



LEARNING TOXICOLOGY THROUGH OPEN EDUCATIONAL RESOURCES

Arsenico

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



Erasmus+

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



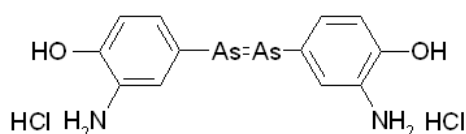
ARSENICO (dal latino Arsenicum, As)

= elemento naturale

1. Usi:

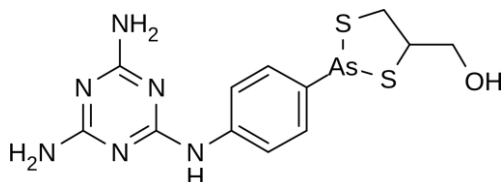
- processi di produzione industriale, industria informatica (i semiconduttori sono l'arseniuro di indio e l'arseniuro di gallio)
- lavorazione dei metalli - ad esempio l'arsenopirite (FeAsS)
- combustione dei combustibili fossili
- componente di insetticidi, rodenticidi, diserbanti (ad esempio calcio e arseniato di magnesio)
- conservazione del legno (arsenocromato di rame)
- produzione di pigmenti per vernici, ceramica, vetro
- Medicine: **in passato** - trattamento di sifilide e psoriasi

1910 - Arsfenamina (Salvarsan®) - scoperta da Paul Ehrlich. Questo composto fu il primo agente chemioterapico moderno, usato per il trattamento della sifilide.



1800 - la soluzione di Fowler (1% di arsenito di potassio) - tonica, afrodisiaca e un oressizzante.

Medicine di **oggi**: melarsoprol - trattamento della tripanosomiasi africana



Ossido arsenioso - As_2O_3 (Trisenox®) - agente chemioterapico per la leucemia acuta promielocitica

Il triossido di arsenico (As_2O_3) in passato è stato un veleno diffuso

→ soprannomi: IL RE DEI VELENI, POLVERE DELL'EREDITÀ

XVI e XVII secolo: gli avvelenatori famosi per il loro uso dell'arsenico erano la famiglia Borgia e Giulia Toffana (un'assassina professionista) in Italia e una donna chiamata La Voisin nella corte reale francese.

La polvere di arsenico veniva utilizzata per eliminare rivali e mariti, per assassini politici e per risolvere dispute ereditarie...

As_2O_3 ha delle proprietà ideali: è privo di sapore, odore e colore. Inoltre, una dose che sia letale per un uomo è relativamente bassa: circa 200 mg

In passato, l'avvelenamento da arsenico spesso non veniva scoperto perché aveva diversi sintomi simili al colera, malattia alquanto comune all'epoca.

2. Tipi di composti dell'arsenico:

La tossicità dell'arsenico dipende dalla valenza e dal tipo di composto.

Valenza:

L'atomo di arsenico esiste in forma elementare e in stato di ossidazione trivalente e pentavalente.

Tipo di composto:

arsenicali inorganici (arsenico bianco e i sali di arseniato AsO_4^{3-} e arsenito AsO_3^{3-})

arsenicali organici (trivalenti e pentavalenti) + **Triidruro di arsenico** (arsina, AsH_3)

L'arsenico elementare non è considerato tossico perché è insolubile.

Tab.1: Composti e tossicità dell'arsenico

Composti dell'arsenico in ordine decrescente di tossicità	
Triidruro di arsenico	AsH_3
Arseniti, triossido di arsenico	As^{3+}
Arseniati	As^{5+}
Arsenico elementare	As^0

I composti inorganici As^{3+} sono più tossici di quelli organici As^{3+}

La tossicità aumenta nell'ordine degli arsenicali organici $< \text{As}^{5+} < \text{As}^{3+} < \text{triidruro}$ di arsenico (AsH_3). Gli arsenicali organici di solito sono escreti più rapidamente delle forme inorganiche. Gli arsenicali pentavalenti hanno bassa affinità per i gruppi tiolici, al contrario dei composti trivalenti, e sono molto meno tossici.

I più tossici sono i composti contenenti l'arsenico trivalente.

Un composto gassoso denominato triidruro di arsenico (AsH_3) è il composto di arsenico più tossico. Produce un effetto tossico diverso da quelli prodotti dagli altri composti dell'arsenico.

3. Il meccanismo dell'azione tossica:

As^{3+} ha alta affinità con i gruppi $-\text{SH}$ di enzimi cellulari

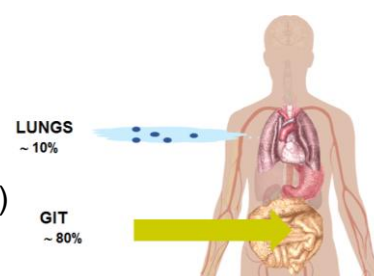
→ diminuzione della produzione di acetil-coenzima A (= cofattore essenziale nell'adenosina trifosfato - che genera il ciclo di Krebs).

As^{5+} ha una struttura molecolare simile a quella del fosfato inorganico, quindi può sostituire il fosfato nei processi di respirazione cellulare. I legami fosfati ad alta energia non sono creati → disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa.

4. Tossicocinetica:

Assorbimento:

I composti inorganici dell'arsenico sono principalmente assorbiti nell'apparato digerente (80%) e nei polmoni (10%)



Distribuzione:

In seguito all'assorbimento avviene la rapida distribuzione nel sangue (legandosi all'emoglobina).

Entro 24 ore avviene la ridistribuzione: in fegato e reni.

Entro 2 - 4 settimane avviene la ridistribuzione: nei capelli e nelle unghie (= la cheratina è ricca nei gruppi $-\text{SH}$).



L'arsenico supera agevolmente la barriera placentare; sono stati riportati casi di danno fetale.

Non penetra agevolmente la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione:

I composti inorganici As^{3+} vengono metilati per formare sostanze meno tossiche. La metilazione dipende dall'età (i bambini hanno un processo di metilazione più veloce).

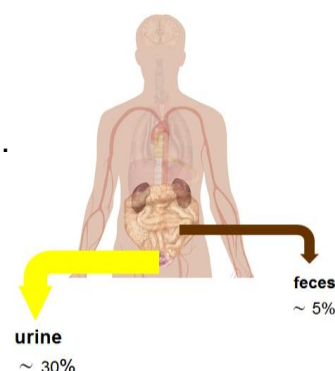
As^{5+} è convertito nel più tossico As^{3+} prima della metilazione.

Escrezione:

L'eliminazione dell'arsenico avviene principalmente tramite i reni.

L'escrezione urinaria dell'arsenico è rapida (il 30% viene eliminato entro 24 ore).

Piccole quantità sono escrete sotto forma di feci, sudore, latte materno.



Alte concentrazioni di arsenico si possono trovare in capelli e unghie.

5. Intossicazione:

Effetti acuti:

Tab.2: Intossicazione acuta per via orale

Caratteristiche cliniche	As_2O_3 - Dose Letale 200mg
Apparato digerente	sapore metallico in bocca, vomito (a volte con sangue), gastroenterite: forti dolori allo stomaco, rash - diarrea, disidratazione
a livello cardiaco	insufficienza circolatoria e anuria
a livello neurologico	parestesia, depressione del sistema nervoso centrale, coma

Il decesso per avvelenamento da arsenico di solito è causato da **un'insufficienza circolatoria irreversibile**.

Effetti cronici:

La contaminazione delle falde acquifere in Bangladesh = il più grande avvelenamento di una popolazione della storia: esposizione di milioni di persone.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità consiglia - 10µg/l nell'acqua potabile

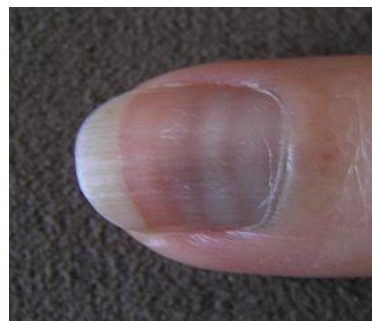
L'acqua di pozzo in Bangladesh - >50µg/l

Acque sotterranee utilizzate a scopo potabile - contaminate con arsenico inorganico di origine naturale.



Condividi il video: <https://www.youtube.com/watch?v=W3Hvexu5SqM>

Il presentarsi delle linee di Mees nelle unghie è una caratteristica tipica dell'avvelenamento da arsenico:



Tab.3: Intossicazione cronica per via orale

Caratteristiche cliniche

A livello cutaneo



ipercheratosi,
iperpigmentazione dei
palmi e delle piante dei
piedi,
cancro

A livello neurologico

neuropatia periferica,
encefalopatia

A livello gastrointestinale

diarrea, ittero e cirrosi
epatica

La tolleranza all'arsenico si può sviluppare:

Esistono i cosiddetti "mangiatori di arsenico", che sopravvivono a dosi elevate di arsenico:

ad esempio i contadini delle alpi di Stiria mangiavano 400 mg di arsenico senza presentare alcun segno di avvelenamento.

Cancerogenesi e teratogenesi.

La IARC ha classificato l'arsenico come un noto cancerogeno umano (cancro alla pelle, ai polmoni, ai reni, al fegato e alla prostata).



6. Determinazione in laboratorio:

Intossicazione acuta: la maggior parte dell'arsenico viene escreta entro 3 giorni.

La concentrazione dell'arsenico nelle urine è un valido indicatore di avvelenamento da arsenico; tuttavia, a causa della rapida escrezione, un campione deve essere raccolto idealmente entro 24 ore dall'intossicazione.

Attenzione: l'assunzione di pesci e frutti di mare (contenenti grandi quantità di arsenobetaina e arsenocolina, che sono sostanze non tossiche) può "erroneamente" aumentare l'arsenico urinario totale.

Livelli ematici: sono altamente variabili

Unghie e capelli: concentrazioni elevate persistono per mesi in seguito alla normalizzazione dei livelli urinari = indicatore di esposizione cronica.

In passato rilevare l'arsenico nei tessuti delle vittime era complicato.

Primo test tossicologico forense → 1836

James Marsh (chimico britannico) sviluppò un metodo per rilevare l'arsenico nel corpo umano.

Il campione contenente As_2O_3 fu combinato con zinco e acido solforico (H_2SO_4), producendo arsina (AsH_3). L'arsina fu condotta attraverso un tubo in vetro riscaldato e fu depositata sulla superficie fredda del tubo.

Il Test di Marsh è estremamente preciso, anche per piccole concentrazioni di arsenico.



Condividi il video: <https://www.youtube.com/watch?v=-vUZdAwgl2g>

Napoleone fu avvelenato?

Nei capelli di Napoleone fu rilevato dell'arsenico → sospetto di avvelenamento. Napoleone Bonaparte non fu avvelenato dai suoi nemici, ma fu perennemente esposto all'arsenico presente nell'aria. Le tappezzerie e i drappeggi della sua casa sull'isola di Sant'Elena erano tinti con dei pigmenti contenenti arsenico (il verde di Scheele - rame e arsenito). Tuttavia, questa tinta rilasciò una forma volatile di arsenico e metilarsina in condizioni umide e in presenza di muffa e microorganismi.

7. Trattamento dell'avvelenamento da arsenico:

Terapia chelante.

Gli antidoti raccomandati sono:

- **Dimercaprola** (=dimercaptopropanolo = British Anti-Lewisite = BAL)
contiene gruppi tiolici che competono con i gruppi -SH endogeni per l'arsenico.
- DMPS = **Dimercapto-propano sulfonato** - si lega all'arsenico per formare un composto stabile a cinque anelli (complesso As-DMPS), che è escreto in maniera più efficiente nelle urine.

***Il dimercaprola** (chiamato anche **British Anti – Lewisite**, abbreviato in BAL) fu segretamente sviluppato da dei chimici britannici presso l'Università di Oxford durante la Seconda Guerra Mondiale come un antidoto per la lewisite.*

***Lewisite** = composto basato sull'arsenico che fu utilizzato come arma chimica (causa formazione di vescicole sulla pelle, sugli occhi e nel tratto respiratorio) e soprannominato "Rugiada della Morte".*

Lewisite = 2-cloroetenildicloroarsina

Il BAL è attualmente consigliato per il trattamento dell'avvelenamento da metalli pesanti, specialmente per arsenico, oro, mercurio e piombo.



Condividi il video: <https://www.youtube.com/watch?v=NB-EMz14RuU>

8. Triidruro di arsenico = (arsina, idruro di arsenico, AsH₃)

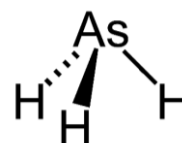
= gas con odore di aglio.

Rispetto al triossido di arsenico, il triidruro di arsenico ha un effetto tossico differente:

emolisi seguita da emoglobinuria.

Il decesso è spesso causato dall'insufficienza renale.

Il dimercaprola non ha alcun effetto.





Bibliografia:

- Ratnaike, R.N.: Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J. 2003, Jul,79(933),391-6
- Klaassen, C D.: Casarett and Doull's toxicology: The Basic Science of Poisons, 7th 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, 3rd edition, Taylor and Francis: London, 1997, 579-642
- Olson, K. R. at al.: Poisoning & Drug Overdose, 5th Edition, McGraw-Hill, New York, 2006, 95-98
- Reichel, F-X., Ritter, L.: Illustrated Handbook of Toxicology, 4th edition. Thieme, Stuttgart, 2011, 160-182
- Timbrell, J.: The Posion Paradox: Chemicals as Friends and Foes, 1st 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