

## Metalli pesanti

### Articoli Originali

#### Paolo Lentini

UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "San Bassiano"

**Corrispondenza a:**

Dr. Paolo Lentini  
UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "San Bassiano",  
Via Dei Lotti, 40  
36061 Bassano del Grappa (VI)  
0424/888487  
E-mail: paolo.lentini@yahoo.it



Paolo Lentini

#### ABSTRACT

In biochimica i Metalli Pesanti (MP) vengono definiti come composti cationici in grado di formare dei complessi citoplasmatici intracellulari: in tal classificazione rientrano sia gli elementi in traccia come Arsenico, cobalto, ferro e iodio ma anche i MP propriamente detti che sono tossici anche a basse concentrazioni come cadmio, mercurio, cromo e piombo.

Sono oltre 30 i composti metallici in grado di causare danno renale; i MP più comunemente coinvolti nelle patologie renali sono arsenico, bario, cadmio, cobalto, rame, piombo, litio, mercurio platino, tallio; la loro tossicità dipende da fattori fisici (stato fisico, temperatura), da fattori chimici (solubilità e cinetica) ma anche da fattori biochimici come il tropismo per le catene mitocondriali umane.

Il rene è un organo bersaglio per i MP, a causa della sua abilità nello riassorbire e concentrare i metalli divalenti; gran parte degli effetti si esplicano a livello del segmento convoluto del tubulo prossimale. La forma ionizzata del MP è responsabile di tossicità cellulare diretta verso la membrana apicale del tubulo prossimale; la forma non ionizzata o inerte del MP viene coniugata con metallotioneine e glutazione, rilasciata nel sangue dal fegato e infine riassorbita per endocitosi nel semento S1 del tubulo prossimale. L'entità e la modalità del danno renale dipende dal tipo di metallo, dalla dose e dal tempo di esposizione. L'approccio terapeutico in presenza di una intossicazione acuta da metalli pesanti prevede misure di supporto (fluidi e.v, supporto inotropo, ventilatorio, emotrasfusioni), la decontaminazione (lavanda gastrica, emetici, carbone attivo), le metodiche depurative extracorporee (quando indicate) e ovviamente la terapia chelante.

## Definizione

Non vi è una definizione universalmente accettata di metallo pesante (MP); in senso strettamente fisico-chimico si tende a definire MP sia una sostanza con un peso atomico superiore a 20 che un elemento con un peso specifico cinque volte superiore a quello dell'acqua oppure una sostanza con una densità superiore a 5 gr/cm<sup>3</sup>; in ambito specificatamente biochimico, i MP vengono definiti come composti principalmente cationici in grado di formare dei complessi citoplasmatici intracellulari: in tal classificazione rientrano sia gli elementi in traccia, cioè quegli elementi che presenti a concentrazioni inferiori a 1 mcg/kg di peso corporeo sono essenziali alla nostra sopravvivenza, come Arsenico, cobalto, ferro e iodio (si pensi al ruolo del cobalto nella vitamina B12 o al ferro nella emoglobina) ma anche i MP propriamente detti che sono tossici anche a basse concentrazioni come cadmio, mercurio, cromo e piombo.

I MP si trovano in certi preparati per la agricoltura e in alcuni prodotti industriali come i pesticidi, le batterie, le leghe metalliche, i coloranti nella industria tessile, i cosmetici, i derivati dallo smaltimento di apparecchi elettronici nonché alcune sostanze per uso medico e odontoiatrico; inoltre alcuni fenomeni naturali come i terremoti e le eruzioni vulcaniche nonché i prodotti di combustione nel corso di estesi incendi possono causare repentini e talvolta imprevedibili danni ambientali dalla emissione di MP. Per esempio nel corso dell'incendio della cattedrale di Notre Dame il 15 Aprile 2019 furono rilasciati i prodotti della combustione di oltre 400 tonnellate di piombo; alcuni degli abitanti del quartiere parigino Ile de la Cité svilupparono intossicazione acuta di piombo con patologie respiratorie, cardiovascolari e anche insufficienza renale associata ad anomalie urinarie [1]; analoghi scenari clinici si registrarono in seguito ai tragici episodi dell'11 Settembre 2001 a New York City specie tra i pompieri e il personale delle squadre di soccorso [2] L'eccessiva e la prolungata esposizione ai MP è responsabile di diversi quadri patologici a carico di diversi organi e apparati nonché di neoplasie e patologie fetali.

Sono oltre 30 i composti metallici in grado di causare danno renale; i MP più comunemente coinvolti nelle patologie renali sono arsenico, bario, cadmio, cobalto, rame, piombo, litio, mercurio platino, tallio; la loro tossicità dipende da fattori fisici quali lo stato (liquido-solido-gassoso), la temperatura e la capacità di assorbimento, da fattori chimici (solubilità, cinetica) ma anche da fattori biochimici come il tropismo per le catene mitocondriali umane.

## Meccanismi della Tossicità renale dei Metalli Pesanti

Il rene è un organo bersaglio per i MP, a causa della sua abilità nello riassorbire e concentrare i metalli divalenti; gran parte degli effetti si esplicano a livello del segmento convoluto del tubulo prossimale sebbene il litio sia responsabile anche di danno glomerulare e il piombo e il platino siano tossici anche a livello tubulare distale. [3] La forma ionizzata del MP è responsabile di tossicità cellulare diretta verso la membrana apicale del tubulo prossimale con disaccoppiamento della catena respiratoria mitocondriale e con il conseguente rilascio di numerosi segnali proapoptici come specie reattive dell'ossigeno e citochine; la forma non ionizzata o inerte del MP viene coniugata con metallotioneine e glutatione, rilasciata nel sangue dal fegato e infine riassorbita per endocitosi nel segmento S1 del tubulo prossimale.

L'entità e la modalità del danno renale dipende dal tipo di metallo, dalla dose e dal tempo di esposizione; una esposizione prolungata al cromo al litio, al mercurio o al piombo determinerà una patologia cronica tubulo-interstiziale; una intossicazione acuta da arsenico, cadmio, rame o cromo causare una insufficienza renale acuta (AKI) con necrosi tubulare prossimale massiva; ancora l'esposizione a bismuto, tallio o mercurio è responsabile anche di glomerulopatie con proteinuria anche di range nefrosico. [4] A titolo di esempio alcuni prodotti per la agricoltura combinati a

pesticidi sono responsabili della Nefropatia Agricola dello Sri-Lanka ove cromo e piombo, insieme al pesticida glifosfato sono responsabili di una tipica nefropatia tubulo-interstiziale in pazienti senza i comuni fattori rischio (diabete-ipertensione-glomerulopatie-calcoli renali); analogo quadro si riscontra nella Nefropatia Mesoamericana ove l'esposizione a temperature elevate in agricoltori a contatto con un suolo contaminato con arsenico e cromo si esplica in una nefropatia tubulo-interstiziale con elevata atrofia tubulare, glomerulosclerosi e con una proteinuria di lieve entità. [5-6]

### Approccio Terapeutico

L'approccio terapeutico in presenza di una intossicazione acuta da metalli pesanti prevede misure di supporto (fluidi e.v, supporto inotropo, ventilatorio, emotrasfusioni), la decontaminazione (lavanda gastrica, emetici, carbone attivo), le metodiche depurative extracorporee (quando indicate) e ovviamente la terapia chelante.

La chelazione è una reazione chimica in cui solitamente un atomo metallico, comportandosi da acido di Lewis, viene legato da un reagente detto chelante tramite più di un legame coordinativo. In ambito biologico, tramite chelazione l'emoglobina lega il ferro e la clorofilla lega il magnesio. La terapia chelante, argomento prettamente tossicologico, riveste però rilevanza nefrologica, in quanto alcuni chelanti presentano anche nefrotossicità (Tab 1).

CHELANTE	USO TERAPEUTICO	NEFROTOSSICITA'
Dimercaprolo (BAL)	intossicazione acuta arsenico intossicazione acuta mercurio intossicazione acuta piombo	-
Acido Dimercaptosuccinico (DMSA)	intossicazione acuta piombo intossicazione acuta arsenico intossicazione acuta mercurio	-
Dimercapto-Propano sulfonato (DMPS)	intossicazione acuta severa arsenico intossicazione acuta severa mercurio	-
Penicillamina	intossicazione acuta rame intossicazione acuta oro intossicazione acuta arsenico intossicazione acuta piombo artrite reumatoide	SI
Acido Etilene diaminotetracetico (EDTA)	intossicazione acuta piombo	SI
Deferoxamina	intossicazione acuta ferro sovraccarico marziale	SI

Tabella 1 Principali Chelanti e Indicazioni Terapeutiche

### Piombo

Il Piombo (Pb) rappresenta sicuramente il più antico esempio di tossicità da metalli pesanti ed evidenze di avvelenamento da piombo risalgono alla antica Roma. Il Pb è sicuramente il MP più diffuso e ben nota è la sua nefrotossicità.

#### Fonti di Esposizione

La contaminazione può avvenire attraverso l'aria, gli alimenti e l'acqua. Il Pb esiste in tre diverse

forme: il piombo metallico, il piombo inorganico (Sali di piombo solubili in acqua) e il piombo organico (piombo tetrametile) che è la forma più tossica.

#### Intossicazione Acuta

L'intossicazione acuta è una forma estremamente rara e avviene dopo ingestione accidentale o intenzionale di Sali inorganici o la inalazione di piombo tetrametile.

#### Intossicazione Cronica

Vernici al piombo, acque contaminate, terracotta smaltate al piombo e alcuni rimedi orientali a base di erbe medicinali sono fonti potenziali di esposizione al piombo. Sono particolarmente esposti i lavoratori nelle industrie delle munizioni, batterie, e pompe infusionali.

Il piombo tetrametile contamina anche le emissioni di motori di auto con additivi antidetonanti. [7]

### **Meccanismo di danno renale**

#### Esposizione Acuta

L'intossicazione acuta da piombo distrugge l'architettura del tubulo prossimale, con modifiche istologiche quali inclusi eosinofili intranucleari nelle cellule tubulari, espressione di complessi Pb-proteina e di rigonfiamento mitocondriale. [8]

#### Esposizione Cronica

Il danno si estende sia al tubulo prossimale che al tubulo distale con incrementata secrezione di urati, vasocostrizione e glomerulosclerosi con ipertensione e fibrosi interstiziale. [9]

### **Caratteristiche Cliniche e di Laboratorio**

#### Esposizione Acuta

L'avvelenamento da Pb produce sapore metallico, nausea, vomito, dolore addominale diffuso, parestesia, affaticamento muscolare, l'anemia può presentarsi anche con crisi emolitiche.

La nefropatia può manifestarsi come necrosi tubulare acuta, con ematuria, cilindruria e aminoaciduria fino ad una franca anuria con AKI. Questo quadro si manifesta di norma entro 48 ore dalla esposizione. Una tossicità severa, con livelli ematici di piombo superiori a 50 µg/dL può colpire il sistema nervoso centrale con paralisi, tremori, riduzione della conduzione nervosa e papilledema. [9]

#### Esposizione Cronica

I più comuni sintomi sono rappresentati da mialgie, astenia, dispnea, anoressia e dolore addominale. Il danno tubulare si manifesta con glicosuria, aminoaciduria e fosfaturia (Sindrome Fanconi-like).

#### **Indagini di laboratorio**

Sono elementi di comune riscontro: anemia normocromica o ipocromica con caratteristici granuli citoplasmatici basofili, elevato numero di reticolotici; incremento dei valori ematici di urea, creatinina e acido urico. Urine a basso peso specifico con glicosuria e aminoaciduria. I livelli ematici di Pb sono indice di esposizione recente; il test di elezione per valutare i livelli ematici di piombo è il test di mobilizzazione con acido etilene diamino tetraacetico (EDTA). [8-9]

### **Trattamento della Intossicazione Acuta**

#### Trattamento di Supporto

La lavanda gastrica e la decontaminazione con carbone attivato sono indicate nel caso della ingestione di sali di piombo. Vengono somministrati fluidi e assicurata la diuresi con diuretici dell'ansa, specie per rimuovere i chelanti. [9]

#### Agenti Chelanti

Nella intossicazione da piombo inorganico vi è indicazione nell'uso di EDTA, dimercapolo (BAL), acido dimercaptosuccinico (DMSA) e la D-Penicillamina

### Tecniche Dialitiche

Le tecniche dialitiche sono inefficaci poiché il 95% del piombo è allocato all'interno degli eritrociti; tuttavia trovano indicazione alla rimozione dei chelanti essendo questi nefrotossici; parecchi studi individuano nella bicarbonato dialisi (HD) la tecnica preferita in questo ambito [10]. L'emivita ematica del piombo è di circa 9 ore quando vengono combinate HD e terapia con EDTA mentre l'emivita è di 96 ore qualora l'EDTA venga utilizzato da solo [10]. La Dialisi Peritoneale (DP), la emoperfusione (EP), la Plasmaferesi (TPA) e le metodiche dialitiche continue (CRRT) sono generalmente inefficaci.

### **Mercurio**

Il mercurio (Hg) è un liquido bianco argenteo che è volatile a temperature ambiente a causa della sua elevata tensione di vapore. Esiste in tre forme: inorganico, organico ed elementare.

#### Fonti di Esposizione

Le fonti di esposizione di più comune riscontro sono rappresentate dalle amalgame dentali e dalla dieta. Le amalgame rappresentano la fonte principale di mercurio inorganico mentre alcune specie ittiche sono ricche di Hg inorganico. La patologia occupazionale riguarda principalmente odontoiatri, operai nel settore dei clorocalci e delle leghe metalliche. [11]

#### Meccanismo di danno renale

Hg induce danno epiteliali e necrosi nella pars recta del tubulo prossimale. In seguito ad una esposizione acuta, è comune l'insorgenza di necrosi tubulare acuta oligoanurica. [11]

#### Caratteristiche Cliniche e di Laboratorio

##### Esposizione Acuta

Hg elementare presente nei vapori produce dopo poche ore brividi, vomito, diarrea e dispnea acuta; vengono descritte forme severe di polmonite interstiziale e sintomi neurologici con ipotensione e salivazione profusa.

##### Esposizione Cronica

L'esposizione alla forma organica di Hg cause manifestazioni cutanee e disturbi neurologici come atassia, parestesie e sordità. Hg è responsabile di diversi tipi di danno renale come una sindrome nefrosica con una nefropatia membranosa e disfunzione tubulare con elevata escrezione urinaria di albumina, transferrina, proteina legante il retinolo, e betagalattosidasi. [12]

##### Indagini di Laboratorio

Una concentrazione ematica maggiore di 45 mg/dL è suggestiva di avvelenamento acuto

#### Trattamento della Intossicazione Acuta

##### Trattamento di Supporto

In presenza di intossicazione acuta è necessario ricorrere ad una immediata decontaminazione intestinale e la rapida somministrazione di chelanti, insieme ad un supporto emodinamico e ventilatorio intensivo.

##### Agenti Chelanti

Il trattamento con chelanti va considerato nei pazienti con sintomatologia acuta, specie se a carico del sistema nervosa centrale. I più utilizzati sono BAL, il dimercapto-1-propano sulfonato (DMPS) e il DMSA.

### Tecniche Dialitiche

Il legame alle proteine plasmatiche del HG è del 95% e il volume di distribuzione è ampio: per tal

ragione HD, PDed EP sono scarsamente efficaci. HD si è invece mostrata efficace nella eliminazione dei chelanti, largamente idro-solubili. La emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) è più efficace nella rimozione del complesso Hg-DMPS rispetto alla HD. In merito alle altre tecniche dialitiche la TPA sembra essere particolarmente promettente nella rimozione del mercurio inorganico ed estremamente efficace in associazione alla terapia chelante. [13]

## **Cadmio**

Il cadmio (Cd) è responsabile di severa tossicità nell'uomo: in letteratura sono descritti parecchi casi di intossicazione cronica mentre sono assai rari i casi intossicazione acuta per ingestione orale o inalazione di vapori contaminati.

### Fonti di esposizione

L'esposizione al Cd è spesso la conseguenza della ingestione di cibi contaminati o di una esposizione in ambienti lavorativi a rischio come nella produzione di batterie e leghe metalliche.

### Meccanismo di danno renale

#### Esposizione Acuta

La forma ionizzata, libera del Cd è quella primariamente responsabile della intossicazione acuta; induce tossicità cellulare attraverso la riduzione del trasporto di glucosio e fosfato e la inibizione della catena respiratoria mitocondriale con rottura della membrana della cellula tubulare del nefrone prossimale. [14]

#### Esposizione Cronica

Dopo ingestione o inalazione Cd viene trasportato al fegato e al rene dopo il suo legame con la metallothioneina; spesso vi è evidenza di una nefropatia cronica tubulo-interstiziale con accumulo del metallo nel segmento S1 del tubulo prossimale e nella midollare; ciò induce apoptosi e attivazione della cascata citochinica con conseguente estensione del danno tubulare.

### Caratteristiche Cliniche e di Laboratorio

#### Esposizione Acuta

I sintomi di tossicità includono dispnea, nausea, vertigini, vomito, ipotensione, shock, insufficienza epatica e AKI.

#### Esposizione Cronica

Nel corso della esposizione cronica sono descritti enfisema polmonare, tosse, insufficienza renale cronica (CKD) e ulcerazioni gastrointestinali.

Il danno renale da Cd può manifestarsi con proteinuria, glicosuria, iperfosfaturia, aminoaciduria ipercalciuria e poliuria con perdita della capacità della contrazione urinaria.

#### Indagini di Laboratorio

L'esposizione al Cd viene determinata misurando l'escrezione urinaria nelle 24 ore. Una elevata escrezione di B2 microglobulina è ritenuta un marker di tossicità renale da Cd. [14]

### Trattamento della Intossicazione Acuta

#### Trattamento di Supporto

Entro tre ore dalla ingestione è raccomandabile la decontaminazione gastrointestinale, con supporto emodinamico e respiratorio; viene del tutto sconsigliato il ricorso alla diuresi forzata con diuretici a causa della elevata nefrotossicità del Cd.

### Agenti Chelanti

Il Cd viene rapidamente immagazzinato negli eritrociti e legato alla metallotioneina. Non vi sono antidoti alla tossicità da cadmio; i chelanti noti accrescono la nefrotossicità del Cd.

### Terapie Dialitiche

I trattamenti depurativi extracorporei sono inefficaci; HD, TPA e CRRT sono utilizzati per rimuovere i chelanti utilizzati nella insufficienza renale acuta causata dal cadmio. [15]

## **Cisplatino**

Il Cisplatino (Cp) è un agente antineoplastico di norma utilizzato nella terapia di alcune neoplasie solide ed ematologiche; tuttavia il CP ha diversi effetti collaterali quali nefrotossicità, la neurotossicità, la tossicità midollare e la ototossicità.

### Fonti di Esposizione

La tipica fonte di esposizione è la chemioterapia.

### Meccanismo di danno renale

La tossicità è dose-correlata. Cp è una forte tossina tubulare che danneggia principalmente il segmento S3 del tubulo prossimale; il nefrone distale può anche venire coinvolto; l'evento più precoce è la inibizione della sintesi proteica, causata dalla formazione, attraverso la via enzimatica del Citocromo P-450 radicali idrossilici altamente reattivi che producono il danno legandosi al DNA. [16]

### Caratteristiche cliniche e di laboratorio

Il sovradosaggio di Cp si manifesta con nausea severa, vomito, perdita dell'udito e oligoanuria con ematuria e cilindri nelle urine.

L'osmolarità urinaria è simile a quella del plasma; questo difetto nella concentrazione urinaria riflette principalmente il danno mediato dal Cp a livello dell'ansa di Henle.

### Indagini di laboratorio

Il danno epatico, espresso da elevati livelli di aspartato transferasi (AST), alanina transferasi (ALT), gamma-glutamil transferasi (GGT), e incremento della concentrazione della bilirubina

Le alterazioni dei valori di creatinemia e azotemia sono comuni nella intossicazione di Cp e frequentemente associati alla anemia, a causa del deficit di eritropoietina indotto dal danno renale.

### Trattamento della Intossicazione

#### Misure di Supporto

La misura di trattamento più efficace nel prevenire la tossicità da CP è l'idratazione, il ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico, l'incremento della diuresi e la terapia antiemetica. La mielodepressione spesso richiede il ricorso a fattori stimolanti la granulocitopoiesi. [16]

### Agenti Chelanti

Non vi è un chelante specifico per la intossicazione da CP. La amifostina è un adiuvante citoprotettivo, un tiofosfato organico che può ridurre il danno indotto da cisplatino donando un gruppo tiolico con attività protettiva.

### Tecniche dialitiche

HD riesce a ridurre la quota libera di cisplatino nel plasma, ma una discreta quota viene legata alle proteine plasmatiche rapidamente e non può essere quindi eliminata con questa tecnica; inoltre dopo la seduta dialitica una discreta quota di Cp si riversa nel plasma proveniente dalla quota mobilizzata dal pool scambiabile intracellulare.

La TPA sembra in grado di rimuovere sia la quota legata alle proteine che la foma libera; sono state condotte con successo 3-4 sedute di TPA scambiando 3 Litri di plasma. [17]

## **Arsenico**

L'arsenico (As) esiste in forme inorganiche (Gas arsine, arsenito e arseniato) e in forma organiche (As trivalente e As pentavalente). Una esposizione a dosi elevate di arsenico può causare severa tossicità sistemica e un rapido deterioramento delle condizioni generali fino al decesso.

### Fonti di Esposizione

Le forme più tossiche sono rappresentate da AS trivalente e dallo arsenico; erbicidi, pesticidi, rimedi omeopatici e acqua cibi contaminati sono fonti comuni di intossicazione.

### Meccanismi di danno renale

I composti dell'AS sono ben assorbiti dopo l'ingestione o l'inalazione; dal torrente ematico vengono strettamente legati alla emoglobina; dopo 24 ore si accumula nei tessuti molli; dopo 2 settimane AS viene incorporato nei capelli e nelle unghie. L'AS trivalente, la forma più tossica, si lega avidamente ai gruppi sulfidrilici e interferisce con numerosi enzimi, inibendo la catena respiratoria e disaccoppiando la fosforilazione ossidativa. [8]

### Caratteristiche Cliniche e laboratorio

#### Esposizione Acuta

L'esposizione acuta può manifestarsi dopo ingestione o inalazione di elevate quantità di polveri di arsenico o in tentativi di avvelenamento o condotte suicidarie. I sintomi includono nausea, vomito, dolore addominale e diarrea. Questi sintomi sono seguiti celermente da un rash maculo-papulare diffuso, disidratazione, instabilità emodinamica e distress respiratorio. AKI può presentarsi con anuria e necrosi tubulare acuta, proteinuria, ematuria; il danno renale viene ampliato dalla ipotensione e dalla emolisi. [18]

#### Esposizione Cronica

Nella esposizione cronica la neuropatia periferica e la encefalopatia con deficit cognitivo sono le manifestazioni predominanti.

#### Indagini di Laboratorio

Nelle intossicazioni acute la misurazione dei livelli urinari di AS sono più importanti dei livelli ematici in quanto As viene rapidamente eliminato dal sangue. L'escrezione di più di nelle urine delle 24 ore è suggestivo di tossicità da AS: l'esposizione cronica viene confermata anch'essa dalla concentrazione urinaria nelle urine delle 24 ore.

### Trattamento della Intossicazione Acuta

#### Misure di Supporto

Il primo passo è rappresentato dalla eliminazione della fonte di esposizione; la decontaminazione gastrointestinale con carbone attivo e la diuresi forzata sono fortemente raccomandate, con particolare riguardo alle performances cardiovascolari e alla somministrazione di elettroliti.

#### Agenti Chelanti

In pazienti critici, con severe intossicazioni è raccomandabile l'utilizzo del BAL e dello DMS, che rappresentano i chelanti più utilizzati.

#### Tecniche Dialitiche

HD ha capacità molto limitate nella rimozione dello AS ma è utile nella rimozione dei chelanti, nefrotossici; inoltre rappresenta la terapia di primo impiego nei casi di AKI da intossicazione da AS.

CVVH e la emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVHDF) con membrane ad elevate performances depurative vengono preferite qualora emergesse instabilità emodinamica; le emotrasfusioni vengono spesso utilizzate nelle intossicazioni severe da AS, spesso insieme alle tecniche dialitiche extracorporee. [18] LA DP e la EP sono inefficaci e pertanto non vengono utilizzate.

## **Litio**

Il litio (Li) in forma di carbonato è comunemente prescritto nel trattamento del disturbo maniaco depressivo bipolare; il Li può causare elevata tossicità.

### Fonti di Esposizione

L'ingestione di Li può avvenire sia nelle terapie croniche che in caso di sovradosaggio accidentale o a scopo suicidario; la terapia antidepressiva può inoltre comportare una eccessiva e prolungata esposizione.

### Meccanismi di danno Renale

Il Li carbonato è quasi del tutto completamente assorbito e distribuito entro 8 ore nello spazio intravascolare; quindi vi è una repentina scomparsa dal plasma e una lenta fase escretoria; il 95% della dose viene infatti eliminata con le urine tra il 30 % e il 60% nelle prime 12 ore e dal 70 al 40% nei successivi 10-14 giorni. Li è uno ione di piccole dimensioni non legato alle proteine; quindi la sua diffusibilità tra i compartimenti intra ed extracellulari è molto lenta. [19]

### Caratteristiche Cliniche e di laboratorio

Il paziente con intossicazione acuta da Li presenta stupor, tremori, confusione, instabilità emodinamica, vomito, diarrea, iperreflessia e AKI, spesso con poliuria e cilindri nel sedimento. L'ingestione cronica di Li è inoltre una causa comune di diabete insipido nefrogenico, acidosi tubulare renale, sindrome nefrosica (minimal change e glomeruloscleori focale e segmentale) nonché nefropatia cronica intersitiziale. [19]

### Indagini di laboratorio

Il range terapeutico del Litio è 0.4-1.2 mmol/L: valori superiori a 1.2 mmol/L sono da intendersi come tossici; anche valori all'interno del range terapeutico non permettono di escludere una eccessiva esposizione. [19]

### Trattamento della Intossicazione acuta

#### Misure di Supporto

La lavanda gastrica e la somministrazione degli emetici va effettuata entro 8 ore dalla overdose acuta; i pazienti con funzione renale normale devono essere trattati con la rapida infusione di soluzione fisiologica per incrementare l'eliminazione urinaria di Litio; se il paziente presenta segni di intossicazione con coma, convulsioni e insufficienza renale acuta è necessario ricorrere celermente ad trattamento depurativo extracorporeo. È raccomandabile un adeguato supporto ventilatorio ed emodinamico.

#### Agenti chelanti

Non sono attualmente disponibili agenti chelanti specifici per la intossicazione da Li.

#### Terapie Dialitiche

Per implementare l'eliminazione del Li quando i livelli ematici sono superiori a 3.5 mmol/l, come in caso di intossicazione acuta, varie modalità dialitiche sono in grado di garantire risultati adeguati; essendo una molecola di piccole dimensioni e non legata a proteine Li viene rapidamente rimosso dalla HD con simultanea correzione dell'equilibrio acido base e dei disordini elettrolitici.

La HD ad elevata efficienza è il trattamento di prima scelta.

Le tecniche miste diffuse e convettive come la emodiafiltrazione e la dialisi con membrane ad alto flusso (l.e. polisulfone, poliamide, polimetilmetacrilato (PMMA)) sembrerebbero garantire uguale efficienza e rappresentano una utile alternativa alla HD nella intossicazione acuta da Li.

L'efficienza della terapia dialitica intermittente è limitata però da un elevato rebound post dialitico dei livelli di Li, a causa dello shift della molecole dallo spazio intracellulare.

Il Li può essere rimosso con la PD sebbene la clearance sia minore che in HD. PD potrebbe essere considerata una alternativa solo qualora la HD non sia eseguibile. [20]

Le esperienze in merito all'utilizzo della EP su carbone attivo o su resina è molto limitato; queste tecniche pertanto non vengono utilizzate.

La CVVH e la CVVHDF presentano un buon tasso di depurazione ematica e controllano in modo adeguato il rebound post-dialitico; tuttavia in caso di intossicazione acuta non riducono così rapidamente i valori ematici di Li come in HD; pertanto il trattamento ideale sembrerebbe rappresentato dalla combinazione della HD che assicura una rapida rimozione del Li seguita da CVVH che ottimizzerebbe il rebound post-dialitico. [20]

### Altri metalli pesanti

Vi sono pochi lavori che riportano casi di AKI causati da intossicazione acuta da altri metalli; uranio, bismuto, tallio, cromo, ram, alluminio e vanadio sono occasionalmente responsabili di severe intossicazioni acute, spesso con necessità di supporto emodinamico e respiratorio; il trattamento di in questi casi non è ben codificato [21-22] (Tab 2)

Terapia Dialitica e chelante nella Intossicazione acuta da Metalli Pesanti [22]							
METALLO	HD	PD	CVVH	CVVHDF	TPE	HP	CHELANTE
Arsenico	HD + DMSA or HD + BAL	PD + DMSA or PD + BAL	?	?	?	?	BAL, DMSA, D-penicillamine
Barium	SI	SI	?	SI	?	?	—
Bismuto	SI	SI	?	?	?	?	BAL, DMSA, DMPS
Cadmio	No	No	No	No	No	No	Calcium-EDTA
Rame	HD+ Dpenicillamina	?	?	CVVHDF+Dpenicillamina	No	SI	D-penicillamine, BAL
Piombo	No	No	No	No	?	No	Calcium-sodium-EDTA, BAL, DMSA
Litio	SI	SI	SI	SI	No	No	No
Mercurio	No	No	No	CVVHDF + DMPS	?	No	BAL, DMSA, DMPS (inorganic only)
Platino	SI	SI	?	?	SI	No	No
Thallio	HD + Blue Prussia	?	?	?	No	No	Blue Prussia

BAL,(dimercaprolo); CVVH (continuous venovenous hemofiltration); CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration); DMPS (dimercapo-1-propano sulfonato); DMSA, (acido dimercaptosuccinico); EDTA, (acido etilenediamino tetra-acetico); HD (emodialisi); HP (Emoperfusione); PD,(Dialisi Peritoneale); TPE, (therapeutic plasma exchange)

**Tabella 2 Terapia Dialitica e chelante della Intossicazione acuta da MP, adattata da Lentini P Critical Care Nephrology Book 3rd edition)**

### **Biomarkers e danno Renale**

Le note limitazioni temporali della creatinina ematica come indice di alterata funzionalità renale hanno portato alla ricerca di marcatori urinari e plasmatici più precoci.

Uno dei biomarker più promettenti è la lipocalina associata alla gelatinosi neutrofila (neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL); elevati livelli di NGAL urinario sembrano predire il danno renale e la necessità di trattamento dialitico in lavoratori adetti alle saldature, nella elevata esposizione a cromo e piombo. [23] Peddemenas e coll hanno dimostrato che la presenza di elevati livelli urinari di KIM-1 (Kidney injury molecule) sono correlati positivamente con le concentrazioni urinarie di cadmio e il danno renale precoce da cadmio [23].

### **Conclusioni**

I progressi nella sicurezza delle produzioni industriali hanno reso la tossicità da metalli pesanti sempre meno frequente, specie nei paesi industrializzati; tuttavia rimane ancora una entità ben presente nei paesi in via di sviluppo; in presenza di una insufficienza renale acuta di cause sconosciuta, specie in presenza di una anamnesi suggestiva, di un incidente industriale ad elevato impatto ambientale o di una calamità naturale è doveroso proporre una diagnosi differenziale con la intossicazione acuta da MP; allo stesso modo, in presenza di una nefropatia di origine ignota o di anomali reperti urinari e, specie in assenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, le intossicazioni croniche da MP dovranno essere comunque escluse.

La tossicità acuta differisce in modo netto dalla tossicità cronica nella presentazione clinica, nella diagnostica e nell'approccio terapeutico; i trattamenti depurativi, specie quelli extracorporei, anche se non specifici come la chelazione, si mostrano decisive nell'implementare il processo depurativo e contenere la tossicità dei chelanti. L'uso delle CRRT, in particolare della CVVH della CVVHDF, seppur ancora non bene codificate sembrano mostrare i maggiori vantaggi depurativi in presenza di una intossicazione acuta specie in presenza di instabilità emodinamica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nossiter A. Notre-Dame Fired 4-15-19. New York Times July, 31 2019
2. O'Donnell N New study looks at effects of heavy metals, other pollutants on rescue workers USA Today Jan 9, 2018
3. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol* 2006;104:107–114.
4. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Coughon M. Effects of heavy metals on and handling by the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99:105–110.
5. Jayasumana et al. Simultaneous Exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural Nephropathy *BMC Nephrology* (2015) 16:103
6. Correa-Rotter R et al CKD of Unknown Origin in Central America: the case of Mesoamerican Nephropathy *Am J Kidney Dis.* 63(3):506-520.
7. Patrick L. Lead toxicity: A review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 2006;11:2–22.
8. Fowler B. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 1992;100:57–63.
9. Seyfart G. *Poison Index: Heavy Metals Intoxication*, (4th ed.). Berlin: Pabst Science Publishers, 1997; 90–97; 390-410.
10. Pedersen RS. Lead poisoning treated with haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 1978;12:189–190.
11. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury: Current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003;349:1731–1737.
12. Zalups R. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev* 2003;52:113–143.
13. Pai P, Thomas S, Hoenich N, et al. Treatment of a case of severe mercuric salt overdose with DMPS (dimercapo-1-propane sulphonate) and continuous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1889–1890.
14. Sauder P, Livardjani F, Jaeger A, Kopferschmitt J. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;26:189–197.
15. Wu X, Jin T, Wang Z, et al. Urinary calcium as a biomarker of renal dysfunction in a general population exposed to cadmium. *J Occup Environ Med* 2001;43:898–904.
16. Basnakian AG, Apostolov EO, Yin X, et al. Cisplatin nephrotoxicity is mediated by deoxyribonuclease I. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:697–702.
17. Hofman G, Bauernhofer T, Krippel P, et al. Plasmapheresis reverses all side-effects of a cisplatin overdose: A case report and treatment recommendation. *BMC Cancer* 2006;6:1–7.
18. Aposhian HV, Maiorino RM, Dart DC. Biochemical toxicology of arsenic. *Rev Biochem Toxicol* 1989;10:265–271.
19. Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment. *Kidney Int* 1981;20:663–670.
20. Peces R, Fernández EJ, Regidor D, et al. Treatment of acute lithium intoxication with high-flux haemodialysis membranes. *Nefrologia* 2006;26:372–378.
21. Paul B Tchounwou, Clement G Yedjou, Anita K Patlolla, and Dwayne J Sutton. *Heavy Metals Toxicity and the Environment. Molecular, Clinical and Environmental Toxicology* 2012;101: 133-164
22. Lentini P et al Heavy metals, Lead an the Kidney. *Critical Care Nephrology Book* , 3<sup>rd</sup> edition 1324-1330 , 2019.
23. Valérie Pennemans, Liesbeth M De Winter, Elke Munters et al The association between urinary kidney injury molecule 1 and urinary cadmium in elderly during long-term, low-dose cadmium exposure: a pilot study. *Environmental Health* 2011, 10:77.