

Un caso di intossicazione cronica da litio

A. Belluti¹, M. Furlan², F. De Iaco¹, A. Leonardi², G. Salvi³, R. Gans³, S. Ferlito¹

¹ D.E.A. A.S.L. 1 "Imperiense"

² U.O. Neurologia

³ U.O. Terapia Intensiva, Ospedale di Imperia

Una donna di 73 anni giunge in Pronto Soccorso per rallentamento psicomotorio da alcune settimane, esacerbato da tre giorni con impossibilità all'alimentazione ed alla deambulazione. Pochi giorni prima era già stata condotta in PS ed era stata dimessa con diagnosi descrittiva vista l'assenza di evidenze patologiche. Anamnesi remota: diabete mellito, meningioma frontale operato, sindrome bipolare da circa 30 anni. In terapia, tra l'altro, con litio. La paziente è confusa, disartrica, con tremori diffusi. In questa occasione viene dosata la litiemia: 2,07 mEq/l (range terapeutico 0,6-1,2; altri ematochimici normali; TC cerebrale negativa). Ricoverata in Neurologia, in accordo con il C.A.V. di Pavia viene instaurata terapia idratante continua (sol. fisiologica a 60 ml/h) e vengono monitorati elettroliti e pressione arteriosa. A poche ore dal ricovero lo stato di vigilanza peggiora ulteriormente. L'EEG evidenzia alterazioni epilettiformi diffuse (onde P-O lente, SW) che configurano uno stato di male epilettico: le benzodazepine ottengono risposta solo parziale, per cui si instaura terapia con acido valproico e.v.. A 48 ore il controllo della litiemia dimostra normalizzazione (0,77 mEq/l): le condizioni cliniche peraltro rimangono invariate, con stato di coma, mioclonie frequenti e stato di male epilettico persistente all'EEG. Il monitoraggio degli elettroliti dimostra un progressivo modesto incremento della sodiemia, per cui viene proseguita l'idratazione con soluzione ipotonica.

A 7 giorni dal ricovero, per l'approfondimento dello stato di coma (GCS 3) con tetraplegia flaccida e difficoltà respiratorie subentanti, la paziente viene trasferita in Terapia Intensiva ed intubata.

La ventilazione meccanica viene proseguita fino alla 27ª giornata. Le alterazioni elettroencefalografiche di tipo epilettiforme dimostrano una netta riduzione in 15ª giornata, e lo stato di vigilanza della paziente inizia a migliorare dalla 18ª.

La paziente viene dimessa dalla Neurologia in 38ª giornata, in condizioni cliniche soddisfacenti, con stato di vigilanza adeguato e tetraparesi da immobilità in miglioramento.

Si tratta di un caso di intossicazione cronica da litio, i cui segni classici sono l'alterazione dello stato di coscienza, i tremori diffusi, la disartria, le fascicolazioni; anche le alterazioni elettroencefalografiche vengono frequentemente descritte come tipiche. Dal punto di vista del Medico dell'Urgenza quel che più interessa è l'assenza di una correlazione diretta tra litiemia e quadro clinico: a fronte della rapida normalizzazione della litiemia, confermata anche da un controllo successivo, la paziente ha continuato a manifestare un quadro clinico conclamato per un lungo periodo.

Nel corso di un primo accesso in Pronto Soccorso, alcuni giorni prima del ricovero, non era stato eseguito dosaggio della litiemia: in una paziente anziana con turbe dello stato di coscienza e tremori diffusi, anche in assenza di eventi scatenanti ma in presenza di un trattamento cronico con litio, l'intossicazione cronica deve sempre essere esclusa: peraltro anche l'eventuale normalità della litiemia non esclude definitivamente la diagnosi, sia per le frequenti fluttuazioni della litiemia sia per la già citata assenza di correlazione diretta tra livello ematico e quadro clinico. Come sempre un esame clinico consapevole, in presenza di un'anamnesi corretta, deve pilotare il processo decisionale del Medico dell'Urgenza.

Analisi delle scorte antidoti nelle aziende sanitarie della regione Emilia Romagna

S. Bianchi¹, E. Bianchini¹, B. Quarta¹, P. Scanavacca¹, F. M. Avato², S. Rinaldi³, R. Zoppellari³

Servizio di Farmacia, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

² Istituto di Medicina Legale, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Ferrara

³ U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Introduzione

Il Servizio di Farmacia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara (AOUFE) è stato individuato dalla Regione Emilia Romagna (RER)^{1,2} come unico centro regionale di riferimento per la dotazione di alcuni antidoti, quale il siero antiofidico. In un recente studio³ quinquennale lo stesso Servizio di Farmacia ha evidenziato le movimentazioni degli antidoti stoccati verso altri ospedali regionali ed extraregionali.

Attualmente presso il Servizio di Farmacia dell'AOUFE è attivo il progetto "Implementazione, organizzazione e monitoraggio del Centro di Riferimento Regionale nella dotazione e fornitura di antidoti"⁴, che ha tra gli obiettivi quello di adeguare la dotazione di antidoti presso il centro di riferimento della Regione Emilia Romagna (RER) e di renderli disponibili per le emergenze. Si è ritenuto necessario effettuare un'analisi qualitativa degli antidoti già disponibili presso le Aziende Sanitarie regionali.

Metodo

A tutte le 17 Aziende Sanitarie della RER è stato richiesto di fornire informazioni relative al tipo ed alla quantità di antidoti stoccati. Le informazioni richieste sono: l'antidoto (il principio attivo), la formulazione, la quantità disponibile in farmacia e presso altri reparti.

In relazione alla scorta segnalata si è calcolato per ogni struttura sanitaria il numero di pazienti potenzialmente trattabili per intossicazione, considerando il massimo dosaggio dell'antidoto. L'obiettivo dell'analisi è di valutare la disponibilità sul territorio degli antidoti, in particolare quelli con priorità d'impiego³ di 30 minuti (A), che dovrebbero essere presenti in tutte le Strutture Sanitarie almeno per il trattamento di un paziente.

Risultati

Tutte le 17 Aziende Sanitarie hanno fornito le informazioni richieste. Nell'analisi è risultato che su 27 antidoti analizzati (Grafico

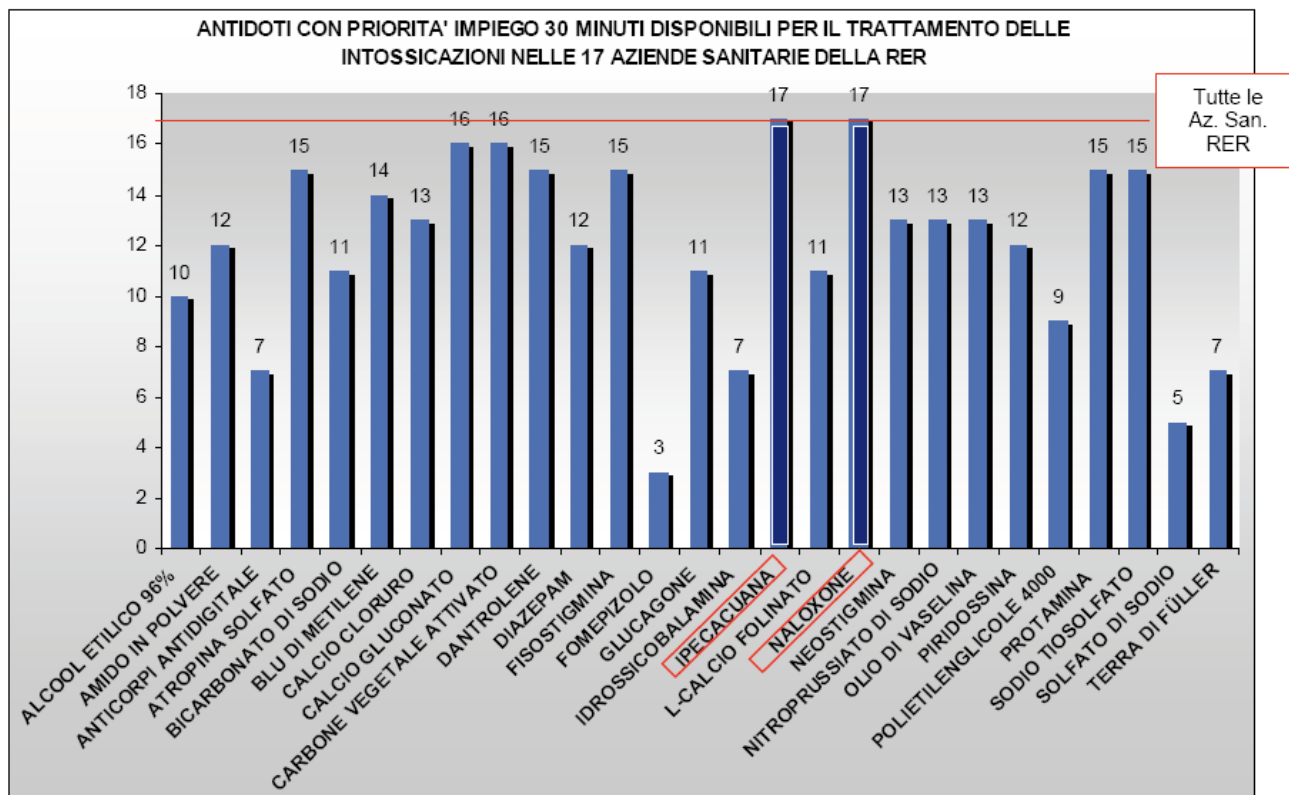


Grafico 1 - Antidoti con priorità A nelle Aziende sanitarie della Regione Emilia Romagna

1) con priorità A, la scorta per il trattamento medio di almeno un paziente è presente nelle seguenti modalità: solo 2 antidoti (ipecacuana e naloxone) sono disponibili in tutte le strutture sanitarie; 2 (calcio gluconato e carbone vegetale attivato) sono presenti in 16 aziende e 5 antidoti (atropina solfato, dantrolene, fisostigmina, sodio tiosolfato, protamina solfato) in 15 aziende. 7 antidoti con priorità A (fomepizolo, solfato di sodio, terra di Fuller, idrossicobalamina, anticorpi antidigitale, polietilenglicole 4000 ed alcool etilico 96%) sono presenti in meno di 10 ospedali regionali.

Tra gli antidoti che devono essere utilizzati entro 2 ore (priorità B) si è rilevata una scarsa allocazione per: blu di prussia (5 aziende), dimercapolo e pralidossima (8 ospedali).

Discussioni e conclusioni

Molti antidoti non hanno una allocazione necessaria a coprire almeno un trattamento nei singoli ospedali, in particolare tra quelli a priorità A (fomepizolo, anticorpi antidigitale e terra di Fuller); tuttavia si evidenzia qualche caso anche per quelli a priorità B (blu di prussia, dimercapolo e pralidossima). In nessun centro è presente il siero antitotulinico, che è in fase di acquisizione nella scorta del Centro Regionale.

I dati rilevati evidenziano la necessità di rivedere la dotazione antidotica in diversi ospedali regionali.

Purtuttavia si sono individuate 3 macro aree all'interno delle quali si ha una distribuzione di antidoti a priorità A più omogenea, quali: Bologna-Modena, Piacenza-Parma-Reggio Emilia, Ferrara-Rimini-Forlì-Cesena-Ravenna.

Bibliografia

- 1 - Regione Emilia Romagna. Comunicazione Servizio Politica del Farmaco prot. n. ASS/AFR/02/32304 del 11.8.2002.
- 2 - Regione Emilia Romagna. Comunicazione Direzione Generale Sanità e politiche sociali prot. n. ASS/DIR/04/752 del 13.1.2004.
- 3 - S. Bianchi et al. Transfer of antidotes to other hospitals carried out by a regional antidote reference center. *Clinical Toxicology*; 2009; vol.47:477.
- 4 - Regione Emilia Romagna, Progetto Modernizzazione 2008. Delibera Giunta Regionale 2080/08.
- 5 - Risoluzione del Consiglio e dei rappresentanti dei Governi degli Stati Membri della CEE 90/C del 3/12/1990 90/C 329/03.

Analisi epidemiologica delle intossicazioni nella regione Emilia Romagna nel quinquennio 2005- 2009

S. Bianchi¹, E. Bianchini¹, P. Scanavacca¹, F. M. Avato², D. Osti³, R. Zoppellari³

¹ Servizio di Farmacia, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

² U.O. Istituto di Medicina Legale, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Ferrara

³ U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Introduzione

Presso il Servizio di Farmacia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara è attivo il progetto "Implementazione, organizzazione e monitoraggio del Centro di Riferimento Regionale nella dotazione e fornitura di antidoti"¹. Tra gli obiettivi è previsto l'adeguamento della dotazione di antidoti presso il Centro di Riferimento della Regione Emilia Romagna (RER) per le emergenze regionali. Per consentirne lo sviluppo di tale obiettivo e la razionalizzazione della gestione regionale degli antidoti si è ritenuto necessario effettuare una indagine epidemiologica per evidenziare quali fossero le principali tipologie di intossicazioni regionali e i relativi trattamenti intrapresi.

Metodo

A tutte e 17 le Aziende Sanitarie della RER è stato chiesto di fornire informazioni relative alle intossicazioni riscontrate dal 1/1/2005 al 31/12/2009 e la relativa terapia con antidoti². Le informazioni richieste sono: anno di registrazione, tipo d'intossicazione specificandone il tossico, caratteristiche dei pazienti (età e sesso), l'antidoto eventualmente somministrato specificando formulazione e durata del trattamento.

Risultati

Allo studio hanno aderito 16 Aziende Sanitarie (10 AUSL, 5 AZO-SP e 1 IRCCS), fornendo le informazioni relative alle intossicazioni verificatesi nel quinquennio 2005-2009. Dall'analisi sono state riscontrate nella RER complessivamente 8154 intossicazioni suddivise nel corso degli anni in: 1707 intossicazioni nel 2005 (20.93% sul totale dei cinque anni); 1523 nel 2006 (18.68%); 1593 nel 2007 (19.54%); 1560 nel 2008 (19.13%); 1771 nel 2009 (21.72%).

Classificando le intossicazioni in base al tossico coinvolto si sono ottenuti i seguenti dati (Grafico 1): 24% causate da farmaci; 17% da etanolo; 4% da oppioidi; 3% da monossido di carbonio; 3% alimentari; 1% da ipoclorito di sodio e derivati; 38% da intossicazioni non classificabili (comprendono "altre intossicazioni, ingestione tossico, inalazione tossico, intossicazione non nota, intossicazione da farmaci non specifici, reazione avversa da farmaci"); 10% da intossicazioni varie (includendo i tossici meno frequenti come "antiparassitari e pesticidi, ingestioni escluse le alimentari, veleni animali").

Su 8154 intossicazioni registrate nel quinquennio 2005-2009, solo nel 13.90% dei casi (1140) sono stati utilizzati i seguenti antidoti (Grafico 2): 22.28% (254/1140) carbone vegetale attivato

associato a lavanda gastrica; 15.79% (180/1140) carbone vegetale attivato; 8.42% (96/1140) carbone vegetale attivato associato a MgSO₄; 15% (171/1140) flumazenil; 14.30% (163/1140) ossigeno iperbarico; 13.86% (158/1140) naloxone; 5.70% (65/1140) metadossina; 4.65% (53/1140) benzodiazepine.

Discussioni e conclusioni

Il monitoraggio della casistica delle intossicazioni ha evidenziato che gli avvelenamenti da farmaci e da etanolo sono stati i più frequenti e i trattamenti aspecifici sono stati quelli maggiormente eseguiti, seguiti poi dagli antidoti specifici come flumazenil e naloxone. Il risultato dell'analisi epidemiologica svolta nella RER (Tabella 1) evidenzia che la frequenza delle intossicazioni nel campione considerato è pari a 3.82 ogni 10.000 abitanti, valore indice che le intossicazioni possano essere considerate patologie relativamente rare, ma non per questo da sottovalutare sia per la tipologia che per la necessità antidotica.

Bibliografia

- 1 - Regione Emilia Romagna, Progetto Modernizzazione 2008. Delibera Giunta Regionale 2080/08.
- 2 - M. R. Repetto et al, Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Center, Seville, Spain. European Journal of Epidemiology 13: 353-356,1997.

Tabella 1.

Anno	Abitanti Regione Emilia Romagna/anno	N° intossicazioni	Intossicazione/10.000 abitanti
2005	4116962	1707	4,146
2006	4223255	1523	3,606
2007	4275843	1593	3,726
2008	4337966	1560	3,596
2009	4395606	1771	4,029
Media intossicazione anni 2005-2009/10.000 abitanti			3,821

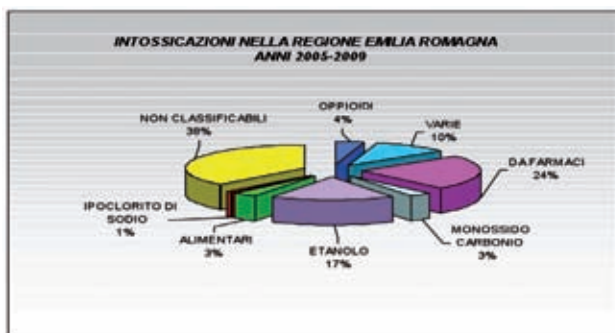


Grafico 1

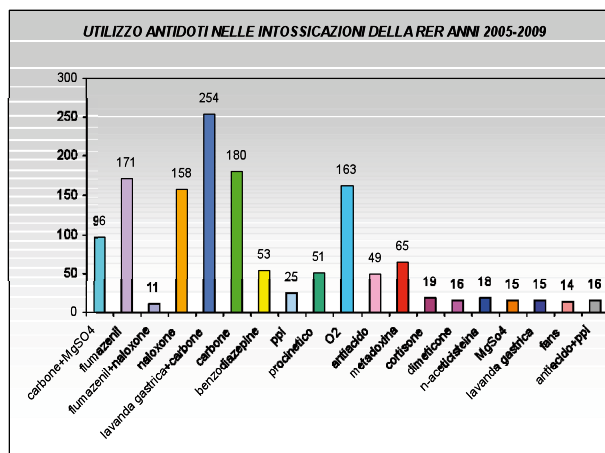


Grafico 2

Neonatal paroxetine toxicity

G. Eleftheriou¹, R. Butera^{1,2}, L. Manzo², M.L. Farina¹

¹Poison Control Centre and Teratology Information Service, Ospedali Riuniti, Bergamo

²Poison Control Centre, IRCCS Fondazione Maugeri and University of Pavia

Introduction

Neonatal withdrawal syndrome following in utero exposure to paroxetine is a well known consequence but sometimes may be confounded with serotonin toxicity, as both hyper- and hypose- rotoninergic states can result in similar symptoms in newborns. We report a case of paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure to paroxetine and olanzapine.

Case report

A female infant was delivered by normal spontaneous vaginal delivery at 39 weeks of gestation. Maternal medication during pregnancy until the day of delivery included paroxetine 20 mg and olanzapine 5 mg once daily.

At birth the infant was cyanotic, failed to show respiratory effort and was ventilated for 30 seconds. After 1 hour, she was bradycardic, hypotonic and with opisthotonus posturing; at 6 hours, convulsions ensued. Funicular gases revealed metabolic acidosis with pH 7.03 and a base excess of -10.1. Basic metabolic panel revealed hyponatremia, with a sodium level of 126 mEq/l (normal levels: 136-145 mEq/l). Sodium levels increased to 129 mEq/l three days later and to 136 mEq/l after six days.

Cord blood levels of paroxetine and olanzapine at the time of delivery were 17.2 ng/ml and 4.6 ng/ml, respectively; neonatal serum concentrations at 24 h of age were 10.2 ng/ml and 4.5 ng/ml, respectively. Paroxetine and olanzapine maternal serum levels one day after delivery were 30.6 ng/ml and 6.7 ng/ml, respectively. After therapeutic dosing of paroxetine and olanzapine, expected serum levels are 10 to 100 ng/ml and 10 to 50 ng/ml, respectively.

Discussion

There is an ongoing debate about whether the adverse effects seen in some neonates are due to a paroxetine withdrawal syndrome, or are due to toxicity (1). Moreover, this consideration may have different clinical implications as patients with neonatal withdrawal syndrome potentially may be treated by re-exposure and gradual tapering of paroxetine, an option that would worsen clinical picture in case of serotonin syndrome.

In adults serotonin syndrome could occur with two or more medications that elevate brain serotonin levels are used or after an overdose of these drugs, although mild serotonergic symptoms may be encountered among patients receiving therapeutic doses of a single selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). As opposed to serotonin syndrome, cases of withdrawal would be expected when serum concentrations of SSRIs are low or undetectable.

Paroxetine is a highly potent inhibitor of 5-HT reuptake and could render neonates, when in utero exposed to paroxetine, susceptible to both syndromes: (i) serotonin withdrawal through cholinergic overdrive that occurs with declining levels of paroxetine and (ii) serotonin syndrome with immediate onset of symptoms at birth. In our case, other causes explaining the observed clinical picture (e.g. peripartum asphyxia, CNS infections or metabolic disorders) were excluded. Neonatal serum concentrations of paroxetine in the typical adult therapeutic range and the onset of the symptoms immediately after birth render difficult the diagnosis of withdrawal syndrome. Therefore, the hypothesis of serotonergic syndrome seems more plausible: this is supported by both drug levels and time-course of symptoms. The role of olanzapine needs to be clarified: since olanzapine is both a dopamine (D) and serotonin (5-HT₂) antagonist with greater in vivo potency for antagonizing 5-HT₂-mediated than D-mediated responses, it is possible to precipitate serotonin syndrome when adding olanzapine to a serotonergic agent. The proposed mechanism by which atypical antipsychotics can precipitate serotonin syndrome is through their antagonism of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptors, which can cause a selective activation of HT_{1A} (2-3). Studies in animals also support this hypothesis, describing enhanced behavioural response to HT_{1A} agonists when given 5-HT₂ antagonists (4).

Conclusion

Normal or low plasma concentrations of paroxetine may be associated with serotonergic perinatal complications in susceptible infants when exposed to paroxetine during late pregnancy, as observed in our case. A definitive differential diagnosis between paroxetine toxicity and withdrawal syndrome is possible only if neonatal paroxetine blood levels are available.

References

- Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ*. 2005;172(11):1457-9.
- Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(3):284-7.
- Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):672-3.
- Backus LI, Sharp T, Grahame-Smith DG. Behavioural evidence for a functional interaction between central 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 1990; 100:793-7.

Intossicazione da antidoto: un caso clinico

F. Farina, A. Melis, P. Pinna Parpaglia, C. Uras, S. Milia, M. Idda, M. Oppes, S. Rassu

Medicina D'Urgenza, Ospedale SS. Annunziata, Sassari

L'intossicazione da esteri organofosforici è caratterizzata da inattivazione delle colinesterasi e si manifesta in due fasi: muscarinica (fenomeni di ipereccitazione vagale con aumento delle secrezioni negli apparati gastroenterico e respiratorio con dispnea broncospasmo ed edema polmonare, bradicardia) e fase nicotinica (disturbi neuromuscolari con scosse muscolari fino a convulsioni e paralisi). La pralidossima è un antidoto specifico che riattiva l'acetilcolinesterasi; a dosi molto elevate potrebbe aggravare il blocco neuromuscolare provocato dalle sostanze organo-fosforiche.

Un uomo di 84 anni si presenta in Pronto Soccorso (PS) per vomito ripetuto, diarrea e sudorazione profusa comparsi circa due ore dopo l'ingestione accidentale di una piccola dose di insetticida a base di estere organofosforico (clorpirifos). Le condizioni generali sono compromesse, il paziente è disorientato e presenta abbondante broncorrea ma i parametri vitali sono nella norma. Il dosaggio pseudocolinesterasi plasmatiche (pCHE) è 200 U/L (v.n. 5100-11700). Contattato in Centro Anti Veleni di Pavia viene trattato in PS con gastrolusi, atropina 1 mg in bolo + pralidossi-

ma 800 mg in 10 minuti. Viene ricoverato in Medicina d'Urgenza per monitoraggio dei parametri vitali, delle pCHE e prosecuzione trattamento con infusione di pralidossima al dosaggio di 5 g/die e sostegno delle funzioni vitali con graduale risalita dei valori delle pCHE. Dopo circa 10 giorni, comparsa di dispnea e repentino nuovo calo delle pCHE (da 662 a 209 U/L). Viene pertanto incrementato il dosaggio della pralidossima fino a 12 g/die. A distanza di circa 36 ore compaiono di fascicolazioni muscolari, distress respiratorio con SpO₂ <50%, crisi ipertensiva (260/130 mmHg), al tracciato elettrocardiografico tachicardia (sinusale) e segni di sovraccarico acuto del ventricolo sinistro compatibile con un

quadro clinico di edema polmonare acuto. Nell'ipotesi di tossicità da pralidossima (d'accordo con il CAV di Pavia) ne viene sospesa l'infusione ed intrapreso trattamento sintomatico con supporto ventilatorio meccanico (NIMV in modalità PSV), O₂, diuretici e nitrati in infusione ev con graduale risoluzione del quadro clinico. Da questo momento l'evoluzione è favorevole con progressivo incremento delle pCHE fino alla normalizzazione. Il paziente viene dimesso in 35^a giornata in buone condizioni cliniche generali. Conclusioni: il monitoraggio clinico è fondamentale in pazienti con intossicazione da organofosforici anche per la possibile tossicità da antidoto anche a dosi terapeutiche.

Acidosi metabolica ed insufficienza renale acuta in corso di intossicazione acuta da glicole etilenico

V. Galli, M. Lotti, C. Pracucci, F. Orsini, A. Dilaghi, F. Gambassi

S.O.D Tossicologia Medica / SODs Centro Antiveneni, Dipartimento di Emergenza e Accoglienza, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

Il glicole etilenico è largamente utilizzato nella composizione di liquidi antigelo. Rapidamente assorbito a livello gastrointestinale dopo l'ingestione, subisce un metabolismo epatico ad opera delle deidrogenasi epatiche che portano alla formazione di metaboliti tossici glicolaldeide, acido glicolico, acido glicosilico ed acido ossalico.

Caso Clinico

Un uomo di 81 anni ha ingerito accidentalmente 250 cc di liquido antigelo contenente glicole etilenico al 95%, con immediata comparsa di epigastralgia e numerosi episodi di vomito. Asintomatico per le successive 12 ore, il paziente ha in seguito lamentato l'insorgenza di vertigini e atassia per cui, solo a questo punto, si è recato al Pronto Soccorso di un Ospedale cittadino, dove è giunto a distanza di 21 ore dall'ingestione. All'arrivo l'esame obiettivo generale e neurologico risultavano negativi; il paziente lamentava comunque epigastralgia, presentava acidosi metabolica (pH 7,21; BE -18,7mmol/L) e rialzo della creatinemia (2,07mg/dl). Il paziente, prontamente trattato con Sodio Bicarbonato 1,4% ed inibitori della pompa protonica, è stato trasferito, previa consulenza telefonica, presso la nostra SOD. Al momento dell'arrivo (24 ore dall'ingestione), persistendo un quadro di acidosi metabolica associata al peggioramento degli indici di funzionalità renale, il

paziente è stato sottoposto a seduta dialitica e contemporanea infusione di alcol etilico (v/v 1:10 in soluzione glucosata al 5%), proseguita per le successive 38 ore. L'esame del sedimento urinario mostrava numerosi cristalli di ossalato di calcio e i valori di glicole etilenico e di acido glicolico all'ingresso erano rispettivamente di 4500mg/L e 2700mg/L. Nel corso del ricovero si sono rese necessarie altre 8 sedute dialitiche nell'arco di 17 giorni, a causa della progressiva contrazione della diuresi fino all'anuria con concomitante aumento dei valori di creatinemia.

A distanza di 8 giorni dall'ingestione la concentrazione plasmatica di glicole etilenico era pari a 238 mg/L e quella dell'acido glicolico era inferiore ai limiti di rilevanza.

Il paziente è stato dimesso a distanza di 23 giorni con valori di creatinina pari a 4,6mg/dl ed è poi stato inserito in follow-up ambulatoriale. Gli indici di funzionalità renale si sono progressivamente normalizzati nel corso della settimane successive.

Conclusioni

Il presente caso clinico evidenzia come la mancanza di un tempestivo intervento diagnostico-terapeutico costituisca un evidente rischio di danno d'organo, che in questo caso ha reso necessario associare alla terapia antidotale con alcol etilico un trattamento depurativo e supportivo con emodialisi.

Reliability of the pH measurement of potentially caustic solutions in emergency services

A. Giampreti, D. Lonati, V. Petrolini, B. Vecchio, S. Bigi, C. Rognoni, D. Acerbi, E. Roda, C. Locatelli, L. Manzo

Poison Control Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy)

Precise and rapid pH determination of unknown potentially caustic solutions could be very useful in Emergency Departments (EDs). However the reliability of some methods available in EDs, such as pH paper strips, could not be always guaranteed. The aim of this study is to evaluate the reliability of different methods for pH-measurement in emergency setting. **Methods:** Four different methods for pH detection were analyzed: laboratory pH-meter (gold standard), urine pH-strips 5-9, 0-14 and 1-11. Caustics tested were chosen amongst the most involved either in accidental and intentional exposures. Methods were blinded tested by one chemist and three senior toxicologists. **Results:** Reliability of pH methods was evaluated on 19 products (2 peroxides, 4 hypochlorites, 3 strong acids, 8 strong alkalis and 3 alcoholic detergents). No significant differences in pH detection were registered among operators. PH-meter was able to provide the same pH data to

those declared in product SDS. PH-strips 0-14 and 1-11 are trustworthy methods for pH measurement of strong acids, strong alkalis, peroxides and alcoholic detergents. For hypochlorites these methods provided erroneous pH ranging from 5.5 to 8 instead a real value of 11.5. Urine pH-strips showed pH 5 for strong acids (instead of real values of 0-2) and pH 9 for strong alkalis (instead of real values of 10-14); moreover, erroneous values (pH from 6.5 to 8) were detected for hypochlorites (real value 11.5). **Conclusions:** At present, pH strips 0-14 and 1-11, when available in EDs, correctly detect strong acids (pH < 2), strong alkalis (pH > 10) and peroxides, but not hypochlorites. Erroneous hypochlorites pH evaluations may be due to the whitening effects of chlorine on colorimetric strips. In case of detection of a pH ranging from 2 to 10 with colorimetric strips, a further detection with a pH-meter should be performed if hypochlorites cannot be excluded.

Release of heavy metals from retained lead projectiles and thermometer's mercury

A. Giampreti¹, D. Lonati¹, S. Bigi¹, S. Vecchio¹, C. Locatelli¹, V. Petrolini¹, L. Manzo¹, A. Pellicciotti², D. Pezzola³

¹ Pavia Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia

² Department of General Surgery, Ospedale di Acquapendente, ASL Viterbo

³ Department of General Surgery, Ospedale Civile di Brescia

To report three cases in which lead (case 1, 2) and mercury (case 3) were released from retaining tissues without clinical/toxic effects. *Cases series: Case 1:* a 67-year-old man was hit by 200 pellets in the posterior head, right shoulder and arm. Due to a severe oedema of the arm, a fasciotomy was performed. During the following year the patient remained asymptomatic; blood and urine lead levels, collected every 3 months, resulted 4, 14, 13, 7 mcg/dL (n.v. 0.1-10 mcg/dL) and 19.4, 16.2, 55.6 mcg/L (n.v. 0.5-3.5 mcg/L). *Case 2:* a 43-year-old man was accidentally hit by 150 pellets in the right leg. The patient required emergency surgery; during the following year blood lead levels ranged from 21.7 to 29.7 mcg/dL; the urine lead levels progressively decrease from 17.8 to 2.7 mcg/L. Either in case 1 and 2 red cell zinc-protoporphyrin, urine aminolevulinic acid and blood film resulted always normal. *Case 3:* after accidental inoculation of thermometer's mercury a 31-years woman presented

local oedema and numerous radio-opaque micro-droplets at the second proximal phalanx of the left hand. After a surgical toilet X-ray showed a diffused foreign material over the second metacarpal joint. During a three years follow-up the patient remained asymptomatic; no biochemical alterations neither modification on radio-opaque material distribution were registered. Blood mercury levels every 6 months resulted 5.0, 1.2, 15.0, 13.0, 4.0, 1.2 and 1.9 mcg/L (n.v. 1.0-4.5 mcg/L); urine mercury levels were 6.5, 1.0, 9.0, 4.0, 6.0, 2.7, 4.5 mcg/L (n.v. 0.1-4.5 mcg/L). *Conclusion:* Overall management of heavy metals prolonged absorption due to retained foreign bodies is not well defined. Metal absorption could be influenced by several and unpredictable factors. Surgical removal may be difficult and incomplete. In our three cases no chelating treatments were required, and only a moderate metal release without any clinical manifestations was documented.

Infarto miocardico NSTEMI in intossicazione da disulfiram ed alcol

M.L. Maifreni¹, S. Giacomelli²

¹ Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza – Treviso

² Cardiologia ed UCIC – Treviso

Un uomo di 29 anni viene ricoverato in Medicina d'Urgenza la sera del 23 luglio dopo l'assunzione di 15 cp di DISULFIRAM da 400 mg orosolubile verso le 19.30 e successivamente 4 litri di birra: sostiene di avere assunto le compresse per errore (farmaco del padre) scambiandole per antidolorifico. Si segnala comunque che il paziente è già seguito dal SERT per alcol dipendenza.

Chiama il 118 attorno alle 21 per la comparsa di rush cutaneo diffuso e vomito.

Viene contattato anche il CAV di riferimento di Pavia e viene consigliato di somministrare carbone vegetale, lavaggio gastrico per l'eliminazione di residui di alcol e di monitorare problematiche di danno d'organo legate alla produzione di acetaldeide con conseguente vasodilatazione.

Alcolemia 146 mg% e troponina T 00.1 (VN 0.00 – 0.06) CPK 63 e CPK MB 1.42

Durante la notte controlli pressori orari sempre nella norma (130/80), riferita sensazione di peso retrosternale dopo il vomito da mezzanotte alle 2 circa con remissione spontanea.

Alle 8 del mattino successivo, 24 luglio, nuovo episodio di dolore retrosternale durato circa 30 minuti

Esame Obiettivo: sempre nella norma

Ore 8: Troponina T 0.22 CPK 413 e CPK MB 39.64. ECG

Ore 13 Troponina T 0.52 CPK 669 e CPK MB 55.34 ECG "ritmo sinusale, atipie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare"

Altri esami di routine: Colesterolo 125 mg% trigliceridi 144mg% ; Ldh 494 U/l ; PCR 2.7; BNP 245 pg/ml; creatinina 0.85 Na 140; K 4.1; Hb 14.6 MCV 84.5

Screening tossicologico su urine negativo (ricerca di oppiacei, cannabinoidi, amfetamine, metabolita cocaina, benzodiazepine) Viene contattato il cardiologo che trasferisce il paziente in UCIC Ecocardiogramma: "radice aortica 38 mm ed aorta ascendente 37

mm con valori ai limiti superiori della norma. Vsx di normali dimensioni cavitarie, spessori parietali, dubbia ipocinesia della parete inferiore media e della parete laterale apicale con funzione sistolica conservata (FE 60%). Asx e sezioni destre nei limiti. Lembo anteriore mitralico ridondante. Al color doppler : IM lieve.VCI nei limiti. Non versamento pericardico"

Il paziente viene trattato con Acidoacetilsalicilico 100, enoxaparina 8000 x 2, lansoprazolo 30 mg, furosemide 1 fl ev.

Picco enzimatico del 25 luglio con Troponina T 0.94 e CPK MB 55 Viene sottoposto a Coronarografia il 27 luglio: "coronarie esenti da lesioni aterosclerotiche, funzione ventricolare di sinistra conservata (FE 63,27%)".

Dimesso il 29 luglio con ECG: "RS, presenza di piccole Q strette inferiori" ed Ecocardiogramma normalizzato

Diagnosi di dimissione: infarto miocardico inferolaterale senza soprasslivellamento del tratto st (nSTEMI). intossicazione da disulfiram ed alcol. coronarie esenti da lesioni.

Il meccanismo dell'infarto potrebbe essere spiegato da spasmo coronarico, come segnalato in letteratura in alcuni case report secondario a Sindrome da accumulo di Acetaldeide (acetaldeide syndrom)

Bibliografia

Altun A et al. Acute myocardial infarction due to disulfiram – alcohol interaction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006 Oct; 20 (5): 391-2

Rimailho A et al. Myocardial infarction after voluntary poisoning with disulfiram and alcohol. *Presse Med* 1984; 13: 2266

Becker J et al. Ethanol ingestion following Antabus overdose: acetaldehyde induced cardiologic emergency. *Ther Umsch* 1995; 52: 183-7

Nucifora G et al. Anterior myocardial infarction in a chronic alcoholic man on disulfiram therapy: a case report. *Ital Heart J. Suppl*, 2004 Dec; 5(12): 900-4

Santi Lauria Codice rosso in un paziente in terapia con Antabuse DEA Ospedale Civico di Palermo MedEmIT Formazione in medicina d'Emergenza www.medicinadurgenza.com

Tayareci Y et al. Acute myocardial infarction associated with disulfiram-alcohol interaction in a young man with normal co-

ronary arteries. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Jan;37(1):48-50.

Keisuke Shioji MD et al. Case report A case of marked ST depression and myocardial injury *Journal of Cardiology Case Volume 1, Issue 3, June 2010, Pages e137-e140*

Milne HJ, Parke TR. Hypotension and ST depression as a result of disulfiram ethanol reaction. *Eur J Emerg Med.* Aug 2007;14(4):228-9.

Samara Soghoian, MD, et al Toxicity, Disulfiram Updated: Aug 20, 2008 www.emedicine.com

Il componente letale: tardiva e infausta scoperta della presenza di colchicina in un avvelenamento da farmaci. Case-report e revisione ragionata della letteratura

C. Pesci, G. Gangitano, T. Perin, R. Birocci, J. Montomoli, C. Villani, M. Galletti

AUSL Rimini, DEU - U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale "Infermi"

Caso clinico

Una ragazza di 35 anni, etilista, con sindrome depressiva in trattamento farmacologico e pregressi tentativi anticonservativi, giunge al nostro PS in coma alle 14:52 del 22/8/09; la perdita di coscienza è avvenuta al momento della visita domiciliare degli Psichiatri che seguono la pz sul territorio. Vengono rinvenuti blister e contenitori vuoti (imprecisata la quantità) di BDZ, GHB, quetiapina. Parametri vitali in PS: SaO₂ in aa 90%, FR 16 atti/min, FC media 79 bpm, PA 110/70, GCS=3. All'EGA: pO₂ 69, pCO₂ 24, pH 7.39, HCO₃- 19.9 mmol. Si opta per somministrazione di flumazenil 1.0 l fl ev che porta la pz ad un GCS=12; si esegue decontaminazione con gastrolusi attraverso SNG e si somministra CVA e solfato di Mg. I primi esami ematici rilevano emocromo e funzionalità epato-renale nella norma; allo screening qualitativo su urine si rileva positività per BDZ e cannabinoidi.

La pz viene ricoverata nell'area semintensiva in Medicina d'Urgenza dove nelle ore successive si assiste ad un recupero del sensorio; a circa 8 ore dall'ingresso la pz presenta febbre (38°C), ripetuti episodi di vomito con tracce di CVA e evacuazione di feci diarroiche normocromiche.

Al mattino del 23/8 la pz è lucida, orientata, ma non molto incline al colloquio: il consulente psichiatria non riesce ad appurare l'esatto quantitativo dei farmaci assunti. Dopo poco la pz inizia a lamentare forte dolore addominale; al controllo ematochimico del mattino vengono rilevate: severa leucocitosi (GB 43280), creatinina prima a 1.51 mg/dl e successivamente 2.16 mg/dl, rialzo di amilasi (219 U/L) e lipasi (664 U/L), AST 506 U/L, CPK 1455 U/L, LDH > 3500 U/L.

Viene eseguita un'ecografia addominale d'urgenza che non evidenzia lesioni a carico della regione epato-pancreatica ma, in virtù della severità del quadro clinico e dell'assetto laboratoristico, si decide di approfondire con TC addome con MdC, nella quale non si rilevano lesioni significative di fegato, pancreas, milza, surreni e reni; le anse intestinali presentano pareti ispessite con accentuato enhancement contrastografico e vi è presenza di un piccolo versamento endoperitoneale nel Douglas. Solo 24 ore dall'accesso in PS la madre comunica di aver trovato a domicilio un blister vuoto da 30 cp di colchicina, che lei stessa assumeva episodicamente per gotta.

La pz nel frattempo inizia a manifestare grave agitazione psicomotoria e dispnea ingravescente: all'EGA si rileva acidosi metabolica severa con LDH 7.5 mmol, HCO₃- 15, BE - 9 mmol, Sat 78% con O₂ ad alti flussi (rapporto p/F di 118), temp. corporea 38°C. La pz viene intubata e trasferita in Rianimazione dove nelle ore successive si conclamano i segni di MOF e shock settico. Alle 10.25 del 24/8 viene iniziata l'RCP per comparsa di PEA: alle 11:34 si constata il decesso.

Discussione

L'intossicazione acuta da colchicina, per assunzione accidentale o volontaria del farmaco o delle foglie di *Colchicum autumnale*, è un evento raro ma spesso fatale.

La tossicità è legata alla proprietà di legarsi alla tubulina intracellulare impedendo la formazione dei microtubuli e l'assemblaggio proteico all'interno del Golgi, l'esocitosi, l'endocitosi, la motilità cellulare e la mitosi cellulare. La dose tossica non è definita, ma dall'analisi della letteratura internazionale, segni di intossicazione si hanno già per dosaggi tra i 0.5-0.8 mg/kg; nella nostra pz il dosaggio era di 0.5 mg/Kg. La latenza dei primi sintomi, nel 99% casi di tipo gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea) va dalle 2 alle 12 ore; la pz ha presentato il primo episodio di vomito a 8 ore dall'ingresso ospedaliero. L'assenza di questi nelle prime 8 ore dall'ingestione depone in genere per una prognosi favorevole. La seconda fase dell'intossicazione si presenta nelle prime 24-72 ore dall'assunzione della colchicina: si ha perdita di liquidi nel tratto gastrointestinale, rabdomiolisi, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, depressione miocardica per tossicità diretta, bradicardia con vari gradi di blocco A-V e shock non responsivo alla terapia che portano a morte quasi nel 30% dei casi secondo l'analisi della nostra review.

Complicanze tardive (4-5 giorni) sono la depressione midollare risultante in pancytopenia e neutropenia (responsiva alla terapia immunostimolante con fattori di crescita) e l'alopecia generalizzata (2-3 settimane). La terapia è di supporto: l'elevato volume di distribuzione e il legame con i tessuti rendono vane la dialisi e l'emoperfusione. Non esistono antidoti specifici anche se in letteratura è stato descritto un unico caso di trattamento efficace con frammenti Fab anticolicina, non in commercio per l'elevato costo di produzione e la tutto sommata rarità di questo tipo di avvelenamento: nella letteratura italiana il nostro caso clinico sembra essere la quarta intossicazione (due volontarie a scopo suicidario ed una accidentale con fiori di *Colchicum*) ma la prima fatale.

Conclusioni

L'altissima mortalità delle intossicazioni da colchicina può essere contrastata solo dal precoce instaurarsi di una terapia di supporto estremamente intensiva, ma è solo il dato anamnestico che può orientare l'iniziale e aspecifica clinica gastrointestinale verso questo tipo di avvelenamento. Essere stati a conoscenza dell'esatta composizione del cocktail letale assunto dalla pz avrebbe potuto comportare un più stretto monitoraggio dei parametri clinico-laboratoristici (esistono studi nei quali come parametro della tossicità cardiaca è stata utilizzata la troponina in dosaggi seriati) ed una terapia più aggressiva ma, sfortunatamente, il blister vuoto contenente la componente letale dell'intossicazione fu ritrovato dalla madre solo il giorno dopo l'accesso in Pronto Soccorso.

Infusione intrarteriosa di calcio gluconato nella terapia delle lesioni da contatto con acido fluoridrico

M. Sili, MR. Quaranta, I. Pacileo, A. Totti, P. Botti, F. Gambassi, G. Mannaioni

SOD Tossicologia Medica / SODs Centro Antiveneni, Dipartimento di Emergenza e Accoglienza

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Scopo

Valutare l'efficacia e sicurezza della infusione intrarteriosa locoregionale di calcio gluconato nella terapia delle lesioni da contatto con Acido Fluoridrico.

Metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i pazienti ricoverati presso il reparto di Tossicologia Medica dell' Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi in un periodo di 4 anni (2005-2009) ammessi con diagnosi di lesione da contatto con acido fluoridrico. Il calcio gluconato (fiale di 10 ml al 10%) diluito in soluzione glucosata 40 ml al 5% è stato somministrato nell'arto interessato ripetutamente per via intrarteriosa alla velocità di 12 ml/h tramite cateterizzazione dell'arteria radiale o ulnare o brachiale. L'infusione è stata mantenuta per 24 ore, previa monitoraggio dei valori della calcemia e del calcio ionizzato.

Risultati

Sono stati trattati cinque pazienti. La concentrazione di acido fluoridrico del composto con cui erano venuti in contatto era sconosciuta in tutti i casi; 3 pazienti erano venuti in contatto con la sostanza in occasione lavorativa senza appropriate protezioni, 2 al proprio domicilio. Le sedi di esposizione comprendevano l'avambraccio (1 caso), le mani e le dita (3 casi) o solo le dita (1 caso). Tutti i pazienti hanno avvertito parestesie e dolore locale urente con una latenza d'insorgenza variabile dai pochi minuti, in caso di esposizione senza protezione (2 casi), alle 2 h (3 casi). Le lesioni erano rappresentate, in grado variabile, da intenso eritema, edema madreperlaceo, flittene in alcuni casi a contenuto emorragico. Tutti i pazienti hanno avvertito fugace riacutizzazione del dolore in sede lesionale all'inizio della somministrazione intraarteriosa e sollievo dal dolore spontaneo al termine di questa. Solo 2 casi hanno richiesto un intervento chirurgico per dre-

nare una raccolta corpuscolata nella sede della lesione. Un caso ha avuto come complicanza una flebotrombosi della vena cefalica. In tutti i casi si è avuta una completa *restitutio ad integrum* nell'arco massimo di 2 mesi, dopo un periodo variabile di residue parestesie. Non è stato osservato nessun effetto sistemico avverso. In tutti i pazienti il quadro ematochimico (compresa la calcemia) è risultato nella norma durante e dopo l'infusione intrarteriosa di calcio gluconato. In un caso si è osservato un lieve aumento delle CK, ritornato comunque nella norma in quattro giorni. Il periodo di ospedalizzazione medio è stato di sei giorni (da un massimo di otto giorni in un caso ad un minimo di quattro in due casi). Tutti i pazienti sono stati trattati anche a livello topico tramite bendaggi occlusivi con calcio gluconato gel a permanenza, sostituiti ogni quattro ore.

Conclusioni

In base alla nostra esperienza, l'infusione locoregionale intrarteriosa di Calcio Gluconato in caso di lesioni da contatto con Acido Fluoridrico, si conferma una metodica terapeutica sicura ed efficace, sia nella sedazione del dolore sia nella rapidità della guarigione, e vantaggiosa rispetto alla sola somministrazione di terapia topica.

Bibliografia

- Thomas D., Jaeger U., Sagoschen I., Lamberti C., Wilhelm K. Intra-arterial calcium gluconate treatment after Hydrofluoric Acid burn of the hand. *Cardiovasc Intervent radiol* 2009, 32:155-158.
 Capitani EM, Hirano ES, Zuim Ide S, Bertanha L, Vieira RJ, Madureira PR, Bucarechi F. Finger burns caused by concentrated hydrofluoric acid, treated with intra-arterial calcium gluconate infusion: case report. *Sao Paulo Med J*. 2009 Nov;127(6):379-81.
 Kirkpatrick JJR, Enion DS, Burd DAR. Hydrofluoric acid burns: a review. *Burns* 1995 21: 483-93.

Due casi di intossicazione grave da puntura di malmignatta

Poisoning from *Latrodectus tredecimguttatus*: two clinical cases

S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, D. Lonati¹, A. Giampreti¹, S. Bigi¹, E. Sesti², C. Locatelli¹, L. Manzo¹

Poison Control Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia

Emergency Department, Foundation Institute San Raffaele - G. Giglio Hospital, Cefalù

Objective. *Latrodectus tredecimguttatus* is an arachnid of the black widow spiders family, recognizable for its 13 red spots on the black dorsum. Its venom may cause local effects and systemic symptoms. We describe two cases of poisoning with severe clinical course. **Case report 1:** A 28 year-old patient presented to Emergency Department (ED) referring profuse sweating, accompanied by chest, abdominal and back pain, dyspnoea, abdominal distension, urinary retention, hyperthermia. Suspecting an aortic dissection or pulmonary embolism, diagnostic exams were performed with negative results. Later, the patient referred he had felt a sting on his calf and seen a black red-spotted spider. The bitten area was mildly hyperaemic. *Latrodectus* bite was suspected and symptomatic treatment was started. During the following hours a diffuse cutaneous rash appeared. The following day the patient still presented diffuse muscular and abdominal pain, an-

gor, hypertension, leukocytosis, mild increase of troponin I, normal ECG and cardiac ultrasound. He completely recovered on day 5 after symptomatic treatment. **Case report 2:** A 62 year-old patient presented to ED with a sting at his hand. At admission he presented sudden chest, dorsal and abdominal pain, sweating and transient loss of consciousness. Chest X-ray, ECG, routine haematochemical and cardiac enzymes were normal. Subsequently, the patient developed twice sweating and syncope. After regain of consciousness, he presented mild dysarthria, deficit of VII cranial nerve, hyposthenic omolateral arm, hypotension. Encephalic and chest CT-scan were performed to exclude an aortic dissection or stroke, with negative results. In correspondence of the sting an ecchymotic-oedematous lesion, lymphangitis up to the axilla appeared, with leukocytosis and D-dimer increase. *Latrodectus* bite was suspected and crystalloids, steroids, antihistami-

tics and antibiotic prophylaxis were administered with improvement until discharge on day 17. **Conclusion:** *Latrodectus* venom contains proteins and enzymes that bind to specific receptors, increasing cell membrane permeability and releasing acetylcholine. Local lesions (cyanotic-whitish, oedematous) can be accom-

panied by muscular, chest and abdominal pain, altered consciousness, vomiting, respiratory and cardiac failure and cutaneous rash. Persistence of symptoms varies depending on quantity of venom inoculated. Serum antilatrodectus could be efficacious, but wasn't available in Italy.

Intossicazione da aconito

A. Villa¹, A. Kostihova¹, F. Apicella¹, L. Orlandi²

¹U.O. Medicina d'Urgenza – A. O. Fatebenefratelli, Milano

²U.O. Anestesia e Rianimazione – A.O. Fatebenefratelli, Milano

Caso clinico

WZ, uomo di 41 anni, di nazionalità cinese, giunge in PS riferendo ingestione accidentale circa un'ora prima di una sostanza contenente aconitina. Viene riferito, tramite un interprete a causa di difficoltà linguistiche, che il paziente insieme ad un amico si era recato al domicilio di una conoscente che poi era uscita di casa; volendo bere degli alcoolici, hanno trovato una bottiglia con etichetta indicante "grappa" e hanno bevuto alcuni sorsi. Accorgendosi del sapore strano della bevanda, hanno rintracciato telefonicamente l'amica chiedendo spiegazioni e quest'ultima si è allarmata in quanto aveva travasato nella bottiglia una soluzione contenente foglie di aconito che utilizzava per il suo lavoro di massaggiatrice. All'arrivo in PS l'amico dichiarava in realtà di non avere ingerito la sostanza, di sentirsi bene e si autodimetteva; il paziente WZ invece affermava di aver ingerito una piccola quantità, riferiva come unico sintomo moderate parestesie diffuse e pertanto veniva trattenuto in osservazione. L'esame obiettivo all'arrivo mostrava: PA 110/70 FC 92 aritmico per extrasistoli; SatO₂ 96%; il paziente era sveglio, orientato, eupnoico. L'obiettività generale era normale. Non erano presenti deficit motori o di sensibilità obiettabili. All'ECG si osservava ritmo sinusale con extrasistolia ventricolare, talora con bigeminismo; PQ e QT nei limiti. Fra gli esami ematochimici: Hb 14,6 g/dl GB 8400/mm³ Plt 230.000/mm³ glicemia 101 mg/dl urea 29 mg/dl creatinina 0,74 mg/dl Na 140 mmol/l K 3,47 mmol/l AST 22 U/l ALT 19 U/l CPK 89 U/l. All'emogasanalisi: pH 7,440 pCO₂ 37 mmHg pO₂ 89,1 mmHg SatO₂ 96,8 % HCO₃ 25,4 mmol/l BE 1,9 mmol/l Lact 2,9 mmol/l pO₂/FiO₂ 391,7 mmHg.

Veniva praticata gastrolisi e somministrato carbone vegetale e quindi ricoverato per alcune ore in Terapia Intensiva e poi trasferito in Medicina d'Urgenza. Durante la degenza rapida risoluzione delle parestesie, regressione dell'extrasistolia; il paziente veniva quindi dimesso dopo 60 ore dall'evento.

Discussione

Il caso di per sé non presenta difficoltà diagnostiche o particolari criticità cliniche, ma ci ha dato modo di studiare e approfondire la tossicità di una sostanza che si ritiene poco nota nel nostro mondo occidentale, anche se ben conosciuta nella medicina cinese.

Sin dall'antichità preparazioni a base di estratti di aconito hanno avuto, soprattutto nelle regioni asiatiche, molte applicazioni in campo terapeutico e non solo: l'azione di questi estratti è nota da millenni, antichissimi documenti citano le radici tuberizzate di aconito quali ingredienti del veleno con cui venivano intrise le frecce usate durante la caccia e la guerra. L'estratto di aconito è considerato uno dei veleni vegetali più attivi, agendo anche in piccolissime dosi.

Laconito è un genere di pianta appartenente alla famiglia delle Ranunculaceae; l'*Aconitum napellus* (anche conosciuto come Berretto del Frate) è una pianta ornamentale in Europa e insieme ad altre specie di *Aconitum*, è usata come erba medicinale in Asia (1, 2).

Le piante di *Aconitum* contengono diversi potenti alcaloidi neurotossici, in particolare l'alcaloide diterpenico policiclico aconitina. Gli alcaloidi sono contenuti in tutti i tessuti della pianta di *Aconitum*, ma particolarmente nelle radici.

A causa della loro potenza, anche solo piccole dosi di aconiti-

na possono produrre sintomi tossici. Inoltre, è stato osservato che l'aconitina è relativamente instabile e subisce un'idrolisi non enzimatica. Questo rende ragione della variabile scala di gravità dell'intossicazione.

L'avvelenamento da aconitina è più frequentemente causato da ingestione accidentale o volontaria, ma può essere anche determinato dall'uso dell'estratto come erba medicinale, specie in paesi Asiatici dove è più usata. Comunque, l'avvelenamento da aconitina in Europa rimane raro (3-6).

Laconitina viene rapidamente assorbita dopo ingestione orale; l'intossicazione è molto rapida, dopo un periodo di latenza compreso fra i 10' e i 90'. I sintomi di un avvelenamento acuto compaiono entro le due ore dopo l'ingestione, malgrado i segni iniziali possano apparire entro pochi minuti (3, 7, 8).

Gli alcaloidi dell'aconito colpiscono principalmente il cuore, il sistema nervoso centrale e quello periferico. La sintomatologia può variare da alterazioni a carico del sistema cardiovascolare (palpitazioni, difficoltà respiratorie, ipotensione, bradicardia, tachicardia, aritmie ventricolari, edema polmonare), dell'apparato gastroenterico (nausea, diarrea, dolori addominali) o disturbi sensitivi o motori. La cardiotoxicità e la neurotossicità dell'aconitina e dei suoi alcaloidi sono dovute all'azione sui canali del sodio delle membrane cellulari dei tessuti eccitabili, comprendendo miocardio, nervi e muscoli. L'aconitina si lega ai canali del sodio e questo determina una continua attivazione della cellula dovuta all'aumentato passaggio di ioni sodio impedendo la completa ripolarizzazione della membrana eccitabile (9, 10).

L'intossicazione può presentarsi in forma che varia da sintomi lievi ad una situazione severa e letale. Nell'intossicazione fatale, la morte sopraggiunge per paralisi respiratoria, aritmia ventricolare o asistolia o shock cardiogeno (3, 11).

Il paziente si presenta con una combinazione di sintomi neurologici, cardiovascolari e gastro-intestinali (2). I sintomi neurologici possono essere sensitivi (parestesie e intorpidimento del viso, dell'area periorale e dei quattro arti) e/o motori (astenia muscolare). I sintomi cardiovascolari includono ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, bradicardia, tachicardia sinusale, ectopie ventricolari, tachicardia e fibrillazione ventricolare. I segni gastro-intestinali includono nausea, vomito, dolore addominale, diarrea. Non essendo disponibile alcun antidoto, il trattamento dell'avvelenamento da aconitina può essere solo sintomatico e di supporto, con un attento monitoraggio pressorio, del ritmo cardiaco e delle funzioni vitali (2).

La terapia inotropica è richiesta se vi è ipotensione e atropina per trattare la bradicardia. Le aritmie ventricolari sono spesso refrattarie sia a farmaci che a cardioversione elettrica. La pratica clinica suggerisce che amiodarone e flecainide sono trattamenti di prima linea (4, 8). Il ruolo dell'emofiltrazione per rimuovere gli alcaloidi di aconitina circolanti non è ancora ben definita.

Conclusioni

Le intossicazioni da vegetali sono un fenomeno spesso ignorato e sottostimato. Con l'aumento della popolarità della medicina naturale, si possono verificare casi di avvelenamento da aconitina anche in Occidente, dove vengono usati preparati erboristici della tradizione orientale. Il problema principale in caso di avvelenamento consiste nel formulare un corretto sospetto diagnostico.

Pertanto quando un paziente presenta parestesie, astenia o paralisi, aritmie inspiegabili o tachicardia ventricolare refrattaria, va sospettato un avvelenamento da aconitina (6).

Bibliografia

- Kolev ST et al. Toxicity following accidental ingestion of Aconitum containing Chinese remedy. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 839-42
- Chan TY. Aconite poisoning. *Clin Toxicol* 2009; 47: 279-85
- Van Landeghem AA et al. Aconitine involvement in an unusual homicide case. *Int J Legal Med* 2007; 121: 214-9
- Pullela R et al. A case of fatal aconitine poisoning by Monkshood ingestion. *J Forensic Sci* 2008; 53: 491-4
- Elliot SP. A case of fatal poisoning with the aconite plant: quantitative analysis in biological fluid. *Sci Justice* 2002; 42: 111-5

Strzelecki A et al. Acute toxic herbal intake in a suicide attempt and fatal refractory ventricular arrhythmia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 698-9

- Chan TYK, Tomlinson B, Critchley JAJH. Aconitine poisoning following the ingestion of Chinese herbal medicines: a report of eight cases. *Aust NZ J Med* 1993; 23: 268-71
- Lin C-C, Chan TYK, Deng J-F. Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 574-9
- Ameri A. The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. *Progr Neurobiol* 1998; 56: 211-35
- Friese J et al. Aconitum sp. alkaloids: the modulation of voltage-dependent Na⁺-channels, toxicity and antinociceptive properties. *Eur J Pharmacol* 1997; 337: 165-74
- Chan TYK. Aconite poisoning presenting as hypotension and bradycardia. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28: 795-7.

Un caso reazione avversa da difenilidantoina: la necrosi epidermica tossica

A severe case of diphenylhydantoin-related toxic epidermal necrolysis

A. Zancan¹, D. Lonati², S. Vecchio², A. Giampreti²

Rehabilitation Unit, IRCCS Maugeri Foundation Hospital, Pavia

Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy)

Objective: Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a severe adverse drug reaction related to idiosyncratic mechanism, characterized by low incidence but high mortality (1,2). We report a case of severe diphenylhydantoin-related TEN. **Case report:** A 74 years-old female was admitted to the Rehabilitation Unit (RRF) with a diagnosis of "Left hemiparesis after surgery of frontal and right parietal repetitive lesions". One month before a well-tolerated therapy with diphenylhydantoin 100 mg/tid had been started at a Neurosurgery Institute. A week after RRF admission, an erythema without itch appeared in jugular and parasternal region. It was absent in the areas covered by clothing. Loratadine 10 mg/day was started. The next day the erythema extended on the neck, so topical dexamethasone was added. During the following four days the patient presented erythema extending to the back with a tendency at the confluence of the lesions. Therapy with diphenylhydantoin was discontinued and replaced with levetiracetam. Serum diphenylhydantoin was 11.4 mcg/ml (n.v. 10-20). A skin biopsy confirmed the suspected diagnosis of toxic epidermal necrolysis. Therapy with methylprednisolone 80 mg/day, antibio-

tics, fluids, electrolytes and albumin up to 3000 ml/day of intravenous solution was performed. The patient was then sent to a Dermatology Burn Unit where supportive therapy and treatment with immunoglobulin were administered, followed by gradual resolution of signs and symptoms within the following month. **Conclusion:** TEN is a reported rare disease (incidence 0.01%) but burdened by 61% mortality if skin loss is more than 30%. The disease onset is insidious and it could appear as an "unimportant" cutaneous rash, without itch. The blisters appear quite lately, then the disease progress rapidly. TEN may be related to several drugs involving antiepileptics, allopurinol, cephalosporins, penicillins, oxycam. When TEN is suspected immediate drug discontinuing and prompt replacement with other drugs (that are not reported to be risky for TEN) must be evaluated.

References: 1. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2010 Mar;36(2):152-63. 2. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.