

ESPOSIZIONE AL PIOMBO NEI BAMBINI E FATTORI DI RISCHIO SULLO SVILUPPO

Vitalia Murgia

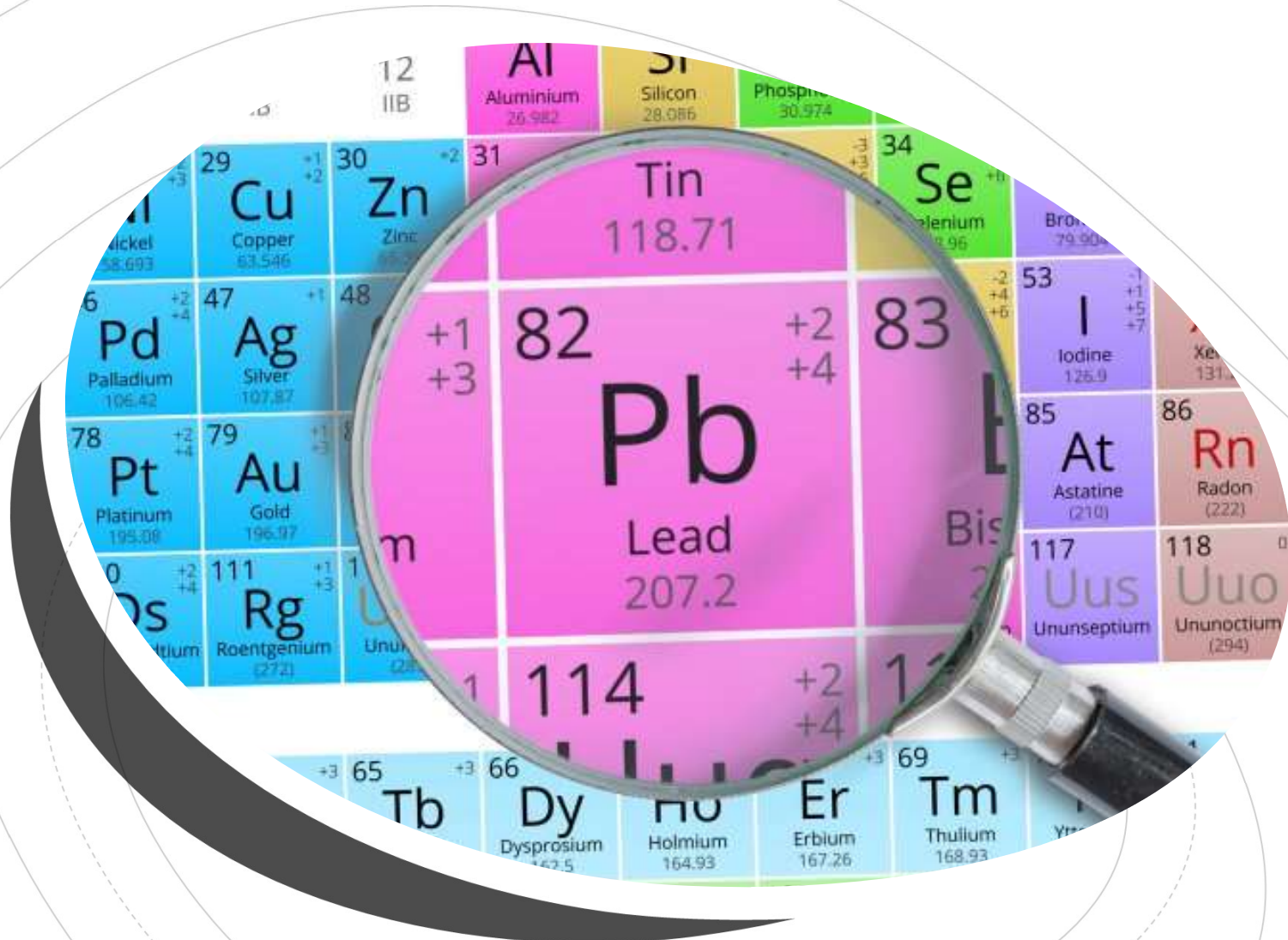
Associazione Italiana Medici per l'Ambiente
ISDE ITALIA

3 dicembre 2022

Gli inquinanti persistenti un danno che si allunga nel tempo

Sabato 3 dicembre, 8:30 - 13:30
Rappresentanza della Provincia Autonoma di Trento
Via Gianantonio Mancini, 27





Lead has no biologic role in the body, and any detectable level is abnormal

ESPOSIZIONE E ASSORBIMENTO

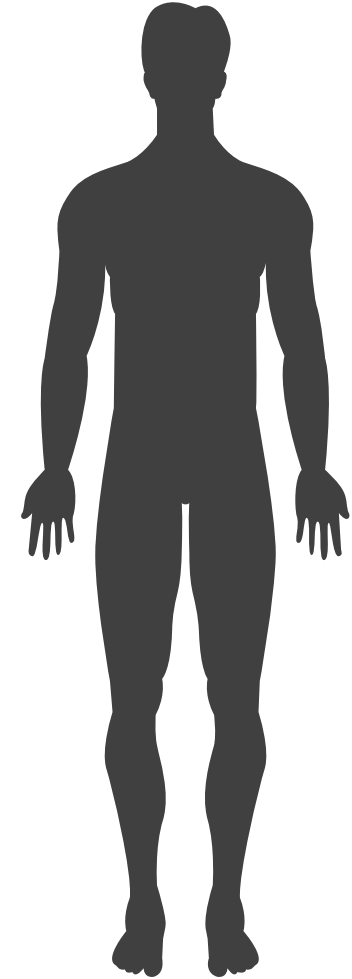
- L'ingestione è la principale via di esposizione al piombo per la popolazione generale, l'inalazione lo è in un ambiente lavorativo;
- L'assorbimento cutaneo è generalmente piuttosto basso
- L'assorbimento dipende da:
 - dimensione della particella di piombo,
 - via di esposizione;
 - età al momento dell'esposizione;
 - stato nutrizionale e vicinanza al pasto;
 - stato di salute;
 - dimensioni dell'individuo esposto.



Frank et al. Science of the Total Environment 694 (2019) 133489

DESTINO NEL CORPO

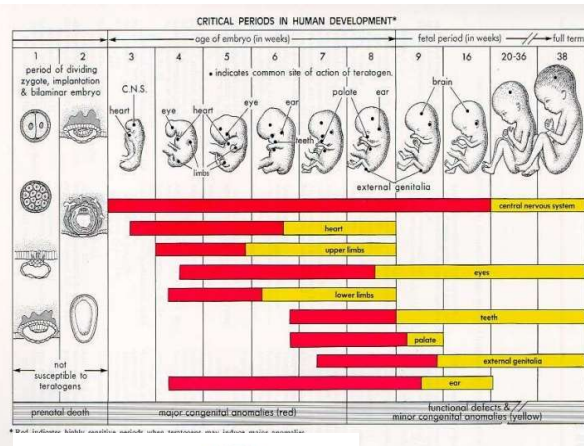
- Il piombo assorbito viene distribuito dal sangue ai tessuti molli e all'osso dove si accumula;
- Il 30-50% del piombo inalato si deposita nei polmoni: le particelle più piccole hanno tassi di deposizione e assorbimento più elevati;
- L'emivita del piombo è:
 - di 20-40 giorni nel sangue (99% nei globuli rossi);
 - dell'ordine di mesi nei tessuti molli (fegato, reni, polmoni, cervello, milza, muscoli e cuore);
 - di 10-30 anni nelle ossa;
- circa il 70% del piombo nei bambini, risiede nei tessuti mineralizzati come ossa e denti;
- Il piombo depositato nell'osso adulto può fungere da fonte di trasferimento di piombo al feto quando l'osso materno viene riassorbito per la produzione dello scheletro fetale.



LA PECULIARE SUSCETTIBILITÀ DEI BAMBINI



Esposizioni diverse e specifiche



GRAVIDANZA: FINESTRA DI SUSCETTIBILITÀ CHE LASCIA IL SEGNO PER IL FUTURO

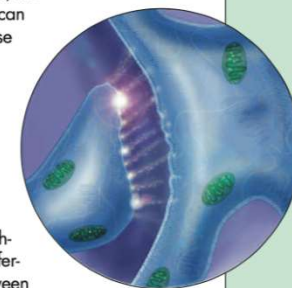
- Il piombo attraversa la placenta già a partire da 12 settimane (forse prima?) e si accumula nell'osso fetale;
- La concentrazione di piombo nel sangue cordonale può essere l'85-90% del livello nel sangue materno, con potenziale rischio per il feto;
- BLL materni più elevati sono associati a un aumento delle nascite pretermine, alla riduzione del peso alla nascita e alla riduzione della circonferenza cranica;
- Rischio doppio di nascite pretermine nelle donne con un livello ematico di piombo superiore a 5 µg/dL;
- **Gli effetti più critici della tossicità del piombo si verificano nei bambini esposti durante lo sviluppo fetale e/o postnatale;**
- **Maggiore è la concentrazione materna di piombo, maggiore è il rischio di effetti negativi sullo sviluppo neurologico nel bambino.**

Cleveland et al. **AJN** M October 2008 M Vol. 108, No. 10

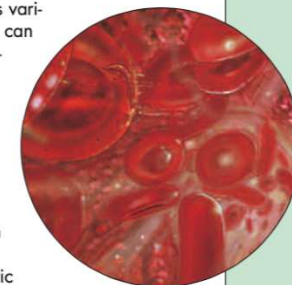
VMURGIA 2022



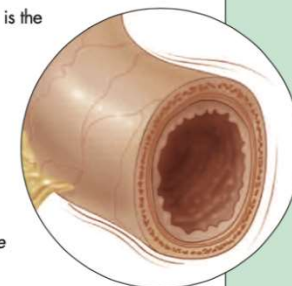
The central nervous system. Lead not only easily crosses the blood-brain barrier, it can damage it; the resulting increased intracranial fluid can create intracranial pressure and cause acute encephalopathy. Chronic lead exposure also damages neurotransmitters, producing an increase in random synaptic signals known as "synaptic noise," which is especially problematic in children. In normal brain development, some synapses are kept while others are destroyed; by interfering with the feedback between neurotransmitters and their receptors, lead can disrupt brain development.^{1,2}



The hematologic system. After lead enters the circulation through the respiratory or digestive system, it binds to red blood cells and inhibits various enzymes, causing anemia. This can occur either through the destabilization of the cell membrane, leading to early cell death, or through the inhibition of the biosynthesis of heme, the oxygen-carrying component of hemoglobin, or both. One of the inhibited enzymes, pyrimidine 5'-nucleotidase, is needed for the removal of degraded RNA from the cell. Clumping of the red blood cells results, producing the basophilic stippling seen microscopically.¹



The gastrointestinal system. Ingestion is the primary avenue for lead exposure in children. Symptoms can include nausea, vomiting, and abdominal pain. It's hypothesized that lead increases the activity of the sodium-calcium exchange pump and interferes with sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) activity, which then leads to increased contractility of smooth muscle.¹—Christine Moffa, MS, RN, clinical editor



REFERENCES

1. Ibrahim D, et al. Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med* 2006;26(1):67-97.
2. Gracia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(1):45-53.
3. Woolf AD, et al. Update on the clinical management of childhood

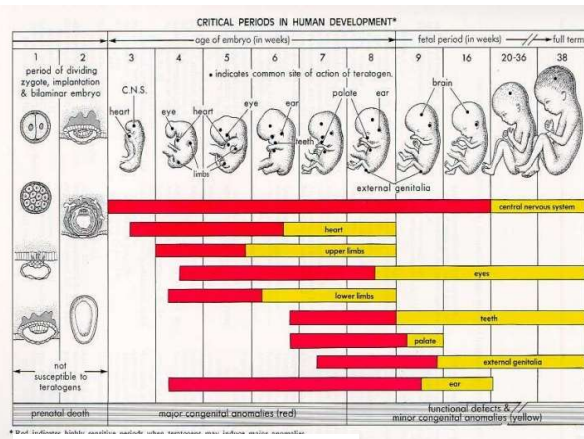
- **I modelli comportamentali dei bambini possono comportare tassi più elevati di ingestione di piombo** (p. es., dal suolo e dalla polvere,);
- L'assorbimento nei bambini è maggiore rispetto a quello degli adulti: negli adulti viene assorbito il 5-15% del piombo ingerito (fino al 45% a digiuno), **nei bambini fino al 53% dopo un pasto e quasi il 100% a stomaco vuoto;**
- **Dose interna di piombo più elevata per unità di massa corporea** rispetto agli adulti a concentrazioni di esposizione simili;
- Le ossa in via di sviluppo sono in un processo di rimodellamento e ciò causa la reintroduzione del piombo nel flusso sanguigno;
- Potrebbero esserci differenze nell'escrezione: i neonati hanno una velocità di filtrazione glomerulare inferiore, una secrezione tubulare inefficiente.



LA PECULIARE SUSCETTIBILITÀ DEI BAMBINI



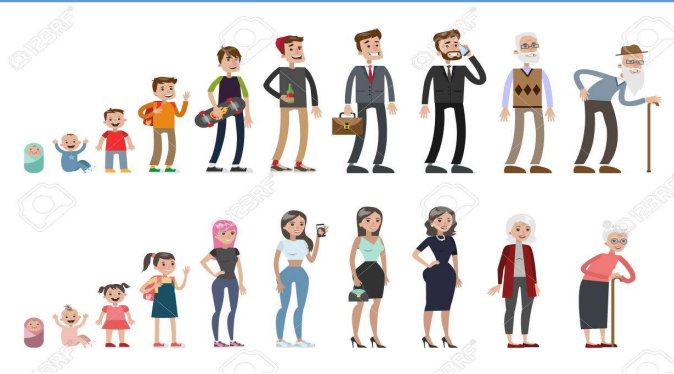
Esposizioni diverse e specifiche



Fisiologia di sviluppo dinamica

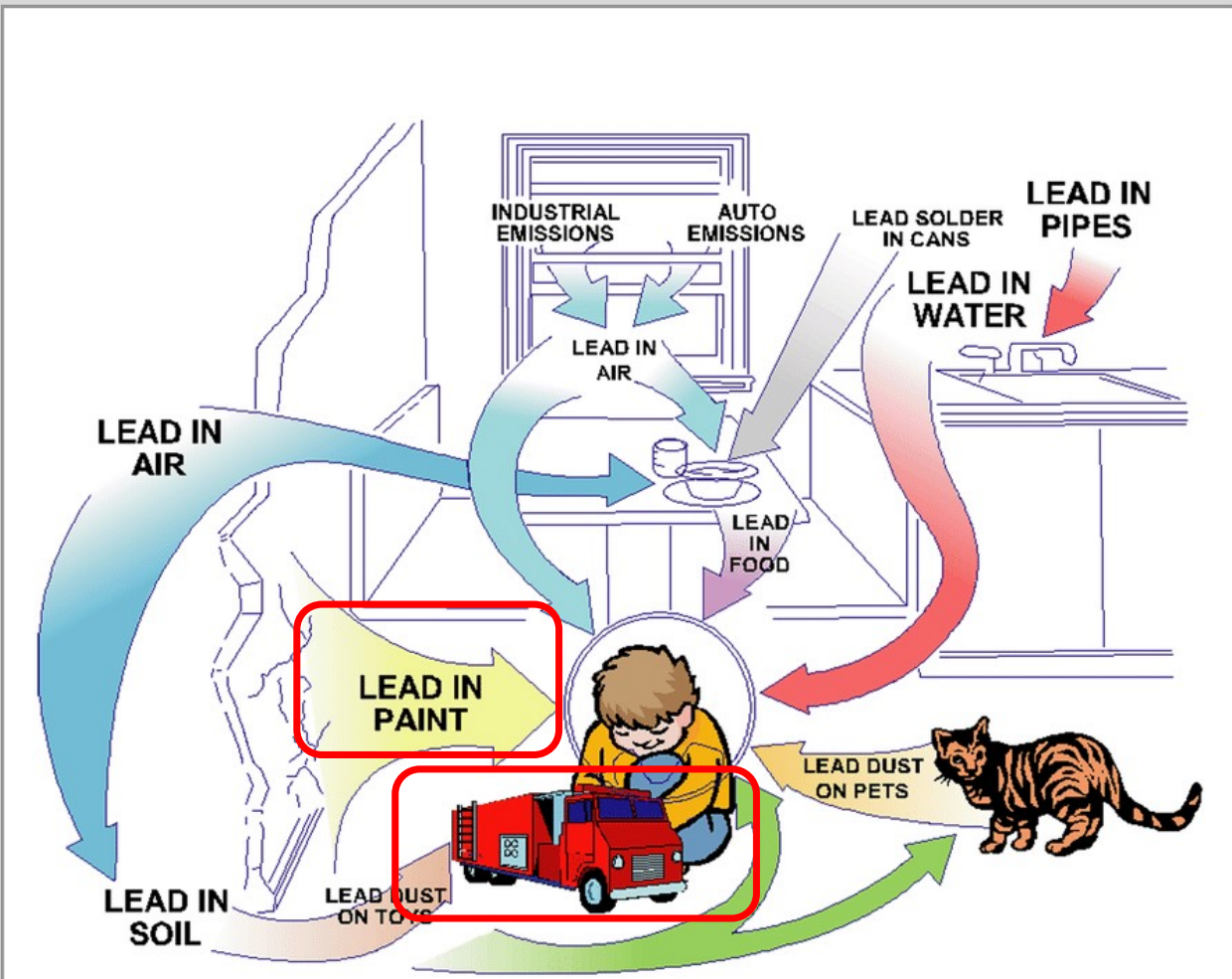


Aspettativa di vita più lunga



Nelle prime fasi dello sviluppo non sembrano esserci livelli di esposizione soglia al di sotto dei quali le sostanze chimiche tossiche non esercitano effetti dannosi.

Landrigan et al. 2011



Indagine sui giocattoli in 29 paesi europei: nel 18% dei casi sono state trovate tracce di sostanze interdette o quelle permesse avevano superato la soglia di sicurezza.

Compared to dietary exposure, non-dietary exposure to lead is likely to be of minor importance for the general population in the European Union (EU).

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Lead in Food¹

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)^{2,3}

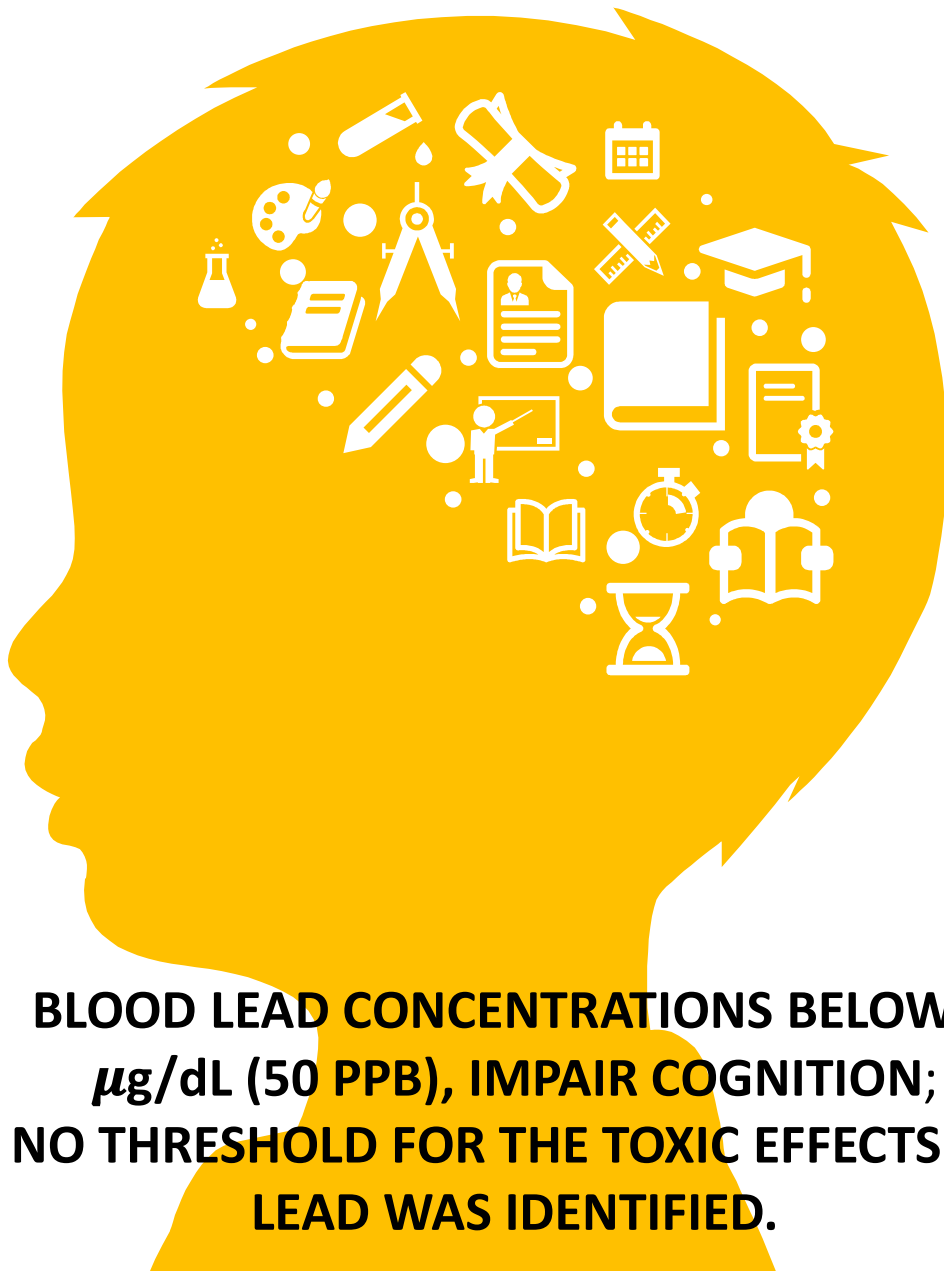
European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

This Scientific Opinion, published on 22 March 2013, replaces the earlier version published on 20 April 2010⁴.



IL RISCHIO DI VIVERE VICINO A SITI INDUSTRIALI E AREE CONTAMINATE

- Pb e As e la loro interazione sono importanti fattori di rischio nell'aumentare la probabilità di problemi neurocomportamentali tra i bambini **residenti nella provincia di Taranto**;
- La concentrazione di metalli pesanti decresce all'aumentare della distanza dal sito;
- Concentrazioni più elevate di Pb o As sono associate a maggiori problemi neurocomportamentali;
- Considerare che le interazioni tra inquinanti possono amplificare gli effetti dell'esposizione anche a bassi livelli;
- L'esposizione al piombo **ha effetti negativi sullo sviluppo neurocognitivo anche a livelli di piombo nel sangue molto bassi quando lo stato socio-economico è basso**;
- **Importante dare priorità agli interventi preventivi e normativi.**



BLOOD LEAD CONCENTRATIONS BELOW 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (50 PPB), IMPAIR COGNITION; NO THRESHOLD FOR THE TOXIC EFFECTS OF LEAD WAS IDENTIFIED.

Chemicals with **Substantial** Evidence of Developmental Neurotoxicity (n \approx 100)

- | | | |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 2-Ethoxyethyl Acetate | Diazepam | Naltrexone |
| Acibenzolar-S -methyl | Cytosine Arabinoside | Nicotine |
| Acrylamide | DEET | Methoxyethanol, 2- |
| Aldicarb | Deltamethrin | Methylazoxymethanol |
| Allethrin | Diazinon | Methylmercury |
| Aluminum (cl or lactate) | Dieldrin | Ozone |
| Amino-nicotinamide(6-) | Diethylstilbestrol | Paraquat |
| Aminopterin | Diphenylhydantoin | Parathion (ethyl) |
| Amphetamine(d -) | Epidermal Growth Factor | PBDEs |
| Arsenic | Ethanol | PCBs (generic) |
| Aspartame | Ethylene thiourea | Penicillamine |
| Azacytidine(5-) | Flourouracil(5-) | Permethrin |
| Benomyl | Fluazinam | Phenylacetate |
| Benzene | Fluoride | Phenylalanine (d,l) |
| Bioallethrin | Griseofulvin | Phthalate, di-(2-ethylhexyl) |
| Bis(tri-n-butyltin)oxide | Haloperidol | Propylthiouracil |
| Bisphenol A | Halothane | Retinoids/vit.A/isotretinoin |
| Bromodeoxyuridine(5-) | Heptachlor | Salicylate |
| Butylated Hydroxy Anisol | Hexachlorobenzene | Tebuconazole |
| Butylated hydroxytoluene | Hexachlorophene | Tellurium (salts) |
| Cadmium | Hydroxyurea | Terbutaline |
| Caffeine | Imminodiprionitrile (IDPN) | Thalidomide |
| Carbamazepine | Ketamine | THC |
| Carbaryl | Lead | Toluene |
| Carbon monoxide | Lindane | Triamcinolone |
| Chlordecone | LSD | Tributyltin chloride |
| Chlordiazepoxide | Maneb | Trichlorfon |
| Chlorine dioxide | Medroxyprogesterone | Trichloroethylene |
| Chlorpromazine | Mepivacaine | Triethyllead |
| Chlorpyrifos | Methadone | Triethyltin |
| Cocaine | Methanol | Trimethyltin |
| Colcemid | Methimazole | Trypan blue |
| Colchicine | Methylparathion | Urethane |
| Cypermethrin | Monosodium Glutamate | Valproate |
| Dexamethasone | MPTP | Vincristine |
| Diamorphine hydrochloride | Naloxone | |

- Esistono evidenze che a livelli inferiori a 10 µg/dl sono già presenti esiti neurocognitivi e comportamentali avversi, come QI ridotto e i deficit accademici.

www.nature.com/scientificreports

**SCIENTIFIC
REPORTS**

nature research

OPEN

A pharmacokinetic model of lead absorption and calcium competitive dynamics

Sci Rep . 2019 Oct 2;9(1):14225. doi: 10.1038/s41598-019-50654-7.

Prevent Childhood Lead Poisoning

Exposure to lead can seriously harm a child's health.



Damage to the brain
and nervous system



Slowed growth
and development



Learning and
behavior problems



Hearing and
speech problems

This can cause:

- Lower IQ
- Decreased ability to pay attention
- Underperformance at school



In campione di bambini clinicamente caratterizzato, livelli di background di esposizione al piombo erano associati all'ADHD.

Bambini con piombo nel sangue > 2 µg/dL avevano più probabilità di avere l'ADHD rispetto ai bambini con piombo nel sangue <0,7 µg/dL.

Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels

**Joel T. Nigg,¹ Molly Nikolas,² G. Mark Knottnerus,³ Kevin Cavanagh,³
and Karen Friderici⁴**

¹Oregon Health & Science University, Department of Psychiatry, USA; ²Michigan State University, Department of Psychology, USA; ³Michigan Department of Community Health, Bureau of Laboratories, USA; ⁴Michigan State University, Department of Microbiology, USA

L'esposizione al piombo a livelli generalmente considerati sicuri potrebbe causare effetti negativi sulla salute mentale.

In giovani adulti con bassi livelli di esposizione al piombo, **livelli di piombo nel sangue più elevati erano associati a maggiori probabilità di depressione maggiore e disturbi di panico.**

ORIGINAL ARTICLE

Blood Lead Levels and Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in US Young Adults

Maryse F. Bouchard, PhD, MSc; David C. Bellinger, PhD, MSc; Jennifer Weuve, MPH, ScD; Julia Matthews-Bellinger, PhD, MD; Stephen E. Gilman, ScD; Robert O. Wright, MD, MPH; Joel Schwartz, PhD; Marc G. Weisskopf, PhD



Arch Gen Psychiatry. 2009;66(12):1313-1319

- Donna di 65 anni non esposta a rischio di esposizione.
- Grave intossicazione da piombo (88,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$): astenia profonda, episodi ricorrenti di dolore addominale e neuropatia degli arti superiori (riusciva a malapena a camminare da sola e aveva quasi perso l'uso delle mani).
- La fonte dell'intossicazione è stata individuata in alcune pentole rivestite in teflon che rilasciavano alte concentrazioni di piombo.



Case Report

Unusual Domestic Source of Lead Poisoning

Annamaria Nicolli ¹, Grazia Genga Mina ^{2,*}, Davide De Nuzzo ¹ , Isabella Bortoletti ¹,
Alberto Gambalunga ¹, Andrea Martinelli ¹, Fabiola Pasqualato ¹, Mario Cacciavillani ³,
Mariella Carrieri ¹ and Andrea Trevisan ^{1,*} 

Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 4374

THE TOXIC TRUTH: CHILDREN'S EXPOSURE TO LEAD POLLUTION UNDERMINES A GENERATION OF FUTURE POTENTIAL.



The Toxic Truth: Children's Exposure to Lead Pollution Undermines a Generation of Future Potential

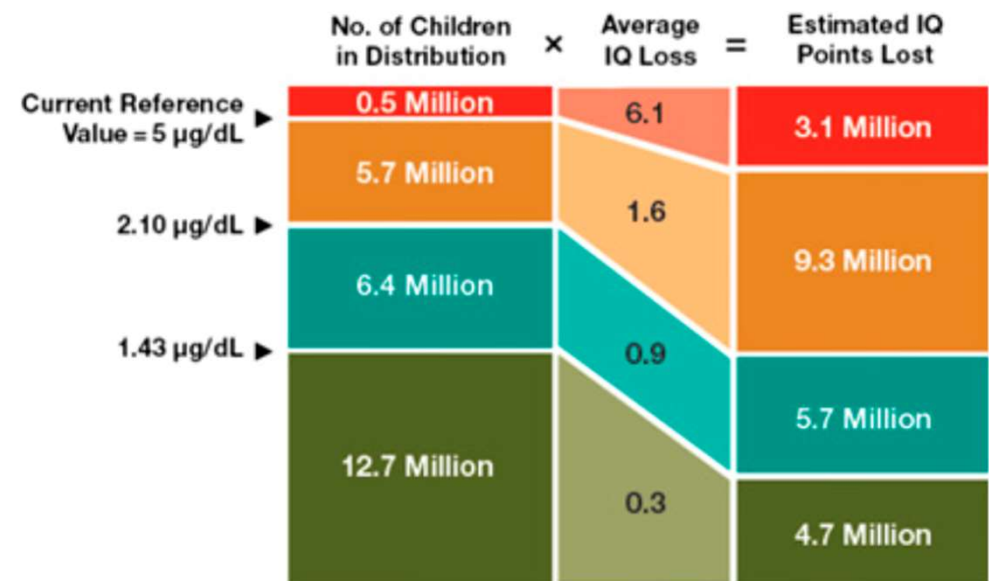
	AREA/ COUNTRY	Number of Children with BLL > 5 µg/dL	Number of Children with BLL > 5 µg/dL (lower-bound estimate)	Number of Children with BLL > 5 µg/dL (upper-bound estimate)	Number of Children with BLL > 10 µg/dL	Number of Children with BLL > 10 µg/dL (lower-bound estimate)	Number of Children with BLL > 10 µg/dL (upper-bound estimate)
85	Italy	160,862	98,027	269,585	20,963	14,530	31,669

Prevenzione: non è sufficiente identificare i bambini con BLL ≥ 5 µg/dl

THE PREVENTION PARADOX

Still, if the focus is only on reducing exposures for children who have a blood lead concentration $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ ($\geq 50 \text{ ppb}$), we will fail to preserve more than 20 million (>80% of total) of the 23 million IQ points lost among US children with lower lead exposure because there are so many more children who have low to moderate blood lead concentrations.

Estimated Loss of IQ in US Children at Different Intervals of Blood Lead ($\mu\text{g/dL}$)



Prevention of Childhood Lead Toxicity. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20201014. doi: 10.1542/peds.2020-1014. Erratum for: Pediatrics. 2016 Jul;138(1): PMID: 32471839.



ELEMENTI CHIAVE PER LA PREVENZIONE

- ***Danno precocissimo;***
- ***Non esistono livelli soglia che escludano il rischio di danno;***
- ***Nessun trattamento si è dimostrato efficace nel migliorare gli effetti permanenti sullo sviluppo della tossicità del piombo.***

IMPERATIVO: FARE PREVENZIONE PRIMARIA IDENTIFICANDO E ELIMINANDO LE PRINCIPALI FONTI DI ESPOSIZIONE AL PIOMBO.



Prevenire il movimento transfrontaliero illegale

Molti bambini che vivono in alloggi più vecchi e mal tenuti o in alloggi più vecchi che subiscono lavori di ristrutturazione sono ad alto rischio di esposizione al piombo. Un basso stato socio-economico aumenta il rischio di effetti negativi del piombo sullo sviluppo neurocognitivo.

Il rischio chimico da piombo è stato innocente fino a prova contraria.

Anche se ora ne sappiamo di più, una generazione di bambini ha pagato un caro prezzo mentre si cercavano informazioni sull'inquinamento da piombo.

Nel processo di risk assesment, l'assenza di evidenze convincenti sulla possibile tossicità di una sostanza chimica anche a basso livello di esposizione non dovrebbe essere motivo per ignorare il pericolo.

Grandjean P. Even low-dose lead exposure is hazardous. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):855-6.



The Precautionary Principle



GRAZIE DELL'ATTENZIONE

VMURGIA 2022