



Dosaggio del mercurio nella saliva, sangue ed urine: basi scientifiche

Le patologie da metalli pesanti (componenti inorganiche tossiche per la salute dell'uomo) hanno suscitato un notevole interesse in questi ultimi anni: sono molte le patologie che riconoscono nella esposizione a tali elementi una sicura eziologia; per molte altre vi è solo il forte sospetto mancando le prove definitive di conferma.

Tra i metalli pesanti il mercurio è uno dei più conosciuti e studiati.

La macro intossicazione è conosciuta sin dall'antichità, anche prima di Ippocrate: siamo in presenza della classica patologia a carico del sistema nervoso centrale e periferico e del rene. Nel 1700 venne evidenziata per la prima volta una pauci intossicazione caratterizzata, questa, da una sintomatologia fondamentalmente mentale con un cambiamento e instabilità del carattere e dell'umore; poiché questa patologia era frequente come malattia professionale dei cappellai (che manipolavano i feltri imbevuti di una sostanza a base di mercurio), venne chiamata sindrome del cappellaio matto, ripresa, tra l'altro, anche da Walt Disney nel film "Alice nel paese delle meraviglie".

Nell'ultimo secolo e mezzo, in concomitanza con l'utilizzo delle amalgame dentarie a base di mercurio, si è andata focalizzando l'attenzione sulla micro intossicazione: ove anche un bassissimo assorbimento di tale metallo, dell'ordine di alcuni microgrammi, sembra possa causare svariate patologie a carico praticamente di tutti gli apparati (anche se non contemporaneamente). Gli ultimi 50 anni hanno registrato un interesse in crescendo, tanto che su tale argomento è stata raggiunta la ragguardevole cifra di circa 20.000 voci bibliografiche. Questa enorme massa di articoli scientifici non è stata però sufficiente a dirimere la questione in quanto nessuno degli schieramenti è stato in grado di fornire prove inequivocabili e definitive a favore o contrarie alla **eziopatogenesi tossicologica** da micro mercurialismo. E' pur vero che i lavori scientifici di questi ultimi 50 anni hanno permesso comunque l'acquisizione di dati importanti:

- il mercurio viene continuamente rilasciato dalle otturazioni (questo era stato negato) (bibl 1-3)
- questo mercurio viene assorbito (bibl 1-3-5)
- il margine di sicurezza è stato molto ristretto: i valori soglia (limiti tossici: dose-effetto) sono stati abbassati di molto, ora secondo il WHO (bibl 1 pag. 20-21) valori superiori a microg. 25-30 di Hg /gr di creatinina nelle urine e 10-20 microg./litro nel sangue sono **sicuramente tossici** e pericolosi per la salute.
- Lo stesso WHO, inoltre, mette in guardia sulla probabile tossicità del Hg anche sotto tali limiti per la frequente induzione di fenomeni autoimmuni (bibl 1 pag. 21-69-89) in soggetti con predisposizione genetica la cui percentuale non è ancora quantizzabile, che però, dai dati clinici non sembrerebbe bassa. I fenomeni autoimmuni sono a carico di qualsiasi organo o apparato ma il più importante e



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA Dipartimento di Scienze Farmacologiche.



Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Interrelazioni
tra Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" Direttore Prof. L. Fonzi

indiscusso effetto del mercurio inorganico è l'induzione di una glomerulonefrite autoimmune anche a lentissima evoluzione (bibl. 1 pag 73); anche perché il rene è il principale tessuto di deposito del Hg inorganico. Un funzionamento non ottimale del rene, anche iniziale, è pertanto un campanello di allarme importante per il sospetto di predisposizione genetica all'innescare di reazioni autoimmuni al Hg. E' stato ribaltato il precedente concetto che bassi dosi di Hg nelle urine fossero indice di assenza di intossicazione: è divenuto al contrario un indice fondamentale di patologia in atto (bibl 3 pag 65).

- Vi può essere anche insufficienza renale relativa: troppo Hg da eliminare, in tal caso il livello nel plasma sarà elevato (bibl 3 pag 65)
- il mercurio è in grado frequentemente di indurre anche fenomeni di immunosoppressione (bibl 1 pag 69)
- la capacità antiossidante totale del plasma (FRAP) è molto sensibile al Hg, tanto che già nel passaggio da 2 microg. a 8 microg./litro di Hg nel plasma (molto al di sotto degli attuali limiti di sicurezza) la capacità antiossidante si riduce del 40%. (bibl 5)
- il mercurio **inorganico** che si dosa nei liquidi biologici deriva dalle otturazioni in amalgama e non dagli alimenti (bibl.1 pag. 36)

Non è stato possibile ad oggi rispondere con certezza alla domanda fondamentale: microgrammi di mercurio inferiori agli attuali limiti, sono sicuramente in grado di causare malattie?

Il motivo di tale inadeguatezza è da ricercare in parte nel fatto che per molti anni tutti i lavori scientifici sono stati centrati sulla dimostrazione che le microscopiche dosi di mercurio assorbite fossero o no capaci di indurre una **intossicazione** sull'organismo e pertanto la metodologia di studio era tipica della tossicologia macroscopica: rapporto statistico dose - effetto. E' solo quando i lavori scientifici sono stati centrati sulla possibile induzione di fenomeni immunitari (i quali non sono legati ad un dosaggio ponderale ma seguono la causalità stocastica (bibl 1- pag 21), come per le radiazioni ionizzanti a basse dosi) che la nebbia conoscitiva ha cominciato a dissolversi.

Che le micro quantità di mercurio debbano essere valutate come le radiazioni a basso dosaggio è ovvio se si focalizza l'attenzione sul fatto che a tutt'oggi non si conosce alcun enzima o sostanza endogena che abbia bisogno del mercurio per funzionare e pertanto esso è patogeno anche per un solo atomo, a differenza di altri metalli che seppur tossici servono, entro certi limiti, a far funzionare enzimi (ad es.: il rame, zinco ecc.).



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA
Dipartimento di Scienze Farmacologiche.



**Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Interrelazioni
tra Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" Direttore Prof. L. Fonzi**

Il Ministero della Salute, proprio in relazione ai possibili danni derivanti dalle micro quantità di Hg, il 10 Ottobre 2001 ha emanato il seguente decreto:

- a) stoccare le capsule di amalgama in un ambiente fresco e ventilato;
- b) lavorare in locali ventilati con rivestimenti non tessili decontaminabili;
- c) realizzare sempre sotto raffreddamento, aspirazione e isolamento del campo operatorio, la fresatura e la lucidatura dell'amalgama;
- d) condensare l'amalgama con i mezzi classici (condensatore manuale) e non utilizzare i condensatori ad ultrasuoni;
- e) **non posizionare l'amalgama dentale in vicinanza di altri restauri metallici, al fine di evitare rischi di corrosione;**
- f) **evitare per prudenza la posa e la rimozione dell'amalgama in pazienti con allergia per l'amalgama, gravidanza, allattamento, bambini sotto i sei anni d'età, pazienti con gravi nefropatie;**
- g) **in caso di sopravvenute reazioni locali, in particolare di lesioni lichenoidi in vicinanza di un amalgama, o nei casi, sicuramente accertati, di allergia a tale materiale, è indicata la rimozione dell'otturazione.**
dell'amalgama;
- d) condensare l'amalgama con i mezzi classici (condensatore manuale) e non utilizzare i condensatori ad ultrasuoni;
- e) **non posizionare l'amalgama dentale in vicinanza di altri restauri metallici, al fine di evitare rischi di corrosione;**
- f) **evitare per prudenza la posa e la rimozione dell'amalgama in pazienti con allergia per l'amalgama, gravidanza, allattamento, bambini sotto i sei anni d'età, pazienti con gravi nefropatie;**
- g) **in caso di sopravvenute reazioni locali, in particolare di lesioni lichenoidi in vicinanza di un amalgama, o nei casi, sicuramente accertati, di allergia a tale materiale, è indicata la rimozione dell'otturazione.**

Il Ministero della Salute, in relazione alla letteratura disponibile, ha provveduto a limitare talmente l'uso dell'amalgama che attualmente le categorie di soggetti a cui è possibile applicarla sono decisamente ridotte. E' del resto più che plausibile chiedersi se nel linguaggio burocratico il Ministero abbia già indicato un divieto di utilizzo di tale dispositivo e comunque se, conoscendo la sua possibile patogenicità, sia corretto impiegarlo in quelle ridotte categorie di soggetti per le quali non è ancora vietato l'uso.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA
Dipartimento di Scienze Farmacologiche.



Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Interrelazioni
tra Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" Direttore Prof. L. Fonzi

Allo stato attuale, dalla letteratura scientifica disponibile e in relazione all'esperienza del nostro Dipartimento, la questione del mercurio è da riassumere in alcuni punti principali:

- nel soggetto normale, non esposto per ragioni professionali al mercurio, senza otturazioni in amalgama, con una dieta che non ecceda nel consumo di pesce come qualità e quantità (non più di 2 - 3 volte a settimana e variando le qualità di pesce, preferendo comunque quelle di taglia piccola), i dosaggi di Hg possono arrivare anche a 4 microg./litro nelle urine e a 5 microg./litro nel sangue intero; molto al di sotto dei valori soglia di sicurezza stabiliti dal WHO (25-30 microg. di Hg/gr di creatinina urinaria e 10-20 microg./litro nel sangue). E' da notare che i valori urinari debbono essere sempre superiori a quelli ematici in quanto sta a significare che il soggetto è in grado di espellere tale metallo e che non vi è tendenza all'accumulo.
- in alcuni casi, taluni soggetti, anche se la quantità dosata può variare da 2 microg./litro (molto al di sotto dei limiti standard) a 10-25 microg., per motivi ancora non spiegati possono presentare sintomi polimorfi e sfumati: neurologici, mentali, cardiaci, tiroidei, metabolici oppure possono presentare delle forme lichenoidi orali. E' da notare che in tal caso le analisi presentano il caratteristico marker di una quantità di Hg escreto con le urine inferiore alla quantità rilevata nel plasma (può essere il segno di una iniziale glomerulonefrite autoimmune frustra)
- per finire in alcuni soggetti, nonostante i bassi dosaggi rilevati (anche inferiore a 2 microg./litro nel sangue) si può evidenziare una patologia autoimmune (anche se frustra) a carico del sistema immunitario, ematico, nervoso, endocrino, mucoso, cutaneo, renale. Anche in tal caso si evidenzia il caratteristico marker di una quantità di Hg escreto con le urine inferiore alla quantità rilevata nel plasma (glomerulonefrite autoimmune frustra)

Per quanto sopra esposto, allo stato attuale, il miglior metodo pratico per valutare l'effetto del Hg su un individuo è dosare il Hg nella saliva, nel plasma, negli eritrociti e nelle urine sia per controllare la quantità di mercurio presente in tali liquidi che per individuare eventuali segni che denotino una tendenza all'accumulo, foriero o già indicatore di malattie in atto.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA Dipartimento di Scienze Farmacologiche.



Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Interrelazioni
tra Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" Direttore Prof. L. Fonzi

Presso il Centro di Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" del Dipartimento di Scienze Farmacologiche, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche e dei Biosistemi, entrambi i Dipartimenti dell'Università degli Studi di Siena, viene utilizzata una metodica rigorosa e affidabile, in linea con quanto richiesto dal WHO (bibl 1 pag. 19-25-60-62). Ciò permette di evidenziare:

- la quantità di Hg nella saliva, sintomo di mercurio disperso dalle otturazioni in amalgama (bibl 1 pag 35); è di molto interesse confrontare il valore salivario con quello plasmatico in quanto è indice di assorbimento e ritenzione (bibl 1)
- il Hg plasmatico che per il 90% deriva dalle amalgame (bibl 1 pag 62)
- tramite il dosaggio di Hg negli eritrociti, se il soggetto è intossicato da Hg organico e quindi alimentare (bibl.1 pag 62 e bibl 2 pag 43 e 56)
- ipotizzare la concentrazione cerebrale di Hg in quanto il dosaggio eritrocitario ne è un ottimo indice (bibl 2 pag 56)
- la conseguente tendenza all'accumulo nel caso che i valori urinari siano inferiori a quelli plasmatici (questo è il marker più importante)

Il resto della documentazione clinica, quale una anamnesi molto accurata (circa 180 domande) completa l'indagine clinica del paziente e permette di prendere delle decisioni che allo stato attuale non possono contare su protocolli e conoscenze adeguati.

Sempre secondo la letteratura scientifica i sistemi sottoelencati hanno le seguenti limitazioni:

- analisi del capello: questo evidenzia soprattutto il metil mercurio (organico, pertanto, di derivazione alimentare bibl 2 pag 57). Il capello, inoltre, assorbe troppo facilmente Hg dall'aria e da shampoo eventualmente contenenti Hg (bibl 1 pag. 61-62)
- le feci evidenziano (circa 90%) soprattutto il Hg di derivazione alimentare (anche se la forma è inorganica in quanto è stato demetilato dalla flora intestinale) (bibl 2 pag. 46-47)
- patch test non è un sicuro indice di sensibilizzazione al metallo per troppi falsi positivi e falsi negativi (bibl 8-9)
- test Melisa per la difficoltà di attuare questa analisi presso laboratori distanti un giorno o due dal punto di raccolta del campione, in quanto l'analisi si basa su una metodologia molto delicata che prevede la separazione delle cellule linfomonocitarie mediante stratificazione su gradiente di densità, riduzione numerica delle cellule aderenti (monociti-macrofagi) poiché interferiscono con la specificità della risposta linfocitaria e infine allestimento di coltura linfocitaria in



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA
Dipartimento di Scienze Farmacologiche.



Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Interrelazioni
tra Forma e Funzione "Corradino Fruschelli" Direttore Prof. L. Fonzi

presenza di mercurio, argento e rame per 5 giorni in termostato (bibl. 6). E' evidente che in tal caso il fattore tempo tra il prelievo e la procedura analitica può essere anche impedente la corretta procedura. L'esame, inoltre, sembra avere un eccesso di falsi positivi a causa di risposte proliferative aspecifiche dei linfociti T (bibl. 7).

BIBLIOGRAFIA

Della enorme mole bibliografica vi sono alcuni lavori che provenendo da Istituzioni molto qualificate e per il fatto di essere criticamente sinottici costituiscono un punto di riferimento fondamentale:

- 1) World Health Organization, 1991, Environmental health criteria - 118: inorganic mercury, Geneva, Switzerland, 147 pp.
- 2) World Health Organization, 1990, Environmental health criteria - 101: Methylmercury, Geneva, Switzerland, 144 pp
- 3) Wassermann O., Weitz M., Alsen-Hinrichs c., Mai S., - Istituto di tossicologia della Clinica Universitaria Christian-Albrecht di Kiel: Perizia sull'amalgama, 1997, constatazioni mediche e tossicologiche in relazione ad una sentenza legale sulla produzione e distribuzione dell'amalgama usata come sostanza per otturazioni dentali, 108 pp.
- 4) Ministero della Salute - Decreto 10 Ottobre 2001: Divieto di utilizzazione, importazione e immissione in commercio, sul territorio italiano degli amalgami dentali non preparati sotto forma di capsule predosate e precauzioni ed avvertenze da riferire nelle istruzioni per l'uso degli amalgami dentali posti in commercio in Italia.

Altri riferimenti bibliografici utili:

- 5) Pizzichini M., et al., - Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. - G.I.R.S.O. vol 43 n.2, 62-67, 2001.
- 6) Stejskal VDM., Cederbrant K., Lindvall A., Forsbeck M. - MELISA: an in vitro tool for the study of metal allergy. Toxic in Vitro 1994; 8: 991-1000.
- 7) Cederbrant K., Gunnarsson LG., et al., In vitro lymphoproliferative assays with HgCl₂ cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam. J. Dent. Res. 1999; 78: 1450-1458
- 8) Von Mayenburg J., Rakoski J., Sziliska C., Patch testing with amalgam at various concentration. Contact Dermatitis 1991; 24: 266-269
- 9) Nordlind K., Liden S., Patch test reactions to metal salts in patients with oral mucosal lesions associates with amalgam restorations. Contact Dermatitis 1992; 27: 157-160