

Letteratura medica: AMALGAMA e SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA), che è la più comune delle malattie del moto neurone (MMN), sono coinvolti sia il moto neurone centrale che quello periferico. Altri tipi di MMN sono la paralisi bulbare progressiva (PBP), atrofia muscolare progressiva (in cui è coinvolto solo il moto neurone inferiore), sclerosi laterale primaria (in cui è coinvolto solo il moto neurone superiore).

La SLA si presenta come degenerazione progressiva delle cellule e neuroni dei prolungamenti anteriori della sostanza grigia del midollo spinale, che porta ad una progressiva debolezza muscolare, atrofia e contrazioni fascicolari. Nel 75-80% dei pazienti i sintomi iniziano con coinvolgimento degli arti, mentre il 19-25% dei pazienti presenta inizialmente sintomi bulbari. Col progredire della malattia, l'atrofia muscolare diventa più apparente, e la spasticità può complicare l'andatura e la destrezza manuale. Alcuni moto neuroni sono di solito risparmiati e perciò la maggior parte dei pazienti conservano i movimenti extraoculari e il controllo della vescica e dei movimenti intestinali.

Il mercurio è, con alluminio e piombo, tra i metalli che possono essere usati per creare modelli sperimentali di MMN in più specie di animali (ratti, gatti, primati) [Sillevis 1989]. Studi sperimentali mostrano che quando somministrato sistematicamente ad animali di laboratorio il mercurio si localizza in particolare nei moto neuroni [Moeller-Madsen 1987 & 1992]. A seguito dell'esposizione continuata a vapori di mercurio, "prima gli arti diventavano flaccidi" e poi, al 18esimo giorno, "il deterioramento dei moto neuroni era quasi completo". La stessa sindrome fu riportata dalle vittime dell'intossicazione da mercurio nella Baia di Minamata. Takahashi [1998] dimostra che in topi c'è "un accumulo selettivo del mercurio nei larghi neuroni motori". Pamphlett [1998] cerca di delucidare i meccanismi per cui un metallo pesante danneggerebbe i moto neuroni. Egli dimostra che la tossicità del mercurio verso gli acidi nucleici nei moto neuroni porta a reattività con l'avidina, indicatore questo di danno ossidativo verso il DNA.

Aumentati livelli di metalli pesanti sono stati riscontrati nei tessuti di pazienti con MMN [Khare 1990].

Studi epidemiologici indicano un'aumentata incidenza di MMN a seguito di esposizione professionale ai metalli pesanti [Chancellor 1992], una maggiore incidenza della SLA per lavoratori in industrie delle ceramiche [Scarpa 1988] e dell'industria per la concia di cuoio e pelli [Abarbanel 1989, Hawkes 1981]. È stato fatto notare che individui esposti ad altissimi livelli di piombo e mercurio possono non presentare la SLA, e quindi bisogna ipotizzare una maggiore suscettibilità immunogenetica in coloro che la sviluppano [Conradi 1982].

Schwarz [1995], a seguito di un caso di esposizione minima al mercurio che porta all'insorgenza insidiosa di SLA, fa presente la possibilità che "quantità relativamente piccole di mercurio, se presenti per un periodo prolungato possono causare sclerosi laterale amiotrofica senza altri sintomi di intossicazione da mercurio".

Studi caso-controllo confermano il ruolo del mercurio e del piombo nella SLA. 50 casi di SLA sono riportati da Felmus [1976] in lavoratori esposti al mercurio, 6 sono riportati da Sienko [1990]. Gunnarson [1992] riporta 55 casi di SLA e PBP in individui esposti a metalli pesanti, 164 sono riportati da Roelofs-Iverson [1984], 77 da Gresham [1986], 74 da Armon [1991], 80 casi di MNM da Pierce-Ruhland [1994]. Campbell [1970] e Vanacore [1995] riferiscono di ulteriori casi in cui i pazienti avevano sviluppato MMN a seguito dell'esposizione professionale o accidentale ai metalli.

Studi clinici in cui l'intossicazione mercuriale porta a sintomi caratteristici della SLA sono stati prodotti da Brown [1954], Kantarjian [1961], Okinaka [1964], Currier [1968], Barber [1978], Adams [1983], e lo stesso è stato osservato per il piombo [Aran 1850, Boothby 1974, Petkau 1974, Vanacore 1995].

Il primo in assoluto di molti rapporti di sclerosi laterale amiotrofica causata da esposizione a mercurio viene prodotto nel 1954 [Brown 1954]. La vittima è un contadino di 39 anni che per sette anni ha trattato la semenza con un fungicida al mercurio senza proteggersi dall'esposizione durante l'uso. Secondo Brown, che insieme a questo riporta altri 6 casi di intossicazione da mercurio a carico dei tessuti del sistema nervoso, l'esposizione prolungata a basse dosi di vapori di mercurio produce segni clinici dopo un periodo di latenza che può variare da 1 a 30 anni.

Kantarjian [1961] descrive un gruppo di pazienti iracheni, vittime di mercurialismo cronico, che sviluppano sintomi di SLA. Essi avevano usato semi di granoturco trattati con fungicida al mercurio per preparare del pane, invece che come semenza. Il periodo di latenza fino alla comparsa dei primi disturbi a carico dei moto-neuroni (progressiva debolezza motoria degli arti e perdita di muscolatura degli arti e del busto, con ampia contrazione fascicolare delle aree atrofiche) è, anche nel loro caso, di parecchi mesi.

Altri due gruppi di ricercatori [Bakir 1973, Rustam & Hamdi 1974] descrivono sintomi di SLA in iracheni che avevano ingerito pane fatto con grano trattato con mercurio. In questa seconda epidemia da mercurio (febbraio-agosto 1972), sempre in Iraq, si raggiunge la cifra record, nei soli ospedali, di 6.530 vittime del fungicida al mercurio (tra cui 459 decessi).

Adams e Ziegler nel 1983 pubblicano un articolo scientifico nel quale descrivono un uomo di 54 anni che sviluppa sintomi da SLA tre mesi e mezzo dopo aver passato due giorni a raccogliere mercurio liquido da vecchi termometri.

Barber [1978] riporta 19 casi, tra i lavoratori esposti al mercurio in una fabbrica per la produzione di ossido di mercurio, in cui gradualmente i pazienti sviluppano una sindrome simil- SLA. Tutti i sintomi, gli effetti e i riscontri di laboratorio ritornano completamente alla normalità dopo circa 3 mesi in un ambiente di lavoro libero da vapori di mercurio.

Un caso di SLA completamente guarito a seguito della rimozione di amalgama è riportato da Davies [1994]. La paziente, Cynthia Hughes, era stata inabile a parlare o camminare fino a che non le furono rimosse tutte le otturazioni di amalgama. Tale storia viene confermata dal suo neurologo, il Dr Hal Griffith, su una trasmissione di una stazione televisiva di Las Vegas.

Nel 1994, Redhe e Pleva pubblicano un articolo in cui descrivono la guarigione da SLA di una paziente svedese 29enne dopo la rimozione delle sue otturazioni di amalgama. Le era stata diagnosticata SLA dal dipartimento neurologico dell'Ospedale Universitario di Umeå. Questo stesso ospedale la dichiara guarita da SLA nell'agosto 1984, cinque mesi dopo che la rimozione delle sue amalgame dentali. Nove anni dopo la donna continua a non mostrare più sintomi di SLA.

bibliografia

Abarbanel JM., Herishanu YO., Osimani A., Frisher S., "Motor neuron disease in textile factory workers", Acta Neurol Scand, 1989; 79: 347-349

Adams CR, Ziegler DK, Lin JT Mercury intoxication simulating amyotrophic lateral sclerosis JAMA 250 1983 642-3 aug 5

Aran FA., "Recherches sur une maladie non encore decrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive)", 1850, Ann. Neurol., 10: 499

Armon C., Kurland LT., Daube JR., O'Brien PC., "Epidemiologic correlate of sporadic amyotrophic lateral sclerosis", *Neurology* 1991; 41: 1077-1084

Barber TE., "Inorganic mercury intoxication reminiscent of amyotrophic lateral sclerosis", *J Occup Med* 1978 Oct; 20(10):667-9

Boothby JA., Dejesus PV., Rowland LP., "Reversible forms of motor neuron disease. Lead neuritis", *Arch. Neurol.*, 1974;31: 18-23

Brown 1954,

Campbell AMG., Williams ER., Bartrop D., "motor neurone disease and exposure to lead", *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 22: 877-885

Chancellor AM., et al., "Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950", *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 1200-6

Conradi S., Ronnevi LO., Norris FH., "Motor neuron disease and toxic metals", *Adv. Neurol.* 1982; 123: 790-799

Currier RD., "Amyotrophic lateral sclerosis", *Arch. Environ Health*, Nov. 1968, vol.17, 712-719

Felmus MT., Patten BM., Swanke L., "Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis", *Neurology* 1976; 26: 167-172

Gresham LS., Molgaard CA., Golbeck AL., Smith R., "Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study", *Neuroepidemiol* 1986; 5: 29-38

Gunnarsson LG., Bodin L., Soderfeldt B., Axelson O., "A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents", *Br. J Ind. Med.*, 1992; 49: 791-798

Hawkes CH., Fox AJ., "Motor neurone disease in leather workers", *The Lancet*, 1981; i: 507

Kantarjian AD A syndrome clinically resembling amyotrophic lateral sclerosis following chronic mercurialism *Neurol* 11 1961 639-44

Khare SS., Ehmann WD., Kasarkis EJ., Markesbery WR., "Trace element imbalances in amyotrophic lateral sclerosis", *Neurotoxicology* 1990; 11: 521-532

Moeller-Madsen B., "Localization of mercury in the CNS of the rat. V. Inhalation exposure to metallic mercury", *Arch Toxicol* 1992; 66: 79-89:

Moeller-Madsen B., "Localization of mercury in CNS of the rat. II. Intraperitoneal injection of methylmercuric chloride and mercury chloride", *Toxicol. Appl Pharmacol.*, 1990; 103: 303- 323

Okinaka SM., Yoshikawa M., Mozai et al., "Encephalomyelopathy due to an organic mercury compound", *Neurology*, 1964; 14: 69-76

Petkau A., Sawatzky A., Hillier CR., Hogstraten J., "Lead content of neuromuscular tissue in amyotrophic lateral sclerosis: case report and other considerations", *Br. J. Ind. Med.* 1974; 31: 275-287

Pierce-Ruhland R., Patten BM., "Repeat study of antecedent events in motor neuron disease", *Ann. Clin. Res.*, 1981; 13: 102-107

Roelofs-Iverson RA., Mulder DW., Eleback LR., et al., "ALS and heavy metals: a pilot case-control study", *Neurology* 1984; 34: 393-395

Scarpa M., Colombo A., Panzetti P., Sorgato P., "Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Modena, Italy. Influence of environmental exposure to lead", *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 456-460

Schionning JD., Danscher G., "Autometallographic mercury correlates with degenerative changes in dorsal root ganglia or rats intoxicated with organic mercury", *APMIS* 1999 Mar;107(3):303-10

Schwarz S., Husstedt IW., Bertram HP., Kuchelmeister K., "Amyotrophic lateral sclerosis after accidental injection of mercury", *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, Jun 1996; 60 (6): 698

Sienko DG., Davis JP., Taylor JA., Brools BR., "Amyotrophic lateral sclerosis. A case-control study following detection of a cluster in a small Wisconsin community", *Arch. Neurol* 1990; 47: 38-41

Sillevis Smitt PAE, De Jong JMBV, "Animal models of amyotrophic lateral sclerosis and the spinal muscular atrophies", *J. Neurol Sci.* 1989; 91: 231-258

Vanacore N., Corsi L., Fabrizio E., Bonifati V., Meco G., "Rapporto tra l'esposizione a fattori tossici ambientali e malattia del neurone di moto: osservazioni su un caso", *Med. Lav.* 1995; 86, 6: 522-533

Testimonianze: AMALGAMA e SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PIERRE C, 49 anni, sclerosi laterale amiotrofica

da: « Le mercure des amalgames dentaires: Quels risques pour la santé et l'environnement? Quels enjeux financiers? », 190 pages. di Melet Jean Jacques

La sclerosi laterale amiotrofica è insorta molto rapida e aggressiva all'età di 47 anni (con perdita totale di capacità locomotorie in 6 mesi), nel febbraio 1998, a seguito di lavori in bocca inclusa una corona i cui perni sono stati rafforzati con amalgama. Seguono immediatamente i seguenti sintomi, nell'ordine: notevole stato di affaticamento, improvviso scatti di irritabilità, difficoltà a prendere decisioni, problemi intestinali, inizi di paralisi della mano destra e problemi neurologici sempre più seri. Stato odontoiatrico: 13 amalgami. Nessun'altra esposizione ambientale a tossici, alimentazione equilibrata. Il paziente è diventato infermo e ha dovuto essere tracheotomizzato prima che potesse essere completata la rimozione degli amalgami. Completata la rimozione dei 13 amalgami, è stata iniziata una terapia con forti dosi di chelante DMPS, il che porta ad una diminuzione degli accumuli corporei di mercurio (evidenziata da una progressiva riduzione del mercurio in urine e feci dopo somministrazione di DMPS). A questo punto si osserva un miglioramento della motricità della testa, del torace, del diaframma e delle mani; il paziente ha potuto di nuovo recuperare la posizione seduta; l'ossigeno è stato soppresso; lo stato generale è migliorato (ha riguadagnato peso, c'è stata una netta regressione dell'amiotrofia).

Questa evoluzione positiva non si vede mai in un caso di SLA di una tale gravità e dunque evidenzia una correlazione con il mercurio. Due altri casi gravi di SLA si sono stabilizzati grazie alla stessa terapia.

ESAMI:

analisi del capello: deficit in selenio (caratteristico di un'intossicazione ai metalli pesanti).

vapori di mercurio intra-orali: 63 mcg di mercurio/ m³ post- masticazione.

mercurio nella saliva (post-masticazione): 600 mcg di mercurio/ l (eccessi anche di argento e stagno).

mercurio in urine e feci: bassi (< 5 µg/g et < 10 µg/kg).

mercurio in urine dopo somministrazione di DMPS: 75 mcg/g di creatinina.

mercurio nelle feci dopo somministrazione di DMPS: 30 000 mcg di mercurio /kg, che è un livello di accumulo straordinariamente elevato.

TERAPIA:

rimozione molto accorta dei 13 amalgami dentari e terapia con forti dosi di chelante.

CORINNE X. (sclerosi laterale amiotrofica)

La malattia di mia moglie inizia nel maggio 1997. Dei neurologi ci annunziano, dopo aver effettuato numerosi esami ed indagini, che Corinne ha una sclerosi laterale amiotrofica. Nel maggio 1997 ha una gamba che salta come la poggia al suolo, nel giugno 1998 già non si può più muovere per niente.

Davanti a ciò i neurologi definiscono del tipo fulminante la sclerosi di mia moglie, mi spiegano che non hanno mai incontrato un caso simile prima d'allora e che non c'è più niente che essi possano fare per noi. Mi viene spiegato che la riabilitazione, sulla quale fino a quel momento ho riposto le speranze, non serve più a niente, che il posto in ospedale bisogna liberarlo per gli altri, mi dicono nel congedarmi di farmi coraggio perché non c'è da aspettarsi niente di buono dal futuro, mi dicono che mia moglie ne ha

ancora per circa tre mesi.

Anche in un punto di estrema disperazione penso che deve esserci qualcos'altro, e così arriviamo al Dr Melet. La visita dura 3 ore durante le quali il medico raccoglie indizi per cercare di capire da dove possa essere arrivata la malattia. Alla fine richiede che si facciano degli esami presso il CNRS di Strasburgo e un altro laboratorio in Germania.

Il dottore infatti ha notato che mia moglie **nel maggio 1995, poco prima dell'insorgenza della malattia, ha fatto ripare 5 denti con otturazioni in amalgama di mercurio.**

I risultati delle analisi, in particolare i valori di mercurio in urine e feci post- DMPS, evidenziano una notevole intossicazione al mercurio.

Il trovare la giusta diagnosi evidentemente non è fine a sè stesso. Il trattamento richiesto da Melet consiste nella rimozione protetta dell'amalgama dentale e la terapia chelante del mercurio nei tessuti. Due anni dopo mia moglie è ancora viva è la malattia si è stabilizzata da subito. Questo è stato merito interamente del lavoro del Dr Melet.

Tengo a precisare che le analisi del mercurio nel capello, nelle urine e feci post-DMPS, nella saliva, sono passate dalla mutua in Lussemburgo e sono riconosciute in Germania, mentre nel nostro caso ho scoperto, su specifica richiesta all'ospedale, che in Francia può essere fatto solo il test del mercurio senza l'uso del chelante DMPS, cioè quello che dal punto di vista dell'accumulo cronico di basse dosi è inutile e che evidenzia qualcosa solo nei casi acuti di esposizione industriale. Il problema del mercurio da amalgama, che già sembra improponibile per i medici con una malattia neurologica simile, erroneamente viene archiviato solo in base ad un risultato negativo del test relativo ai casi acuti.

Come facciamo allora a dire che siamo in un'unica Europa se i paesi partecipanti non hanno lo stesso sistema sanitario?

Osservazioni di ricercatori: AMALGAMA e SLA

OLLE REDHE

da: Redhe O., Pleva J., "Recovery from amyotrophic lateral sclerosis and from allergy after removal of dental amalgam fillings", Int J of Risk Safety in Medicine 4 1994 229-236

La paziente, 29enne, aveva sofferto per molto tempo di problemi neurologici. I sintomi iniziarono molti anni prima con voce rauca, dolorosi rigonfiamenti, una sensazione di membrane delle mucose secche e dolori ai legamenti. Riportò al medico curante anche disturbi psichici, affaticamento fisico e tremore. L'andatura zoppicante le causava problemi per salire le scale e comparvero anche disturbi nel parlare. Contratture involontarie dei piccoli muscoli apparvero su viso, lingua, collo, braccia, spalle, braccia e gambe. Nel 1984 fu fatta la diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA) presso il dipartimento di neurologia dell'ospedale dell'Università di Umeå, Svezia. Non fu proposto di continuare nessuna terapia o ulteriori controlli presso tale clinica, dato che la malattia è fatale e non sono note terapie per la SLA.

Nella primavera del 1984 la paziente visitò il dentista sospettando, come ultima possibilità, una correlazione tra i suoi denti e alcuni dei suoi sintomi. La storia scritta del paziente, consegnataci alla prima visita, includeva una descrizione di numerosi sintomi generali distanti dalla cavità orale che erano apparsi in relazione temporale con precedenti trattamenti dentali. Dopo l'inserimento di un'otturazione dentale di amalgama (dente 26) la paziente ricorda nella sua relazione:

"Un po' di giorni dopo ebbi un terribile mal di testa, incessante giorno e notte, che durò 3 settimane. Dopo ero molto stanca, avevo dolori alle orecchie e mi sentivo estraniata da tutto. Ad un ballo il mio partner sentì il mio tremore. Prima di ciò avevo praticato ballo per 12 anni senza che nessuno notasse niente di simile".

Il racconto continua:

"Da allora in poi passai un periodo bruttissimo. Non riuscivo a lavorare, sia a causa dei problemi fisici che mentali, ma le visite continue dal dottore non rilevavano nulla. Non mi piaceva più pranzare con i miei colleghi per i loro commenti sui miei tremori. Non mi sentivo sicura. I miei amici fecero notare i miei problemi di concentrazione e di memoria e mi chiedevano se dormissi bene di notte. Ero sovraccaricata da tutte le domande cui non riuscivo a rispondere. Alla fine il mio medico si arrese con le indagini cliniche e mi disse che non riusciva a trovare nessun problema di nessun tipo. Doveva essere qualcosa di nervoso. Mi prescrisse farmaci calmanti".

Un anno dopo l'inserimento dell'otturazione di amalgama nella mascella sinistra superiore (dente 26) fu necessario rifare l'otturazione. La paziente scrive:

"Alcuni giorni dopo tale trattamento dentale notai difficoltà nel parlare (pronuncia difettosa o indistinta). La lingua era come un bernoccolo".

La paziente aveva continuamente una bocca secca, faringe e parte posteriore del naso doloranti. Quando esaminata dal dentista nel 1984, la paziente aveva 28 denti in buone condizioni, dei quali 13 non erano otturati. Il punteggio di superfici dentali riempite con amalgama (estensione valutata da 1 a 3 punti per ogni amalgama) era di 34. Le otturazioni apparivano ben fatte, la maggior parte di queste erano di ridotta profondità ed estensione. Non erano presenti materiali per occlusioni dentali diversi dall'amalgama e non c'erano trattamenti canalari. Il quadro sintomatico complessivo, comunque, combinato con le sopraccitate connessioni temporali tra terapia dentale e sintomi, tendeva a supportare l'ipotesi di una qualche forma di ipersensibilità ai materiali per otturazioni dentali.

Con il consenso della paziente e alla luce della sua esperienza clinica, il dentista decise di rimuovere tutte le otturazioni dentali di amalgama e sostituirle con materiali alternativi. Il trattamento fu completato nel marzo 1984. La rimozione della prima otturazione (dente 26) che aveva dato problemi alla paziente, portò ad un immediato aggravamento dei sintomi: mal di testa, febbre da raffreddamento, asma e problemi respiratori comparvero nella notte successiva al trattamento. Il sonno fu disturbato, le mani iniziarono a tremare e comparvero dolori al tratto addominale come era avvenuto all'inizio della malattia. Dopo di ciò la rimozione delle otturazioni continuò ad essere caratterizzata da esacerbazione dei sintomi. C'era mal di testa, con affaticamento sempre maggiore, nausea e vertigine, nonché difficoltà nel deglutire e spasmi del palato. La paziente si svegliava con spasmi dei muscoli del polpaccio, i piedi diventavano rossi e caldi. Durante il giorno iniziarono anche a comparire spasmi dei muscoli delle gambe. Altri sintomi includevano dolori nei muscoli degli occhi, visione offuscata e sensazione di gravi aritmie cardiache.

L'ultima amalgama fu rimossa il 27 marzo 1984, dopo di che il suo stato generale di salute migliorò rapidamente. 6 settimane dopo la rimozione finale la paziente riportava che era ora in grado di salire le scale senza sentire alcun dolore alla schiena. Anche i dolori in bocca si erano affievoliti ed il mal di gola, presente durante tutta l'evoluzione della malattia, guarì. 9 anni sono passati da allora (inizio 1993), e la paziente continua a godere di buona salute.

5 mesi dopo il completamento della rimozione delle amalgame dentali (29 agosto 1984) la paziente effettuò una settimana di indagini e analisi presso la stessa clinica universitaria che le aveva fatto la diagnosi di SLA. Si sentiva ormai straordinariamente bene e questo suo stato di salute fu confermato anche dal reperto clinico finale:

"Lo stato neurologico è stupefacente. In confronto con le precedenti analisi, le alterazioni neurologiche rivelabili sono scomparse. Ora è osservabile solo una minima denervazione degli estensori del pollice del piede destro. Una possibile spiegazione di questa sindrome è forse **angiopatia da mercurio a carico del midollo osseo**".

Continuamo a leggere la relazione dell'ospedale di Umeå: "La paziente non mostra più alcuna malattia del moto neurone del tipo SLA. Le abbiamo comunicato che dal punto di vista neurologico essa è perfettamente sana".