



# LEARNING TOXICOLOGY THROUGH OPEN EDUCATIONAL RESOURCES

## Rame

Marie Vopršalová

Department of Pharmacology and Toxicology  
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University,  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic

e-mail: [marie.voprsalova@faf.cuni.cz](mailto:marie.voprsalova@faf.cuni.cz)



Erasmus+

This work is licensed under a Creative  
commons attribution – non commercial 4.0  
international license



## RAME (dal latino Cuprum, Cu)

un metallo ampiamente diffuso in natura

Il rame è un micronutriente essenziale, ma è tossico in quantità elevate.

*L'avvelenamento da rame è chiamato anche cuprismo*

*Il rame è stato utilizzato per molti secoli. In epoca romana, il rame divenne noto con il nome cyprium, in quanto veniva estratto a Cipro.*

### 1. Fonti e usi:

Industria:

- ✓ operazioni di fusione e saldatura
  - ✓ fabbricazione di tubature e utensili da cucina resistenti alla corrosione
  - ✓ componente delle leghe (assieme all'oro bianco e allo zinco) utilizzato in prodotti dentali, gioielli e monete
- ottone (lega metallica composta da Cu + Zn), bronzo (Cu + Sn)

Agricoltura:

- ✓ i sali sono utilizzati come fungicidi e insetticidi (ad esempio per le viti)

Medicina:

- ✓ Spermicidi, dispositivi intrauterini in rame
- ✓ Integratori
- ✓ Il solfato di rame ( $\text{CuSO}_4$ ) non è più utilizzato come emetico a causa della sua tossicità



*$\text{CuSO}_4$  è anche chiamato "vetriolo blu", in quanto può essere preparato ossidando il rame nell'acido solforico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  - "olio di vetriolo")*

*concentrato ad alta temperatura.*

## 2. Funzioni nell'organismo:

Il rame è essenziale per numerosi processi biologici:

Il rame è un componente di molti enzimi ossidativi, compresi citocromossidasi, monoamminossidasi, catalasi, periossidasi, superossido dismutasi zinco / rame.

Il rame è necessario per la formazione della mielina (uno strato protettivo che riveste i neuroni) ed è coinvolta nella formazione della melanina (pigmenti dei capelli, occhi e cute).

Il rame è essenziale per l'utilizzazione del ferro. L'anemia ferro-priva del neonato a volte è anche accompagnata da carenza di rame.

**La carenza di rame** è associata ad anemia ipocromica e microcitica dovuta al difetto di sintesi dell'emoglobina (refrattaria all'integrazione del ferro), alla leucopenia ed agli effetti patologici sui sistemi cardiovascolare, scheletrico e nervoso.

Le assunzioni giornaliere di rame consigliate variano in base all'età, alla gravidanza... È di circa 2 mg per gli adulti.

La carenza di rame è rara negli esseri umani. Può verificarsi come conseguenza di malnutrizione o eccessivo consumo di zinco. L'acqua bevuta contribuisce a circa il 6-13% dell'assunzione media giornaliera di rame.

## 3. Percorso nell'organismo:

L'omeostasi del rame è regolata attraverso un complesso sistema di trasportatori di rame e chaperones molecolari.

#### Assorbimento:

I sali di rame sono principalmente assorbiti nel duodeno. Il rame negli alimenti è assorbito in seguito alla riduzione in ioni rameosi ( $\text{Cu}^{1+}$ ). L'assorbimento intestinale di solito è regolato dai depositi nel corpo e può essere ridotto dallo zinco, dal ferro e dal fruttosio.

#### Distribuzione:

Nel plasma il rame è trasportato sotto forma di ossido rameico ( $\text{Cu}^{2+}$ ) legato all'albumina ed alla ceruloplasmina. La maggior parte del rame viene accumulato nel fegato e nel midollo osseo, dove può essere legato alla metallotioneina.

#### Escrezione:

La bile è la normale via di escrezione e svolge un ruolo importante nell'omeostasi del rame. Entro 3 giorni, l'1% del rame è escreto nelle urine e il 10% nelle feci.

La quantità di rame nel latte non è abbastanza per mantenere degli adeguati livelli di rame nel fegato, nei polmoni e nella milza del neonato.

#### Il rame è generalmente ben tollerato:

Un dosaggio che non crei problemi raggiunge al massimo 5 mg al giorno in un adulto in salute.

Dosaggi superiori a 7 mg al giorno possono produrre nausea, vomito, diarrea.

Dosaggi più elevati possono causare danni al fegato.

*Ci sono due patologie genetiche congenite del metabolismo del rame:*

a) *Morbo di Wilson* (degenerazione epatolenticolare)

= malattia genetica autosomica recessiva

La causa di questa malattia è un gene difettoso (ATPB7) nel cromosoma 13, che codifica la proteina vettrice del rame (ATP-asi, responsabile dell'escrezione del rame nella bile). Il risultato della ridotta escrezione biliare del rame e la bassa capacità legante del rame alla ceruloplasmina è l'eccessivo accumulo del

rame in fegato, cervello, reni e cornea. Le anomalie cliniche di sistema nervoso, fegato, cornea e reni sono legate all'accumulo di rame.

Degenerazione epatolenticolare = malattia con sintomi epatici e neurologici (conseguenze del danno al nucleo lenticolare dei gangli della base).



Per approfondire: <https://neurowiki2012.wikispaces.com/Wilson's+Disease>

Il miglioramento clinico può essere conseguito attraverso la chelazione del rame. Tuttavia, i medicinali devono essere presi per tutta la vita.

*Il morbo di Wilson è noto dall'inizio del 1900, quando due dottori descrissero degli anelli nella pigmentazione corneale (l'anello corneale di Kayser-Fleischer).*



#### *b) La sindrome di Menkes*

= un raro difetto genetico legato al sesso che riguarda il metabolismo del rame, con conseguente carenza di rame nei neonati maschi.

I sintomi sono capelli anormali, grave ritardo mentale, disturbi neurologici e decesso prima dei 5 anni. Comporta un'ampia degenerazione della corteccia cerebrale e della materia bianca.

Il difetto di base è nei trasportatori del rame. La carenza in questi trasportatori blocca il trasporto di rame attraverso la membrana basolaterale delle cellule intestinali nella circolazione portale, provocando un accumulo di rame negli enterociti e carenza sistemica nel corpo. Anche il trasporto del rame nel cervello è bloccato, provocando gravi anomalie neurologiche.



Condividi il video: <https://www.youtube.com/watch?v=yWJ8lpR2fcU>

<https://www.youtube.com/watch?v=k44aaLsxxw8>

#### 4. Intossicazione:

Un rigoroso controllo dell'omeostasi del rame previene l'eccessivo accumulo di rame nel corpo; tossicità cronica e acuta del rame sono relativamente rare. Tuttavia, l'avvelenamento da rame può derivare dall'esposizione a eccessive quantità di rame dovuta ad incidenti, rischi professionali, contaminazione ambientale o deficienza congenita del metabolismo del rame.

##### Intossicazione acuta.

Di solito deriva dall'ingestione di quantità eccessive di sali di rame, più frequentemente il solfato di rame.  $\text{CuSO}_4$  è estremamente irritante, può causare irritazione della mucosa e nausea, emesi blu-verde e forte gastroenterite con insufficienza epatica. Può verificarsi anche il sanguinamento dell'apparato digerente. La perdita di fluidi e sangue dovuta alla gastroenterite può condurre a ipertensione e oliguria. L'effetto ematologico (anemia emolitica) del rame può rappresentare un rischio maggiore per gli individui con deficit di glucosio-6-fosfato. L'emolisi intravascolare può provocare necrosi tubulare acuta. Si possono verificare il collasso multisistemico, lo shock e il decesso.

*L'ingestione da 10 a 20 g di  $\text{CuSO}_4$  è generalmente letale.*

**Il rame elementare** è assorbito oralmente in scarse quantità e praticamente non è tossico.

Tuttavia, l'inalazione di polveri di rame o di fumi metallici può causare polmonite chimica o una sindrome simile alla febbre da fumi metallici.

Negli occhi le polveri di rame possono causare l'opacizzazione della cornea, uveite e addirittura cecità se la polvere non è rimossa rapidamente.

*Le chiese in alcuni paesi in via di sviluppo distribuiscono "acqua verde spirituale" contenente sali di rame. In seguito all'ingestione si può verificare grave tossicità o addirittura la morte.*

### Avvelenamento cronico.

L'esposizione cronica è generalmente associata allo sviluppo di lesioni epatiche e cirrosi.

Professionalmente: l'inalazione di poltiglia bordolese ( $\text{CuSO}_4$  con calce idrata) da parte di chi lavora nei vigneti può provocare danni polmonari (fibrosi, cancro) ed epatici (fibrosi, cirrosi).



Assunzione eccessiva del rame contenuto negli alimenti → **cirrosi infantile indiana:**

= malattia osservata nei bambini in India dopo che avevano bevuto del latte bollito o conservato in pentole di rame od ottone. Questo disturbo è caratterizzato principalmente da ittero e lesioni epatiche (cirrosi).

Anche in altri paesi (ad esempio in Austria, nella regione del Tirolo), dove gli abitanti utilizzano recipienti in rame per conservare il latte, i bambini avvertono sintomi simili (= cirrosi infantile non indiana o tossicosi idiopatica da rame).

*Probabilmente i bambini hanno una maggiore predisposizione alla tossicità del rame, in quanto i meccanismi omeostatici non sono completamente sviluppati alla nascita.*

Attualmente non esistono indicazioni di effetti mutageni o cancerogeni del rame.

## 5. Meccanismo di tossicità:

Ci sono molti meccanismi coinvolti, ad esempio i livelli di rame libero rafforzano la formazione delle specie reattive dell'ossigeno e causano stress ossidativo.

## 6. Determinazione in laboratorio:

La diagnosi dell'avvelenamento da rame si basa su livelli elevati di siero sanguigno.

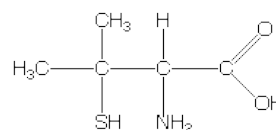
In media, la concentrazione di siero è di 1 mg/L. I livelli di rame nel siero superiori a 5 mg/L sono considerati molto tossici.

## 7. Trattamento:

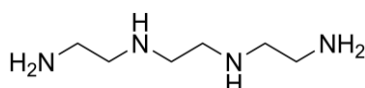
La carenza di rame è trattata con la somministrazione di composti di rame (orotato o gluconato di rame) e/o alimenti ricchi di rame (ad esempio cacao e derivati, funghi).

Come chelanti del rame vengono utilizzati:

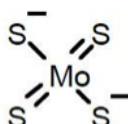
**D-penicillamina** - utilizzata principalmente per il trattamento del morbo di Wilson. Ha gravi effetti collaterali (che colpiscono i reni, il sistema immunitario, i tessuti connettivi) e che possono aggravare i sintomi principali del morbo di Wilson.



**Trietilenetetramina dicloridrato** (*trientina*, *trien*, TETA) - farmaco efficace con minori effetti collaterali.



**Tetratiomolibdato (TTM)** - adatto ai pazienti intolleranti a D-penicillamina e trientina.





I sali di zinco limitano l'assorbimento del rame nell'intestino. Lo zinco stimola la sintesi della metallothioneina negli enterociti, i quali hanno una maggiore capacità di chelare il rame negli alimenti e quindi di limitare il trasferimento del rame nella circolazione portale. Tuttavia, questa cura è principalmente utilizzata per trattare i pazienti asintomatici o per stabilizzare la malattia.



**Bibliografia:**

- Gaetke, L.M., Chow-Johnson, H.S., Chow, C.K.: Copper: Toxicological relevance and mechanisms. Arch Toxicol. 2014, 88(11), 1929-1938
- Van den Berghe, P.V., Klomp, L.W.: New developments in the regulation of intestinal copper absorption. Nutr Rev. 2009, 67(11), 658-672
- Klaassen, C D.: Casarett and Doull's toxicology: The Basic Science of Poisons, 7<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill: New York, 2008, 931-980
- Shannon, M.W., Borron, S.W., Burns, M. J.: Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th ed., Saunders/Elsevier: Philadelphia, 2007, 1111-1170
- Bryson, P.D.: Comprehensive Review in Toxicology for Emergency Clinicians, 3<sup>rd</sup> edition, Taylor and Francis: London, 1997, 579-642
- Olson, K. R. et al.: Poisoning & Drug Overdose, 5th Edition, McGraw-Hill, New York, 2006, 146-148
- Reichel, F-X., Ritter, L.: Illustrated Handbook of Toxicology, 4th edition. Thieme, Stuttgart, 2011, 160-182
- Timbrell, J.: The Poison Paradox: Chemicals as Friends and Foes, 1<sup>st</sup> edition, Oxford University Press, New York, 2005, 348



**VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



South-Eastern Finland  
University of Applied Sciences



UNIVERZITA  
KARLOVA



Universitatea  
TRANSILVANIA  
din Braşov



ИКИТ

<https://toxoeer.com>

Project coordinator: Ana I. Morales  
Headquarters office in Salamanca.  
Dept. Building, Campus Miguel de Unamuno, 37007.  
Contact Phone: +34 663 056 665



This work is licensed under a Creative  
commons attribution – non commercial 4.0  
international license