



# 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](mailto:marie.voprsalova@faf.cuni.cz)



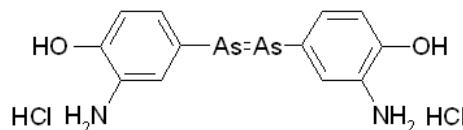
## ARSENICO (dal latino Arsenicum, As)

= elemento naturale

### 1. Usi:

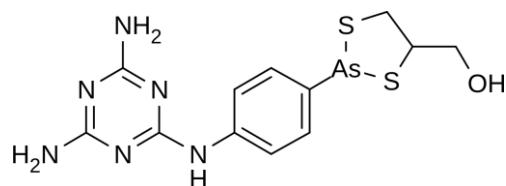
- processi di produzione industriale, industria informatica (i semiconduttori sono l'arseniuro di indio e l'arseniuro di gallio)
- lavorazione dei metalli - ad esempio l'arsenopirite (FeAsS)
- combustione dei combustibili fossili
- componente di insetticidi, rodenticidi, diserbanti (ad esempio calcio 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 - Arsenamina (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	
<b>Triidruro di arsenico</b>	$AsH_3$
<b>Arseniti, triossido di arsenico</b>	$As^{3+}$
<b>Arseniati</b>	$As^{5+}$
<b>Arsenico elementare</b>	$As^0$



### I composti inorganici $\text{As}^{3+}$ sono più tossici di quelli organici $\text{As}^{3+}$

La tossicità aumenta nell'ordine degli arsenicali organici  $< \text{As}^{5+} < \text{As}^{3+} <$  triidruro di arsenico ( $\text{AsH}_3$ ). 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 trivale.

Un composto gassoso denominato triidruro di arsenico ( $\text{AsH}_3$ ) 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:

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

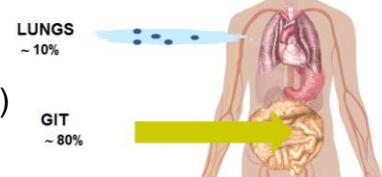
→ diminuzione della produzione di acetil-coenzima A (= cofattore essenziale nell'adenosina trifosfato - che genera il ciclo di Krebs).

$\text{As}^{5+}$  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%)

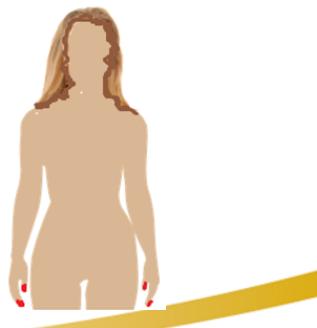


#### Distribuzione:

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

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

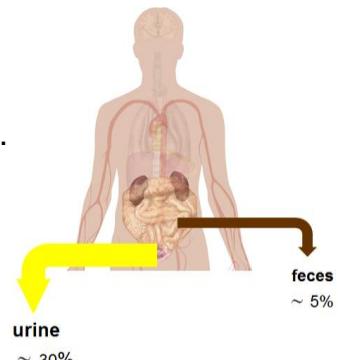
#### Escrezione:

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	$\text{As}_2\text{O}_3$ - 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

<https://toxoer.com>

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.



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

Gli antidoti raccomandati sono:

- **Dimercaprolo** (=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 dimercaprolo (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, AsH<sub>3</sub>)

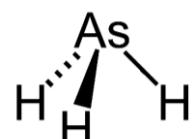
= gas con odore di aglio.

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 dimercaprolo 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, 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. 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, 1<sup>st</sup> edition, Oxford University Press, New York, 2005, 348





VNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



South-Eastern Finland  
University of Applied Sciences



UNIVERZITA  
KARLOVA



<https://toxoer.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