

Ambiente e Salute del Bambino

10° Convegno APeC

Bologna 29 gennaio 2005

Gli Agenti Chimici non atmosferici



Prof. Francesco S. Violante

Medicina del Lavoro

Università di Bologna

Patologie del bambino da cause ambientali a livello globale (UNEP-UNCF-WHO 2002)

Patologie	Frazione di origine ambientale (%)
Gastroenteriti	90
Malaria	90
Malattie respiratorie acute	60
Malattie respiratorie croniche	50
Infortuni	30
Neoplasie	25
Tutte le cause	33

Trend in alcune patologie del bambino negli Stati Uniti

(Landrigan 2001)

Malattia	Incidenza	Mortalità
Asma	+	+
Ipospadia	+	
Neoplasie	+	-
Leucemia	+	-
Tumori del cervello	+	-
Nefroblastoma	+	-
Tumori del testicolo	+	-

Tossici ambientali e salute del bambino: problemi emergenti

- ❑ Malattie respiratorie (e non solo) da inquinanti atmosferici
- ❑ Alterazioni dello sviluppo (da piombo, mercurio, PCB, trialometani, tricloroetilene)
- ❑ Alterazioni endocrine (pesticidi, POP)
- ❑ Neoplasie (da radiazioni, esposizione dei genitori sostanze tossiche)

Alterazioni dello sviluppo



Piombo

Mercurio

PoliCloroBifenili (PCB)

Triometani

Tricloroetilene

Piombo

- Il piombo (Pb) è un metallo la cui tossicità è nota da millenni, per esposizione prevalentemente lavorativa
- L'introduzione delle vernici al Pb usate nelle abitazioni (USA) e nella ceramica e del Pb tetraetile come additivo delle benzine (1920 – 1990) ha reso il Pb un inquinante ubiquitario
- Gli effetti tossici del Pb sono significativamente diversi nell'adulto e nel bambino (alterazioni del SNP vs SNC)

Tossicità del Pb per il sistema nervoso

(Silbergeld 1992)

- Un primo meccanismo tossico a livello dello sviluppo del sistema nervoso attraverso una interferenza con lo sviluppo delle connessioni funzionali e la differenziazione del SNC
- Un secondo meccanismo tossico di tipo neurofarmacologico, attraverso un'interferenza con i meccanismi ionici di neurotrasmissione

Tossicità del Pb per il sistema nervoso

- Apoptosi neuronale (1 μ M – 10nM)
- Alterazione dei meccanismi di regolazione intraneuronali (interferenza con il Ca e la PKC a concentrazioni nanomolari)
- Alterazione della trasmissione di impulsi (vari meccanismi, concentrazioni micromolari)
- Alterazione di astroglia e oligodendroglia (a concentrazioni inferiori a 1 μ M)
- Effetti neurotossici indiretti

Effetti neurotossici del Pb nel bambino

- Il bambino è più sensibile dell'adulto alla tossicità del Pb:
 - perché assorbe una quantità maggiore del Pb ingerito
 - perché una quantità maggiore di Pb arriva al cervello
 - perché il cervello è più vulnerabile di quello dell'adulto

Effetti neurotossici del Pb nel bambino

- Effetti sul QI: fino a 10 punti di decremento con piombemia di 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- Deficit neuropsicologici sono stati identificati con apposite batterie di test a livelli di piombemia inferiori a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- Deficit neuropsicologici sembrano permanere nei giovani adulti che da bambini avevano livelli di piombo nel sangue elevati (40-50 $\mu\text{g}/\text{dl}$)
- Limite EPA negli USA: 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0.48 μM)

Esposizione a Pb in utero

- Data la presenza ubiquitaria del Piombo nel sangue della popolazione l'essere umano è esposto a Pb fin dall'inizio della vita in utero
- 134 coppie madre-bambino studiate alla nascita nella zona di Rimini nel 1988, mai esposte a Pb per lavoro:
8.34 ± 3.34 µg/dl (mamme)
6.56 ± 2.86 µg/dl (bambini), 78%

Mercurio

- Il Mercurio (Hg) è l'unico metallo liquido a temperatura ambiente
- L'esposizione può riguardare le forme organiche (MetilHg ed EtilHg) o le forme inorganiche
- L'esposizione al metallo puro avviene di solito per via inalatoria per motivi accidentali
- L'esposizione più comune alle forme inorganiche è dalle otturazioni dentarie

Mercurio

- La forma più comune di esposizione al Hg organico (MetilHg) è data dal consumo di pesce:
 - pescespada: 1 $\mu\text{g/g}$
 - sgombro: 0.73 $\mu\text{g/g}$
 - tonno: 0.32 $\mu\text{g/g}$
 - aragosta: 0.31 $\mu\text{g/g}$
- Meno importante è l'esposizione ad EtilHg attraverso i vaccini (Tiomersal), in genere 12.5-25 μg di Hg per 0.5 ml

Metil-Mercurio

- Gli effetti dell'esposizione ad alte dosi di MetilHg sono stati indagati in diversi episodi:
 - Minamata, Giappone, 1953: 3000 intossicati, quasi 600 casi mortali
 - Niigata, Giappone, 1965: 5 casi mortali
 - Iraq, 1972: 6.500 intossicati, oltre 400 casi mortali

Metil-Mercurio e alterazioni dello sviluppo neuropsichico

- Lo studio più importante che ha documentato una associazione tra esposizione a MetilHg e alterazioni dello sviluppo neurologico è quello di una coorte di nuovi nati alle Isole Faroe (Danimarca), seguiti fino a 14 anni, con livelli di Hg nel sangue alla nascita di 22.8 $\mu\text{g/l}$ (media geometrica, ma esposti anche a PCB)
- Un altro studio condotto alle Seychelles nello stesso periodo ha dato risultati negativi

Etil-Mercurio e autismo

- Ipotesi formulata nel 2001 (Bernard S et al.), seguita da pochi altri
- Altri studi (specie in Svezia e Danimarca dove il Tiomersal non è più contenuto nei vaccini dal 1992) non hanno documentato associazioni con autismo o alterazioni neurocomportamentali importanti (Parker SK et al. 2004)

PoliCloroBifenili (PCB)

- ❑ I PoliCloroBifenili sono sostanze organiche di sintesi, usate per molti anni come refrigeranti e lubrificanti in trasformatori ed altro materiale elettrico
- ❑ Poiché si accumulano nell'ambiente la loro produzione è stata interrotta (Stoccolma 2001)
- ❑ Sono considerati Inquinanti Organici Persistenti (POPs)

PCB ed alterazioni neuropsicologiche

- Diversi studi (Taiwan, Michigan, New York, Olanda, Germania, Isole Faroe) hanno documentato una relazione tra esposizione a PCB ed alterazioni neuro-psicologiche nel bambino
- Nello studio olandese il livello di PCB nel sangue del cordone era di 0.45 ng/g (nel latte materno 10 volte superiore per il diverso contenuto di lipidi)

Trihalometani ed alterazioni dello sviluppo in utero

- I Trihalometani sono composti prodotti dalla potabilizzazione dell'acqua con cloro
- Diversi studi hanno documentato una moderata evidenza di associazione tra l'esposizione a questi composti (presenti nell'acqua potabile) ed alterazioni dello sviluppo in utero quali: basso peso alla nascita, difetti del tubo neurale e aborto (nello studio di Genova i livelli totali di Trihalometani nell'acqua erano 8-16 ppb)

Tricloroetilene ed alterazioni dello sviluppo in utero

- ❑ Il tricloroetilene è un solvente molto usato in passato (trielina), che si ritrova in quantità variabili nell'acqua potabile
- ❑ Diversi studi hanno documentato un'associazione (debole) tra livelli di tricloroetilene nell'acqua e alterazioni dello sviluppo quali difetti cardiaci, morte del feto, basso peso alla nascita
- ❑ I livelli di contaminazione in questi studi andavano da meno di 100 a oltre 1000 µg/l di acqua

Alterazioni endocrine



Pesticidi

Inquinanti Organici Persistenti
(POP)

Pesticidi, POPs ed alterazioni endocrine

- Per diversi composti chimici, naturali e di sintesi, è stata documentata la capacità di interferire con la regolazione ormonale nell'animale e nell'essere umano
- Per i bambini sono disponibili dati su:
 - allattamento e svezzamento
 - funzione tiroidea
 - rapporto tra i sessi alla nascita
 - crescita prepuberale ed età alla pubertà

Allattamento ed esposizione a DDE

- Donne con valori di DDE nel latte più elevati (5 µg/g di lipidi) allattano per un tempo inferiore (del 40%) i loro figli
- In uno studio condotto nella zona di Rimini nel 1985 i livelli medi di DDE nel Latte materno (119 ng/ml) risultavano tra i più elevati tra quelli descritti in letteratura; i bambini allattati passavano da 5.9 a 8.1 ng/ml di DDE nel sangue in 30 giorni

PCB e funzione tiroidea

- I PCB sono risultati tossici per la tiroide a livello sperimentale
- È stata formulata l'ipotesi che la contaminazione materna da PCB sia responsabile di ipotonia alla nascita
- I dati epidemiologici (studio delle Isole Faroe, tra gli altri) non confermano al momento questa ipotesi

Rapporto tra i sessi alla nascita

- Nei soggetti intossicati da TCDD (TetraCloroDibenzoDiossina) nell'incidente di Seveso nel 1976 si è registrata una riduzione del numero dei nati maschi statisticamente significativa
- Questo effetto sembra iniziare a concentrazioni di TCDD pari a 20 ng/Kg di peso corporeo
- Stesso effetto registrato a Taiwan tra soggetti intossicati da PCB

Crescita prepuberale e maturazione sessuale

- In bambini nati da madri con maggior concentrazione di DDE nel sangue si è osservata una accelerazione della crescita prepuberale (altezza maggiore di 6.3 cm e peso maggiore di 6.9 Kg)
- Questa crescita accelerata non è però accompagnata da spostamenti significativi dell'età alla pubertà

Neoplasie



Esposizione prenatale dei genitori
a tossici in ambiente di lavoro

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori: evidenze SI/NO

Neoplasie	Esposizioni	Associazione	Riferimento
Tutte	Radiazioni Campi EM Video Agenti chimici	SI	Smulevich, 1999
Tutte	Radiazioni Gas di scarico Idrocarburi	NO	McKinney, 2003

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Leucemie e Linfomi	Trattamenti del legno Finitura edifici Assemblaggio elettronico	Ali, 2004
	Assistenti infermieri Lavorazione cuoio e calzature	Mutanen, 2001
	Solventi, vernici e diluenti	Shu, 1999 ed altri

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Leucemie e Linfomi	Materie plastiche	Shu, 1999
	Radiazioni	McKinney, 1991 Gardner, 1990
	Servizi alla persona	McKinney, 1991 Lowengart, 1987

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Leucemie e Linfomi	Industria tessile	Infante- Rivard, 1991 Magnani, 1990
	Piombo	Shu, 1988
	Professioni correlate a veicoli a motore	Magnani, 1990 Vianna, 1984

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Tumori del SNC	Campi EM	Ali, 2004 Johnson, 1989
	Vernici e pigmenti	Ali, 2004 Cordier, 2001 Johnson, 1987
	Pesticidi e lavorazioni agricole	Van Wijngaerden, 2003 Cordier, 2001 ed altri

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Tumori del SNC	Cuoche	Mutanen, 2001
	Metalli	Kerr, 2000 Wilkins, 1988 e 1990
	Professioni correlate a veicoli a motore	Cordier, 2001 Wilkins, 1988

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Tumori del SNC	Industrie petrolifere	Cordier, 2001 Kerr, 2000
	Edilizia	Cordier, 2001
	Servizi alla persona	Kerr, 2000 Olshan, 1999

Tumori nel bambino ed esposizione lavorativa dei genitori

Neoplasie	Esposizioni	Riferimento
Tumori dell'osso	Lavorazione cuoio e calzature	Valery, 2002
	Poste e comunicazioni	Mutanen, 2001

Conclusioni



Ambiente e salute del bambino

- ❑ Per alcuni tossici presenti nell'ambiente esiste una convincente evidenza di effetti sulla salute del bambino anche in seguito ad esposizioni relativamente modeste
- ❑ Per diversi tossici diffusi nell'ambiente esiste evidenza di alterazioni (anche gravi) della salute del bambino in seguito ad esposizioni relativamente elevate
- ❑ Molti problemi rimangono ancora aperti (ad esempio quello delle alterazioni endocrine o le neoplasie associate al lavoro dei genitori)

Ambiente e salute del bambino

- È necessario proseguire con l'eliminazione dei composti la cui tossicità è evidente (piombo, PCB, TCDD)
- È necessario intensificare le ricerche sui problemi aperti
- Il Pediatra può avere un ruolo importante nel promuovere la tutela dell'ambiente e quindi ridurre le conseguenze negative a carico della salute dei bambini

Bibliografia

- Grigg J: Environmental toxins – their impact on children's health. Arch Dis Child 2004, 89:244-250
- National Institute of Environmental Health Science: Symposium on children's environmental health – identifying and preventing environmental risks. Bethesda 2003
- Schneider D, Freeman N: Children's environmental health risks – a state of the art conference. Arch Environ Health 2001, 56:103-110
- Bellinger DC: Lead. Pediatrics 2004, 113:1016-1022
- Lidsky TI, Schneider JS: Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain 2003, 126:5-19
- Falk H: International environmental health for the pediatrician - case study of lead poisoning. Pediatrics 2003, 112:259-264

Bibliografia

- Davidson PW, et al: Mercury exposure and child development outcomes. Pediatrics 2004, 113:1023-1029
- Counter SA, Buchanan LH: Mercury exposure in children – a review. Toxicol Appl Pharmacol 2004, 198:209-230
- Costa LG, et al: Developmental neuropathology of environmental agents. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004, 44:87-110
- Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs): <http://www.pops.int>
- Bernard S, et al: Autism: a novel form of mercury poisoning. Med Hypotheses 2001, 56:462-471
- Parker SK, et al: Thimerosal containing vaccine and autistic spectrum disorder – a critical review of published original data. Pediatrics 2004, 114:793-804

Bibliografia

- ❑ Schantz SL, et al: Effects of PCB exposure on neuro psychological function in children. Environ Health Perspect 2003, 111:357-376
- ❑ Guo YL, et al: Yucheng – health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. Int Arch Occup Environ Health 2004, 77:153-158
- ❑ Bove F, et al: Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcome – a review. Environ Health Perspect 2002, 110(suppl 1). 61-74
- ❑ Rogan WJ, Ragan NB: Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. Pediatrics 2003, 112:247-252
- ❑ Mocarelli P, et al: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. The Lancet 2000, 355:1858-1863

Bibliografia

- Birnbaum LS, Fenton SE: Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. Environ Health Perspect 2003, 111:389-394
- Weiss B, et al: Pesticides. Pediatrics 2004, 113:1030-1036
- Anderson HA, Wolff MS. Environmental contaminants in human milk. J Exp Anal Environ Epid 2000, 10:755-760
- Smulevich VB, et al: Parental occupation and other factors and cancer risk in children - Occupational factors. Int J Cancer 1999, 83:718-722
- McKinney PA, et al: Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Occup Environ Med 2003, 60:901-909

Bibliografia

- Ali R, et al: A case-control study of parental occupation, leukemia, and brain tumors in an industrial city in Taiwan. JOEM 2004, 46:985-992
- Mutanen P, Hemminki K: Childhood cancer and parental occupation in the Swedish Family-Cancer Database. JOEM 2001, 43:952-958.
- Shu XO, et al: Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999, 8:783-791
- Colt JS, Blair A: Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. Environ Health Perspect 1998, 106:909-925
- Cordier S, et al: Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. Cancer Causes Control 2001, 12:865-874

Bibliografia

- ❑ Van Wijngaerden E, et al: Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 2003, 157:989-997
- ❑ Kerr MA, et al: Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11:635-643
- ❑ Olshan AF, et al: Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 1999, 10:539-549
- ❑ Valery PC, et al: Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. *Cancer Causes Control* 2002, 13:26-27