



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Valutazione del rischio e valore guida

Tallio

www.salute.gov.it

Attività biologica e profilo tossicologico del tallio

Assorbimento e distribuzione

Il tallio è rapidamente assorbito e si distribuisce rapidamente (circa 1 ora dopo l'esposizione) in tutto il corpo sia negli animali da laboratorio che negli uomini, indipendentemente dalla via di esposizione, dalla dose e dalla durata dell'esposizione, accumulandosi di preferenza nelle ossa, nel rene e nel sistema nervoso centrale (U.S.EPA 2009). Il tallio riesce ad attraversare la barriera placentare sia negli animali da laboratorio (Gibson and Becker, 1970) che nell'uomo (Hoffman, 2000), e si ritrova nel latte materno (IPCS, 1996).

L'emivita del tallio è di 3-8 giorni negli animali da laboratorio e di circa 10, e fino a 30, nell'uomo (IPCS, 1996). Le principali vie di eliminazione del tallio sono le urine e le feci; un'altra importante via di eliminazione è la deposizione del tallio nei capelli e nelle unghie (IPCS, 1996).

Il meccanismo con cui il tallio esercita la sua azione tossica sugli organismi non ancora è del tutto definito. Il tallio può infatti interagire in diversi modi con le funzioni cellulari.

Il meccanismo di tossicità più rilevante consiste probabilmente nella sostituzione del potassio nella pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente. A presiedere l'attività biologica degli ioni tallio è infatti, in molti casi, l'analogia con gli ioni potassio, dovuta alla similarità nella carica e nel raggio ionico. Ciò permette al tallio di sostituirsi al potassio in alcune importanti funzioni cellulari. Tra queste, oltre alla citata pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente, la stabilizzazione dei ribosomi e la contrazione muscolare (Arzate e Santamaria, 1998).

Ulteriori meccanismi di tossicità, analoghi a quelli di altri metalli pesanti, sono il legame con i gruppi sulfidrici delle proteine, con inibizione delle reazioni enzimatiche e "avvelenamento" della cellula (Fergusson, 1990), e il danno alle membrane mitocondriali, con alterazione della permeabilità e disaccoppiamento della catena respiratoria (Bragadin et al., 2003; Korotkov e Lapin, 2003).

L'inibizione di enzimi detossificanti (ad esempio la glutatione transferasi) ha come effetto secondario l'aumento dello stress ossidativo (Mulkey e Oehme, 1993) e l'accumulo di specie ossidanti che innesca una cascata di alterazioni cellulari (Brailovskaya, 2001).

L'inibizione dell'attività enzimatica e del metabolismo energetico, con compromissione del trasporto intracellulare, si ritiene sia responsabile, assieme alla interazione con recettori di membrana, per gli effetti neurotossici del tallio (Hanzel et al., 2005).

Studi di tossicità

Il tallio ha una tossicità acuta nei mammiferi superiore a quella di mercurio, cadmio, piombo, zinco e rame (Cheam, 2001). Nel ratto in seguito a somministrazione per gavaggio si osservano alopecia, difficoltà di respirazione, diarrea e variazioni di parametri biochimici (Leloux et al., 1987; Mourelle et al., 1988)

Attualmente sono disponibili solo dati limitati sulla tossicità per esposizione ripetuta a tallio negli animali da esperimento. Un primo studio di Stoltz del 1968 sulla tossicità sub-cronica del tallio (U.S.EPA, 2009) aveva mostrato come effetto critico nel ratto modeste alterazioni nei parametri ematologici, sulla base dei quali era stato derivato un NOAEL (No Observed Adverse Effect level) di 0,20 mg/kg pc (EPA, 1993).

Uno studio simile, relativamente più recente, ha mostrato effetti tossici quali l'atrofia dei follicoli piliferi e alopecia, anche a dosi più basse, con un NOAEL di 0,04 mg/kg pc giorno, e vari sintomi clinici con una bechmark dose di 0,01 mg/kg pc-giorno (MRI, 1988).

L'esposizione a tallio è stata anche associata a possibili effetti sulla linea germinale, con alterazioni nell'epitelio tubulare del testicolo, ridotta motilità dello sperma nei ratti, (Formigli et al., 1986). diminuzione della conta e della motilità spermatica e del numero di feti vitali nei topi trattati per gavaggio per 6 mesi (Wei, 1987).

Gli studi sulla genotossicità del tallio sono limitati e non permettono di trarre conclusioni sul potenziale genotossico. Il tallio è risultato negativo in due test di reversione delle mutazioni su diversi ceppi di *Salmonella typhimurium* e *E. coli*, mentre il nitrato di tallio è risultato genotossico in due ceppi di *Bacillum subtilis*. Il carbonato di tallio ha indotto rotture a singolo filamento nei fibroblasti di topo C57Bl/6 e in embrioni di ratto, ma non nei fibroblasti di topo CBA. I risultati dei test in vivo di valutazione degli scambi tra cromatidi fratelli sono inconclusivi e manca uno studio di cancerogenesi a lungo termine. (IPCS, 1996)

Osservazioni nell'uomo

Il tallio e i suoi composti vengono rapidamente assorbiti. Una volta entrato nell'organismo, la severità degli effetti tossici dipenderà dalla dose cumulativa assorbita e dalla tolleranza individuale (Misra et al., 2003).

Osservazioni su individui che avevano assunto accidentalmente alte dosi di tallio hanno mostrato come effetti tossici vomito, diarrea, perdita temporanea dei capelli, ed effetti sul sistema nervoso centrale, sui polmoni, sul cuore, sul fegato e sui reni. Sono stati riportati anche casi di decesso. Il sistema nervoso centrale e periferico sono gli organi bersaglio

nell'intossicazione da tallio (Kemper e Bertram, 1991), con sintomi la cui gravità dipende dall'età dei soggetti, dalla via di esposizione e dalla dose (Cheam, 2001). Nei casi di intossicazione acuta si manifesta una iniziale ipotensione con bradicardia, dovuta a effetti diretti sul nodo del seno atriale e sul muscolo cardiaco, seguita da ipertensione con tachicardia, presumibilmente dovuta a degenerazione del nervo vago (Ramsden, 2002). Effetti cutanei possono consistere in eritemi a carico dei palmi delle mani, acne e desquamazione secca della cute, dovuta alla tossicità del tallio verso le ghiandole sebacee e sudoripare (Mulkey e Oehme, 1993). In popolazioni esposte cronicamente a tallio in un'area mineraria della Cina sono stati riportati come principali sintomi anoressia, mal di testa, dolori all'addome, agli arti superiori ed inferiori, spesso estesi a tutto il corpo (Zhang et al., 1998). Le informazioni sui possibili effetti avversi del tallio sulla riproduzione sono molto limitate. I dati esistenti suggeriscono comunque effetti negativi sul ciclo mestruale, sulla libido e sulla potenza sessuale maschile, con compromissione della qualità dello sperma (IPCS 1996).

Valori guida del tallio nelle acque destinate al consumo umano

L'attuale sistema di controllo sulla qualità delle acque destinate al consumo umano si basa sulla direttiva europea n. 98 del 1983, recepita in Italia dal D.Lgs 31/2001, che stabilisce che le acque destinate al consumo umano devono essere salubri e pulite. non devono contenere microrganismi e parassiti, né altre sostanze in quantità o concentrazioni tali da rappresentare un potenziale pericolo per la salute umana. A tal fine il D.Lgs. stabilisce per diversi parametri chimici valori limiti specifici, adeguati a garantire che le acque possano essere consumate in condizioni di sicurezza nell'intero arco della vita. Il D.Lgs. 31/2001 prevede inoltre all'art.11 che valori di parametro aggiuntivi possano essere fissati per contaminanti non riportati dal decreto qualora si ipotizzino situazioni di potenziale rischio per la salute.

Per il tallio il D.Lgs. 31/2001 non indica valori limite specifici, in quanto questo elemento normalmente è presente nelle acque in concentrazioni molto basse, tali da rendere superflua la fissazione di un valore limite. A seguito della segnalazione di un possibile fenomeno di contaminazione da tallio degli acquiferi utilizzati per la captazione di acqua potabile in un'area mineraria in Toscana, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha raccomandato di adottare cautelativamente su tutto il territorio nazionale un valore limite di 0,002 mg/L per l'acqua destinata al consumo umano, con estensione della limitazione d'uso anche alle pratiche di igiene personale per acqua con livelli di tallio superiori a 0,04 mg/L (ISS, 2014).

Il valore limite di 0,002 mg/L raccomandato dall'ISS è derivato dal MCL (maximum contaminant level) di 0,002 mg/L proposto da U.S.EPA sulla base dello studio di tossicità sub-cronica nel ratto di Stoltz et al. del 1968, che aveva mostrato come effetto critico modeste alterazioni nei parametri ematologici e un NOAEL di 0,20 mg/kg pc, (U.S.EPA, 2009). Il MCL è stato ottenuto applicando al NOAEL un ampio margine di incertezza (3000), che rende tale MCL congruo anche rispetto ad uno studio successivo (MRI, 1988) che ha mostrato alcuni effetti (atrofia dei follicoli piliferi, alopecia, alcuni sintomi clinici) anche a dosi più basse con un NOAEL di 0.04 mg/kg pc (per gli effetti cutanei) e una BMDL10 di 0,01 mg/kg pc/giorno (per i sintomi clinici).

Bibliografia

Arzate SG, Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol Lett* 1998;99:1–13.

Bragadin M, Toninello A, Bindoli A, Rigobello MP, Canton M. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann NY Acad Sci* 2003;1010:283-91

Brailovskaya IV SM,. TI+ increases the permeability of the inner membranes of rat liver mitochondria for monovalent cations. *Dokl Biochem Biophys* 2001;378:145-9.

Cheam V. Thallium contamination of water in Canada. *Water Qual Res J Can* 2001;36(4):851– 77.

Delvalls TA, Saenz V, Arias AM, Blasco J. Thallium in the marine environment: first ecotoxicological assessments in the Guadalquivir estuary and its potential adverse effect on the Donana European natural reserve after the Aznalcollar mining spill. *Cienc Mar* 1999;25(2):161–75

Dolgner R, Brockhaus A, Ewers U, Wiegand H, Majewsky F, Soddemann H. Repeated surveillance of exposure to thallium in a population living in the vicinity of a cement plant emitting dust containing thallium. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:79– 94.

EPA Health Advisories for Drinking Water, 1993.

Ewers U. Environmental exposure to thallium. *Sci Total Environ* 1988;71:285– 92

Fergusson JE. The heavy elements: Chemistry, environmental impact and health effects. New York Pergamon; 1990; Pendias AK, Pendias H. Trace elements in soils and plants. 2nd ed. Boca Raton, Florida CRC Press; 1992.

- Formigli, L; Scelsi, R; Poggi, P; et al. Thallium-induced testicular toxicity in the rat. *Environ Res* 1986; 40:531–539
- Gibson, JE; Becker, BA. (1970) Placental transfer, embryotoxicity, and teratogenicity of thallium sulfate in normal and potassium-deficient rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 16:120–132.
- Hanzel CE, Villarverde MS, Verstraeten SV. Glutathione metabolism is impaired in vitro by thallium(III) hydroxide. *Toxicology* 2005;207:501-10.
- Hoffman, RS. (2000) Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *Clin Toxicol* 38(7):767–775.
- Howe HE. Thallium. *Rare Metals Handbook*. New York7 Huntinson publishing; 1971. p. 529–35.
- IPCS (International Program on Chemical Safety), WHO Report. Environmental health criteria 182. Thallium (consultabile at <http://www.inchem.org>); 1996.
- ISS (Istituto Superiore di Sanità) Parere, Segnalazione di contaminazione da tallio nelle acque ad uso idropotabile nell'abitato di Valdicastello Carducci (Comune di Pietrasanta, LU), prot. 05/11/2014-0036239.
- John Peter AL, Viraraghavan T, 2005 Thallium: a review of public health and environmental concerns, *Environ. Intl.* 31:493-501
- Kazantzis G. Thallium. *Handbook on the Toxicology of Metals*, 2nd ed. Elsevier Science Publ.; 1986. p. 549-67.
- Kemper FH, Bertram HP. Thallium. *Metals and their compounds in the environment: occurrence, analysis, and biological relevance*. New York: Weinheim; 1991. p. 1227– 41.
- Korotkov SM, Lapin LV. Thallium induces opening of the mitochondrial permeability transition pore in the inner membrane of rat liver mitochondria. *Dokl Biochem Biophys* 2003;392:247-52.
- Leloux, M-S; Lich, NP; Claude, J-R. Experimental studies on thallium toxicity in rats. I. Localization and elimination of thallium after oral acute and sub-acute intoxication. *J Toxicol Clin Exp* 1987;7(4):247–257
- Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J* 2003;79:103-5.
- Mourelle, M; Favari, L; Amezcua, JL. Protection against thallium hepatotoxicity by silymarin. *J Appl Toxicol* 1988; 8(5):351–354.

MRI (1988) Midwest Research Institute Revised Final Report: Toxicity of Thallium (I) Sulfate (CAS No. 7446-18-6) in Sprague-Dawley Rats, Volume Two: Subchronic (90-day) Study, July 1988. Compilation of Reviewer Comments and Responses to Charge Questions. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology Office of Water U.S. Environmental Protection Agency port by Midwest Research Institute.

Mulkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:445-53

Mulkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:445– 53.

RAIS (Risk Assessment Information System). Toxicity Summary of Thallium. (consultabile a http://risk.lsd.ornl.gov/tox/profiles/thallium_f_V1.shtml); 1994.

Ramsden D. Thallium. *Mol Death* 2002;304–11.

Schoer J. Thallium. In: Hutzinger O, editor. *Handbook of Environmental Chemistry*, vol. 3 (c). New York Springer-Verlag; 1984. p. 143– 214.

U.S.EPA (Environmental Protection Agency). *Toxicological review of Thallium and compounds*. 2009.

Wei, Q. Studies on spermotoxicity of thallium carbonate in drinking water and its effect on reproductive function of mice. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21(3):141–143

Zhang Z, Zhang B, Long J, Zhang X, Chen G. Thallium pollution associated with mining of thallium deposits. *Sci China, Ser D* 1998;41(1):75 – 81.

Zitko V, Carson WV, Carson WG. Thallium: occurrence in the environment and toxicity to fish. *Bull Environ Contam Toxicol* 1975;13(1):23– 30