



Tallio: tossicità a valori guida

Riccardo Crebelli

Dipartimento di Ambiente e connessa Prevenzione Primaria. Istituto Superiore di Sanità, Roma

1. che cos'è il tallio

il tallio (simbolo chimico Tl), è un elemento raro ma ubiquitario, con una concentrazione media di ~ 0,5 mg/kg nella crosta terrestre e di ~ 0,01 mg/kg nella crosta oceanica

è presente naturalmente nei minerali di solfuro dei metalli pesanti; si ritrova inoltre nei reflui di attività industriali (industria elettronica, ottica) ed estrattive minerarie



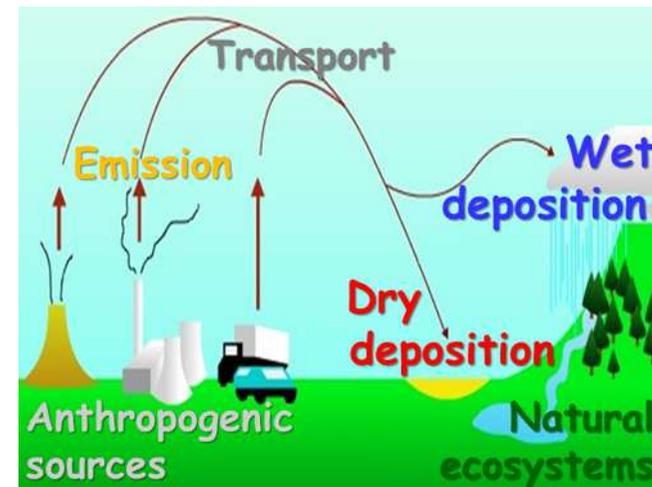
nella sua forma pura TL(0) si presenta come un metallo tenero, inodore e insapore

in associazione ad altri elementi ha due stati di ossidazione: Tl(I) e Tl(III). Il Tl(I), con proprietà simili al potassio, è la specie prominente e più stabile in acqua; il Tl(III), meno solubile, ha proprietà simili all'alluminio

2. come contamina l'ambiente il tallio?

Le maggiori fonti di contaminazione antropogenica da tallio sono rappresentate dalla combustione di carbone fossile, dalla raffinazione del petrolio, dalla fusione di ferro e metalli non ferrosi, e dalla combustione di materiali e/o rifiuti contaminati

I composti del tallio, volatili ad alta temperatura, vengono rilasciati nell'atmosfera e contaminano acqua e suolo in seguito a deposizione atmosferica



3. come avviene l'esposizione umana a tallio?

in genere i livelli di tallio nell'aria e nell'acqua sono molto bassi (<1 ng/m³ e < 1µg/L)

la principale via di esposizione della popolazione generale è attraverso la **dieta** (< 5µg/die nella popolazione non esposta). Livelli di esposizione significativamente maggiori possono aversi per il consumo di frutta o verdura coltivati su suoli contenenti tallio o contaminati per deposizione atmosferica in aree inquinate

l'esposizione **occupazionale** avviene invece principalmente per contatto dermale o attraverso la via inalatoria. Il TLV per gli ambienti di lavoro è fissato a 0,1 mg/m³ (ACGIH, 1994)

4. quali sono gli effetti del tallio sui sistemi biologici?

- il tallio è rapidamente assorbito attraverso il tratto gastro-intestinale, l'apparato respiratorio e la pelle, e distribuito a tutto l'organismo; attraversa la barriera placentare e si ritrova nel latte
- **nell'uomo** l'ingestione acuta di tallio ha causato come classica sindrome da avvelenamento la triade di sintomi gastroenterite, polineuropatia e alopecia. La dose letale è stimata in 10-15 mg/kg
- l'esposizione cronica (occupazionale o residenziale) per via inalatoria e dermale è stata associata ad anoressia e sintomi neurologici (mal di testa, spossatezza, disturbi del sonno) per livelli di esposizione associati con concentrazioni urinarie di tallio $\geq 5\mu\text{g/L}$ (WHO, 1996)

nell'animale da esperimento



- il tallio mostra elevata tossicità acuta, superiore a quella di mercurio, cadmio, piombo, zinco e rame (LD₅₀ orale 10-60 mg/kg)
- nel ratto la somministrazione ripetuta di Tl(I) ha prodotto come effetti principali alopecia, effetti sul sistema nervoso e dispnea, vomito, diarrea e alterazioni di parametri biochimici
- alopecia, aumento del peso dei reni e ridotto accrescimento sono stati anche osservati con trattamento con Tl(III)
- mancano studi su effetti cancerogeni, teratogeni e su tossicità riproduttiva; i dati disponibili non mostrano effetti genotossici

5. quali sono i possibili meccanismi di tossicità del tallio?

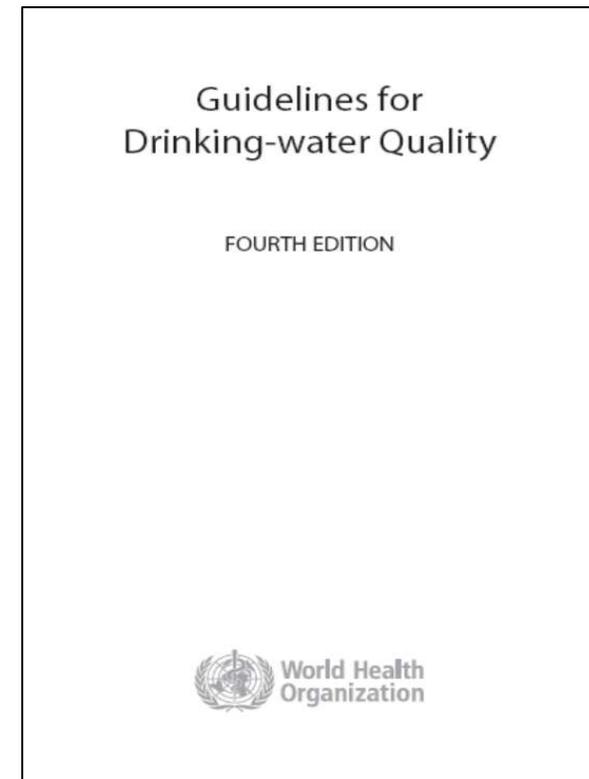
sono stati proposti diversi meccanismi come responsabili della tossicità del tallio (EPA, 2009):

1. il tallio (I) assomiglia per carica e raggio ionico al potassio (K), al quale si sostituisce in alcune importanti reazioni biologiche (per es nella pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente)
2. il tallio (I) altera il potenziale di membrana dei mitocondri inibendo la fosforilazione ossidativa e la produzione di energia
3. il tallio (I) e (III) reagisce con gruppi $-\text{SH}$, impedendo la cheratinizzazione, inibendo attività enzimatiche e il sistema antiossidante-GSH dipendente, e provocando stress ossidativo

tutti questi meccanismi implicano una relazione tra dose e risposta **con soglia**

6. valori guida (*guideline values*). Che cosa sono?

- I criteri minimi di qualità per le acque destinate al consumo umano sono fissati dalla direttiva 98/83/CE, che fornisce valori guida per parametri microbiologici e chimici.
- Per i parametri chimici, i valori guida rappresentano concentrazioni che non pongono significativi rischi per la salute nel caso di esposizione prolungata per tutta la vita.



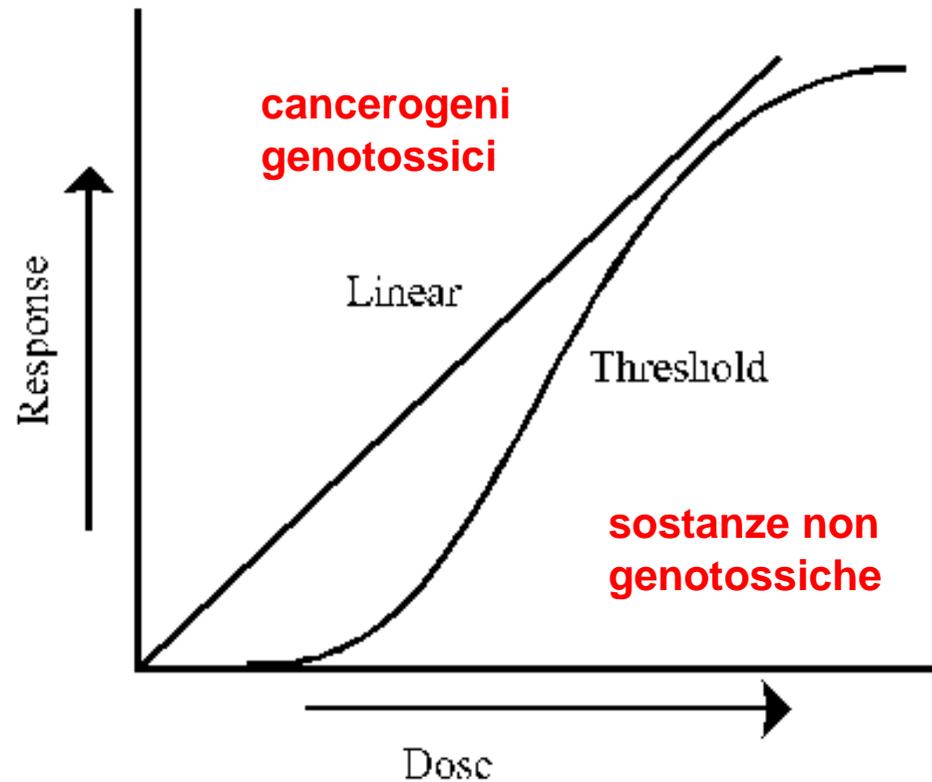
7. valori limite (*guideline values*). Qual'è il loro significato?

- i valori guida per la qualità delle acque destinate al consumo umano sono ricavati con procedure di caratterizzazione del rischio conservative (IPCS, 2009)
- il valore guida non va interpretato come una soglia per effetti tossici: il suo superamento non implica necessariamente un danno per la salute, ma indica l'erosione del margine di sicurezza
- la funzione del valore guida è quella di riferimento nella gestione della qualità delle acque destinate al consumo umano

8. valori limite (*guideline values*). Come si determinano?

vengono usati approcci diversi per sostanze genotossiche (con assenza di soglia) e non-genotossiche (con soglia)

il tallio non è genotossico



l'approccio dell'OMS per la definizione di valori guida per sostanze non genotossiche

$$\text{ADI/TDI} = \text{NOAEL/BMDL:UFs}$$

l'approccio dell'OMS per la definizione di valori guida per sostanze non genotossiche

$$\text{ADI/TDI} = \text{NOAEL/BMDL:UFs}$$



dose giornaliera
accettabile

l'approccio dell'OMS per la definizione di valori guida per sostanze non genotossiche

$$\text{ADI/TDI} = \text{NOAEL/BMDL} : \text{UFs}$$



dose giornaliera
accettabile



dose di riferimento
(senza effetto)
nell'animale

l'approccio dell'OMS per la definizione di valori guida per sostanze non genotossiche

$$\text{ADI/TDI} = \text{NOAEL/BMDL} : \text{UFs}$$



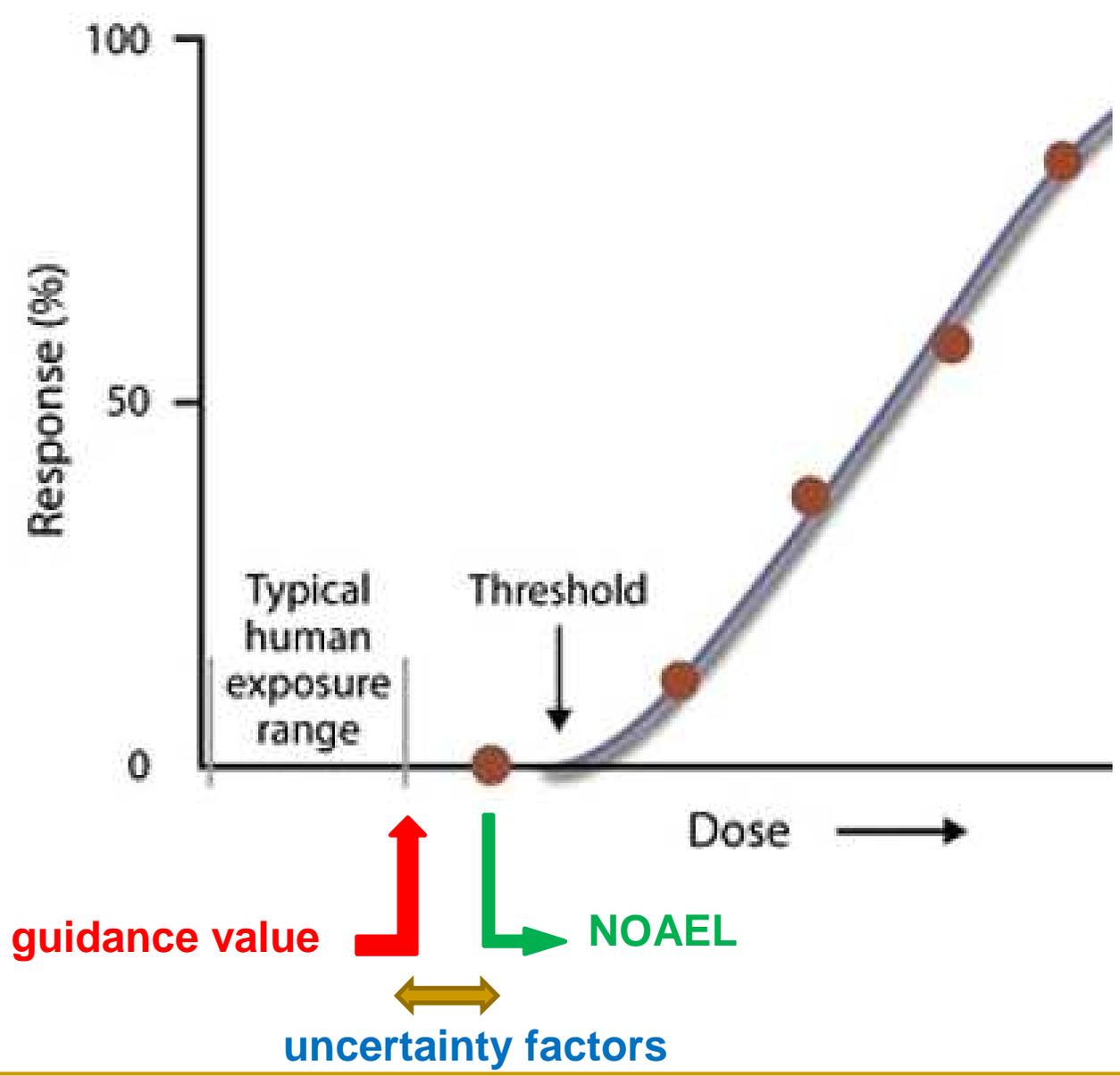
dose giornaliera
accettabile



dose di riferimento
(senza effetto)
nell'animale



fattori di
incertezza



9. quali sono i valori guida per il tallio?

- l'OMS non ha stabilito valori guida per il tallio nell'acqua destinata al consumo umano
- valori di riferimento (**Maximum Contaminant Level** e **Maximum Contaminant Level Goal**) sono stati proposti dall'U.S. Environmental Protection Agency (EPA).
- **Maximum Contaminant Level Goal** (MCLG) – Valore **obiettivo** (*The level of a contaminant in drinking water below which there is no known or expected risk to health. MCLGs are non-enforceable public health goals*)
- **Maximum Contaminant Level** (MCL) – Il livello massimo di contaminazione **tollerato** (*The highest level of a contaminant that is allowed in drinking water. MCLs are set as close to MCLGs as feasible using the best available treatment technology and taking cost into consideration. MCLs are enforceable standards*)

10. come è stato determinato il valore guida dell'EPA?

- il valore guida riflette il DWEL (Drinking Water Equivalent Level), calcolato in base ai risultati di uno studio di tossicità subcronica nel ratto sul Ti_2SO_4 (U.S.EPA, 1986)
- dal NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) di **0,2 mg/kg** pc/giorno applicando un UF di 3000* si ottiene un DWEL di ~ **2 µg/L**:

$$[(0,2 \text{ mg/kg}:3000) \times 70 \text{ kg}]: 2 \text{ L} = 2.45 \text{ µg/L}$$

(EPA, 1992)

**10x estrapolazione interspecie; 10x variabilità interindividuale;
10x durata studio < lifetime; 3x limiti database*

U.S. EPA - Table of Regulated Drinking Water Contaminants (July 2016)

contaminant	MCLG ¹	MCL ²	Potential health effects from long-term exposure above the MCL	Source of contamination in drinking water
Thallium	0.5 ppb or 0.5 µg/L	2 ppb or 2.0 µg/L	Hair loss; changes in blood; kidney, intestine or liver problems	Leaching from ore-processing; discharge from electronics, glass, and drug factories

¹ Maximum Contaminant Level Goal

² Maximum Contaminant Level

11. Qual'è il parere dell'Istituto Superiore di Sanità?

- l'ISS ha notato che il tallio rappresenta un contaminante di prioritaria rilevanza tossicologica, la cui eventuale presenza nell'acqua destinata al consumo umano dovrebbe essere ridotta ai livelli più bassi raggiungibili attraverso pratiche e tecnologie ragionevolmente praticabili
- in assenza di un valore guida consolidato (OMS), l'ISS ha raccomandato di adottare come **valore limite provvisorio*** per il consumo di acqua potabile il MCL di **0,002 mg/L** proposto dall'EPA
- dati sull'animale e sull'uomo indicano che il tallio possa essere assorbito anche a livello dermale, anche se mancano informazioni di tipo quantitativo. L'ISS ha quindi ritenuto prudente raccomandare di limitare le pratiche di igiene personale con acqua contenente tallio a livelli superiori a **0,04 mg/L**

* per i limiti del database tossicologico disponibile

-
- lo studio da cui è derivato il MCL è stato successivamente rivalutato in modo più conservativo dall'EPA (EPA, 2009), che ha identificato come effetti critici per la valutazione dei rischi (*Point of Departure*)
 - atrofia dei follicoli piliferi, con NOAEL di 0,04 mg/kg
 - sintomi clinici e comportamentali, con BMDL₁₀ di 0,01 mg/kg con associati valori più bassi del precedente NOAEL di 0,2 mg/kg

 - l'ISS ha notato che il rispetto del MCL di 2µg/L – tuttora in vigore negli USA - assicura anche per questi end-point un elevato (>100) Margine di Sicurezza (la distanza tra la dose senza effetto o con effetto minimo nell'animale e l'esposizione umana)

12. A quale specie di tallio si riferisce il valore guida?

- il valore del MCL proposto dall'EPA è basato sui risultati di uno studio sul Tl_2SO_4 , quindi sulla forma Tl(I). I dati disponibili (EPA 2009) mostrano che, nel mammifero, Tl (I) e Tl(III) hanno simile distribuzione e comparabile tossicità acuta: in assenza di indicazioni contrarie il limite di 2 $\mu\text{g/L}$ è quindi riferibile alla concentrazione di tallio totale

12. quali sono i rischi per la salute in caso di superamento del valore limite raccomandato?

- il valore limite raccomandato non è un valore soglia per la tossicità
- il valore limite proposto è stato originariamente ottenuto dividendo la dose senza effetto in uno studio nel ratto a 90 giorni per un ampio fattore di incertezza (3000 volte) per compensare possibili differenze di sensibilità tra uomo e ratto e l'assenza di studi a lungo termine e multigenerazionali
- il valore limite indica un livello di contaminazione tollerabile dal punto di vista tossicologico per una esposizione della durata della vita: il superamento occasionale e contenuto del limite può quindi non rappresentare di per sé un concreto fattore di rischio, anche se segnala la necessità di interventi correttivi

La situazione nel comune di Pietrasanta

- i dati analitici mostrano a partire da 2015 livelli contenuti di tallio nell'acqua in distribuzione ($\ll 2 \mu\text{g/L}$), con episodici picchi di contaminazione. Lo scenario di esposizione umana conseguente è quello di una possibile esposizione discontinua e di breve durata, a livelli comunque distanti da quelli associati ad effetti tossici nell'uomo
- in assenza di dati sui livelli di contaminazione della risorsa idrica negli anni precedenti (anteriori al 2015) è impossibile valutare gli eventuali rischi associati alla esposizione di lungo periodo.

