

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Ruolo emergente del cadmio nella patologia allergica dermatologica

Emerging role of cadmium in allergic dermatologic pathology

P.L. MINCIULLO, R.A. MERENDINO, V. TIGANO, B. FERLAZZO, S. GANGEMI
Divisione di Allergologia e Immunologia Clinica, Policlinico Universitario di Messina

Parole chiave

Cadmio • Dermatite allergica da contatto • *Burning Mouth Syndrome*

Key words

Cadmium • Allergic contact dermatitis • Burning Mouth Syndrome

Riassunto

Tra i metalli considerati oggi di interesse emergente in allergologia, il cadmio riveste un ruolo centrale per il suo uso sempre maggiore non solo in campo industriale e artigianale, ma anche medico. Poiché è un metallo ad alta dispersione ambientale, il cadmio può essere ritrovato nell'aria, nell'acqua e nel suolo, oltre che nei cibi e nel fumo di sigaretta, pertanto, se introdotto nell'organismo in maniera abnorme, può risultare tossico per molti apparati.

Le reazioni allergiche da cadmio sono rappresentate dalla dermatite allergica da contatto, soprattutto in soggetti esposti per motivi professionali, come fabbri ferrai e smaltatori-decoratori, e dalla *Burning Mouth Syndrome* (BMS) in soggetti portatori di protesi dentarie.

Visto l'ampio utilizzo di tale metallo, non solo in campo industriale ma anche per la costituzione di protesi dentarie ed apparecchi ortodontici, riteniamo che, affinché non restino sconosciute alcune forme di dermatite da contatto o BMS dallo stesso causate, sarebbe opportuno introdurlo come agente in alcune serie professionali e in tutte le serie odontotecniche.

Summary

Among heavy metals, cadmium is becoming of increasing interest in the field of substances responsible of contact dermatitis. In fact, cadmium is widely used in several industries and also in the production of dental prostheses. Owing to its high environmental dispersion, cadmium can be found in the air, in the ground and in the water; in proximity to industrial areas, and it is contained in some foods and in tobacco. An abnormal amount of this metal in the body can cause toxic clinical manifestations in numerous organs and apparati. Allergic reactions due to cadmium exposure are mostly represented by contact dermatitis, in particular in subjects with occupational exposure to this metal, such as locksmiths or enamellers-decorators. Another disorder associated with cadmium exposure is Burning Mouth Syndrome (BMS) in denture wearers.

Since the use of cadmium is more and more frequent, not only in industrial field but also in dentures and orthodontic wires, this metal should be included as allergen in some occupational series of patch test and in odontoiatric series. This may be important to avoid that many cases of contact dermatitis or BMS caused by cadmium remain underestimated.

Introduzione

Le reazioni di ipersensibilità ai metalli sono oggi largamente diffuse e la loro incidenza sembra essere in continuo aumento. Nel mondo occidentale il nichel è di sicuro la più comune causa di dermatite allergica da contatto, seguito da altri ioni metallici, come il cobalto, il rame e il cromo. Recentemente altri metalli, il cui uso è in continuo aumento, come ad esempio il cadmio, il molibdeno, il palladio e il tantalio, stanno assumendo un ruolo sempre più importante come causa di sensibilizzazione¹. Poiché tali metalli vengono comunemente utilizzati, oltre che nella produzione di gioielli, anche come componenti di clips usate in chirurgia o

per la costituzione di protesi ortopediche o dentarie, sono da tenere in particolare considerazione le possibili reazioni avverse a biomateriali contenenti metalli.

Tra i metalli pesanti di interesse emergente, il cadmio riveste di certo un ruolo rilevante.

Cadmio: caratteristiche generali e usi

Il Cadmio (Cd), è un metallo pesante scoperto nel 1817 da Friedrich Stromeyer. Esso è estratto soprattutto (95%) dai depositi di zinco, dai quali è separato tramite distillazione o precipitazione da soluzioni solfate con l'aggiunta di polvere di zinco.

A causa dell'alta dispersione ambientale, il cadmio può essere trovato nell'aria, nel suolo e nell'acqua, in prossimità delle aree industriali, e può essere contenuto nei cibi e nel tabacco.

La principale via di assorbimento di questo metallo, nei soggetti esposti per motivi professionali, è rappresentata dall'apparato respiratorio, seguita dall'apparato gastroenterico. A livello ematico il Cd si deposita prevalentemente negli eritrociti e possiede una emivita di 2 ore². Il fegato e i reni contengono metà della quantità di Cd presente nell'organismo. L'escrezione del metallo avviene prevalentemente attraverso le urine con un valore medio di 2 g/dl; la vita biologica nell'organismo varia da 15 a 25 anni.

Il Cd viene utilizzato come inibitore della corrosione del ferro³, agente colorante⁴, stabilizzante nelle materie plastiche, nelle batterie e nell'industria fotochimica e nelle pile atomiche⁵ e come componenti di protesi dentarie⁶.

Tossicità

Un quantitativo abnorme di Cadmio nell'organismo può causare manifestazioni cliniche tossiche in numerosi organi ed apparati. Uno dei primi organi ad essere colpiti dagli effetti tossici del cadmio è il rene che può presentare una patologia caratterizzata da una tubulopatia evolutiva. Il danno renale si manifesta per valori di cadmio superiori a 200-400 mg/g di tessuto corticale⁷. Probabilmente dovuto ai danni a livello dei tubuli renali è l'effetto ipertensivo sul sistema cardiovascolare⁸. È stata, inoltre, osservata una correlazione tra livelli atmosferici di Cd e mortalità per patologie cardiovascolari⁹.

Nel distretto polmonare, l'esposizione acuta a fumi di cadmio può causare una polmonite chimica acuta, talvolta fatale^{10 11}.

Un fattore di rischio per l'aumento di cadmio nei liquidi biologici è l'abitudine al fumo. Infatti i livelli di cadmio nel sangue e nel liquido seminale sono significativamente più alti nei fumatori rispetto ai non fumatori; esiste, inoltre, una correlazione significativa con il numero di sigarette pro die¹².

Vari studi hanno dimostrato che esiste una relazione dose-effetto tra i livelli di cadmio e la densità minerale ossea. Infatti questo metallo è capace di promuovere una demineralizzazione dello scheletro che può portare fragilità ossea, osteoporosi e conseguente rischio di fratture^{13 14}.

I danni da cadmio a livello del sistema nervoso sono rappresentati da polineuropatia periferica¹⁵ e da lesioni a livello dei gangli basali che esitano in parkinsonismo¹⁶.

Si ipotizza anche che il cadmio possa avere effetti sull'integrità dell'endotelio corneale¹⁷.

Svariati studi hanno focalizzato l'attenzione sui possibili effetti tossici dovuti all'esposizione prenatale al cadmio. È noto che il cadmio si accumula a livello della placenta¹⁸ e l'abitudine materna al fumo di sigaretta aumenta la concentrazione placentare di cadmio ed agisce sulla morfologia della placenta¹⁹. Nei mammiferi il passaggio del cadmio dal sangue materno al feto è apparentemente regolato dalla barriera placentare e sembra essere legato alla presenza di una proteina chelante il cadmio, la metallothioneina^{20 21}. È stato dimostrato che donne esposte al cadmio attraverso il fumo di sigaretta hanno figli con ridotto peso alla nascita²² probabilmente a causa del danno placentare e/o disfunzione nel trasporto dei nutrienti. In neonati di animali da esperimento esposti al cadmio durante la gravidanza si è notata una riduzione nell'aumento di peso, nell'osteogenesi e nella vitalità^{23 24}.

In un recente studio abbiamo riscontrato una correlazione diretta altamente significativa tra la concentrazione ematica di cadmio in donne gravide non fumatrici che vivono in aree con bassa contaminazione di cadmio e quella nel funicolo; quest'ultima, appariva più elevata di quella della madre. Inoltre abbiamo osservato una correlazione inversa statisticamente significativa tra il peso alla nascita e la concentrazione di cadmio nel sangue materno e nel funicolo²⁵.

Patologia allergica

Benché esista una vasta letteratura sugli effetti tossici del cadmio, poche sono le pubblicazioni riguardanti le reazioni allergiche causate da questo metallo. Le reazioni allergiche dovute all'esposizione al cadmio sono rappresentate prevalentemente dalla dermatite da contatto, patologia che riconosce un meccanismo immunologico di ipersensibilità di tipo ritardato.

I soggetti prevalentemente esposti al cadmio sono i portatori di protesi dentarie. Infatti due studi hanno dimostrato che il cadmio è la prima causa di sensibilizzazione, rispetto ad altri allergeni, in una popolazione di portatori di protesi^{26 27}.

Sono state anche riportate reazioni allergiche da contatto da cadmio in soggetti esposti al metallo per motivi professionali, come i fabbri⁵ e gli smaltatori-decoratori²⁸.

Oltre la dermatite da contatto, un'altra patologia associata all'esposizione al cadmio è la cosiddetta *Burning Mouth Syndrome* (BMS), un disordine caratterizzato da bruciore o sensazione puntoria localizzata alle labbra e/o alla lingua senza lesioni visibili a livello della mucosa²⁹.

Noi abbiamo segnalato un caso di BMS in una donna, portatrice di protesi dentaria, risultata positiva al

patch-test esclusivamente per cadmio solfato; la rimozione della protesi ha portato alla risoluzione della sintomatologia dopo tre giorni³⁰. Un altro lavoro riporta dei casi di BMS in soggetti sottoposti ad esposizione cronica di fumo di sigaretta o esposizione professionale in operai di impianti di PVC³¹.

In altri tre soggetti portatori di protesi dentaria giunti presso la nostra Unità Operativa per BMS, il patch-test per apteni della serie odontoiatrica ha mostrato una positività per cadmio solfato; tuttavia non è stato possibile stabilire un ruolo causale in quanto non sono state sostituite le protesi dentarie.

Infine, elevati livelli sierici di cadmio sono stati riscontrati in pazienti con rinite allergica rispetto a soggetti con rinite non allergica o donatori sani; pertanto è stato ipotizzato che il cadmio, attraverso un meccanismo sconosciuto, può rappresentare un fattore precipitante nelle allergie respiratorie³².

Bibliografia

- ¹ Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Minciullo PL, Isola S, Fedele R, Ricciardi L. *Cadmium, Molybdenum, Palladium and Tantalum: Toxic and allergological characteristics of four heavy metals of emerging interest*. Recent Res Devel Allergy, Asthma & Immunol 2001;1:9-26.
- ² Mohammed-Braim B, Buchet JP, Lauwerys R. *Erythrocyte pyrimidine 5' nucleotidase activity in workers exposed to lead, mercury or cadmium*. Int Arch Occup Environ Health 1985;55:247-52.
- ³ Borelli S, Dungemann H. *Aktuelle Kontaktezem-Ursachen in der Metallindustrie*. Berufsdermatosen 1964;12:1-36.
- ⁴ Rudzki E, Rebandel P, Stroinski J, Parapura K. *Reactions to cadmium*. Contact Dermatitis 1988;18:183-4.
- ⁵ Raith L, Schubert H, Goring HD. *Contact dermatitis from cadmium chloride?* Contact Dermatitis 1982;8:267-72.
- ⁶ McCabe JF, Wilson SJ, Wilson HJ. *Cadmium in denture base materials*. Br Dent J 1978;144:167-70.
- ⁷ Ellis KJ, Cohn SH, Smith TS. *Cadmium inhalation exposure estimates: their significance with respect to kidney and liver cadmium burden*. J Toxicol Environ Health 1985;15:173-8.
- ⁸ Carruthers M, Smith B. *Evidence of cadmium toxicity in a population living in a zinc-mining area*. Lancet 1979;21:845-51.
- ⁹ Carrol RE. *The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates*. JAMA 1966;198:177-82.
- ¹⁰ Fernandez MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. *Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes*. Occup Med (Lond) 1996;46:372-4.
- ¹¹ Ando Y, Shibata E, Tsuchiyama F, Sakai S. *Elevated urinary cadmium concentrations in a patient with acute cadmium pneumonitis*. Scand J Work Environ Health 1996;22:150-3.
- ¹² Telisman S, Jurasovic J, Pizent A, Cvitkovic P. *Cadmium in the blood and seminal fluid of nonoccupationally exposed adult male subjects with regard to smoking habits*. Int Arch Occup Environ Health 1997;70:243-8.

Conclusioni

L'uso del cadmio, insieme a quello di altri metalli pesanti, sta divenendo sempre più frequente, non solo in campo industriale o artigianale, ma anche in campo medico, dal momento che viene utilizzato come materiale colorante nelle protesi dentarie. Pertanto la possibile esposizione a tale metallo dovrebbe essere tenuta in considerazione sia per gli effetti tossici a livello dei vari apparati, ed in particolare durante il periodo di gestazione, sia per la possibile sensibilizzazione, in particolare nei soggetti esposti al cadmio per motivi professionali, ed in quelli esposti al contatto con biomateriali contenenti cadmio.

Alla luce di tutto ciò, riteniamo che il cadmio dovrebbe essere incluso come aptene per patch-test in alcune serie professionali e in tutte le serie odontotecniche per evitare che alcuni casi di dermatite da contatto o BMS causate dal cadmio rimangano sconosciuti.

- ¹³ Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, et al. *Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study*. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium. Lancet 1999;353:1140-4.
- ¹⁴ Jarup L, Alfven T, Persson B, Toss G, Elinder CG. *Cadmium may be a risk factor for osteoporosis*. Occup Environ Med 1998;55:435-9.
- ¹⁵ Viaena MK, Roels HA, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Lison D et al. *Cadmium: a possible etiological factor in peripheral polyneuropathy*. Neurotoxicology 1999;20:7-16.
- ¹⁶ Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H, Sugita M. *Parkinsonism after acute cadmium poisoning*. Clin Neurol Neurosurg 1997;99:263-5.
- ¹⁷ Weidner WJ, Sillman AJ. *Low levels of cadmium chloride damage the corneal endothelium*. Arch Toxicol 1997;71:455-60.
- ¹⁸ Kantola M, Purkunen R, Kroger P, Tooning A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. *Accumulation of cadmium, zinc and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia and St Petersburg*. Environ Res 2000;83819:54-66.
- ¹⁹ Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. *A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration*. Placenta 2000;21:247-56.
- ²⁰ Wier PJ, Miller RK, Maulik D, Di Sant Agnese PA. *Toxicity of cadmium in the perfused human placenta*. Toxicol Appl Pharmacol 1990;105:156-71.
- ²¹ Boadi WY, Yannai S, Urbach J, Brandes JM, Summer RH. *Transfer and accumulation of cadmium and the level of metallothionein in perfused human placenta*. Arch Toxicol 1991;65:318-23.
- ²² Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. *The relationship between cadmium, zinc and birth weight in pregnant women who smoke*. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1247-51.
- ²³ Webster WS. *Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse*. Arch Environ Health 1978;33:36-42.

- ²⁴ Sutou S, Yamamoto K, Sendota H, Tomomatsu K, Shimizu Y, Sugiyama M. *Toxicity, fertility, teratogenicity and dominant lethal tests in rats administered cadmium subchronically*. Ecotoxicol Environ Saf 1980;4:51-63.
- ²⁵ Salpietro CD, Gangemi S, Minciullo PL, Briuglia S, Merlino MV, Stelitano A, et al. *Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birthweight: a study on healthy non-smoking women*. J Perinat Med 2002;30:395-9.
- ²⁶ Pevny I and Binzenhofer A. *Contact allergies of the oral mucosa*. Z Hautkr 1984;59:245-251.
- ²⁷ Gebhart M and Geier J. *Evaluation of patch test results with denture materials series*. Contact Dermatitis 1996;34:191-5.
- ²⁸ Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. *Contact dermatitis and contact sensitisation among enamellers and decorators in the ceramics industry*. Contact Dermatitis 1993;28:59-62.
- ²⁹ Helton J, Storrs F. *The burning mouth syndrome: Lack of a role contact urticaria and contact dermatitis*. J Am Acad Dermatol 1994;31:201-204.
- ³⁰ Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Minciullo PL, Ricciardi L, Merendino RA. *Burning mouth syndrome due to cadmium in a denture wearer*. J Invest Clin Immunol 2000;10:105-6.
- ³¹ Kaaber S, Cramers M, Jepsen FL. *The role of cadmium as a skin sensitising agent in denture and non-denture wearer*. Contact Dermatitis 1982;8:308-313.
- ³² Samir M, Magdy S, el Fetoh AA. *Air pollution in relation to allergic and nonallergic rhinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:746-8.