai raramente: ancor più rare sono le paralisi flaccide descritte in passato. Una classificazione dei gradi del tremore è stata proposta: ¹⁰

- 1) lieve tremore statico a braccia protese che non interferisce con l'attività muscolare;
- 2) tremore statico associato con tremore intenzionale precoce che influenza i movimenti muscolari più fini;
- 3) tremore che disturba seriamente le attività che richiedono particolare destrezza manuale quali lo scrivere, il radersi, il bere;
- 4) tremore che rende difficoltosi ampi movimenti;
- 5) tremore intenso generalizzato.

Il coinvolgimento, come già in precedenza descritto, di aeree e strutture cerebrali e cerebellari fisiologicamente deputate al coordinamento e alla modulazione delle contrazioni muscolari e quindi dei movimenti, rende ragione del quadro clinico neurologico descritto. Così come il coinvolgimento del lobo temporale del cervello potrebbe spiegare non solo la perdita di memoria, ma anche quelle alterazioni psicologiche e del carattere osservate nei lavoratori intossicati.

Per quanto riguarda l'interessamento del Sistema Nervoso Periferico, accanto a significative evidenze elettromiografiche in maestranze di compromissioni della velocità di conduzione,^{168,62} stanno reperti clinici che evidenziano alterazioni sia a carico di fibre sensitive che motorie. Erano già state segnalate¹⁶⁸ parestesie distali agli arti con corrispondenti alterazioni dei riflessi, crampi e fascicolazioni in lavoratori addetti alla produzione di termometri. Un interessamento delle cellule delle corna anteriori, con degenerazione assonica, secondo gli autori, potrebbe spiegare questi dati. Gli effetti dannosi possono manifestarsi anche quando l'esposizione è cessata: infatti è dimostrata l'esistenza di fibre nervose in degenerazione in assenza di particelle di mercurio, in soggetti ex-esposti.^{32,33}

Significativo è il rilievo⁶² di una prevalenza e precocità delle alterazioni di tipo sensitivo nel personale meno esposto, di tipo motorio in quello con maggiore anzianità lavorativa. Questa apparente

contraddizione dei risultati può essere spiegata da un danno precoce e selettivo a carico delle fibre sensitive, eventualmente transitorio e recuperabile nel tempo.

Sono infatti noti i processi riparativi delle fibre periferiche demielinizzate. Presumibilmente solo per esposizioni protratte si verifica anche un danno del secondo motoneurone e del relativo assone. Potrebbe anche trattarsi della manifestazione clinica, a tempi diversi, di un processo unico che coinvolge sistemi neurofisiologici, il sensitivo ed il motorio, differenti tra loro. Infatti nella maggior parte delle polineuropatie il deficit sensitivo precede sempre quello motorio.

L'apparato digerente in tutta la sua ampiezza è anch'esso coinvolto nelle intossicazioni croniche. Caratteristici soprattutto sono i segni e sintomi del cavo orale: eccessiva salivazione, stomatite, gengivite, accompagnata da scaldamento e a volte perdita dei denti, arrossamento delle fauci e delle tonsille. A ciò si aggiunge l'ipertrofia delle ghiandole salivari, correlata con l'escrezione del mercurio dalle ghiandole stesse.^{28,77} Analogamente, riconoscendo l'importanza relativa dell'escrezione del mercurio per via intestinale, si può ritenere che anoressia, nausea, vomito, dispepsia e altri disturbi intestinali, così frequentemente denunciati dai lavoratori, possono essere correlati con alterazioni della mucosa e delle terminazioni nervose del tratto gastro-intestinale.

Il coinvolgimento renale nell'esposizione cronica a mercurio è stato per lungo tempo argomento controverso, ma anche ampiamente documentato. Benché nell'esposizione acuta la più elevata concentrazione di mercurio si trovi nei reni, è dubbio che nell'esposizione cronica si possano verificare lesioni renali prima che siano comparsi sintomi riferibili ad un interessamento del S.N.C. Infatti accanto al riscontro sperimentale^{53,74} di proteinuria ed aminoaciduria, che si ritrovano nelle lesioni da altri metalli pesanti, ricerche epidemiologiche sulle popolazioni esposte non hanno evidenziato^{42,90,49} alcun dato significativo dallo studio della funzionalità renale. Del resto la patologia renale negli esposti cronicamente a mercurio è piuttosto inquadrabile^{84,175} nell'ambito di una generalizzata patologia vascolare di tipo arteriosclerotico condizionante lesioni renali di natura arterio e arteriolosclerotica. È nota infatti l'alta incidenza dell'ipertensione arteriosa soprattutto sistolica nei soggetti affetti da idrargirismo cronico.^{13,12} Rimangono altresì incomprendibili i momenti patogenetici essenziali condizionanti la comparsa di un tale quadro arteriosclerotico, anche se importanti sono i riscontri di deviazione dalla norma dei quadri lipidemici^{11,46,125,161} e di alterazioni epatiche anche notevoli fino alla cirrosi¹⁶² con conseguente effetto sul metabolismo lipidico.

Alla luce della rassomiglianza tra i segni dell'iper-

tiroidismo e del mercurialismo, quali tremore e disturbi emotivi, numerosi studi sono stati svolti nell'intento di rilevare eventuali correlazioni tra intossicazione mercuriale e patologia tiroidea. Tuttavia non sembra esistere alcuna evidenza di un coinvolgimento diretto della funzione tiroidea nell'intossicazione cronica da mercurio.

Un segno attualmente raro a riscontrarsi è l'affezione detta « lens mercurialis »,⁷ caratterizzata dall'inbrunimento del cristallino, con accentuazione della colorazione in rapporto all'anzianità di esposizione.

2) Da mercurio organico

L'intossicazione cronica da composti alchilmercuriali, conosciuta come « Minamata disease », comporta un quadro clinico sovrapponibile a quello descritto in precedenza nel capitolo sull'intossicazione acuta.

Da segnalare sono i riscontri in merito all'intossicazione prenatale.

Sono stati descritti infatti numerosi casi di bambini, non alimentati con cibi contaminati e le cui madri non presentavano alcun segno di intossicazione, che sono risultati affetti da una malattia simile alla paralisi cerebrale.⁵⁰ Il quadro clinico era diverso nella sua gravità andando in alcuni casi da una modesta e moderata spasticità e atassia ed in altri presentandosi con un grave ritardo mentale, accessi convulsivi, e segni di danno cerebrale generalizzato.⁶⁸

Gli esiti più gravi a distanza, poi, sono sempre stati riscontrati fra i bambini con intossicazione congenita piuttosto che fra quelli colpiti già in età infantile. Per quanto riguarda un giudizio prognostico, una revisione condotta¹⁶⁰ su un gruppo di adulti affetti dalla Minamata Disease ha osservato un certo miglioramento dei sintomi. Tuttavia solo pochi casi hanno parzialmente reintegrato il campo visivo, mentre il 60% dei pazienti ha potuto recuperare la compromissione uditiva specie alle alte frequenze: il miglioramento non è stato mai osservato fra coloro che erano andati incontro a sordità totale. È risultata diminuita anche la frequenza di tremore delle dita, di alterazione della sensibilità superficiale e profonda. A 10 anni di distanza¹⁵⁴ è stato inoltre riscontrato un miglioramento di alcuni sintomi di compromissione del sistema nervoso centrale e periferico, ma anche un peggioramento dei disturbi mentali e delle anomalie caratteriali. Per quanto riguarda alterazioni cromosomiche indotte da metilmercurio, i dati forniti dalla letteratura^{124, 138, 139, 165} confermano un significativo incremento di aberrazioni cromosomiche, correlate con l'entità dell'esposizione.

RELAZIONI DOSE-RISPOSTA E DOSE-EFFETTO

La determinazione di una relazione dose-risposta

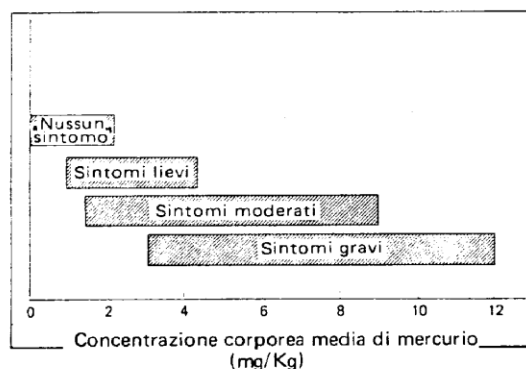


Fig. 7 - Correlazione tra sintomatologia da intossicazione da metilmercurio e concentrazione corporea media (da Al-Shahristani e coll., 1976).

sta e dose-effetto è estremamente importante al fine di stabilire eventuali concentrazioni del metallo tollerabili dall'organismo umano.¹¹⁰

In pratica non è spesso possibile determinare la « dose », definita come la quantità o la concentrazione di un determinato composto a livello dell'organo critico* o comunque laddove la sua presenza conduce ad un preciso effetto.^{18, 111} Pertanto una valutazione della dose viene effettuata utilizzando parametri « esterni », quali la concentrazione atmosferica, il tempo di esposizione, ecc., e parametri biologici, dosando il metallo in compartimenti biologici accessibili, quali sangue, urina, feci, sudore, capelli, ecc.

Tenendo conto di tutto questo si possono fare alcune considerazioni.

Come già accennato, l'organo critico nel corso di esposizioni croniche a mercurio elementare ed inorganico, è il S.N.C. Il suo interessamento è documentato da segni e sintomi vari, ma soprattutto da alterazioni delle prestazioni psicomotorie del soggetto. Tentativi sono stati fatti per valutare i segni precoci di alterazione delle prestazioni psicomotorie dalle persone esposte, prima che abbiano luogo lesioni irreversibili, in rapporto ad indici di « dose ». Sono state così determinate significative correlazioni¹⁰¹ tra le seguenti caratteristiche neuromuscolari e psicomotorie e i livelli di mercurio serico ed urinario: incremento della frequenza di tremori agli arti superiori, incremento della larghezza della banda dell'EMG di superficie, diminuzione della velocità di realizzazione dei test « Finger tapping » e « Toe tapping » con tendenza parallela all'aumento del tempo di risposta, una discreta variabilità nella capacità di realizzazione del test di coordinazione « occhio-mano ». Tutti questi decre-

* Organo critico è definito quel particolare organo che per primo raggiunge la concentrazione critica di un metallo; la concentrazione critica di un organo è la concentrazione media al momento in cui una delle sue cellule raggiunge la concentrazione critica, definita come il livello a cui intervengono alterazioni funzionali a livello cellulare, sia reversibili che irreversibili.¹⁵⁵

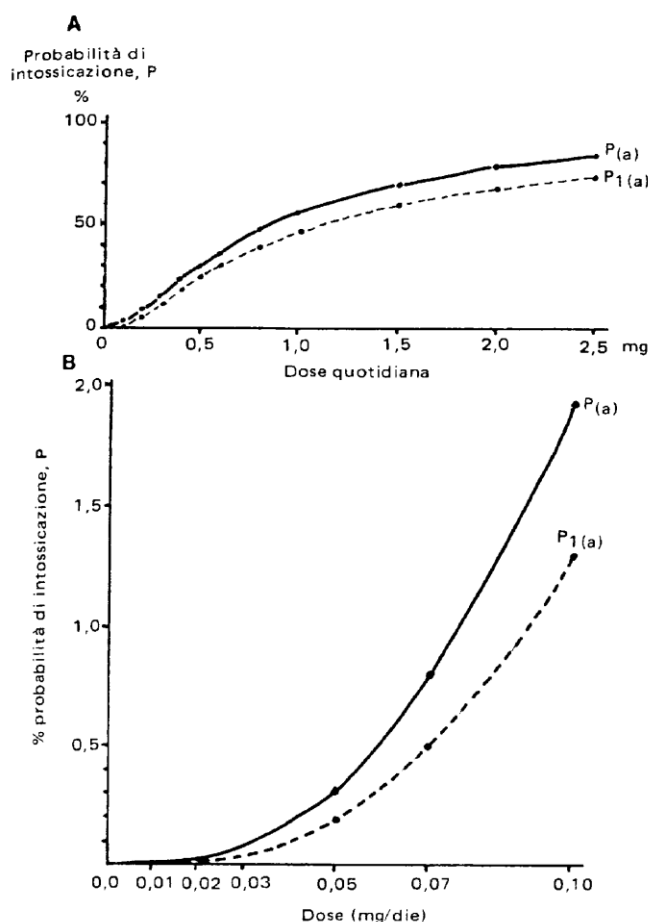


Fig. 8. Curva dose-risposta per esposizioni di lunga durata a metilmercurio (soggetto di 50 kg di peso) (da Nordberg G.F. e Strangert P. 1976).

A = curva dose-risposta completa; B = particolare di A (dosi inferiori); P = probabilità calcolata sulla popolazione in toto; P₁ = probabilità calcolata sulla popolazione in cui l'emivita biologica del metabolismo è di 64 giorni.

menti nelle capacità funzionali erano significativi al livello dei 100 mcg/l di mercurio serico, e ne è stata riscontrata una reversibilità per valori inferiori ai 600 mcg/l di mercurio serico.

Per quanto riguarda i composti organici del mercurio, il cui organo bersaglio è il S.N.C., la comparsa di sintomi è sicuramente legata alla quantità totale di mercurio nell'organismo (fig. 7).^{3,9} Il punto di « detection » per la comparsa delle parestesie è fra i 25 e 40 mg di mercurio totale (0,5-0,8 mg MeHg/Kg di peso), per l'atassia tra i 50 e gli 80 mg Hg (1.0-1.6 mg MeHg/Kg di peso). Le osservazioni dagli studi epidemiologici sulle epidemie del Giappone e dell'Iraq indicano che i livelli minimi nei soggetti adulti associati con segni e sintomi cadono in un range tra 1.2 e 3.4 mcg Hg/g di peso. Poiché una concentrazione di 1.2 mcg Hg/g corrisponde ad un livello serico di 200 ng/ml e ad una concentrazione nei capelli di 60 mcg/g, la quanti-

tà totale corporea associata a segni e sintomi per una persona di 70 Kg circa dovrebbe aggirarsi intorno ai 20 mg.

Una curva dose-risposta per esposizioni di lunga durata a metilmercurio, basata sullo studio della variabilità della concentrazione a livello dell'organo critico e dell'emivita biologica è riportata in fig. 8.

La correlazione tra i livelli ematici e quelli cerebrali di mercurio si è mostrata lineare nella scimmia,¹⁹ fino a livelli di 1000 ng Hg/ml di sangue: oltre questi livelli la concentrazione di mercurio nel S.N.C. è del 50% più alta rispetto all'andamento precedente della retta.

INDICAZIONI DI PREVENZIONE E TERAPIA

1) CONTROLLO AMBIENTALE

Il campionamento e l'analisi del mercurio atmosferico sono particolarmente complessi a causa delle numerose forme in cui il mercurio può essere presente nell'ambiente lavorativo. Le interconversioni nelle diverse forme che il metallo subisce complicano ulteriormente il campionamento e l'analisi. Il mercurio metallico non è molto reattivo, ma forma numerosi composti di variabile stabilità termica e chimica. La scelta del metodo di analisi è, quindi, largamente dipendente dalle tecniche di campionamento. In un impianto di cloro-soda, per es., possono determinarsi intensi campi magnetici come conseguenza di alti flussi di corrente. La presenza di campi magnetici può alterare gli strumenti di lettura diretta, se non si prendono precauzioni. Ulteriori complicazioni derivano dalla mobilità del mercurio, dal ciclo lavorativo e dalle condizioni atmosferiche. La configurazione degli impianti, la loro ubicazione ed anzianità sono altre variabili interessate.

Diversi sono stati i tentativi per mettere a punto sistemi, strumenti e campionamenti utili per un monitoraggio personale della concentrazione media ponderata (TLV) individuale.¹⁵ Recentemente è stato messo a punto un dosimetro personale a cristallo piezoelettrico che permette la valutazione dell'esposizione totale integrata a vapori di mercurio.¹³¹

Numerosi studi sono stati compiuti per stabilire correlazioni tra le concentrazioni atmosferiche di mercurio e l'incidenza e la gravità dei sintomi e dei segni di intossicazione.^{6,65,142}

A seguito degli studi effettuati da Smith (1970)¹⁴² e ad una revisione della precedente documentazione, nel 1971 l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)⁴⁸ ha proposto che il TLV per il mercurio elementare e inorganico e per i composti organici non alchilati fosse abbassato da 0.10 mg/m³ a 0,05 mg/m³ per esposizioni di 8 ore lavorative per 5 giorni settimanali per l'in-