

# Tossicità per lo sviluppo neurologico da parte di sostanze chimiche industriali

Publicato in: **The Lancet**, 16 Dicembre 2006, volume 368, 9553, pagine 2167-2178

Prof. **P Grandjean**

Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark  
Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

Prof. **PJ Landrigan**

Department of Community Medicine e Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

## [Sommario]

- **Disordini dello sviluppo neurologico quali autismo, sindrome da deficit di attenzione, ritardi mentali e paralisi cerebrale** sono frequenti, costosi e possono causare disabilità per tutta la vita. Le loro cause sono in grandi parti sconosciute.
- Alcune sostanze chimiche industriali – **piombo, mercurio, policlorobifenili [PCBs], arsenico e toluene** – sono cause note di disordini dello sviluppo neurologico e di disfunzioni cerebrali asintomatiche [subclinical].
- L'esposizione a queste sostanze chimiche durante lo sviluppo del feto ha la capacità di causare lesioni a dosi molto inferiori a quelle che influenzano le funzioni del cervello adulto. Il riconoscimento di questi rischi ha portato a programmi di prevenzione basati su tali evidenze empiriche, quali l'eliminazione del piombo negli additivi dalla benzina. Nonostante queste campagne di prevenzione siano di grande successo, la maggior parte furono iniziate solamente dopo ritardi notevoli.
- **Altre 200 sostanze chimiche sono cause comprovate di effetti clinici neurotossici sugli esseri umani adulti.** Nonostante l'assenza di studi sistematici, molte altre sostanze chimiche si sono mostrate neurotossiche in modelli di laboratorio. Gli effetti tossici di tali sostanze chimiche nelle fasi di sviluppo del cervello umano sono sconosciuti e non sono regolamentati al fine di proteggere i bambini.
- I due ostacoli principali per prevenire deficit nello sviluppo neurologico di origine chimica sono le notevoli lacune nello studio della tossicità di sostanze chimiche per lo sviluppo neurologico e gli alti standard di prova richiesti per una loro regolamentazione. **Sono necessari approcci nuovi e di tipo precauzionale che riconoscano la speciale vulnerabilità del cervello durante il suo sviluppo al fine di testare e controllare le sostanze chimiche.**

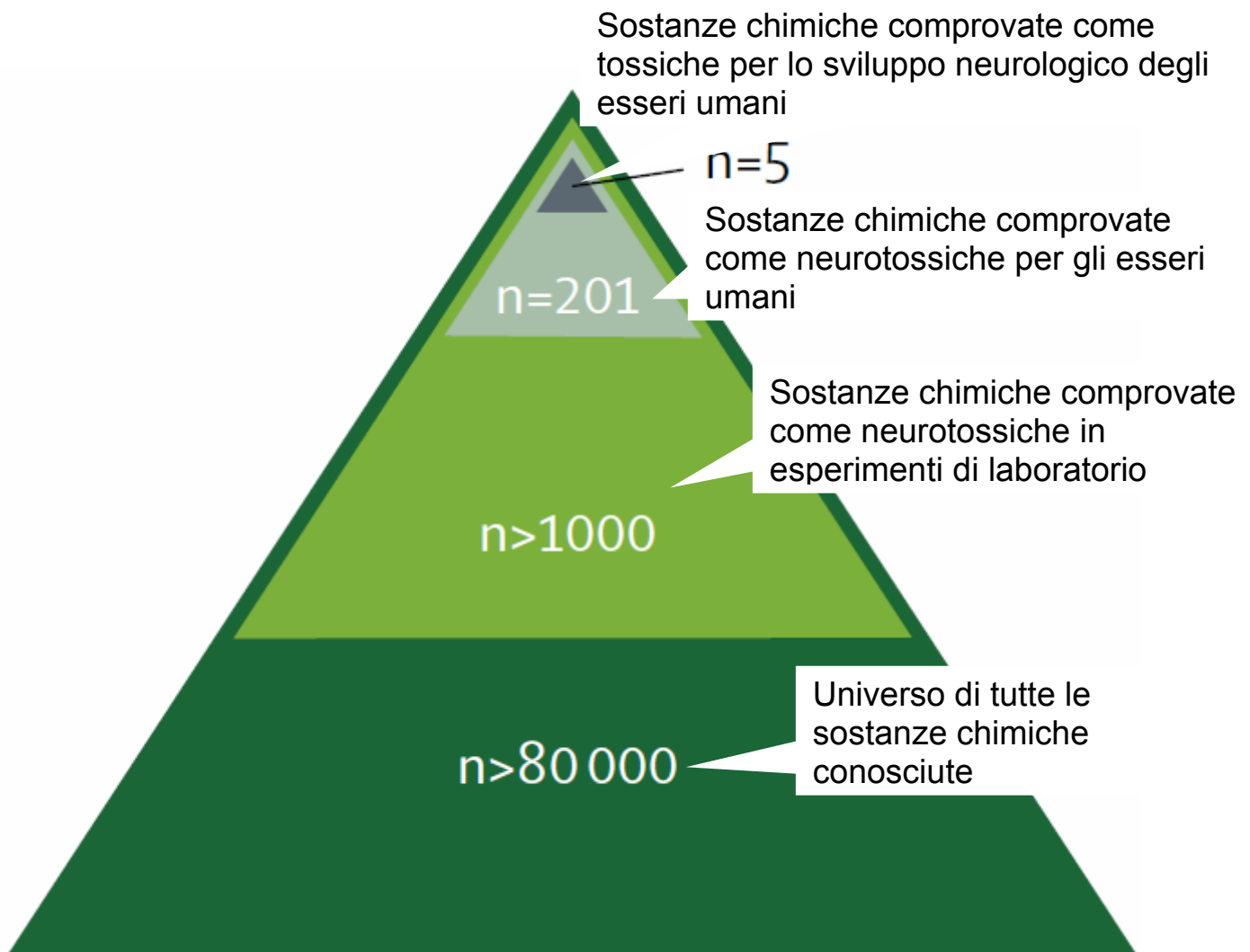


Figura 2:

**Livello di conoscenza sulla neurotossicità delle sostanze chimiche.**

Delle migliaia di sostanze chimiche conosciute, solamente per una piccola frazione è comprovata causare tossicità per lo sviluppo neurologico degli esseri umani. Nonostante questa evidenza non colga il vero potenziale che le sostanze chimiche industriali hanno nel causare disordini dello sviluppo neurologico, la valutazione delle misure preventive necessarie si basa lo stesso su queste informazioni.

- In USA [NdT] un bambino ogni sei ha disabilità legate allo sviluppo e in molti casi queste disabilità riguardano il sistema nervoso. I disordini dello sviluppo neurologico più frequenti riguardano difficoltà di apprendimento, deficit sensoriali, ritardi nello sviluppo, e paralisi cerebrali. (...) La cura di queste malattie [disorders] è difficile e le disabilità che causano possono essere permanenti. Sono quindi molto costose per le famiglie e per la società.
- Nell'arco di varie decadi si è accumulata evidenza scientifica che le sostanze chimiche industriali sono in grado di causare danni nello sviluppo neurologico e che queste malattie [disorders] possono di frequente essere presenti senza aver ancora manifestato sintomi [sub-clinical]. (...) I danni neurologico-comportamentali causati dalle sostanze chimiche industriali si possono, in teoria, prevenire.(...)
- Il numero di sostanze chimiche capaci di causare neurotossicità in studi di laboratorio probabilmente eccede 1000, un numero che è molto superiore alla stima di 200 sostanze che sono cause documentate di neurotossicità sugli esseri umani. Tuttavia, in assenza di test sistematici, la vera estensione del potenziale neurotossico delle sostanze chimiche industriali non è conosciuta. La fisiologia dello sviluppo del cervello e l'evidenza da esperimenti induce a ritenere che la tossicità per lo sviluppo neurologico è probabile per tutte queste, con la possibile eccezione per alcuni dei composti che richiedono una trasformazione metabolica per divenire neurotossiche, per le quali un metabolismo non maturo è capace di dare alcuni gradi di protezione.
- Le poche sostanze comprovate come tossiche per lo sviluppo neurologico degli esseri umani devono quindi essere viste come la punta di un iceberg molto grande (figura 2).

**Sostanze chimiche comprovate come [known to be] neurotossiche per gli esseri umani** (n=201, [i nomi sono in lingua inglese, NdT]).

---

**Pesticidi**

- Aldicarb
- Aldrin
- Bensulide
- Bromophos
- Carbaryl
- Carbofuran
- Carbophenothion
- $\alpha$ -Chloralose
- Chlordane
- Chlordecone
- Chlorfenvinphos
- Chlormephos
- Chlorpyrifos
- Chlorthion
- Coumaphos
- Cyhalothrin
- Cypermethrin
- 2,4-D
- DDT
- Deltamethrin
- Demeton
- Dialifor
- Diazinon
- Dichlofenthion
- Dichlorvos
- Dieldrin
- Dimefox
- Dimethoate
- Dinitrocresol
- Dinoseb
- Dioxathion
- Disulphoton
- Edifenphos
- Endosulphan
- Endothion
- Endrin
- EPN
- Ethiofencarb
- Ethion
- Ethoprop
- Fenitrothion
- Fensulphothion
- Fenthion
- Fenvalerate
- Fonofos
- Formothion
- Heptachlor
- Heptenophos
- Hexachlorobenzene
- Isobenzan
- Isolan
- Isoxathion
- Leptophos
- Lindane
- Merphos
- Metaldehyde
- Methamidophos
- Methidathion
- Methomyl
- Methyl bromide
- Methyl demeton
- Methyl parathion
- Mevinphos
- Mexacarbate
- Mipafox
- Mirex
- Monocrotophos
- Naled
- Nicotine
- Oxydemeton-methyl
- Parathion
- Pentachlorophenol
- Phorate
- Phosphamidon
- Phospholan
- Propaphos
- Propoxur
- Pymiminil
- Sarin
- Schradan
- Soman
- Sulprofos
- 2,4,5-T
- Tebupirimfos
- Tefluthrin
- Terbufos
- Thiram
- Toxaphene
- Trichlorfon
- Trichloronat

## Metalli e composti inorganici

- Aluminum compounds
- **\*Arsenic and arsenic compounds**
- Azide compounds
- Barium compounds
- Bismuth compounds
- Carbon monoxide
- Cyanide compounds
- Decaborane
- Diborane
- Ethylmercury
- Fluoride compounds
- Hydrogen sulphide
- **\*Lead and lead compounds**
- Lithium compounds
- Manganese and manganese compounds
- Mercury and mercuric compounds
- **\*Methylmercury**
- Nickel carbonyl
- Pentaborane
- Phosphine
- Phosphorus
- Selenium compounds
- Tellurium compounds
- Thallium compounds
- Tin compounds

## Solventi organici

- Acetone
- Benzene
- Benzyl alcohol
- Carbon disulphide
- Chloroform
- Chloroprene
- Cumene
- Cyclohexane
- Cyclohexanol
- Cyclohexanone
- Dibromochloropropane
- Dichloroacetic acid
- 1,3-Dichloropropene
- Diethylene glycol
- N,N-Dimethylformamide
- 2-Ethoxyethyl acetate
- Ethyl acetate
- Ethylene dibromide
- Ethylene glycol
- n-Hexane

- Isobutyronitrile
- Isophorone
- Isopropyl alcohol
- Isopropylacetone
- Methanol
- Methyl butyl ketone
- Methyl cellosolve
- Methyl ethyl ketone
- Methylcyclopentane
- Methylene chloride
- Nitrobenzene
- 2-Nitropropane
- 1-Pentanol
- Propyl bromide
- Pyridine
- Styrene
- Tetrachloroethane
- Tetrachloroethylene
- **\*Toluene**
- 1,1,1-Trichloroethane
- Trichloroethylene
- Vinyl chloride
- Xylene

## Altre sostanze organiche

- Acetone cyanohydrin
- Acrylamide
- Acrylonitrile
- Allyl chloride
- Aniline
- 1,2-Benzenedicarbonitrile
- Benzoinitrile
- Butylated triphenyl phosphate
- Caprolactam
- Cyclonite
- Dibutyl phthalate
- 3-(Dimethylamino)-propanenitrile
- Diethylene glycol diacrylate
- Dimethyl sulphate
- Dimethylhydrazine
- Dinitrobenzene
- Dinitrotoluene
- Ethylbis(2-chloroethyl)amine
- Ethylene
- Ethylene oxide
- Fluoroacetamide
- Fluoroacetic acid
- Hexachlorophene
- Hydrazine
- Hydroquinone

- Methyl chloride
- Methyl formate
- Methyl iodide
- Methyl methacrylate
- p-Nitroaniline
- Phenol
- p-Phenylenediamine
- Phenylhydrazine
- Polybrominated biphenyls
- Polybrominated diphenyl ethers
- **\*Polychlorinated biphenyls**
- Propylene oxide
- TCDD
- Tributyl phosphate
- 2,2',2''-Trichlorotriethylamine
- Trimethyl phosphate
- Tri-o-tolyl phosphate
- Triphenyl phosphate

---

**\* = sostanze che sono state documentate come cause di tossicità  
nello sviluppo neurologico degli esseri umani**

Fonte: P Grandjean, PJ Landrigan (2006) Developmental neurotoxicity of industrial chemicals, The Lancet, Dec 16, Vol. 368 No. 9553 pp 2167-2178, DOI:10.1016/S0140-6736(06)69665-7, www.thelancet.com

L'autore Dott. Philippe Grandjean può essere contattato al seguente indirizzo:  
Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Landmark Center  
3E-110, 401 Park Drive, Boston, MA 02215, USA. pgrand@hsph.harvard.edu

## La vulnerabilità del cervello nelle fasi del suo sviluppo

Il cervello umano nel suo sviluppo è molto più suscettibile di lesioni causate da agenti tossici di quanto lo è il cervello di un adulto. Questa suscettibilità deriva dal fatto che durante i 9 mesi di vita prenatale, il cervello umano si deve sviluppare da una linea [strip] di cellule lungo la *ectoderm* dorsale del feto in un organo complesso costituito da miliardi di cellule collocate con precisione, altamente interconnesse e specializzate. (...) Tutti questi processi devono avvenire dentro una finestra temporale strettamente controllata, nella quale ciascuno stadio di sviluppo deve essere raggiunto in tempo e nella sequenza corretta. Per via della straordinaria complessiva nello sviluppo del cervello umano, emergono delle finestre con speciale suscettibilità all'interferenza di sostanze tossiche tali da non avere nulla di corrispondente per un cervello già formato, o per qualunque altro organo. **Se un processo di sviluppo nel cervello viene fermato o inibito, esistono poche possibilità per una riparazione successiva e quindi le conseguenze possono essere permanenti.**

Durante lo sviluppo del feto, la placenta offre una parziale protezione contro l'esposizione accidentale a sostanze chimiche, tuttavia non è una barriera efficace contro gli inquinanti ambientali. Per esempio, molti metalli attraversano facilmente la placenta e le concentrazioni di mercurio nel sangue del cordone ombelicale possono essere sostanzialmente più elevate che nel sangue materno. La barriera sangue-cervello che protegge il cervello adulto da molte sostanze chimiche tossiche non è completamente formata fino a circa il sesto mese dopo la nascita.

Il cervello umano continua a svilupparsi dopo la nascita e quindi il periodo di elevata vulnerabilità si estende di molti mesi, attraverso lo svezzamento [infancy] e l'infanzia [childhood]. Nonostante la maggior parte dei neuroni sia formata al momento della nascita, la crescita delle cellule gliali e della guaina mielinica degli assoni dei neuroni continua per parecchi anni.

La suscettibilità degli infanti e dei bambini alle sostanze chimiche industriali è ulteriormente amplificata rispetto a quello degli adulti a causa dell'esposizione maggiore, degli elevati tassi di assorbimento e della bassa abilità di detossificare molti composti esogeni. Sostanze liposolubili [lipophilic] persistenti, inclusi **pesticidi particolari e composti industriali alogenati, quali policlorobifenili [PCBs]**, si accumulano nel tessuto adiposo materno e sono passati all'infante attraverso il latte materno, provocando nell'infante un'esposizione che eccede quella della madre per un fattore di 100 volte, quando si tiene conto del peso corporeo.

## Agenti neurotossici: i pesticidi

(...) La tossicità **neurologica acuta** dei pesticidi è ben conosciuta dagli studi sull'esposizione occupazionale e dai dati su eventi di avvelenamento e suicidi. Questa neurotossicità è spesso causata da inibizione di tipo colinesterasi da parte di organofosfati.<sup>1</sup> La **tossicità per lo sviluppo neurologico** fu suggerita da

- uno studio antropologico in Messico su due gruppi simili di bambini asintomatici di 4-5 anni di etnia Yaqui. Quelli con un'alta esposizione ad un misto di vari pesticidi, compresi gli organofosfati, mostravano **memoria a breve termine, coordinamento mani-occhi e abilità di disegno diminuite**, mentre i bambini senza esposizione della stessa tribù mostravano uno sviluppo normale.
- In maniera simile, negli USA dei bambini in età prescolare delle comunità agricole mostravano **performance più scarse in velocità motoria e ritardi [latency]** rispetto a dei bambini di comunità urbane.
- Bambini ecuadoriani in età scolare con madri che erano state esposte ad organofosfati ed altri pesticidi per via del loro lavoro in serra durante la gravidanza, mostravano **deficit nella visione spaziale** [visuospatial deficits] rispetto ai loro coetanei senza esposizioni.
- L'esposizione corrente a pesticidi, misurata attraverso l'escrezione urinaria di metaboliti di organofosfati era associata con **ritardi nei tempi di reazione** semplici dei bambini. L'esposizione acuta di bambini USA ad un pesticida con organofosfati, methyl parathion, era associata con **problemi persistenti di memoria a breve termine e mantenimento dell'attenzione**.
- Studi epidemiologici prospettici di infanti esposti prima della nascita ad organofosfati, chlorpyrifos, registravano una significativa **diminuzione della circonferenza della testa, del peso alla nascita e un rallentamento dei riflessi**. Una piccola circonferenza della testa – un fattore di rischio per malattie neuro-evolutive – era osservato solamente negli infanti esposti che erano nati da madri con un basso livello di PON1 [expression of PON1], un esterasi coinvolto nella detossificazione da organofosfati. **L'effetto del chlorpyrifos sul peso corporeo scomparve dopo l'introduzione di un divieto al suo uso residenziale**.

---

<sup>1</sup> Alcuni organofosfati comunemente utilizzati sono Parathion, Metil Parathion, Chlorpyrifos, Diazinone, Dichlorvos [NdT, fonte: Wikipedia, 2011]



Nonostante gli organofosfati possano senza dubbio causare tossicità per lo sviluppo neurologico, i dati sono insufficienti a determinare il rischio potenziale nello sviluppo del cervello da parte di specifici composti tra le dozzine di organofosfati in uso nel mondo.

(...) La Legge USA sulla Protezione della Qualità del Cibo [Food Quality Protection Act] richiede che gli standard dei pesticidi siano fissati a livelli che proteggano gli infanti dalle tossicità legate allo sviluppo. **Se i dati dai test non sono disponibili, un fattore di sicurezza per la protezione dei bambini deve essere usato nel fissare gli standard.** (...)

[Riferimenti per i casi studio citati sopra sui pesticidi, NdT]

Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 347–53.

Rohlman DS, Arcury TA, Quandt SA, et al. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *Neurotoxicology* 2005; 26: 589–98.

Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 2006; 117: 546–56.

Ruckart PZ, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 46–51.

Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005; 26: 199–209.

Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 388–91.

Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1125–32.

## **Effetto della tossicità per lo sviluppo neurologico**

L'evidenza scientifica complessiva suggerisce che **le infermità dello sviluppo neurologico causate da sostanze chimiche industriali hanno creato una pandemia silenziosa nelle società moderne.** Nonostante queste sostanze chimiche possano aver causato un'interferenza [impaired] nello sviluppo celebrale di milioni di bambini al mondo, gli effetti profondi di questa pandemia non sono evidenti guardando alle statistiche disponibili sullo stato di salute. In aggiunta, come mostra questo articolo, solamente poche cause chimiche sono state identificate, così che l'impatto totale delle nostre attività industriali potrebbe essere sostanzialmente maggiore di quanto viene ad oggi riconosciuto.

Come è mostrato dall'evidenza per il piombo inorganico, l'aumento globale nell'esposizione è stato responsabile dell'erosione nelle abilità cognitive, con **effetti permanenti nella diminuzione nel quoziente di intelligenza [IQ]** anche in assenza di sintomi clinicamente visibili.

In aggiunta, **queste sostanze chimiche neurotossiche producono cambiamenti a vita nel comportamento con tempi di attenzione diminuiti, un'accresciuta impulsività, un'aumentata aggressività, un rallentato coordinamento motorio ed abilità cognitive e di linguaggio danneggiate [impaired]**. Le conseguenze di questo sono un'aumentata probabilità di fallimenti scolastici, una diminuita produttività economica e un possibile incremento nel rischio di comportamenti antisociali e criminali. I più evidenti di tali effetti si presentano ai due estremi di performance; tra i bambini altamente esposti, quasi nessuno presentava risultati sopra la media, mentre il numero di quelli con evidenti deficit aumentava di molto. Gli individui con i maggiori impatti avranno probabilmente necessità di assistenza speciale per l'istruzione e avranno minori probabilità dei loro coetanei di avere opzioni di carriere produttive. Uno studio su adulti che erano stati esposti ad un eccesso di piombo da bambini ha rivelato che avevano avuto molto meno successo nella vita rispetto ad un gruppo di controllo che era stato meno esposto.

Le conseguenze di una pandemia nella tossicità per lo sviluppo si estendono al di là dei dati descrittivi dell'incidenza e prevalenza di malattie [disorders] diagnosticate clinicamente. Una ulteriore potenziale conseguenza della pandemia è un accresciuto rischio del morbo di Parkinson ed altre malattie neuro-degenerative. Quindi, si pensa che precoci lesioni chimiche asintomatiche uccidano silenziosamente una frazione delle cellule necessarie per sostenere funzioni cerebrali più tardi nella vita (per esempio nella substantia nigra). **Questi danni latenti non provocano sintomi nell'infanzia ma potrebbero essere scoperti durante l'attrito neuronale naturale associato all'invecchiamento.**

L'ampia portata dell'esposizione di esseri umani agli inquinanti ora sta diventando chiara dopo la raccolta sistematica di dati sulle quantità di queste sostanze presenti nell'ambiente e nei tessuti umani. (...)

**Delle migliaia di sostanze chimiche disponibili [used] in commercio, meno della metà sono state soggette ad un seppur minimale test di laboratorio per verificarne la tossicità.**

(...) le iniziali indicazioni di un potenziale per un serio effetto tossico, quali la tossicità per lo sviluppo neurologico, dovrebbero portare ad una stringente regolamentazione, che potrebbe poi essere allentata più avanti, nel caso la documentazione successiva mostri una minore dannosità di quanto era stato anticipato.

---

Traduzione di alcune parti dell'articolo a cura di Marco Casari; NdT = Nota del Traduttore.