

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

***Clinical Toxicology, Substances
of Abuse and Chemical Emergencies***

2012

Pavia, 19-21 September 2012

Antidotes in Depth 2012

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 19-21 September 2012

IMAGING IN THE EVALUATION OF THE CAUSTIC LESIONS

L. Barozzi^{1,*}, C. Modolon¹, M. Lima²

¹*U.O.C. di Radiologia, Dipartimento di Emergenza/Urgenza, Chirurgia Generale e dei Trapianti, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna;* ²*U.O.C. di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

Corresponding Author: Libero Barozzi, email: libero.barozzi@aosp.bo.it

Caustic agents ingestion represent a clinical-therapeutic emergency as it may compromise the patient's life and cause serious damage to organs with which it comes into contact. Management of these patients involves several specialized figures, among which the imaging plays a critical role. Although endoscopy is irreplaceable in the initial evaluation and therapy of subsequent such injuries, radiology has an important role in early and late phases. The specific imaging protocol depends on the patient's clinical status. Radiography, ultrasonography, upper gastrointestinal barium radiography (UGBR) and contrast enhanced computed tomography (ceCT) all may be appropriate modalities for examination. MRI and Tc-99m scintigraphy isn't standardized, but that may assist in the evaluation of complications and in the follow-up or in complex cases. Chest and abdominal radiography must be performed within the initial assessment, before endoscopy for assessment complications which perforation (pneumomediastinum or pneumoperitoneum), aspiration pneumonia and mediastinitis (enlarged mediastinum), the latter require a more detailed diagnosis by ceCT. In the case of severe esophageal or gastric damage is possible to see dilated esophagus, distended by air, pleural effusion and a localized abdominal abscess containing air. If there are no associated complications, it's possible to proceed with endoscopy evaluation. Nowadays UGBR is of little use in the acute phase because it delays endoscopy and will not reveal first or second degree mucosal injuries. Also in the case of misunderstood radiogram perforation, the leakage of barium in the mediastinum or in the peritoneum can cause mediastinal or retroperitoneal fibrosis respectively. So in these cases, it's necessary use non-ionic water-soluble contrast agent. UGBR's semiotics of acute caustic esophagitis show motor disorders secondary to inflammation, necrosis and destruction of Auerbach plexus: abnormal motility, poor primary peristalsis, diffuse spasm, or a dilated and atonic esophagus index of impending rupture. You may also see irregular superficial ulcers, an irregular contour or collections of intramural contrast medium. In the stomach, thickened folds, ulcers, atonic or wall defects due to hemorrhage

and edema, collections of intramural gas (necrotic gastritis). Extraluminal acute complications, such as pancreatitis and splenic damage, can only be documented by ultrasound and ceCT. The natural history of injuries, if perforation is avoided, is ulceration, frequently followed by strictures. Strictures may affect the esophagus (especially in areas already anatomically more restricted), stomach and duodenum. The treatment involves a number of endoscopic dilatation. Strictures appear as narrowing long and smooth, and sometimes may have an irregular contour or, in severe scarring case, the entire esophagus may look filiform. The CT evaluate the thickness of the visceral wall both before and after treatment. MRI has a greater anatomical resolution of CT in the evaluation of wall layers. The follow-up of patients with stenoses provides an UGBR. Local complications such as esophageal fistulas can be well demonstrated by UGBR or oral ceCT, or in some cases even with scintigraphy. UGBR still has a fundamental role in follow-up of patients undergoing surgery. Imaging, and in particular ceCT, is important in the study of late complications such as tumors.

FOCUS ON HYPOCHLORITE INGESTION

A. Giampreti^{*}, F. Chiara, D. Lonati, V. Petrolini, S. Vecchio, D. Flachi, C. Rognoni, L. Manzo, C. Locatelli

Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia

Corresponding Author: Andrea Giampreti, email: andrea.giampreti@fsm.it

Hypochlorite - chemical and toxicological properties: Hypochlorite aqueous solutions, first used as an antiseptic agent, remains an important chemical disinfectant that is widely used either in health care facilities and in domestic setting as household bleach. Hypochlorite alone is unstable in water and may dissociate in chlorine gas and hypochlorous anhydride at room temperature so an alkaline compound such as sodium hydroxide at 0.5-1% is usually added to stabilize hypochlorite in household bleach and aqueous solutions at all. Hypochlorite may present different concentrations that may range from 0.5% to 20-30% relating to use destination. Household bleach may contain hypochlorite concentration from 1-5% (*e.g.* bleaching products for laundry) to 10-30% (*e.g.* gel products for bathroom disinfection) and may be characterized by a pH ranging from 10 to 13. Therefore household bleach causticity is characterized by multiple mechanisms that may be related either to fatty acid saponification of

alkaline pH either to amino-acid degradation and oxidative action of hypochlorite ions and hypochlorous acid¹⁻³. **Hypochlorite ingestion - Scientific literature and clinical data from Pavia Poison Centre:** Scientific medical literature for hypochlorite ingestion lack of data concerning specific correlation between hypochlorite properties (e.g. pH solution, hypochlorite concentration, physical properties such as liquid or gel product) and patient's medical history (e.g. age, amount ingested, type of ingestion such as accidental or deliberate ingestion)⁴. Single case reports from literature evidence that deliberate ingestion of 4-5% hypochlorite at 10-12 pH solution may be associated with important gastric and esophageal lesions either in pediatric (about 20 mL ingestion)^{5, 6} and adult patients (100-1000 mL ingestion)^{7, 12}. Hyperchloremic metabolic acidosis and hypernatremia has been described in four adult deliberate ingestion and seem related with high-grade gastric-esophageal lesions and poor prognosis (1 fatal case with gastric perforation, 1 gastric perforation, 1 esophageal perforation and 1 with esophageal lesions and hemodynamic disorders)^{8, 10-12}. Concerning accidental exposure, about 40% of adult patient that ingested 1-2 swallows of 5-10% hypochlorite solution presented moderate gastric-esophageal lesions^{13, 14}. Pediatric case series showed that one accidental swallow of 4-10% hypochlorite at 10-11 pH solution may be associated with moderate gastric (5% of patients) or esophageal lesions (30% of patients)^{15, 16}. In a case series, among 20 pediatric patients with no oral lesions that accidentally ingested 5.25% hypochlorite at 10-11 pH solution, nine patients (9/20, 45%) presented moderate esophageal lesions at esophago-gastro-duodenoscopy (EGDS)¹⁶. In Pavia Poison Centre experience 109 cases of 1-5% hypochlorite (household bleach) certain ingestion has been retrospectively evaluated during a 19 months period (January 2011-August 2012). Deliberate ingestion was registered in 31/109 (28%) patients while 78/109 (72%) accidentally ingested hypochlorite. All patients presented clinical manifestations characterized by abdominal pain (69/109; 63%) and spontaneous vomiting (54/109; 49%); no fatal cases were registered. Deliberate ingestion was estimated in 100-200 mL in 19/31 (61%) cases and more than 200 mL in 12/31 (39%) cases. Most deliberate ingestion were adult patients (4/31 were 14-18 years old; 27/31 were 18-75 years old). Among deliberate ingestion 25 patients underwent EGDS and 13/25 (52%) presented moderate or severe esophageal and gastric lesions (9 with grade 2A; 2 with grade 2B and 2 with grade 3)¹⁷. Among accidental ingestion 46/78 (59%) patients were under 14 years old, 2/78 (2%) were 14-18 and 30/76 (39%) were 18-73. Nineteen (25%) patients with an history of accidental ingestion underwent EGDS that evidenced moderate gastric-esophageal lesions (grade 2A) in 10/19 (52%) patients. Three patients (2 accidental and 1 deliberate ingestion) presented a clinical worsening of esophageal and gastric lesions during the following 12-24 hours after hypochlorite ingestion. **Conclusive remarks:** Hypochlorite ingestion may represent a medical emergency. However toxicological and clinical

evaluation may be complex and related to not always assessable multiple critical aspects (e.g. hypochlorite concentrations, pH solution, amount ingested) that make the diagnostic and therapeutic approach difficult and in some cases debated in medical literature. Data from literature agree with EGDS evaluation for all symptomatic patients, particularly pediatric patients, with deliberate ingestion of hypochlorite solution with at least 5% concentration at pH 12 solution^{18, 19}. Considering pediatric reports and our case series, 30-50% of symptomatic accidental ingestion ('one swallow') of 1-5% hypochlorite at pH 10-11 solution may be associated with moderate-severe esophageal and gastric lesions either in adult and pediatric patients^{14, 16}. EGDS should be performed from 12 to 24 hours from ingestion. In deliberate massive ingestion it could be reasonable to perform an early evaluation and decontamination of the patient through a prompt EGDS in emergency setting followed by a second look EGDS within 12-24 hours aimed to evaluate a potential clinical worsening of gastric-esophageal lesions.

References

1. Yarrington CT Jr. The experimental causticity of sodium hypochlorite in the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79:895-9.
2. Atug O, Dobrucali A, Orlando RC. Critical pH level of lye (NaOH) for esophageal injury. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 980-7.
3. Estrela C, Estrela CR, Barbin EL *et al*. Mechanism of action of sodium hypochlorite. *Braz Dent J* 2002; 13:113-7.
4. Racioppi F, Daskaleros PA, Besbelli N, *et al*. Household bleaches based on sodium hypochlorite: review of acute toxicology and poison control center experience. *Food Chem Toxicol* 1994; 32:845-61.
5. French RJ, Tabb HG, Rutledge LJ. Esophageal stenosis produced by ingestion of bleach: report of two cases. *South Med J* 1970; 63:1140-4.
6. Jakobsson SW, Rajs J, Jonsson JA, Persson H. Poisoning with sodium hypochlorite solution. Report of a fatal case, supplemented with an experimental and clinico-epidemiological study. *Am J Forensic Med Pathol* 1991; 12:320-7.
7. Strange DC, Finneran JC, Shumacker HB jr, Bowman DE. Corrosive injury of the stomach. Report of a case caused by ingestion of clorox and experimental study of injurious effect. *AMA Arch Surg* 1951; 62:350-7.
8. Ward MJ, Routledge PA. Hypernatraemia and hyperchloremic acidosis after bleach ingestion. *Hum Toxicol* 1988; 7:37-8.
9. Van Rhee F, Beaumont DM. Gastric stricture complicating oral ingestion of bleach. *Br J Clin Pract* 1990; 44:681-2.
10. Hilbert G, Bédry R, Cardinaud JP, Benissan GG. Euro bleach: fatal hypernatremia due to 13.3% sodium hypochlorite. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:635-6.
11. Ross MP, Spiller HA. Fatal ingestion of sodium hypochlorite bleach with associated hypernatremia and hyperchloremic metabolic acidosis. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41:82-6.
12. Park JS, Min JH, Kim H, Lee SW. Esophageal perforation and mediastinitis after suicidal ingestion of 4.5% sodium hypochlorite [correction of hydrochlorite] bleach. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49:765-6.
13. Yarrington CT Jr, Bales GA, Frazer JP. Study of the management of caustic esophageal trauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1964; 73:1130-5.
14. Sugawa C, Lucas CE. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract in adults: a clinical and endoscopic study. *Surgery* 1989; 106:802-7.
15. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS *et al*. Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1098-103.
16. Yarrington CT Jr. Ingestion of caustic: a pediatric problem. Brief clinical and laboratory observation 1964:674-76.

17. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:165-9.
18. Kırstioğlu I, Gurpınar A, Kılıç N *et al.* Is it necessary to perform an endoscopy after the ingestion of liquid household bleach in children? *Acta Paediatr* 1999; 88:233-6.
19. Harley EH, Collins MD. Liquid household bleach ingestion in children: a retrospective review. *Laryngoscope* 1997; 107:122-5.

CAUSTIC SODA: EVOLUTION OF THE LESIONS AND SURGICAL APPROACH

S. Contini*

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Parma

Corresponding Author: Sandro Contini, email: sandrocontini46@gmail.com

Ingestion of strong alkali (NaOH), either accidental or with suicidal intention, usually results in severe injuries of the upper aerodigestive tract, characterized by liquefactive necrosis and deep penetration: a full thickness lesion of the esophageal wall is observed after 10' of contact with a 22.5% solution of NaOH. Concentration of NaOH and time of contact are critical factors in modulating damage to the tissues: immediate necrosis is followed by blood flow cessation, which is noticed in esophageal arterioles and venules after 8 minutes contact with 10% solution. Initial injury process may continue for hours, followed by mucosal sloughing 4-7days later. Collagen deposition usually begins at the 2nd week and scar retraction by the 3^o week, continuing several months. Symptoms and signs do not give a reliable forecast of the extent and severity of injury, which may involve the duodenum in 1/3 of patients ¹. Forty per cent of patients show pharyngo-laryngeal lesions, yet the overall rate of respiratory complications is low, proving a highly efficient pharyngeal-glottic mechanism. However, the suicidal ingestion of large amount of agent can induce severe damage to the trachea and a tracheobronchoscopy is advised when clear indication to emergency surgery comes out, hence avoiding a needless operation when fatal outcome is expected in presence of extensive tracheal injury. Emergency esophagectomy and total gastrectomy are the commonest surgical procedures when severe damage is observed, usually after suicide attempts, and the outcome is closely related to the interval time between ingestion and surgery: shorter the time, better the prognosis. Disagreement between endoscopic and surgical findings is not uncommon, pointing out that selection to surgery needs clearly to be improved, in the view also of the long lasting negative impact observed in patient's lives after surgery ². Laparoscopy has a limited role in diagnosis and management, unless in very selected patients. Gastric injuries deserve not infrequently a conservative attitude either for indication to surgery or for the type of procedure. Conversely, acceptable results have been reported after emergency duodenopancreatectomy in case of duodenal injury ³. Finally, massive intestinal necrosis and severe tracheo-

bronchial injury are considered warning to avoid aggressive surgery. Long-term consequences after NaOH ingestion are typically extended, multiple, angulated and often refractory esophageal strictures, frequently requiring long term dilatation management. A delayed presentation and treatment may have a worsening impact on the outcome of dilatation management. Poor results with dilatation may also be anticipated when a thick esophageal wall is observed at CT scan, indicating a severe fibrotic scar. References points for a successful dilatation should be considered both sustained esophageal patency and improvement in nutritional state. Children, especially in developing countries, carry a high nutritional risk after NaOH ingestion, are often malnourished when admitted to the hospital and gastrostomy may be a lifesaving procedure in such patients ⁴.

References

1. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B *et al.* Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:337-41.
2. Chirica M, Resche-Rigon M, Bongrand NM *et al.* Surgery for caustic injuries of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg* 2012; 256:994-1001.
3. Lefrancois M, Gaujoux S, Resche-Rigon M *et al.* Oesophagogastrectomy and pancreatoduodenectomy for caustic injury. *Br J Surg* 2011; 98:983-90.
4. Contini S, Scarpignato C, Rossi A, Strada G. Features and management of esophageal corrosive lesions in children in Sierra Leone: lessons learned from 175 consecutive patients. *J Paediatr Surg* 2011; 46:1739-45.

LAVANDA GASTRICA: STATO DELL'ARTE

F. Orsini*, F. Gambassi, P. Botti, G. Mannaioni

SOD Tossicologia Medica e Centro Antiveneni - AOU Careggi, Firenze

Corresponding Author: Francesco Orsini, email: francesco.orsini78@gmail.com

La lavanda gastrica o gastrolusi è la manovra finalizzata allo svuotamento del contenuto gastrico tramite l'introduzione di una sonda orogastrica di adeguate dimensioni e la conseguente somministrazione e rimozione di piccoli volumi di liquidi con l'intento di rimuovere le sostanze tossiche ancora presenti nello stomaco. Il razionale di tale procedura è inattaccabile e pertanto può trovare indicazione nella gestione del paziente intossicato acuto nonostante la debole evidenza di un suo beneficio clinico, assumendo che se parte di un xenobiotico può essere rimosso prima del suo assorbimento, i suoi effetti potenzialmente tossici possono essere prevenuti o ridotti. Agli inizi dell'800 viene riferita per la prima volta la sua utilità nel ridurre la mortalità e morbilità del paziente avvelenato¹; da lì a poco la lavanda gastrica entrerà a pieno merito nell'armamentario disponibile della decontaminazione gastrointestinale fino a divenire una procedura spesso routinaria nella gestione del paziente intossicato. A partire dagli anni '40 verranno designati studi su animali e volontari sani e solo successivamente verranno condotti trials clinici per dimostrare un reale beneficio clinico

della gastrolusi che si concluderanno circa 50 anni più tardi con la pubblicazione del *position statement* redatto e pubblicato congiuntamente da AACT e EAPCCT². Tale documento conclude che la lavanda gastrica non dovrebbe essere impiegata in modo routinario, dovrebbe essere considerata solo se il paziente ha ingerito una quantità di veleno potenzialmente pericolosa per la vita e la procedura può essere intrapresa nei 60 minuti conseguenti all'ingestione. Una revisione del 2004 in materia conferma quanto già detto in precedenza e rinforza la posizione che i clinici dovrebbero pesare attentamente il rapporto rischio-beneficio, valutando l'utilizzo del solo carbone vegetale attivato o della sola osservazione con terapia di supporto³. Nonostante le aspre critiche e i forti dubbi avanzati da una parte della comunità scientifica tossicologica, si assiste ad un rapido declino dell'utilizzo della lavanda gastrica nei dipartimenti di emergenza nel mondo occidentale, rimanendo tuttavia ancora ampiamente impiegata di routine nei paesi in via di sviluppo dove, per assenza di terapia antidotale specifica e supportiva valida, soddisfa maggiormente criteri di idoneità⁴. Ad oggi non esistono RCTs di elevata qualità che indichino alti livelli di evidenza clinica dell'efficacia della gastrolusi nell'*outcome* del paziente intossicato, neanche nel sottoinsieme di pazienti che risponde ai criteri di possibile utilità. Una parte della comunità scientifica pediatrica, per questo motivo e a fronte dei rischi che la procedura comporta, si dichiara apertamente contraria alla lavanda gastrica⁵. Concludendo, la gastrolusi non può e non deve essere più considerata una manovra routinaria di decontaminazione gastrointestinale, pur mantenendo un ruolo non trascurabile nei casi in cui è ragionevole pensare che lo xenobiotico assunto, per tipologia e quantità, sia in grado di produrre seria tossicità, sia ancora presente nel lume gastrico e che non sia adsorbito dal carbone vegetale attivato o che ne superi la capacità massima di adsorbimento.

Bibliografia

1. Morrison S, Friedenwald J. The history of the development of the stomach tube with some notes on the duodenal tube. *Am J Dig Dis* 1938; 5:165-70.
2. Vale JA. Position statement: gastric lavage. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:711-9.
3. Vale JA, Kulig K. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:933-43.
4. Goldfrank LR *et al.* *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Mc-Graw-Hill, New York, NY, 8th ed, 2006. pp 109-23.
5. Greene S, Harris C, Singer J. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:176-86; quiz 187-9.

SLOW-RELEASE VALPROATE OVERDOSE: LITERATURE OVERVIEW AND HINTS FOR THERAPEUTIC PROSPECTIVES IN THE CONTEXT OF A CASE REPORT

G. Acquistapace^{1,2,*}, E. Taratynova^{1,2}, M. Rossi^{1,2},

P. Leone³, G. Russo⁴, D. Lonati⁵, C. Bolis⁴, A. Manelli¹, G. Ricevuti², P. Piccioni¹

¹*Servizio di Pronto Soccorso e Accettazione, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi;* ²*Università degli Studi di Pavia – Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Pavia;* ³*Servizio di Gastrosopia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi;* ⁴*Servizio di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi;* ⁵*Centro Antiveleeni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia*

Corresponding Author: Giulia Acquistapace, email: giulia.acquistapace@gmail.com

Case Report: F.G., a 39 year old woman, presented herself at our Emergency Department (ED) for the consumption of high doses of slow-release sodium valproate (VPA), with suicidal intention. First, gastrolusi was performed. No improvement, rather a slow progression was observed in her state, with increasing deterioration in her mental status (GCS 15 → 12). In accordance with toxicological consult, emergency gastroscopy (EGDS) was performed 8 hours after ED admission, and numerous colliquated tablets were removed from the stomach (Image 1).



Figure 1: The image illustrates the EGDS performed 6 hours after the patient's admission to the ED. In the anterior-pyloric portion and fundus of the stomach, many tablets, grouped together are visible (A). Activated carbon administered upon the patient's ED admission could only be partially removed by washing, causing remarkable difficulties in visualization of the gastric mucosa (B). About 40-50 tablets (and their remnants) were removed in multiple steps during EGDS. Deformed duodenal bulb with hyperemic mucosa – as a consequence of the previously documented peptic ulcer – was also visible during the examination (C).

As a result, 16 hours after her admission, she started improving and the blood level of VPA, although remained above the therapeutic range, markedly decreased (from 462.1 mg/dl at ED admission to 152.8mg/dl). VPA blood levels returned in therapeutic range (82.3mg/dl) within 40 hours from ED admission. Liver function remained unaltered during the observation. Her state of consciousness improved slowly until full recovery (GCS 15). Arterial blood gas parameters, initially showing slow, continuous ascent, returned to normal range within 65 hours after her admission. Blood ammonium level, reaching its maximal value of 82µg/dl 40 hours after admission, also started decreasing. Taking the patient's stable clinical condition into consideration, she was referred to Psychiatric Service for Diagnosis and Treatment (PSDT), and finally emitted 8 days after her admission. **Discussion:** Severe acute VPA toxicity can be characterized by several biochemical abnormalities, including hyperammonemia, hypernatremia, hypocalcemia, alteration in blood pH

and increased transaminases activity. In the case presented in this paper, a fundamental role was attributed to the EGDS in the treatment of slow-release VPA intoxication, which, as supported by serial blood sampling and laboratory measurements, resulted in the prompt removal of the toxic agent from the site of absorption. This constitutes a real breakthrough in the therapeutic approach of the overdoses of slow-release drugs; until now, pharmacological detoxification (such as carnitine treatment in VPA intoxication) was suggested as a first-line measure, together with hemoperfusion as *Ultimum Refugium* resulting in a 30 day long clinical treatment on average. In contrast, our patient was discharged in a good condition 8 days after her admission. Furthermore EGDS also allows the direct evaluation of the local damage caused by the toxic agent and the accurate estimation of the dose of the drug taken by the patient, thus aiding in planning the supportive therapy, if required.

References

1. Davison AS, Milan AM, Roberts NB. The consequences of valproate overdose. *Clin Chem* 2011; 57:1233-7.

A VOLTE IL GIOCO DEI BUSSOLOTTI PUÒ ESSERE PERICOLOSO: ASSUNZIONE ACCIDENTALE DI ALCOL DENATURATO

M.L. Maifreni*, V. Puppo, S. Galvan, A. Fiorotto

Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza - ULSS 9 Veneto, Treviso

Corresponding Author: Maria Luisa Maifreni, email: mlmaifreni@gmail.com

Il 29 giugno giunge in Pronto Soccorso una paziente di 19 anni con bruciore faringo-esofageo dopo aver bevuto una sorsata di "acqua" da una bottiglietta lasciata in casa dal marito: aveva subito sputato e dopo un po' anche vomitato. Non è chiaro il contenuto della bottiglietta anche perché vi è incomprendimento linguistica dato che la paziente è straniera e da poco in Italia. Il marito riferisce che nella bottiglietta vi era del liquido che aveva travasato "per lavare i vetri dell'automobile": Viene recuperata la confezione originale del prodotto che risulta essere quella di un detergente per pavimenti. Viene contattata la ditta - tramite il CAV di Pavia nel frattempo interpellato - che conferma il contenuto riportato dall'etichetta (tensioattivi non ionici <5%). La paziente lamenta dolore importante e inizia terapia con antiacidi e gastroprotettori. La clinica non convince per un'assunzione di solo detergente per pavimenti e la paziente viene ricoverata e sottoposta a visita ORL (negativa) e gastroscopia. La gastroscopia segnala "danno esofago-gastrico da riferita ingestione di sostanza detergente (grado 1 secondo classificazione di Zargar)". Ad un approfondimento anamnestico il marito ammette che il flacone non conteneva in realtà il detergente per pavimenti ma un prodotto per lucidare i lampadari. Il giorno seguente viene recuperata l'etichetta di tale prodotto che risulta essere alcol denaturato (etanolo 94%). Viene riportato che la tossicità per ingestione del-

l'alcol denaturato sia legata solo ai livelli ematici di etanolo raggiunti causando una tossicità sistemica e del sistema nervoso centrale tipica dell'intossicazione etilica acuta e solo lieve irritazione delle mucose. Vi può essere anche una lesività locale importante secondaria ad ossidazione dei tessuti: l'alcol etilico al 94% può essere usato come agente sclerosante per varici esofagee, cisti renali o malformazioni artero-venose congenite. Le sostanze usate per la denaturazione non prevedono invece danno locale. Al controllo endoscopico ad una settimana viene riscontrata normalizzazione del quadro clinico e la paziente viene dimessa asintomatica, con indicazione a ripetere controllo gastroscopico a un mese.

Bibliografia

- Olson K. Intossicazioni acute, farmaci e droghe. Springer ed. pag 170.
- DFG: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten; Verlag Chemie: "Oxidation of Ethanol can already take place in the stomachal mucous membranes to a minor extent." GESTIS Substance Database - IFA - Institut für Arbeitsschutz (www.dguv.de).
- Schumacher M, Dupuy P, Bartoli JM *et al.* Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent-a multicenter study. *Eur J Radiol* 2011; 80:e366-72.
- Meirelles-Santos JO, Carvalho AF Jr, Callejas-Neto F *et al.* Absolute ethanol and 5% ethanolamine oleate are comparable for sclerotherapy of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:573-6.

THERAPEUTIC ERRORS

G. Panzavolta¹, A. Tomoiaga¹, A. Stella¹, G. Milanese¹, A. Lepore⁶, L. Pennisi⁶, C. Volpe⁵, G. Mercadante⁵, P. Botti⁴, P. Mannaioni⁴, M. Farina², A. Sangiovanni², C. Locatelli³, S. Vecchio³, L. Settini⁷, F. Davanzo^{1,*}

¹Poison Control Center of Milan; ²Poison Control Center of Bergamo; ³Poison Control Center of Pavia; ⁴Poison Control Center of Florence; ⁵Poison Control Center of Naples; ⁶Poison Control Center of Foggia; ⁷Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: franca.davanzo@ospedaleniguarda.it

Therapeutic errors cause an increased morbidity, mortality and higher medical costs^{1,2,3} mainly in children⁴ and old people.⁵ In fact, it has been calculated that 20-30% of hospital deaths are caused by therapeutic errors⁶, and about 5% of these deaths are caused by mistakes in drug administration or drug dosage.⁷ Worldwide information concerning this subject is gathered by the activity of Poison Control Centers.^{4,5} In Italy FarViCav project (Farmacovigilanza dei Centri Antiveleni) (Drug surveillance operated by Poison Control Center) started in 2009, as part of Progetto di Farmaco Vigilanza Attivo (Active Drug Surveillance Project) coordinated by Italian Districts and funded by AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). The aim of this project is to use information directly collected during toxicological emergency counselling from all over Italy for drug surveillance. All data collected are directly archived in a database and these data include also ther-

apeutic errors which are about 13% of telephone counselling of Poison Control Center.⁸ This project started on 1st August 2009, initially in Regione Lombardia and involved Milan, Bergamo and Pavia Poison Control Center. From 1st August 2009 to 31st December 2011, 4,345 therapeutic errors were collected. From 1st January to 15th April 2012, 1159 cases were collected by Milan Poison control Center alone. From 16th April 2012, to collect the highest number of Therapeutic Errors (ET) and Adverse Drug Reactions (ADR), the project was extended to the Poison Control Center of Florence, Foggia and Naples. From 16th April to 31st August 2012 the Poison Control Center group collected 705 cases. Archived data show that therapeutic errors were evenly spread over the whole Italian national territory and also showed that age ranges mainly involved were children <5yr (34,0%, N=2114) and old people >65yr (15,1% N=938). 76,4% of these cases were classified as not severe. Severe cases were 3,4% (N= 216) and according to protocol they were admitted under observation for at least 6 hours and therapy was administered when necessary. In 30 cases (0,4%) laboratory and clinical data showed a high risk without admission under observation. In 12,4% (N=773) of the cases, follow up did not provide useful information. The data collected by FarViCAV Project were in concordance with information archived in other countries. This is the first shared database about therapeutic errors collected from 6 Italian Poison Control Centers. This study shows that most cases are not a serious danger to health, but therapeutic errors increase the costs for the national health care program. This database is a great advantage for identifying therapeutic error causes and drugs more frequently involved with severe outcomes. Acknowledgement of therapeutic error causes can be helpful in the development of new strategies to prevent future errors.

References

- Hurme E, Pourciau CA. Preventing medication errors in the home. *Geriatr Nurs* 2001; 22:338-9.
- Grissinger MC, Globus NJ, Fricker MP Jr. The role of managed care pharmacy in reducing medication errors. *J Manag Care Pharm* 2003; 9:62-5.
- Meredith S, Feldman PH, Frey D *et al.* Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:719-24.
- Tzimenatos L, Bond GR. Severe injury or death in young children from therapeutic errors: a summary of 238 cases from the American Association of Poison Control Center. *Clin Toxicol* 2009; 47:348-54.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Gonzales LF. Causes of therapeutic errors in older adults: evaluation of National Poison Center data. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:653-8.
- Guchelaar H, Colen HBB, Kalmeijer MD *et al.* Medication Errors: Hospital Pharmacist Perspective. *Drugs* 2005; 65:1735-46.
- Williams DJP. Medication errors. *J R Coll Physicians Edinb* 2007; 37:343-6.
- Davanzo F, Settini L, Carbone P, Sesana FM, Di Masi V, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Nori F, Severgnini P, Rebutti I, Roazzi P, Pirina A, Della Puppa T. Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/13).

EFFETTI AVVERSI E TOSSICITÀ DA FARMACI NEL PAZIENTE ANZIANO IN URGENZA-EMERGENZA

G. Ricci^{1,*}, M. Zannoni¹, R. Codogni², E. Formaglio², S. Puglisi², C. Tobaldin², V. Serafini²

¹S.S.O. Pronto Soccorso e Tossicologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ²Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università di Verona

Corresponding Author: Giorgio Ricci, email: toxclin@hotmail.com

Il problema degli eventi avversi (Adverse Drug Reaction, ADR), specie nella popolazione anziana, non può essere disgiunto da quello della appropriatezza prescrittiva dei farmaci. La gestione della terapia farmacologica nell'anziano è un aspetto critico che sta acquistando sempre maggior rilevanza nell'ambito delle cure primarie. Già oggi, negli Stati Uniti, considerando soltanto gli ultrasessantacinquenni, il 13% della popolazione è responsabile del consumo del 33% dei farmaci prescritti sul territorio nazionale. Il trend è così significativo, che nel 2040, il 25% della popolazione consumerà il 50% delle prescrizioni. Negli ultimi anni, è stata posta una attenzione sempre crescente al fenomeno dell'inappropriatezza prescrittiva di farmaci specialmente nella popolazione anziana, con conseguente aumento degli eventi avversi (Adverse Drug Reaction, ADR). Tra i fattori più evidenti di uso inappropriato, in prima istanza va considerata la politerapia, considerando il fatto che non è infrequente l'assunzione quotidiana contemporanea di 5 o anche 10 farmaci ed il rischio aumenta in misura esponenziale ogniquale volta si aggiungono a questo fattore altri elementi predittivi, tra cui soprattutto l'ospedalizzazione. E' noto lo studio del gruppo Italiano di Farmacovigilanza che ha evidenziato come pazienti con due o più prescrizioni di farmaci inappropriati aveva una degenza ospedaliera più lunga ed un rischio maggiore di mortalità intraospedaliera, oltre che un aumento della prescrizione farmacologica all'atto della dimissione. Il fattore predittivo forse più importante è senza dubbio l'età del paziente: il rapporto OSMED del 2010 rileva come in Italia la popolazione >65 anni consumi in media il 62% di tutte le prescrizioni di farmaci in termini di DDD e di spesa, il che corrisponde a circa un miliardo di euro per anno; questo fenomeno è facilmente spiegabile con il fatto che tale popolazione è spesso affetta da comorbidità importanti, patologie croniche e associate in clusters e quindi sottoposta a politerapia. Anche le linee guida internazionali fanno la loro parte: se si considera che un paziente anziano presenti importanti comorbidità, è verosimile che sia sottoposto a terapie anche articolate (basti pensare ad associazioni come diabete-osteoporosi-depressione-ipertensione-sindrome coronarica) che non possono non avere ricadute in termini di interazione ed effetti collaterali. L'anziano non è un adulto con qualche anno in più, così come il bambino non è un piccolo adulto: occorre ragionare sempre in termini di farmacocinetica e farmacodinamica: se è vero che l'aumento del pH gastrico e la diminuzione del flusso ematico e della motilità gastrointestinali normalmente

non provocano modifiche gravide di conseguenze in termini di assorbimento, cambia invece in modo radicale la fase di distribuzione, legata all'aumento della massa grassa con conseguente calo del volume di distribuzione (e quindi aumento dei valori plasmatici) di farmaci idrosolubili (digossina, aminoglicosidi); viceversa, farmaci liposolubili come le benzodiazepine potranno andare incontro a fenomeni di accumulo. La diminuzione della clearance renale aumenterà l'emivita di farmaci come digossina e aminoglicosidi, mentre la riduzione della clearance epatica aumenterà la concentrazione di quei farmaci eliminati (verapamil, nitroglicerina, morfina) o metabolizzati (diazepam, teofillina, chinidina) prevalentemente attraverso il fegato. Ancora, a livello tissutale, l'alterazione del numero e dell'affinità dei recettori nonché l'alterata risposta cellulare, porteranno ad un aumento o alla diminuzione della sensibilità ai farmaci. La polifarmacoterapia quindi sta alla base dell'aumento costante delle ADR: sempre lo studio GIFA ha evidenziato una media del 7,9% nelle ADR degli anziani, responsabili del 3,5% dei ricoveri ospedalieri urgenti. Come si presenta una ADR nell'anziano in PS? Più frequenti in assoluto sono le manifestazioni neuropsichiche, che costituiscono peraltro spesso una bella trappola diagnostica come ogni Medico dell'Emergenza sa (tabella 1).

LE PIU' COMUNI ADR NELL'ANZIANO
Manifestazioni neuropsichiche
Anoressia, nausea, vomito
Altre manifestazioni gastrointestinali (emorragie)
Alterazioni equilibrio idroelettrolitico
Vertigini e cadute
Ipotensione ortostatica
Turbe del ritmo cardiaco
Alterazioni della crasi ematica
Altre manifestazioni (prurito, cefalea, ecc.)

Tabella 1.

Il paziente può presentarsi con una vasta gamma di disturbi, non sempre riconducibili in prima istanza ad una ADR. Va poi tenuto presente che una reazione avversa a volte non viene riconosciuta come tale, ma viene interpretata come una manifestazione di una nuova patologia. Di conseguenza, per il trattamento di queste "nuove" manifestazioni cliniche vengono prescritti altri farmaci che espongono il paziente al rischio di nuove ADR ad effetto cascata: se si cerca di trattare la nausea indotta dalla terapia dopaminergica in pazienti affetti da parkinsonismo con farmaci anticolinergici, si finirà anche per prescrivere l'uso cronico di lassativi nel tentativo di contrastare la stipsi indotta da questi farmaci. Occorrerà poi molta attenzione ad un'altra grande causa di ADR, indotte da interazioni farmacologiche: ci si deve stupire di una ipoglicemia persistente "indotta" da glibenclamide se nei giorni precedenti il paziente ha assunto trimetoprim-sulfametossazolo? O di una "improvvisa" tossicità della digossina se a monte vi è la concomitante somministrazione di claritromicina? E non vi è solo l'interazione farmaco-farmaco a causare ADR, ma anche quella farmaco-cibo (warfarin e verdure a contenuto di vitamina K) e farmaco-patologia

(corticosteroidi e diabete). Tra i numerosi set di criteri espliciti proposti per identificare l'inappropriatezza prescrittiva, i più utilizzati in letteratura sono i criteri di Beers, e i criteri STOPP and START. Più limitato nell'applicazione pratica quotidiana è l'Improving Prescribing in the Elderly (IPET) (tabella 2)¹.

Criteri di IPET
1. β -bloccanti in pazienti con BPCO
2. β -bloccanti in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia
3. Ca-antagonisti (ad eccezione di amlodipina e felodipina) in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia
4. Diuretici tiazidici in pazienti con gotta
5. Benzodiazepine a lunga durata d'azione (clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flurazepam, clonazepam, nitrazepam)
6. Antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma
7. Antidepressivi triciclici in pazienti con blocco cardiaco
8. Antidepressivi triciclici con metaboliti attivi (mipramina, doxepina*, amitriptilina)
9. Metilfenidato per la depressione†
10. FANS in pazienti con ulcera peptica
11. FANS in pazienti con ipertensione
12. Trattamento a lungo termine con FANS per l'osteoartrite
13. Farmaci anticolinergici per trattare gli effetti avversi dei farmaci antipsicotici
14. Uso a lungo termine del difenossilato* per il trattamento della diarrea
* Farmaci non in commercio in Italia. † Non presente questa indicazione in Italia. ‡ Viene considerato l'ASA come un FANS solo ad un dosaggio >1.300 mg/die

Tabella 2.

Tra gli ADR può essere inserito anche un'importante effetto secondario della prescrizione di farmaci e cioè le cadute a terra. La poli-farmacoterapia aumenta in modo esponenziale il rischio di cadute dell'anziano, specie quando vengono somministrate benzodiazepine a lunga emivita o antidepressivi maggiori. Al di là del mero effetto farmacologico (un allungamento del QT può senza dubbio essere prodromico a episodi sincopali, il semplice effetto clinico di tali classi di farmaco certamente predispone l'anziano a cadute, che definire "accidentali" è quantomeno azzardato. Da notare anche che, maggiore è il numero di cadute e più velocemente si assiste ad un fenomeno che nell'anziano si può senza esagerare definire disastroso: la perdita di funzione. Per una persona già provata dalle patologie di base, l'effetto squisitamente psicologico (perdita di sicurezza, di autostima, senso di abbandono) è devastante. Recentemente, l'American Institute of Medicine Report ha rilevato che, a causa delle poliprescrizioni, avvengono da 44.000 a 98.000 decessi e più di un milione di infortuni negli Ospedali americani, esclusi gli Istituti privati e le case di cura, con un costo annuo che si attesta tra i 17 e i 29 miliardi di dollari. Sarebbe comunque incompleto chiudere questo excursus senza valutare che esistono vari livelli di responsabilità nella genesi di ADR. Da parte del Medico, prescrizione non basata su attento esame clinico, errori nella diagnosi, mancanza di obiettivo terapeutico preciso, indicazioni non appropriate all'uso del farmaco, inadeguata valutazione rapporto rischi/benefici, mancata conoscenza reale stato del paziente (funzione renale, epatica, idratazione, etc), prescrizioni con grafia illeggibile, prosecuzione non giustificata della terapia e scarsa valutazione delle interazioni farmacologiche giocano senza dubbio un ruolo importante: ma non dimentichiamoci neppure che l'anziano gode spesso di una scarsa o nulla sorveglianza nelle cure, spesso vive da solo o in un generico disinteresse da parte dell'ambiente sociale. Anche l'atteggiamento consumistico verso i farmaci (e non solo quelli "da banco") così come i "consigli" di parenti e amici

possono predisporre o causare ADR. L'industria farmaceutica non è esente da colpe: non esistono studi centrati su pazienti con comorbilità ad alta complessità di cure: la tabella riporta le sostanziali differenze tra i trials clinici e lo stato "reale" del target di pazienti cui il farmaco è offerto. Sarebbe anche sbagliato non considerare i livelli di responsabilità del paziente stesso, che, a parte la minor aderenza terapeutica, spesso ripete i cicli di terapia al di là dei limiti prescrittivi ed anche all'insaputa del Medico curante. Ma anche in questo caso occorre chiedersi quanto gioca la difficoltà di accesso ai servizi sanitari, lo stato di indigenza, la concomitanza di malattie psichiatriche o di assunzione di alcool o anche molto semplicemente la complessità degli schemi posologici che devono essere introiettati da persone con scarsa o nulla capacità di concentrazione e memoria. Vanno tenuti presenti, da parte del medico, altri criteri espliciti i cosiddetti criteri MAI (table 3)².

Criteria di inapproprietezza prescrittiva MAI
1. Il farmaco è indicato nella patologia che sto trattando?
2. Quanto è efficace?
3. La dose è corretta?
4. Ho informato il paziente in modo appropriato per un corretto uso del farmaco?
5. Sono sicuro che la mia scelta sia pratica?
6. Ci sono interazioni farmaco-farmaco significative?
7. Ci sono interazioni farmaco-patologia significative?
8. Il paziente è in trattamento con farmaci simili?
9. La durata della terapia è accettabile?
10. Il farmaco, a parità d'efficacia, è quello meno costoso?

Tabella 3.

In sintesi, il problema delle ADR specie nei reparti ospedalieri, una volta risolto l'aspetto acuto, richiede interventi complessi e multidisciplinari, che prevedano équipe formate quantomeno da Medico, Farmacista e Dietista, senza dimenticare il ruolo essenziale e insostituibile dell'Infermiere, l'unico in grado di motivare l'anziano all'aderenza alla scelta terapeutica con funzioni anche di controllo e di counseling. Ricordiamoci sempre che i farmaci giusti vanno somministrati anche al momento giusto: per il paziente adulto, potremo e dovremo sempre basarci sulla medicina dell'evidenza, per l'anziano la terapia dovrà essere sempre personalizzata, ma sarà anche necessario, nelle ultime fasi della vita dei nostri pazienti, saper accettare di limitarsi a terapie palliative e di sostegno, senza invasività ed accanimento. Come dice Seneca... *"se degna vita è stata, degna morte ha da esservi. A che vale implorare tempo, se mal lo si trascorre?"*

Bibliografia

1. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7:103-7.
2. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045-51.

INTOSSICAZIONI DA ACCUMULO DI FARMACI

S. Vecchio*, V. Petrolini, A. Giampreti, D. Lonati, C. Locatelli

Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia

Corresponding Author: Sarah Vecchio, email: sarah.vecchio@fsm.it

Una volta introdotto nell'organismo un farmaco viene assorbito, si lega in varia misura alle proteine plasmatiche e si distribuisce fino a raggiungere i siti bersaglio dove esplica l'effetto terapeutico. Dopo somministrazione singola, la concentrazione plasmatica sale fino ad un valore massimo e poi inizia a scendere grazie ai processi di eliminazione. Dopo un tempo pari a cinque emivite del farmaco la concentrazione rimasta diventa trascurabile. Se la somministrazione viene ripetuta dopo cinque emivite la nuova dose va quindi semplicemente a rimpiazzare la precedente. In caso di somministrazioni ripetute in tempi più brevi invece, ciascuna dose va a sommarsi a quello che è rimasto delle precedenti fino a quando la concentrazione plasmatica si stabilizza su un andamento periodico stabile che è detto steady state. Per ottenere l'effetto terapeutico ricercato, lo steady state deve cadere all'interno del cosiddetto range di riferimento del farmaco, cioè tra la concentrazione al di sotto della quale la risposta terapeutica è relativamente improbabile e la concentrazione al di sopra della quale è relativamente probabile la comparsa di tossicità. Se intervengono fattori che modificano la cinetica del farmaco, ad esempio impedendone l'eliminazione, la somministrazione di dosi standard può determinare il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche superiori al range terapeutico con conseguente accumulo del farmaco e possibile comparsa di tossicità. Questo vale soprattutto per i farmaci con un ristretto indice terapeutico, per i quali quindi i due estremi del range sono particolarmente vicini. Per essere assorbiti e distribuiti i farmaci devono possedere caratteristiche chimico-fisiche come la lipofilia e l'assenza di cariche elettriche, che sono generalmente diverse da quelle che ne favoriscono l'eliminazione. È quindi necessario che l'organismo provveda alla trasformazione delle molecole lipofile in idrofile modificandone la struttura. Questo è possibile grazie alle reazioni di biotrasformazione che avvengono a livello epatico: le reazioni di fase I che dipendono dal citocromo P450 e le reazioni di fase II o di coniugazione. La farmacocinetica fino a poco tempo fa era definita come lo studio dei meccanismi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Negli ultimi anni la scoperta della presenza di trasportatori di membrana che facilitano il passaggio dei soluti all'interno e all'esterno delle cellule ha acquisito una sempre maggiore importanza e ha spostato la teoria tradizionale della farmacocinetica diffusionale verso una farmacocinetica di tipo vettoriale, nella quale i processi sono governati in modo più deterministico. I trasportatori sono ubiquitari all'interno dell'organismo ma giocano un ruolo chiave nell'assorbimento, nella distribuzione e nell'eliminazione dei farmaci soprattutto a livello di intestino, fegato e rene. Possono quindi modulare l'attività farmacologica interferendo sulla concentrazione

intracellulare e giocare un ruolo chiave nell'interazione tra farmaci e nella variabilità di risposta interindividuale ai farmaci a causa della variabilità genetica di espressione. L'accumulo di un farmaco nel corso di una terapia cronica può quindi dipendere da alterazioni dei processi di biotrasformazione o di escrezione che ne modificano il comportamento all'interno dell'organismo. I fattori che possono intervenire in tal senso sono fattori fisiologici (età, gravidanza), patologie d'organo (come le epatopatie e l'insufficienza renale), polimorfismi genetici per trasportatori e citocromi e interazioni farmacologiche a livello di trasportatori, citocromi o del legame alle proteine plasmatiche. Inoltre a loro volta questi fattori possono interagire tra loro nel modificare la cinetica di un farmaco poiché l'interazione del farmaco con i trasportatori decide quanto farmaco è disponibile per il metabolismo. Un aspetto importante da sottolineare è rappresentato dai diversi profili di tossicità che uno stesso farmaco può presentare in caso di accumulo piuttosto che di overdose acuta. Se consideriamo ad esempio il litio, è possibile distinguere tre modelli diversi di tossicità: l'intossicazione acuta, l'intossicazione acuta in pazienti in terapia cronica e l'intossicazione da accumulo. Ognuno di questi ha un pattern caratteristico di gravità e di durata. I quadri clinici più severi si manifestano solitamente in pazienti con intossicazioni da accumulo mentre i pazienti con intossicazione da overdose acuta sviluppano quadri generalmente più lievi. Questo perché in caso di tossicità acuta le concentrazioni seriche di litio decadono rapidamente a causa dell'ampia distribuzione tissutale, mentre i pazienti nei pazienti con intossicazione cronica è già presente una saturazione dei tessuti. Inoltre la terapia cronica è associata a un progressivo declino della funzionalità renale e all'allungamento dell'emivita del litio. Pertanto i pazienti con intossicazione cronica possono essere esposti a concentrazioni di litio più elevate per un tempo più lungo rispetto ai pazienti con intossicazione acuta. Altro aspetto importante è che le concentrazioni seriche di litio non sono predittive della gravità dell'intossicazione perché non considerano la quota distribuita a livello tissutale mentre la modalità di esposizione al litio risulta essere un indicatore maggiore di tossicità grave. Una parziale risposta alla problematica dell'accumulo è data dal Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci che consiste nella misurazione seriata dei livelli di un farmaco e/o dei suoi metaboliti in pazienti che devono assumere una terapia cronica allo scopo di ottimizzare l'effetto terapeutico minimizzando allo stesso tempo gli effetti avversi, valutare la compliance del paziente, identificare interazioni farmacologiche o peculiarità genetiche nel metabolismo del farmaco. Il monitoraggio è indicato quando sono soddisfatti criteri ben definiti quali la presenza di relazione tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico, variabilità farmacocinetica interindividuale e di indice terapeutico ristretto. Farmaci che rispettano questi criteri sono ad esempio carbamazepina, acido valproico, litio e digossina. Esclusi in casi in cui il dosaggio del farmaco viene fatto per diagnosticare un'intossicazione, il campione andrebbe prelevato allo steady state o comunque appena prima della somministrazione successiva. La

tempistica del corretto campionamento deve anche tener conto dei tempi di assorbimento e distribuzione del farmaco, come nel caso della digitale. Per farmaci con una lunga emivita come il fenobarbital invece, la fluttuazione delle concentrazioni plasmatiche è irrilevante e i campioni possono essere raccolti in qualsiasi momento.

PROBLEMATICHE AVVERSE ACUTE DEI TRATTAMENTI DELL'ALCOLISMO

V. Petrolini*

Centro Antiveleni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia

Corresponding Author: Valeria Margherita Petrolini, email: valeria.petrolini@fsm.it

La disassuefazione dall'etilismo richiede un approccio multimodale che può comprendere una terapia farmacologica. La maggior parte dei farmaci proposti agiscono fondamentalmente con due principi: la riduzione del craving e il controllo della sintomatologia astinenziale. I primi, che comprendono ad esempio naltrexone e acamprosato, agiscono modulando la neurotrasmissione delle vie che sottendono ai meccanismi di rinforzo e di dipendenza. I farmaci appartenenti alla seconda categoria agiscono, con meccanismi diversi, sul sistema della trasmissione GABAergica e comprendono la cosiddetta "terapia sostitutiva". Tra questi, oltre alle benzodiazepine, vengono utilizzati farmaci come acido gamma idrossi butirico, baclofene, topiramato e, più recentemente, tiagabina e vigabatrin. Un trattamento a parte è costituito dal disulfiram che agisce con un meccanismo diverso dai due descritti precedentemente. Per le caratteristiche dei pazienti che vengono posti in terapia con questi farmaci e della loro patologia di dipendenza, i casi di abuso o utilizzo improprio non sono infrequenti. I farmaci responsabili dei quadri clinici acuti più gravi secondari a reazioni avverse o utilizzo improprio sono sia quelli della seconda categoria e il disulfiram. Quest'ultimo non diminuisce il desiderio, né controlla i sintomi astinenziali, ma agisce con meccanismo punitivo. Il suo effetto è inibire l'acetaldeide deidrogenasi determinando accumulo del metabolita acetaldeide, nel caso in cui venga assunto etanolo. Il disulfiram ha un effetto prolungato nel tempo in quanto l'inibizione dell'enzima è irreversibile e quindi fino alla sintesi di nuovo enzima, gli effetti clinici permangono. Il razionale dell'utilizzo di questo farmaco è costituire un deterrente in quanto l'acetaldeide è un metabolita altamente tossico il cui accumulo determina una sintomatologia sgradevole caratterizzata da cefalea, flushing, vertigini, nausea, vomito. Gli effetti tossici a livello dell'apparato cardiovascolare comprendono aumento della frequenza cardiaca, vasodilatazione con ipotensione, cardiopalmo e dolore toracico; shock, alterazioni elettrocardiografiche, infarto miocardico sono tra le manifestazioni più gravi che possono conseguire all'interazione disulfiram-alcol. La terapia di queste reazioni si basa su un trattamento di supporto, oltre alla

riduzione dell'assorbimento di etanolo mediante aspirazione gastrica, laddove l'assunzione sia recente. Considerando i possibili rischi di effetti tossici cardiovascolari, dovrà essere impostato un monitoraggio elettrocardiografico corredato dal controllo degli enzimi di miocardioneccrosi. Nei casi particolarmente gravi, può essere indicata la somministrazione di fomepizolo che, essendo inibitore dell'alcol deidrogenasi, impedisce la formazione di acetaldeide. Il fomepizolo può avere un razionale solo se è ancora presente etanolo nel sangue; esso infatti può impedire la formazione di nuova acetaldeide e quindi l'aggravamento del quadro clinico, ma non risolvere i sintomi in atto. Per quanto riguarda la terapia tesa al controllo della sintomatologia astinenziale, in Italia, oltre alle benzodiazepine, un farmaco ampiamente utilizzato è il gamma idrossibutirrato (GHB). Si tratta di un precursore metabolico del GABA, ed è anche un neurotrasmettitore endogeno per il quale esistono dei recettori propri. Il GHB è assunto anche come sostanza d'abuso e, a causa degli effetti sul sistema nervoso centrale e sulla memoria, è una delle principali "droghe da stupro" che vengono somministrate allo scopo di perpetrare violenza carnale incapacitando la vittima. Gli effetti sono dose-dipendenti: a basse dosi (10 mg/kg) gli effetti sono euforizzanti, simili a quelli dell'etanolo. Per dosi maggiori aumenta la componente sedativa, fino ad arrivare a effetti di profonda neurodepressione con rischio di depressione respiratoria e convulsioni per dosi di 50-70 mg/kg. L'inizio dell'effetto è rapido, l'emivita è breve e, caratteristicamente, l'effetto si esaurisce in modo improvviso dopo un tempo variabile da 2 a 5 ore dall'assunzione. Quando assunto insieme all'etanolo, la neurodepressione è potenziata e il rischio di depressione respiratoria aumenta. Anche il baclofene, farmaco antispastico derivato del GABA, può essere responsabile di quadri clinici gravi, se assunto in sovradosaggio. Il baclofene è proposto e utilizzato per il controllo dell'astinenza alcolica, ma sembra agire anche sul craving attraverso la riduzione del rilascio di dopamina. In sovradosaggio, questo farmaco è un neurodepressore, ma in virtù dell'inattivazione postsinaptica dei neuroni inibitori, in sovradosaggio è convulsivante. Il quadro clinico dell'overdose è caratterizzato quindi da una sindrome mista (neurodepressione e neuroeccitazione) oltre ad alterazioni del ritmo cardiaco. Queste caratteristiche, riportate alla situazione dell'etilista comportano che, in caso di coassunzione di etanolo possa essere potenziato l'effetto neurodepressivo e, per contro, nel paziente in astinenza che si trova in condizioni di ipereccitabilità, l'overdose possa essere complicata da manifestazioni neuroeccitatorie gravi. In conclusione, molti dei farmaci utilizzati per la disassuefazione dalla dipendenza etanolica possono essere causa di effetti clinici tossici, sia perché assunti in overdose, sia per interazione con altri farmaci o sostanze tossiche. La caratteristica tipologia del paziente etilista può giustificare il rischio aumentato di uso errato o abuso dei farmaci pertanto, la scelta del farmaco non può prescindere dalla valutazione del profilo psicopatologico del paziente ovvero la tendenza all'abuso o all'autolesionismo in relazione alla pericolosità dei trattamenti se assunti in modo scorretto.

CLINICAL RELEVANCE OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN ONCOLOGY

S. Ussai^{1,*}, A.C. Di Venanzio², G. Giagnorio¹, G. Del Conte²

¹Dept. of Emergency, Azienda Ospedaliera Ass. II 'Isontina', Italy; ²Dept. of Onco-Hematology, Division of Medical Oncology, Ospedali Riuniti di Trieste, Italy

Corresponding Author: Silvia Ussai, Dept. of Emergency, Azienda Ospedaliera Ass. II 'Isontina', email: ussai.silvia@gmail.com

Introduction: A drug-drug interaction (DDI) is defined as the pharmacological or clinical event to a co-exposure of a drug with another substance that modifies the patient's response to this one¹⁻². Cancer patients are at particularly high risk of DDI because they commonly receive multiple medications. In addition, age-related decline in hepatic and renal function reduces ability to metabolize drugs and increases the potential for drug toxicity²⁻⁴. Not all drug interactions described in literature show a toxicological impact in clinical practice: primary end point of this observational study was to evaluate the incidence of clinically relevant interactions between drugs in cancer treatment. **Methods:** Eligible patients were adult with malignant solid tumors exposed to systemic anticancer treatment. Patients recruited in the study had a performance status (ECOG) ≤ 2 . Anamnestic data were collected on age, sex, diagnosis and cancer treatment, comorbidity. DDIs were classified by pharmacological mechanisms and levels of severity. DDI were defined major when they resulted in clinical consequences as death risk and hospitalization; only major DDI was defined as clinically relevant. **Results:** The study enrolled 64 patients, mean age of 53 years, 69% women and 31% men. The most commonly encountered neoplastic were breast cancers (43%), gastrointestinal tumors (27%) and head and neck carcinomas (18%). The average number of concomitant diseases per patient was 2. The most common drug interactions identified between antineoplastic agents (NDDIs) and general medications involved warfarin (40% of total NDDIs) and phenytoin (20% of total NDDIs). NDDIs involving warfarin and tamoxifene were classified as major. In fact, patients with INR between 2 and 3, exposed to warfarin during chemotherapy, developed an increase in INR by more than 50%. DDI involving phenytoin was also major. Therapeutic plans involved phenytoin and cisplatin resulted in a failure for epilepsia control, due to a decrease in phenytoin plasma concentration. Clinically relevant not neoplastic DDIs (nDDIs) among general medicine prescribed in treatment plan and OTC were identified only for aspirin (50% of total nDDIs): resulted in hemorrhage. In conclusion, the study defined that 33% of outpatients were prescribed either absolutely contraindicated drug combinations. **Discussion:** The most common drug interactions identified between NDDIs involved warfarin (40% of total) and phenytoin (20% of total). Among nDDIs, 50% of them involved aspirin. The study also defined that 33% of outpatients were prescribed either absolutely contraindicated drug

combinations. In conclusion, we can assert that there is a probability from 10% to 34% of relevant clinical consequences because of NDDI, and from 7% to 30% due to NDDI. Large representative studies are warranted.

References

1. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:546-58.
2. Drug Interactions: what you should know. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2004). (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/UCM163355.pdf>).
3. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
4. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, *et al*. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556-64.

A CASE OF LITHIUM INTOXICATION: WHEN A MULTIDISCIPLINARY APPROACH WORKS

C. Fraticelli^{1,*}, M. Frigerio², O. Salemi¹, M. Casartelli², A. Farina³, S. Ferrari⁴, A. Iraci¹, C. Locatelli⁴

¹Department of Psychiatry, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como, Italy; ²Department of Medicine, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como, Italy; ³Department of Emergency, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como, Italy; ⁴Department of Psychiatry, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁵Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, IRCCS Maugeri Foundation, University of Pavia, Italy

Corresponding Author: Carlo Fraticelli, email: carlofraticelli@alice.it

Introduction: Lithium poisoning may cause potentially severe multisystem toxicity, requiring specific diagnostic and therapeutic skills and multidisciplinary, integrated clinical management¹. The case here described relates to the role on lithium toxicity of concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and implied close collaboration between the Accident & Emergency (A&E), Internal Medicine and Psychiatry Units of the general hospital in Cantù (Como) and the Poison Control Center of Pavia, Northern Italy. **Case Report:** A 64-year-old woman from the South of Italy was admitted to the A&E Unit due to severe psycho-organic deterioration. She had been complaining of pain in the right knee for some months, with edema, swelling and functional limitation: for these symptoms, she had been prescribed with unspecified doses of NSAIDs (diclofenac and ketorolac), paracetamol and methylprednisolone about four weeks back. She had been on lithium monotherapy for 30 years for bipolar disorder; she also suffered from diabetes and hypothyroidism, on standard therapy with metformin and levothyroxine. At admission, she presented with acute confusional state, psycho-motor retardation with lethargy, dysarthria, diffuse tremors, dysphagia, walking instability, dyspnea and a painful and edematous right knee. Hyperkalaemia (6.2 mEq/L), hyperchloraemia (114 mEq/L), and a lithium concentration of 3.18 mEq/L were found at blood testing, with mild

anemia and increased neutrophil count and inflammatory markers (ESR 47 mm; CRP 12.6 mg/L). The ECG showed a slight increase of QTc and left bundle branch block. A brain CT scan revealed low density areas, presumably preexisting, and no sign of acute intracranial bleeding. To treat the high lithium level, infusion of 0.9% saline (2000 ml/24 hours), sodium bicarbonate (60-70 mEq in 2-3 hours) and sodium polystyrene sulfonate (15 g/24 hours) was initiated, combined to continuous cardiovascular monitoring and repeated blood and lithium concentration testing. After a 2-day intensive monitoring, the patient was transferrable to the internal medicine ward, where lithium and potassium serum concentration progressively normalized, within 6 and 4 days respectively. The neurologic symptoms and disturbances persisted for a few more weeks, but also progressively reduced and disappeared. After the acute poisoning had been controlled, the initial complaint of a painful knee (due to knee arthrosis with tenosynovitis) was addressed in the orthopedic/rehabilitation area. Age, increased sensitivity to lithium side effects, pre-existent hypothyroidism and multi-drug therapy advised for a shift from lithium to sodium valproate as mood stabilizer for the patient's bipolar disorder. **Discussion:** The low therapeutic index of lithium (0.6-1.5 mEq/L) requires to implement regular monitoring of its serum concentration in long-term therapeutic regimes; symptoms of severe intoxication usually correspond to levels >2.5 mEq/L. Acute and subacute onset of neuro-psychiatric disturbances in elderly patients on lithium long-term treatment, particularly if with comorbid medical disorders and related poly-pharmacotherapies, should always be carefully assessed by detailed pharmacological history and differential diagnosis to rule out lithium intoxication. In the case described, the NSAIDs the patient took for the painful knee contributed to increase lithium serum concentration, leading to encephalopathy with cerebellar involvement, via prostaglandine-mediated interference with sodium excretion^{2,3}. After 8 months, the patient showed no one of the residual neurological signs that are often described in subjects who underwent lithium intoxication (dysarthria, ataxia, nystagmus, tremor)⁴. Lithium is an effective medication, though its tolerability profile needs further close examination⁵.

References

1. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666-74.
2. Chakraborty K, Dan A. Lithium toxicity due to concomitant thiazide diuretic and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *German J Psychiatry* 2012;15:66-8.
3. Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W. *Drug interactions in psychiatry* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006, p. 265.
4. Netto I, Phutane VH. Reversible Lithium neurotoxicity: review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14:PCC.11r01197.
5. McKnight RF, Adida M, Budge K *et al*. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721-8.

IL PROGETTO MEREAFAPS: MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DELLE REAZIONI E DEGLI EVENTI AVVERSI DA FARMACI IN PRONTO SOCCORSO

G. Vighi², A. Villa^{1,*}, A.M. Boschiero¹, L. Prestini², F. Di Sessa²

¹UO Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, AO Fatebenefratelli, Milano; ²UO Qualità e Sicurezza Clinica, AO Niguarda Ca' Granda, Milano

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@fbf.milano.it

Introduzione: Molte reazioni avverse (ADR) ed eventi avversi (ADE) da farmaci non vengono identificate fino a quando un paziente non le segnala ad un medico. Il Pronto Soccorso (PS), in tale contesto, risulta essere un osservatorio privilegiato. Il progetto MEREAFaPS prende origine nel giugno 2006, con il coinvolgimento di 8 Ospedali lombardi con 15 PS, per creare una rete di farmacovigilanza con l'obiettivo finale di analizzare gli accessi al PS attribuibili a ADR o ADE. Tale obiettivo contempla ulteriori obiettivi specifici quali: la percentuale di visite in PS dovute a ADR e ADE, la percentuale di ricoveri ospedalieri dovuti a ADR e ADE acute quali classi farmacologiche sono coinvolti tipo e frequenza di ADR e ADE osservate tipologia della popolazione coinvolta quante di queste ADR e ADE sono prevedibili e quindi prevenibili le ricadute economiche di ADR e ADE. I risultati ottenuti nel primo biennio sono stati così significativi che hanno determinato un incremento delle segnalazioni che ha consentito alla Lombardia già nel 2007 di superare il gold standard OMS di 300 segnalazioni/milione di abitanti/anno. Tale dato ha consentito di prolungare nel tempo e allargare il progetto ad altri 33 PS di 16 Ospedali lombardi e 14 di altre regioni. **Risultati:** Nel periodo giugno 2006-giugno 2012 sono state inserite 21.248 segnalazioni, di cui 7.605 (36%) gravi. La distribuzione per gruppi di età era la seguente: 1.685 (8%) ≤14 anni; 11.221 (53%) 15-64 anni; 8.342 (39%) ≥65 anni. Le reazioni gravi hanno reso necessario il ricovero in 7.115 casi (33%), in 384 casi (2%) il paziente è stato in pericolo di vita; sono stati registrati 102 decessi (0.5%), prevalentemente per eventi emorragici associati a terapie antitrombotiche. I farmaci maggiormente coinvolti erano antibiotici, FANS, antiaggreganti e anticoagulanti orali. I sistemi maggiormente coinvolti erano: cute e sottocute (31%), gastrointestinale (18%), respiratorio (9%) e nervoso (9%). L'analisi (relativa al solo 2007) del costo stimato delle ADR giunte in PS calcolato come costo di trattamento in PS e costo DRG in caso di ricovero, è stato di € 20.178.000. **Discussione e conclusioni:** I dati di questo progetto dimostrano come il PS sia un osservatorio privilegiato per la raccolta e l'analisi di ADR e ADE a farmaci, tale da ottenere risultati che contribuiscono ad ottenere in Lombardia un livello di segnalazione allineato con gli standard mondiali.

VIPER'S BITE POISONING

A. Giampreti*, D. Lonati, S. Vecchio, V. Petrolini, L. Manzo, C. Locatelli

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

Corresponding Author: Andrea Giampreti, email andrea.giampreti@fsm.it

Background: *Vipera* poisoning can represent a medical emergency in several EU countries. Despite the low mortality and low incidence of long term sequelae, the morbidity and medical relevance of European viper bite is not negligible. Furthermore in medical literature there is, in particular in Italy, a lack of data about a correlation between clinical presentation of the patient and the subsequent evolution. There is also a lack of predictable factors that could permit a rapid evaluation and that predict the severity of envenomation. Moreover antidotal treatment is often debated and it is not indicated in all cases. Its indication may differ among the EU countries and also among emergency physicians and clinical toxicologists. **Objective:** To describe the clinical course of *Vipera*-bitten patients in Italy in order to identify a correlation between clinical gradation at admission and evolution/severity of clinical course, and between these two parameters and the administration of Fab specific fragments (Fab). Furthermore, to compare Fab prescription released by the Pavia Poison Centre (PPC) in two different periods of time. **Methods:** All cases of *Vipera* bites referred to PPC over five years (2002-2006) were retrospectively studied. Patients were evaluated for clinical grading at admission and during clinical course according to the Grading-Severity-Score (GSS)¹, and for overall management. Fab prescription was evaluated comparing the first and last year studied (2002 vs 2006). **Results:** 329 *Vipera*-bitten patients were included: at PPC first evaluation, 177 (54%) patients presented with fang marks only (GSS0), 115 (35%) with local edema (GSS1), 32 (9.5%) with regional edema and/or mild systemic manifestations (GSS2), 5 (1.5%) with severe local and/or systemic manifestations (GSS3). Among GSS0, GSS1, GSS2 and GSS3-patients, complete data and follow-up were recorded in 129/177 (73%), 87/115 (76%), 27/32 (84%) and 5/5 (100%) cases respectively. Among GSS0-patients, dry-bite was confirmed in 111/129 cases (86%), whereas 11/129 patients (8.5%) evolved in local signs (GSS1) and 7/129 (5.5%) presented regional edema and/or mild systemic effects (GSS2); four of these were treated with antivenom. Among 87 GSS1-patients, 69/87 (80%) developed worsening of local edema, 12 presented also systemic symptoms; 14/87 (17%) patients of this group needed antivenom. Among GSS2-patients, 20/27 (74%) evolved with severe local symptoms, and 13 presented also severe systemic symptoms; Fab was required in 16 cases (60%). Worsening of clinical picture was observed in 14% (18/129) of GSS0, in 80% of GSS1 and in 74% of GSS2-patients within the first 12-24 hours. During the five-years period the total number of envenomated patients (excluding 81 drop-outs and 111

dry-bites) was 137 and Fab was administered in 35 (25%); no fatal cases were reported. Comparing patients treated in 2002 and 2006 an increase in Fab prescription by toxicologists was observed: from 2.8% to 6.9% of GSS0-presenting-patients and from 75 to 100% of GSS2-presenting-patients, whereas no differences appear between GSS1-presenting patients (20 vs 21%). GSS0 and GSS1 patients were treated with Fab only when GSS at PPC first evaluation worsened until GSS2 during clinical observation. **Conclusions:** *Vipera* bite is a potentially serious event that requires immediate hospital care and toxicological evaluation. Despite the high percentage of dry-bites, some GSS0-patients worsen and require antidote: observation of at least 12-24 hours is advisable for a correct management in all cases. The absence of fatal cases can be related to prompt Fab prescription by toxicologist during assiduous follow-up necessary to properly evaluate the clinical course.

References

1. Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:683-8.

VENOMOUS MARINE ANIMALS OF THE MEDITERRANEAN

A. Lepore*, L Pennisi, I. Torchetti

Poison Control Center University Hospital O.O.R. R. Foggia

Corresponding Author: Anna Jole Lepore, email: alepore@ospedalirunitifoggia.it

Among the marine life in the Mediterranean can be distinguished those venomous or *toxically active*, capable of producing poison and poisonous animals or *toxically passive poison* that accumulates in the diet and become dangerous if ingested. The jellyfish belong to the Phylum of Coelenterates and have the shape of an octopus overthrown. The tentacles are home to particular cells, the *cnidocytes*, which have a defensive-offensive. They are activated when they are touched, thanks to a mechano receptor, *cnidociglio*, and emit filaments stinging, *nematocysts*, which are connected to appropriate organelles, *cnidoblasti* that contain a liquid stinging. Anemones belong to the subclass of Hexacorallia and have tentacles with stinging and toxic action. The species best known are: *Alicia Mirabilis*, *Anemonia sulcata* (the tentacles can reach the number of 180-200) and *Actinia Equina*. The toxic action of jellyfish and anemones depends on the amount of poison and the size of the prey. The toxic substances are divided into two groups: (a) thermolabile toxins with high molecular weight of protein nature and (b) heat-stable toxins with low molecular weight. Among the marine toxins the most powerful are: Hypnotoxins: anesthetic action and respiratory paralysis, *Talassina* toxin cause nose and conjunctiva bleeds and induces histamine release, *Congestin* causes gastrointestinal symptoms, *Equinatoxin* bio-pharmacological properties similar to

venomous snakes proteins. Toxic reactions of sea anemones are more pronounced than those of jellyfish. The contact can be made with the larvae attached to the bathing suit. Treatment depends on the type of species involved and on the affected area. Symptomatic associated with decontamination techniques such as: remain in the water and gently move your hand away the nematocysts may be useful during the first aid treatment. The use of antihistamine and steroid ointments and the use of third generation cephalosporins in secondary infections may be indicated. Do not use fresh water and/or alcohol that can cause the opening of the nematocysts due to different osmotic pressure. The proliferation of microalgae in coastal areas in very high densities and water can assume a characteristic color. The microalgae longer present are: *Ostreopsis Ovata* (due to palytoxin which is one of the most potent and lethal marine toxins), The poisoning can be caused: by contact with the microalga, by ingestion of contaminated fish products, by simple inhalation of aerosols containing marine toxins or fragments of cells. Symptoms may occur in gastrointestinal, muscular, ocular, cardiac and respiratory systems. Among poisonings due to microalgae it has also to be considered *Alexandrium minutum* (produces biotoxins, including the saxitoxin that causes the PSP syndrome), and *Protoceratium Lima* (produces lipophilic toxins, including okadaic acid that causes the DSP syndrome). In the Mediterranean, there are several varieties of fish with toxic-harmful action. To be exposed to the danger of these species are divers, fishermen and swimmers who handle these fish. Fish most known for their toxicity are: *Redfish* known for his ability to blend. It has sharp spines with venom glands, *Weever* (it camouflages the seabed, leaving the head out), *Uranoscopus scaber* (characteristic for the position of the eyes, mouth, and nostrils facing upwards). The poison *redfish* consists of a mix of pro-inflammatory substances. Contact with the spines causes burning and swelling. Possible gastrointestinal symptoms, cardiac, neurological and skin. The poison of *weever* is formed by toxins of protein origin which dragotossina with hemolytic action and depolarizing the membrane that cause burning and pain that spreads to the entire affected limb presents systemic toxicity. The bite of the *fish priest* cause pain, but of lesser intensity than the weever or redfish. Treating the affected area with warm water or covering it with hot sand could be useful. The pain of mild to moderate type responds to the administration of NSAIDs. In the event that the plug remains in the area of the puncture, it should be removed. *Rajiformes* are cartilaginous docile and friendly fishes, that may attack if disturbed, erect tail, sticking the sting and injecting venom. The most dangerous is the 'ittioacantoxin that causes effects similar to gangrene and tetanus. **Conclusions:** The toxicity study revealed that in most cases the various forms of intoxication resolved in 24-48 hours with symptomatic treatments. However in some cases there can be serious complications due to the amount of toxins involved, patient's susceptibility, area of the body, age and comorbidities. Decontamination techniques and symptomatic treatments have been highlighted as there is a lack of

knowledge concerning specific therapy. Ultimately our poison centre wants to promote for the year 2013 an awareness campaign that will involve, in addition to various institutions, representatives of the various resorts. This campaign will improve and increase in the general public, the knowledge and the awareness concerning the toxicity of these animals and, at the same time, strengthen the communication with the poison center. In this way we could know and evaluate any unexpected adverse reactions that may occur as a result of contact with marine venomous animals.

References

1. Aurebach PS, McKinney HE, Rees RS, Hegggers JP. Analysis of vesicle fluid following the sting of lionfish *Pterois volitans*. *Toxicol* 1987;25:1350-3.
2. Averbach PS, Hays JT. Erythema nodosum following a jellyfish sting. *J Emerg Med* 1987;5:487-91.
3. Burnett JW, Calton GJ. The chemistry and Toxicology of same venomous pelagic coelenterates. *Toxicol* 1997; 15: 177-96.
4. Cain D. Weeverfish sting: An unusual problem. *Br Med J* 1983; 287:406.
5. Czarnetzki BM, Thiele T, Rosenbach T. Evidence for leukotrienes in animal venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:505-9.
6. Garyfallou GT, Madden JF. Lionfish envenomation. *Ann Emerg Med* 1996;28:456-7.
7. Halstead BW, Modglin FR. Weeverfish stings and venom apparatus of weever (*Trachinus*). *Z Tropenmed Parasitol* 1958;9:129.
8. Loder JS. Treatment of jellyfish stings. *JAMA* 1973;226:1128.
9. Losilevskii G, Weihs D. Hydrodynamics of sailing of the Portuguese man-of-war *Physalia physalis*. *J R Soc Interface* 2009; 6:613-26.
10. Malovrh P, Barlica A, Podlesek Z *et al*. Structure-function studies of tryptophan mutants of equinatoxinII, a sea anemone pore-forming protein. *Biochem J* 2000;364: 223-32.
11. Mariottini GL, Giacco E, Pane L. The Mauve Stinger *Pelagia noctiluca* (Forsskål, 1775). Distribution, Ecology, Toxicity and Epidemiology of Stings. *Mar Drugs* 2008;6:496-513.
12. Morris JG, Tennen J. Antibiotic therapy for vibrio vulnificus infection. *JAMA* 1985; 253: 1121-2.
13. Russell FE. Weeverfish sting: The last word. *Br Med J* 1983; 287:981-2.
14. Tomchik RS, Russel MT, Szmant AM, Black NA. Clinical perspectives are seabather's eruption, also known as sea lice. *JAMA* 1993; 269:1669-72.

RABIES DISEASE: AN UPDATE

M. Mazzoleni^{1,*}, P. Piccioni², D. Lonati¹, M. Rossi^{2,3}, G. Acquistapace^{2,3}, E. Taratynova^{2,3}, G. Ricevuti³, C. Locatelli¹

¹Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Servizio di Pronto Soccorso e Accettazione, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi; ³Università degli Studi di Pavia - Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Pavia

Corresponding Author: Marta Mazzoleni, email: marta.mazzoleni@fsm.it

Background: Rabies is a zoonotic disease caused by a RNA virus belonging to the family of Rhabdoviridae. All mammals are susceptible and are

able to transmit rabies virus. Rabies virus has a single-stranded of RNA genome with negative sense. The genetic information is packed as a ribonucleoprotein complex in which RNA is tightly bound by the viral nucleoprotein. The RNA genome of the virus encodes five genes: nucleoprotein (N), phosphoprotein (P), matrix protein (M), glycoprotein (G), and the viral RNA polymerase (L). Once within a muscle or nerve cell, the virus uses the acidic environment of that endosome and start the local replication. After a first phase characterized by a local replication at infection site, rabies virus involves neural pathways, until dissemination in the central nervous system. **Human rabies: clinical manifestations:** Approximately 55,000 people die from rabies virus infection worldwide every year and 95% of reported cases occur in Asia and Africa. Rabies is endemic in about 100 countries. Human exposures are most frequently associated with bite or scratch by rabid animals and transmission of virus from animal secretions (mainly saliva). Rabies virus replicates within the muscle and connective tissues and after affecting the central nervous system can cause acute and progressive encephalitis. Human rabies is characterized by a variable incubation: from two to twelve weeks. Most important and frequent symptoms are partial paralysis, anxiety, insomnia, confusion, agitation, abnormal behaviour, paranoia, hallucinations, delirium and hydrophobia. The clinical course of rabies encephalitis is characterised by two possible forms that have a first common phase: generic symptoms involving respiratory, gastrointestinal and nervous systems. While subsequently, the disease develops in two acute forms: furious (encephalitic), which is characterised by episodes of excitement and hallucinations and often hydrophobia and aerophobia; or dumb (paralytic), which is characterised by flaccid muscle weakness. Both forms are progressive and lead to death, usually within 7 days and 2 weeks in patient with encephalitic or paralytic rabies respectively ^{1,2,3,4}. **Rabies in Italy:** Italy was declared free from urban rabies since 1973, but a periodic reintroduction of rabies in wild animals from north-east may occur. In fact, in October 2008, animal rabies cases reappeared in some place of the northeast region of Friuli Venezia Giulia. It should be keep in mind also that cases of imported rabies, mainly due to international travellers, increased during the last year. Recently a case of imported human rabies has been described in Italy (the fourth since 1975 and the 23rd case in EU in the last 20 years). An Indian man of forty years old, living in Italy, was admitted to a ED in Mantova on 23 October 2011, with a clinical picture of rabies infection (fever 40.4°C, malaise, headache, diplopia, whole body paraesthesia, ataxia, myalgia and flaccid paresis of the arms, anxiety and agitation). The patient reported an extensive bite on his left arm and right leg by a dog showing marked aggressiveness (occurred 1 month before) while he was in a suburban area of the city of Manpur, north-east India. Immediately after the accident, he received post-exposure prophylaxis (PEP), four vaccine injections respectively on day 0, 3, 6 and 14, but rabies immunoglobulin was not administered. The patient died after 22 days of intensive care and rabies

was confirmed post mortem⁵. **Prevention strategies and treatment of human cases:** Animal prevention of rabies can be carried out by controlling both in domestic and in wild animals, including the use of animals vaccination programs. For human prevention the pre-exposure immunization can be taken into account, especially for travellers in rabies-endemic countries. In cases of animal bite potentially infected by rabies virus an incorrect or partial post-exposure prophylaxis (PEP) can be related to a fatality rate of nearly 100%. In fact, PEP is highly successful in preventing the disease if administered promptly, in general within 10 days of infection. Correct PEP consist in wound cleaning with soap, water and a virucidal agent associated with vaccine/immunoglobulin administration according to WHO guidelines based on the category of exposure to a rabid animal¹. Despite the availability of international guidelines for PEP we register a lack of both procedures *ad hoc* and drugs for patient presenting in Emergency Department (ED) with a positive history for bite or scratch by potentially rabid animals. A survey aimed to provide information about the protocols used in the early management of patients bitten by animals potentially affected and the availability of specific immunoglobulins or vaccines in ED has been recently conducted by Pavia Poison Control Centre. **Preliminary Results:** Preliminary data analysis suggests a lack of specific protocol for rabies management in most of EDs. Except for the northeast, an inhomogeneous presence of specific immunoglobulins or vaccines has been evidenced, that results absent in 60% of the EDs. **Conclusions:** These preliminary data requires a critical revision of procedures for urgent treatment of potentially rabies affected patient presenting in ED and a proposal for preventive storage of specific immunoglobulins or vaccines (*e.g.* Poison Centres and some EDs selected on the basis of geographical criteria).

References

1. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C *et al.* Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis* 2012;12:397-407.
2. Gautret P, Parola P. Rabies pretravel vaccination. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:500-6.
3. Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travellers. *Vaccine* 2012;30:126-33.
4. Gautret P, Ribadeau-Dumas F, Parola P *et al.* Risk for rabies importation from North Africa. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:2187-93.
5. De Benedictis P, Perboni G, Gentili C *et al.* Fatal case of human rabies imported to Italy from India highlights the importance of adequate post-exposure prophylaxis. *October 2011. Euro Surveill.* 2012 May 10;17(19). pii: 20168.

IL PAZIENTE INTOSSICATO IN RIANIMAZIONE: STUDIO PROSPETTICO SU 118 CASI

R. Zoppellari^{1,*}, G. Felisatti¹, G. Dallochio¹, E. Fabbri¹, M. Marchi¹, C. Goldoni¹, A. Stefanati¹, V. Brunaldi², F.M. Avato², E. Bianchini³, S. Bianchi³

¹U.O. di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ²Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi di Ferrara; ³Servizio di Farmacia,

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

Corresponding Author: Roberto Zoppellari, email: roberto.zoppellari@unife.it

Introduzione: La corretta gestione di alcuni pazienti intossicati può richiedere il ricovero in rianimazione. **Metodi:** Studio prospettico di undici anni (1 luglio 2001 - 30 giugno 2012) in cui abbiamo considerato tutti i pazienti ricoverati in rianimazione con diagnosi principale di intossicazione acuta. Abbiamo definito tre gruppi al momento dell'ammissione dei pazienti in Rianimazione: la presenza di compromissione di almeno una funzione vitale (gruppo 1), la percezione che un'importante disfunzione d'organo possa manifestarsi in base alla tossicocinetica o alla tossicodinamica delle sostanze tossiche in pazienti asintomatici (gruppo 2), una valutazione clinica per l'osservazione intensiva in pazienti mediamente sintomatici (gruppo 3). **Risultati:** I pazienti intossicati ricoverati in rianimazione sono stati 118 (2,9% dei ricoveri) ed il 56% delle intossicazioni è stato causato da sostanze multiple. Tutte le sostanze tossiche sono stati confermate da analisi tossicologiche di laboratorio. Il numero di pazienti è stato 93 per il gruppo 1, 10 per il gruppo 2 e 15 per il terzo. La durata media della degenza in giorni nei tre gruppi è stata: 3.8 (1°), 1.49 (2°) e 1.37 (3°). Otto pazienti sono morti: tre per ingestione di paraquat, quattro a causa di un ritardo tra l'avvelenamento e la rianimazione (due pazienti di 85 anni per danno cerebrale da sostanze neurodepressive, un paziente per overdose da eroina e uno per intossicazione da glicole etilenico) ed uno per la polmonite da aspirazione in seguito all'ingestione di estere fosforico. Per il gruppo 1, le sostanze responsabili sono state principalmente le benzodiazepine, che sono state trovate a livelli tossici in 48 pazienti. La causa principale di compromissione delle funzioni vitali è risultata: insufficienza respiratoria con necessità di supporto ventilatorio (83.9%), grave tossicità cardiovascolare (5.4%), compromissione neurologica con un punteggio Glasgow Coma <11 (10,7%). Le sostanze tossiche responsabili nel gruppo 2 sono state: paracetamolo (3 volte), acetone (2 occasioni), digossina (2 casi), paraquat (2 avvelenamenti) e glicole etilenico; solo il paraquat ha causato il decesso. Tutti i pazienti del gruppo 3 hanno avuto un buon outcome; per 3 pazienti di questo gruppo la degenza media è stata > di 2 giorni e in uno di questi 3 pazienti è stato necessario applicare dopo alcune ore dal ricovero l'intubazione e la ventilazione. Negli altri pazienti dello stesso gruppo non è stato necessario il ricorso al supporto ventilatorio. **Conclusioni:** Viene descritto un approccio razionale relativamente alle caratteristiche dei pazienti intossicati ricoverati in rianimazione: molte intossicazioni (78.8%) si sono presentate con aspetti di immediato pericolo di vita (1° gruppo), mentre per i pazienti che erano asintomatici o minimamente sintomatici al momento del ricovero, l'ammissione in rianimazione è stata scelta per l'osservazione ed il trattamento a causa della possibile imprevedibilità del decorso clinico. Infatti, tale scelta è doverosa anche per i pazienti asintomatici all'ingresso, ma intossicati da

veleni come il paraquat (gruppo 2), o per pazienti mediamente sintomatici (gruppo 3), per i quali può essere necessario applicare dopo alcune ore un supporto ventilatorio invasivo o prolungare l'osservazione intensiva anche per 2 giorni.

DIOXIN TOXICITY IN HUMANS: 35 YEARS OF EXPERIENCE AT SEVESO

P. Mocarelli*

Department of Laboratory Medicine, University Milano-Bicocca, Hospital of Desio, Desio-Milano, Italy

Corresponding Author: Paolo Mocarelli, email: paolo.mocarelli@libero.it

Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) are products and byproducts of industrial or combustion processes. Some of these chemicals can disrupt multiple endocrine pathways and induce a large spectrum of toxic responses depending on target organs, sex, age, and species. We have studied possible effects of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) or dioxin on females and males of different ages. The residential exposure took place in and around Seveso, Italy on July 10, 1976, as a result of an explosion at a plant manufacturing the herbicide 2,4,5-trichlorophenol (TCP). We have measured the serum TCDD levels out of about 3000 of the about 35000 samples drawn in 1976 and 1977 and stored at -20°C . No liver toxicity has been observed. Studies on about 900 females have shown doubled non significant risk for endometriosis among women with serum TCDD levels of 100 ppt or higher. Premenarcheal TCDD exposure was associated with a lengthening of the menstrual cycle of 0.93 days. A reduction of risk of leiomyoma, consistent with TCDD as anti estrogen, has been observed. No consistent effect has been seen on the risk of onset of menarche, but a non monotonic dose-related association with increasing risk of earlier menopause up to 100 ppt has been observed. Studies of about 450 families of exposed and unexposed partners have shown a lowered male/female sex ratio in their offspring, which may persist for years after exposure. This is due only to TCDD father exposure even if in infancy. The median concentration of dioxin in fathers is about 20 times the estimated average concentration of TCDD currently found in human beings in industrialized countries. Recently we demonstrated in 135 males exposed to TCDD that exposure in infancy reduces sperm concentration and motility, and an opposite effect is seen with exposure during puberty. Exposure in either period leads to permanent reduction of estradiol and increases of FSH. These effects are permanent and occur at TCDD concentrations <68 ppt. Very recently sperm quality and hormones were investigated in 39 sons (mean age 22.5 years) born between 1977 and 1984 from mothers exposed to dioxin after the accident, and 58 comparisons (mean age 24.6 years) born from mothers exposed only to background dioxin (then about 10 ppt). The 21 breast-fed sons whose exposed mothers

had a median serum dioxin concentration as low as 19 ppt at conception had lower sperm concentration (36.3 vs 86.3 million/mL; $p=0.002$), and total motile count (38.7 vs 98 million; $p=0.01$) than did the 36 breast-fed comparisons. The 18 formula-fed exposed, the 22 formula-fed, and the 36 breast-fed comparisons (maternal dioxin background 10 ppt at conception) had no sperm-related differences. FSH was higher in the breast-fed exposed group compared to the breast-fed comparisons and the formula-fed exposed and accordingly, inhibin B was lower. Taken together these results document an effect of dioxin on human reproductive system and could explain at least in part the reported decrease in sperm quality, especially in younger men in some industrial areas.

FOLLOW UP OF THE LONG TERM SEQUELAE IN CO INTOXICATION

M. Zannoni^{1,*}, R. Codogni², E. Formaglio², S. Puglisi², C. Tobaldin², V. Serafini², G. Ricci¹

¹S.S.O. Pronto Soccorso e Tossicologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ²Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università di Verona

Corresponding Author: Massimo Zannoni, email: massimo.zannoni@ospedaleuniverona.it

Introduction: The CO poisoning, a product of incomplete combustion of organic materials, is one of the most common, but also more subtle, cause of poisoning at home and at work in industrialized countries. Every year, 200 people in the U.S. alone die from carbon monoxide poisoning while staying in hotels, guest houses, campsites. Acute intoxication with carbon monoxide is almost certainly under diagnosed due to the variability of the occurring clinical picture. In Italy, CO poisoning each year cause about 6000 hospitalizations and over 350 deaths. (Epicentre, 2006). It should be noted, also, that exposures for long periods of time may lead to accumulation phenomena that often cause cardiovascular, respiratory and neurological symptoms as reported by the CDC in 2008, including: hypotension, arrhythmias, myocardial ischemia or infarction, pulmonary edema, tachypnea or respiratory arrest, confusion, irritability, ataxia, and loss of consciousness. About 40 days after the acute event, neurological deficits, which in certain cases can be permanent, may occur: it is the so called "delayed neurological syndrome", or "post-interval syndrome", whose frequency is estimated to be between 5 and 76% depending on the methods of investigation. The symptoms are highly variable: memory or concentration deficit (probably the most frequent), mental deterioration, urinary and fecal incontinence, parkinsonism, cortical blindness, seizures, peripheral neuropathies, personality changes, Wernicke's aphasia, Korsakoff Syndrome, agnosia, mutism, dementia, psychosis, manic-depressive illness. The follow-up of CO-poisoned patients must therefore be focused first on the recognition and treatment of cardiac disorders always performing an ECG and determi-

nation of cardiac enzymes, but the appearance of neurological disorders even after a free interval must be carefully evaluated. The pathogenesis of delayed neurological syndrome is still unclear: it is probably related to ischemia of the brain stem, the blockade of the mitochondrial respiratory chain or lipid peroxidation, but as the first symptoms to appear are usually cognitive and memory impairment, cognitive tests should be administered as soon as possible in order to early assess the severity of neurological sequelae, repeating the tests one month after acute intoxication. **Materials and Methods:** In our Toxicology Unit, in collaboration with the Division of Neurology, we follow the guidelines proposed by the PCC of Pavia, administering cognitive tests after one week and one month from the intoxication. If cognitive tests detect a neurological impairment, we also perform a 3 TESLA MRI to assess any brain injury. **Results:** Currently we have in follow up 45 patients. 20 patients did not show delayed neurological disorders 20 had slight alterations in cognitive tests, regressed within three months of the event, 5 patients showed signs of delayed neurological syndrome, presenting irritability, memory and concentrations disorders, dysesthesia and paresthesia of the upper limbs (table 1). All patients with neurologic abnormalities were subjected to neuroimaging, but showed no brain injuries. It is interesting to note that all 5 patients who experienced the major delayed symptoms, were those with more severe symptoms at the time of the acute event, with no relationship with the carboxyhemoglobin levels detected.

Sex	Age	CO level (%)	Admission Symptoms	Cognitive Test Impairment	Delayed Symptoms
M	17	22	-	+	-
M	22	34	+	+	-
M	28	26	+	+	-
M	35	35	++	+	-
M	43	25	+	+	-
M	44	19	+	+	-
M	56	30	+	++	-
M	58	34	++	+	-
M	76	16	+	++	-
F	18	19	++	+	-
F	22	20	+	+	-
F	25	22	+	+	-
F	56	25	+	+	-
F	59	21	+	+	-
F	62	24	+	+	-
F	67	40	+	+	-
F	68	24	++	+	-
F	76	28	+	+	-
F	77	25	+	+	-
F	77	36	+	+	-
F	78	43	+++	+++	+++
F	80	23	+++	+++	+++
F	80	34	+++	+++	+++
F	81	21	+++	+++	+++
F	81	25	+++	+++	+++

Table 1 - Long term neurological sequelae in CO poisoned patients.

Conclusions: For all we know, our unit is the first to propose, together with the Division of Neurology, this follow-up for patients poisoned by carbon monoxide. We hope that this proposal can be enlarged to other Emergency Departments, with the aim to further reducing the long-term damage of this intoxication.

References

1. Locatelli C. Intossicazione acuta da Monossido di carbonio: il punto di vista del tossicologo. *Medicina Subacquea ed Iperbarica* 2009; 2:19-23.
2. Butera R, Candura SM, Locatelli C *et al.* Neurological sequelae of carbon monoxide poisoning: role of hyperbaric oxygen. *Indoor Environ* 1995;4:134-9.

3. Gandini C, Prockop LD, Butera R *et al.* Pallidoreticular-rubral brain damage on magnetic resonance imaging after carbon monoxide poisoning. *J Neuroimaging* 2002;12:102-3.

AMIANTO E MESOTELIOMA MALIGNO: CASISTICA CLINICA

R. Boeri^{1,*}, S. Graia¹, F. Scafa¹, P. Baiardi², S.M. Candura¹

¹Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia & Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia; ²Direzione Scientifica Centrale, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia

Corresponding Author: Riccardo Boeri, email: riccardo.boeri@fsm.it

Il mesotelioma maligno (MM) è una neoplasia assai aggressiva, che origina dalle tonache sierose e riconosce nell'esposizione ad amianto il principale agente eziologico, con tempi di latenza decennali^{1,2}. Il presente studio esamina le caratteristiche eziologiche anatomo-patologiche e cliniche dei casi di MM ricoverati presso il nostro Istituto nel periodo 2000-2010, nell'intento di ricavare informazioni utili in ambito preventivo e terapeutico. La casistica è composta da 77 pazienti: 67 con MM pleurico (40 maschi e 27 femmine, età media alla diagnosi 63,9 anni), 9 con localizzazione peritoneale (7 maschi e 2 femmine, età media 67,9 anni) e un uomo di 38 anni con MM testicolare (oggetto di precedente pubblicazione)³. Per la localizzazione pleurica, il livello di certezza diagnostica, secondo la classificazione del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)⁴, è così suddiviso: 36 casi in classe 1 (MM certo), 9 in classe 2 (probabile) e 22 in classe 3 (possibile), con istotipo definito per 45 casi (41 casi di MM epiteliale, 3 casi di MM bifasico; 1 MM desmoplastico). I mesoteliomi peritoneali comprendono 7 casi certi (5 epiteliali e 2 bifasici), 1 probabile (istotipo non definito) e 1 possibile (morfologia non disponibile); l'unico caso testicolare è di diagnosi certa (epiteliale). L'esposizione ad amianto, sempre secondo i criteri ReNaM, risulta essere: per la pleura, 10 casi in classe 1 (esposizione professionale certa), 6 in classe 2 (professionale probabile), 9 in classe 3 (professionale possibile), 1 in classe 4 (familiare), 13 in classe 5 (ambientale), 0 in classe 6 (per attività tempo libero), 1 in classe 7 (improbabile), 27 in classe 8 (ignota); per il peritoneo, 4 casi in classe 1, 2 in classe 2, 1 in classe 5, 2 in classe 8; il caso testicolare è in classe 1. Il sintomo d'esordio predominante è stato la dispnea per la localizzazione pleurica e il dolore addominale per quella peritoneale; il caso testicolare si è presentato con dolore e idrocele, simulando una torsione funicolare. Dei 67 casi di MM pleurico, 24 sono stati trattati chirurgicamente (12 interventi di pneumectomia e 12 di decorticazione pleurica), 51 con chemioterapia, 18 con radioterapia. Le stime Kaplan-Meier indicano mediane di sopravvivenza pari a 8±0,94 (errore standard) mesi

per i pazienti che non hanno effettuato intervento chirurgico e $19 \pm 7,97$ mesi per i pazienti operati (uno è ancora vivente); il confronto statistico (Log-Rank test) indica una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p < 0,001$). Dei 9 casi peritoneali, 4 sono stati sottoposti a peritonectomia con chemioterapia ipertermica intraoperatoria (in 3 casi seguita da cicli postoperatori): il paziente trattato solo con chirurgia e chemioterapia intraoperatoria è sopravvissuto 36 mesi⁵; degli altri tre, due sono ancora in vita a 24 e 39 mesi dalla diagnosi, 1 è deceduto a 8 mesi. L'unico paziente affetto da MM testicolare è stato sottoposto ad orchietomia radicale ed è tuttora vivente a 6 anni dall'intervento. La casistica indica che il MM, un tempo considerato assai raro, è diventato di osservazione relativamente frequente nella pratica clinica, in accordo con quanto segnalato da recenti indagini epidemiologiche nazionali e internazionali^{2, 4, 6}. Tale fenomeno è principalmente legato alle pregresse esposizioni ad amianto, professionali ed extraprofessionali. L'istotipo epiteliale si conferma il più frequente. I pazienti trattati chirurgicamente presentano sopravvivenze più lunghe.

Bibliografia

1. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 34 (doi: 10.1186/1750-1172-3-34).
2. Raja S, Murthy SC, Mason DP. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 259-64.
3. Candura SM, Canto A, Amatu A *et al.* Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis in a petrochemical worker exposed to asbestos. *Anticancer Res* 2008; 28: 1365-8.
4. Marinaccio A *et al.* Registro Italiano dei Mesoteliomi (ReNaM), Terzo Rapporto. ISPESL, Roma, 2010.
5. Fonte R, Gambettino S, Melazzini M *et al.* Asbestos-induced peritoneal mesothelioma in a construction worker. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 616-9.
6. Fazzo L, De Santis M, Minelli G *et al.* Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *Am J Ind Med* 2012; 55: 11-24.

MORTALITY RELATED TO NEW SUBSTANCES OF ABUSE IN THE UK

J. Corkery*

Department of Pharmacy, University of Hertfordshire, Hatfield, UK & Honorary Research Fellow, International Centre for Drug Policy, St George's University of London, UK

Corresponding Author: John Corkery, email: j.corkery@herts.ac.uk

In recent years the UK has experienced a fall in deaths involving 'traditional' stimulants such as amphetamines, cocaine and MDMA. This has been evident in figures published by the General Mortality Registers covering the UK, as well as by the National Programme on Substance Abuse Deaths (np-SAD). Its database contains more than 25,000 deaths¹. Data show that cocaine, amphetamine and MDMA deaths peaked in 2007, ketamine cases in 2008, GHB/GBL and piperazines in 2009. Twenty-seven novel psychoactive substances (NPS) were found at post-mortem toxicology in 124 cases notified between September 2009 and April 2012, 24 of which were also implicated in the causing or contributing

to deaths ($n=81$). They can be grouped in the following way: Aminoindanes; Amphetamine-type substances (ATS); Benzofurans; Methoxetamine; Methcathinones; Natural products (Datura, Salvia); Phenazepam; Piperidines; Synthetic cannabinoids; Tryptamines; Figure 1 provides a summary of the key findings.

- Gender – even split for Aminoindanes & ATS, to lesser extent for Methcathinones, the rest are typically male
- Age – mean age range = 18.5 - 38.5, lower than typical np-SAD case (mid-40s)
- Ethnicity – where known, mostly White - typical of np-SAD
- Addiction – most had a history of previous drug use; higher than most np-SAD cases
- Place of death – More than half in residential premises, but significant proportions in hospital
- Manner of death – most attributed to accidents or drug abuse, but for methcathinones (typically mephedrone) large number of suicides/open verdicts
- Reflected in underlying cause – mostly accidental poisonings but many traumatic deaths, especially hangings for mephedrone
- The mean number of PM drugs ranges from 1-9, but typically 3 or 4
- This is in line with findings for other UK stimulant deaths, reflecting polysubstance use
- NPS can kill of their own accord²

Figure 1. Main findings for NPS deaths reported to np-SAD 2009-12.

Patterns of drug use in the post-mortem toxicology for mephedrone and similar methcathinone cases resemble those reported by surveys and online users' fora. Polysubstance use is common, especially the co-ingestion of alcohol, stimulants and 'legal highs'. Pathologies exhibited in cases exhibit similarities to those noted by np-SAD for amphetamine, cocaine, MDMA and khat.

References

1. Ghodse H, Corkery J, Oyefeso A, Schifano F, Ahmed K, Naidoo V (2009). Drug-related deaths in the UK: Annual Report 2009. Drug-related deaths reported by Coroners in England, Wales, Northern Ireland, Guernsey, Jersey and the Isle of Man; Police forces in Scotland; & the Northern Ireland Statistics and Research Agency – Annual Report January-December 2008. London: ICDP, St George's University of London. September 2009.
2. Schifano F, Corkery J, Ghodse AH. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, "meow meow") in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:710-4.

NICOTINE ADDICTION: TREATMENT PERSPECTIVES

M.C. Grassi

Emergency Toxicology and Poison Centre Unit, Umberto I Policlinico of Rome - Department of Physiology and Pharmacology and Drug Dependence Unit, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Corresponding Author: Maria Caterina Grassi, email: caterina.grassi@uniroma1.it

Tobacco smoking is the leading cause of illness and premature mortality in the world. Nevertheless, in Italy over 11 million adults are still current smokers (21.7% of the entire adult population), and only 27% of these smokers report that they have tried stopping at least once in their lifetime (Doxa-ISS 2012). In the world approximately 5 million deaths annually are tobacco-related (85,000 to 90,000 in Italy), which will become 10 million in 2020, if we keep the current trend. Tobacco smoking has a determinant role in the four

most common causes of death in the USA: ischemic heart disease, cancer, cerebrovascular disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Nicotine is included in the DSM IV as an addictive substance and tobacco addiction is considered to be a chronic medical illness. Because many smoking-induced pathologies improve upon cessation, in Italy, in addition to a smoke free legislation introduced in 2005, clinical practice guidelines, as in USA¹, have been developed to help smokers to quit (OssFAD-ISS, 2008). The guidelines recommend the use of i) pharmacotherapy (nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline) and ii) counseling for all quit attempts. Pharmacotherapy and counseling in combination has been found to achieve the highest rate of smoking cessation, in particular pharmacotherapy combined with group counseling improved the rate of continuous smoking abstinence at 1-year follow-up in smokers who wanted to quit (odds ratio: 4.3, 95% CI = 2.1-8.9²⁻⁴). An intriguing novel therapeutic approach is vaccination against nicotine (NicVAX) that has now entered Phase III clinical trials. Advice and assistance by physicians have an important role in helping smokers to quit, in particular, assistance by GPs in advising and motivating smokers to quit, the so-called 'minimal intervention' which aims to create or strengthen motivation to stop. It is rapid and effective and is based on the model of the five "A": Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange; studies have shown that receiving advice from a doctor increases the rates of smoking cessation. Finally, recent studies demonstrate that Italian medical students have limited knowledge about tobacco dependence, how to treat it, and the critical role of the physician in promoting cessation⁵. Taken together with research from other countries, these findings suggest that, until now, little attention has been paid to the topic of tobacco dependence in the curricula of Italian medical schools accordingly, Italian physicians neither do regularly advise smokers to quit nor do prescribe pharmacotherapy for tobacco dependence at recommended levels⁶.

References

1. Fiore M, Jaén C, Baker T *et al.* Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Public Health Service, 2008.
2. Grassi MC, Enea D, Marchetti R *et al.* Combined counseling and bupropion therapy for smoking cessation: identification of outcome predictors. *Drug Dev Res* 2006; 67: 271-9.
3. Grassi MC, Enea D, Ferketich AK *et al.* A smoking ban in public places increases the efficacy of bupropion and counseling on cessation outcomes at 1 year. *Nicotine Tob Res* 2009; 11:1114-21.
4. Grassi MC, Enea D, Ferketich AK *et al.* Effectiveness of varenicline for smoking cessation: a 1-year follow-up study. *J Subst Abuse Treat* 2011; 41:64-70.
5. Grassi MC, Chiamulera C, Baraldo M *et al.* Cigarette smoking knowledge and perceptions among students in four Italian medical schools. *Nicotine Tob Res* 2012; 14:1065-72.
6. Ferketich AK, Gallus S, Colombo P *et al.* Physician-delivered advice to quit smoking among Italian smokers. *Am J Prev Med* 2008; 35:60-3.

PREVALENCE OF INTOXICATION BY NEW RECREATIONAL DRUGS: PRELIMINARY DATA BY THE ITALIAN NETWORK OF EMERGENCY DEPARTMENTS INVOLVED IN THE NATIONAL EARLY IDENTIFICATION SYSTEM

D. Lonati^{1,*}, E. Buscaglia¹, P. Papa², A. Giampreti¹, L. Rocchi², E. Keser¹, S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, G. Serpelloni³, C. Rimondo⁴, T. Macchia⁵, C. Locatelli¹

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy), www.cavpavia.it; ²Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia (Italy); ³Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Roma (Italy) www.politicheantidroga.it; ⁴Addiction Department, ULSS 20, Verona (Italy), www.dipartimentodipendenze.it; ⁵Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluations, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italy) www.iss.it

Corresponding Author: Davide Lonati, email: davide.lonati@fsm.it

Objective: In recent years, "old drugs of abuse" have been joined by "new recreational drugs of abuse" (NeDA). The number and the severity of patients admitted to the emergency departments (EDs) for NeDA is unknown in Italy and in most cases the standard toxicological screening results negative. The underestimation of this phenomenon could have direct implication on early diagnosis and clinical management. A study was conducted through the EDs network referring to the Pavia Poison Centre (PPC) in order to evaluate the actual prevalence and clinical features of NeDA intoxications. **Methods:** All consecutive cases referred to the PPC (January 2010-October 2011) for suspected/confirmed substances of abuse poisoning were evaluated; cases presenting history for NeDA or atypical-clinical pictures after old drug abuse were included. All cases were assessed for age, history, acute clinical manifestations, evolution and toxico-analytical investigations. Cocaine, opiates, cannabis, amphetamine/methamphetamine were defined as "old drugs"; all the others were considered NeDA. Ethanol intoxication and body-packers were excluded. **Results:** Among 665 cases of substances of abuse intoxication, 192/665 (29%) met the inclusion criteria. In 52/192 (27%) NeDA were declared; 7% of patient was unable to report the taken substances. The most common clinical manifestations were agitation (42%), tachycardia (37%), coma (22%), mydriasis (19%), gastrointestinal discomfort (18%) and hallucinations (14%); 2 fatal cases were registered. Laboratory investigations were performed in 94% of cases (181/192); 70% of biological samples/products were delivered to PPC by courier for non-urgent analysis. The NeDA identified were: MDMA (25 cases), synthetic-cannabinoids (17), ketamine (16), GHB/GBL (6), caffeine (6), atropine-scopolamine (6), butylone (2), MDPV (1), armine/dimethyltryptamine (1), MDA (1), 4-MEC (1). **Conclusions:** The network of EDs referring to PPC and the support of the advanced toxicological-

analysis are useful for the identification of sentinel/atypical cases: however, this cannot quantify the phenomenon. The toxicological evaluation, the identification of lab-confirmed NeDA intoxications permits regulatory actions by the Department for Antidrug Policies (DPA) and Ministry of Health aimed at prevention and control, such as the inclusion of the NeDA in the list of controlled substances. **Acknowledgements:** Study carried out with the support of DPA - Presidency of the Council of Ministers

BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE: SEVERE INTOXICATION IN A 4-YEAR-OLD-CHILD

C. Stefani*, M.E. Cavicchiolo, M. Daverio, C. Po', P. Grotto, M. Cossetini, L. Da Dalt

Pediatric Unit, Ca' Foncello Hospital, Treviso, Pediatric Residency Program, University of Padua, Treviso

Corresponding Author: Chiara Stefani, email: chiara.stefani@inwind.it

Introduction: Benzydamine hydrochloride (BHC) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug used for the symptomatic treatment of oropharyngeal, gynaecological and musculoskeletal inflammatory conditions¹. It's available as powder to be dissolved in water for the topical treatment of non specific vaginitis and vulvovaginitis in children, adolescents and adults. Systemic absorption after local use is low, while BHC is quickly absorbed after oral administration. According to the literature 64% of an oral dose is absorbed by 1 hour and it is completed in 4-6 hours². Fifty-five percent of the dose is excreted in urine while the remaining part is metabolized by the liver. Acute BHC poisoning is associated with gastrointestinal symptoms (abdominal pain, nausea and vomiting) and neurological disorders (agitation, hallucinations, delirium and seizures). Administration error was reported as the most important cause of overdose¹. We reported a case of BHC poisoning due to an incorrect accidental administration of the drug. **Case report:** A previously healthy 4-years-old-girl was brought to our Emergency Department because of severe agitation, tremors and choreiform movements associated with visual hallucinations (she mentioned to see ticks and rabbits). BP was 123/68 mmHg, RR was 30 breaths/min, SO₂ 96%. The child presented hyperemia of the perioral area, no fever, no vomiting. Cardiac, pulmonary and abdominal examination was normal. No signs of meningism were present. Complete blood count, serum electrolytes, coagulation parameters, renal and liver function tests were normal. She was initially treated with diazepam i.v. unsuccessfully, then she received sedation with propofol, fentanyl and midazolam for 24 hours. After 30 hours from admission she was alert and the hallucinations were resolved. The day before the child was seen by her pediatrician because of dysuria and oral Fosfomycin plus a vaginal douce preparation of 500 mg BHC (powder to be dissolved in 500 ml of water) were prescribed. Seven hours before admission, by mistake, her grandmother

gave her the topical preparation orally, in 100 mL solution. The calculated oral ingested dose of BHC was about 30 mg/kg. The intoxication was confirmed by the presence in urine of benzydamine (1,10 microg/mL). **Discussion:** Several cases of BHC overdose have been described in the literature at all ages. In most of them BHC was mistaken for an oral preparation^{1,2,3}, as in our case, less frequently it happens for accidentally ingestion, seldom with suicidal intention⁴ or for recreational use as hallucinogen. A recent study² confirmed a relevant number of cases in Italy and highlighted also the important role of television advertising about the correct and safe use of BHC in Italy. Considering the wide use of BHC-containing gynaecological preparation in our Country we still suggest that if a patient is presented with visual hallucination and agitation, oral administration should be considered.

References

1. Ballesteros S, Ramón MF, Martínez-Arrieta R. Ingestions of benzydamine-containing vaginal preparations. *Clin Toxicol* 2009; 47:145-9.
2. Settini L, Davanzo F, Lauria L *et al.* Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases managed by a National Poison Control Centre. *BMJ Open*. 2012 Jan 21;2(1):e000204.
3. Gómez-López L, Hernández-Rodríguez J, Pou J, Nogué S. Acute overdose due to benzydamine. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:471-3.
4. Dogan M, Yilmaz C, Caksen H *et al.* A case of benzydamine HCL intoxication. *Eastern J Med* 2006;11: 26-8.

RECREATIONAL USE OF TANTUM ROSA® (BENZYDAMINE) IN ITALY: REPORTS FROM TWO ADDICTED PATIENTS AND IN WEB FORUMS

E. Malavasi^{1,2,*}, C. Schepisi^{1,2}, P. Nencini^{1,2}

¹Department of Physiology and Pharmacology, Sapienza University of Rome; ²Drug Unit Umberto I, Policlinico di Roma

Corresponding Author: Elisa Malavasi, email: elisa.malavasi@gmail.com

Benzydamine is a non-steroidal anti-inflammatory compound misused as recreational drug in Brazil and in some Eastern Europe countries. In Italy benzydamine is used as vaginal lavage (Tantum Rosa®) and its intentional misuse has been only occasionally reported. With the aim to better characterize the phenomenon of benzydamine recreational use in Italy we administered non structured interviews to drug addicted patients and screened web forums on psychoactive drugs. We found two drug addicted patients that reported benzydamine use. Patient 1. A 54 years old man with a past history of both heroin and alcohol dependence currently under methadone treatment and with psychotic comorbidity. He reported his first use of Benzydamine while he was in jail after being acknowledged from others inmates about drug's hallucinatory effects. For three months he was taking one 500 mg packet daily, than he continued to use it occasionally. Under the drug he experienced one hour lasting visual hallucinations that consisted in

bright geometric drawings. Patient 2. A 42 years old man with a past history of heroin dependence under methadone treatment, currently using psychoactive substances and with a diagnosis of borderline personality disorder. He first experienced one 500 mg packet of benzydamine in 2001 but he did not repeat the experience because of its aversive effects. He described these effects to be similar to LSD, with visual hallucination, altered self-perception, agitation and unsteadiness; he also reported anxiety, insomnia, abdominal pain and palpitations. In the forum survey, we selected two web sites with benzydamine misuse as main topic. We found 70 reports by 22 different forum users, referred to a five months period (August 2011-June 2012). The main topics of these forums concern both the ways to separate benzydamine from the vehicle and the psychoactive effects experienced with the drug. Regarding the effects one user reported *“the low doses (250-300mg) are stimulants: you are more sociable, euphoric, restless and you see the colors more vivid; at higher doses (500 mg), you experience auditory and visual hallucination as spiders, birds and insects. It takes long time to recover from this experience and after many hours you start feeling weak”*; and another one: *“it’s funny that you experience a dreamy state with extremely peaceful dreams tightly connected with your everyday life and suddenly you shift to awaking, and like to try to separate dream from reality”*. About modalities of drug preparation, it was reported: *“you should choose the powder form; you have to dissolve one packet in 25 ml of water and filter the solution after 10 minutes. In this way you obtain 350mg of pure benzydamine”*. From these preliminary observations it results that in Italy benzydamine is misused for its psychotropic effects. Reports from web forums outline the interest toward benzydamine recreational use among drug seeking people. In this scenario it should be taken into account a potential risk of abuse for benzydamine. Further studies are needed to shed light on the neurobiological substrate underlies psychotropic effects of benzydamine and whether benzydamine is able to maintain drug taking behavior.

FIBRILLAZIONE ATRIALE IN CORSO DI SINDROME ASTINENZIALE DA ALCOL

F. Orsini*, M.R. Quaranta, M. Sili, P. Botti, F. Gambassi, S. Peruzzi

Tossicologia Medica e Centro Antiveneni - AOU Careggi - Firenze

Corresponding Author: Francesco Orsini, email: francesco.orsini78@gmail.com

Introduzione: È noto che la sindrome astinenziale da alcol può essere gravata da complicazioni cliniche potenzialmente minacciose per la vita; diversi autori hanno osservato la possibilità che durante tale sindrome si possano manifestare fenomeni cardiovascolari quali eventi coronarici acuti¹ e alterazioni del ritmo di varia natura² fino al manifestarsi di aritmie ventricolari³. **Obiettivo:** Descrivere un caso clinico di sindrome astinenziale da alcol complicata da insorgenza di fibril-

lazione atriale. **Caso Clinico:** S.K. maschio di anni 50, affetto da epatopatia, diabete mellito tipo II e alcol-dipendenza, noto per numerosi accessi, giunge nella nostra struttura alle ore 22:30 per intossicazione acuta da alcol etilico. Gli esami ematochimici eseguiti in regime d’urgenza mostrano un livello di alcolemia pari a 2.8 gr/L e glicemia pari a 2.91 gr/L con normalità dei valori elettrolitici e degli indici di citonecrosi miocardica; un ECG eseguito all’ingresso non mostra alcuna alterazione. Alle ore 10 del giorno seguente, il paziente comincia a manifestare la fenomenologia clinica tipica dell’astinenza da alcol. La PA è 150/90 mmHg, la FC è di 120 b.p.m. aritmici; viene pertanto eseguito controllo ECG che mostra fibrillazione atriale; un nuovo controllo ematochimico non mostra alterazioni eccezion fatta per un livello di glicemia pari a 1.87gr/L. Nel tentativo di correggere la disautonomia vegetativa su base astinenziale, viene iniziata terapia con benzodiazepine (diazepam 10mg ev in bolo seguito da una soluzione endovenosa di 250ml glucosata al 5% contenente 30mg di diazepam alla velocità di 80 ml/h). Dopo circa 30’ dalla somministrazione si assiste a ripresa della normale attività sinusale del ritmo cardiaco concomitante alla correzione clinica della sindrome astinenziale. Il paziente è stato trattenuto una settimana per impostare terapia di divezzamento con clordiazepossido; durante la degenza il ritmo si è mantenuto sinusale, la diagnostica strumentale cardiologica specifica (ecocolor-doppler cardiaco) ha evidenziato unicamente una modica ectasia della radice aortica (42mm) con lieve ispessimento della valvola mitrale. In anamnesi un precedente simile risulta essere occorso due anni prima. **Discussione:** La fisiopatologia della sindrome astinenziale da alcol è caratterizzata da un sovvertimento funzionale che coinvolge diversi sistemi neurotrasmettitoriali. Il rapporto tra alcol ed aritmie, sia durante l’intossicazione acuta che in corso di sindrome astinenziale, è ben noto sul piano epidemiologico, meno su quello fisiopatologico. L’aumento dell’attività noradrenergica e del tono vagale sembra giocare un ruolo cruciale nell’insorgenza delle alterazioni elettrocardiografiche riscontrate durante l’astinenza e l’abuso da alcol^{4,5}. **Conclusioni:** L’abuso alcolico rimane ancora una importante causa di accesso ai servizi di pronto soccorso. L’insorgenza di una possibile complicità cardiologica dovrebbe essere prevista, sia in corso di intossicazione acuta che di astinenza alcolica. Forse, in prima battuta, il trattamento della fibrillazione atriale emodinamicamente stabile che occorre durante l’astinenza alcolica, potrebbe essere mirato alla correzione della disautonomia tramite l’utilizzo di farmaci specifici sul recettore gaba.

Bibliografia

1. Rodrigo C, Epa DS, Sriram G, Jayasinghe S. Acute coronary ischemia during alcohol withdrawal: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5:369.
2. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:223-7.
3. Liu J, Fujimiya T. Abrupt termination of an ethanol regimen provokes ventricular arrhythmia and enhances susceptibility to the arrhythmogenic effects of epinephrine in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34 Suppl 1:S45-53.

4. Liu J, Shirafuji S, Fujimiya T. Rats in acute withdrawal from ethanol exhibit left ventricular systolic dysfunction and cardiac sympathovagal balance shift. *Alcohol* 2009; 43:207-16.
5. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM *et al*. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110:364-8.

**UN CASO INCONSUETO DI THYROTOXICOSIS
FACTITIA CAUSATO DA ASSORBIMENTO CUTANEO
DI CREMA COSMETICA CONTENENTE
LEVOTIROXINA IN PAZIENTE CON TIROIDITE
IMMUNOGENICA NON DIAGNOSTICATA**

S. Franco^{1,*}, L. Gianotti², F. Cesario², E. Bernardi¹,
B. Tartaglino¹

¹*Emergency Medicine, S.Croce & Carle Hospital, Cuneo, Italy;* ²*Endocrinology, S.Croce & Carle Hospital, Cuneo, Italy*

Corresponding Author: Salvatore Franco, email: sal.franco@tiscali.it

Caso: Una donna di 41 anni viene condotta in Pronto Soccorso in seguito a sincope. Nella settimana precedente ha avuto due episodi analoghi. Si presenta notevolmente agitata e tachipnoica. La cute è calda e asciutta, ha fini tremori alle mani. I parametri vitali sono: PA 125/85 FC 90 SpO₂ 99% FR 25 atti/min. Esibisce esami laboratoristici eseguiti tre giorni prima che evidenziano: TSH soppresso (<0.004 uU/mL), FT4 <0.30ng/dL ed FT3 >40 ng/dL. Viene ricoverata in endocrinologia con diagnosi di tireotossicosi. La paziente non presenta familiarità per tireopatie, ha avuto due gravidanze portate a termine, non ha storia di depressione né precedenti di tipo psichiatrico. Da anni utilizza creme cosmetiche contenenti ormoni tiroidei e prodotti vegetali diuretici in quanto preoccupata per il peso corporeo. Riferisce una tendenza all'aumento ponderale da alcuni mesi pur con alimentazione controllata, per cui ha incrementato l'utilizzo delle creme "dimagranti". Il dosaggio della tireoglobulina risulta essere 0.9 ng/mL, con un livello anticorpale anti-tireoglobulina di 38.3 U/mL e anti-tireoperossidasi di 856 U/mL. Viene sottoposta ad ecotomografia tiroidea che documenta delle alterazioni eco-strutturali compatibili con tireopatia immunogenica cronica. Dopo 4 giorni di ricovero il TSH risulta essere 4.72 uU/mL, con FT4 <0.3 ng/dL ed FT3 di 1.3 ng/dL, senza intervento di farmaci tireostatici. La paziente viene dimessa in discreto benessere, con diagnosi di "T3-tireotossicosi factitia in paziente con tiroidite cronica autoimmune" ed avviata a follow-up ambulatoriale per la tireopatia. **Discussione:** La tireotossicosi factitia è causata dall'assunzione, in genere per via orale, di ormoni tiroidei o estratti di tiroide. L'assunzione può essere volontaria, iatrogena oppure involontaria (descritta tireotossicosi factitia da consumo di hamburger contenenti tessuto tiroideo, da assunzione di prodotti dimagranti a base di "erbe" sofisticati con ormoni tiroidei di sintesi). La presentazione clinica nei pazienti con tireotossicosi factitia è simile ai pazienti con ipertiroidismo e include calo ponderale, intolleranza al caldo, tremori, palpitazioni, stato ansioso, tachipnea. La diagnosi è basata sul riscontro di

segni clinici di ipertireosi e laboratoristici che dimostrano una soppressione del TSH, con ormoni tiroidei elevati (FT3 e/o FT4), bassi livelli di tireoglobulina e un livello basso o non dimostrabile di captazione di radioiodio. La riduzione o l'interruzione dell'assunzione di ormoni tiroidei provoca la rapida normalizzazione dei livelli di FT4 (generalmente un calo di circa il 50% in sette giorni) e ancor più rapida dell'FT3, che presenta un'emivita sierica di circa un giorno. Nel nostro caso, la paziente era curiosamente affetta da una forma autoimmune di ipotiroidismo, inconsapevolmente "sovramedicata" dal topico contenente levotiroxina. Non sono segnalati in letteratura casi di tireotossicosi factitia da assorbimento cutaneo di ormoni tiroidei, sebbene siano descritti casi di tireotossicosi occupazionale in utilizzatori professionali di cosmetici contenenti ormoni tiroidei.

Bibliografia

- Poon WT, Ng SW, Lai CK *et al*. Factitious thyrotoxicosis and herbal dietary supplement for weight reduction. *Clin Toxicol* 2008; 46:290-2.
- Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS *et al*. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987; 316:993-8.
- Parmar MS, Sturge C. Recurrent hamburger thyrotoxicosis. *CMAJ* 2003;169:415-7.
- DelGuerra P, Caraccio N, Simoncini M, Monzani F. Occupational thyroid disease. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:373-5.

CAR ACCIDENT? STROKE? NO, DOCTOR, IS A MUSHROOM POISONING!

I. Comelli¹, G. Lippi², A. De Blasio¹, G. Cervellin^{1,*}

¹*Emergency Department, University Hospital of Parma, Parma, Italy;* ²*Laboratory Medicine Department, University Hospital of Parma, Parma, Italy*

Corresponding Author: Gianfranco Cervellin, email: gcervellin@ao.pr.it

We describe here a case of mushroom poisoning mimicking a stroke. A 64-year old male was referred to our ED because he was involved in a car accident, while he was driving. The car went out of the route and was found in a ditch. The man was diaphoretic, hypotensive, bradycardic, and slightly confused at presentation. No signs of trauma were observed on physical examination. The patient had weakness of the right limbs and bilateral severe miosis. The lab tests were normal, except for leukocytosis, mild hyperglycemia, mild hyperazotemia and moderate hypokalemia. The clinical picture, with the exception of miosis, was thereby suggestive for a stroke, which was hence considered the main reason for the car accident. Nearly 30 min after patient's admission, while he was waiting for head CT-scan, the wife was also brought to the ED, since she was in the same car. She reported that the husband had suffered a stroke 4 years earlier, with residual right hemiparesis. She also referred that the husband suffered from severe diaphoresis and confusion while driving, and that he drove intentionally the car into the ditch, after several attempts. Among other details, she referred

that the husband ate mushrooms 2 hours before taking the drive. The mushrooms were collected close to a tree in the patient's garden, where they had already been collected for years without causing health problems. In the meanwhile, the patient presented several diarrheal discharges along with worsening of diaphoresis and appearance of bloody stools. Two mg of atropine, intravenous rehydration and potassium were hence administered in the suspicion of a cholinergic toxidrome, and complete clinical remission was rapidly obtained. Among the mixture of mushrooms eaten by the patient, a mycologist identified *Armillaria Mellea* (an edible mushroom, very common and very appreciated in Italy) and notably *Inocybe Fastigiata*, a toxic muscarine-containing mushroom, easily confounded with *Armillaria*. The patient was subsequently administered oral rehydration, and was discharged upon complete clinical recovery after 36 hours. The cholinergic or muscarinic syndrome is one of the most frequent short-incubation toxidromes caused by mushrooms in Europe, the species most frequently involved belonging to the genera *Inocybe* and *Clitocybe*. The muscarinic syndrome is the only mushroom poisoning for which a specific and effective antidote is available so far. Toxins belonging to the isoxazolic group, in particular ibotenic acid and its decarboxylated derivative muscimol may also be present in *Inocybe* spp. These compounds, more typically involved in poisoning from *Amanita Muscaria* and *Amanita Pantherina*, acts through interaction with GABA-ergic receptors, thus causing a neurotoxic syndrome characterized by visual perception disturbances and true visual hallucinations. A specific antidote for ibotenic acid/muscimol poisoning is currently lacking.

References

1. Wild Plants, Mushrooms and Mycotoxins, in: Schonwald S. Medical Toxicology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001: 826-59.
2. Lurie Y, Wasser SP, Taha M *et al*. Mushroom poisoning from species of genus *Inocybe* (fiber head mushroom): a case series with exact species identification. *Clin Toxicol* 2009;47:562-5.
3. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005; 33:427-36.

INTOSSICAZIONE DA FANGOCUR: FANGO DI ARGILLA NATURALE ACQUISTATO IN INTERNET

E. Malavasi*, D. Sabatini, M.C. Grassi

Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveneni (CAV) Umberto I, Policlinico di Roma; Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia

Corresponding Author: Elisa Malavasi, email: elisa.malavasi@gmail.com

L'utilizzo di rimedi naturali per curarsi autonomamente è attualmente diffuso; l'automedicazione avviene generalmente per risolvere problemi che il singolo individuo non reputa gravi. Il motivo principale che spinge a scegliere la medicina naturale è il timore di effetti collaterali legati all'assunzione di farmaci convenzionali ¹.

L'uso di Internet, come fonte di informazione, non sempre scientifica, e di acquisto, facilita l'accesso a questi prodotti. "Fangocur" è un prodotto a base di argilla, descritto dal sito internet rivenditore ² come "argilla curativa naturale ad alta efficacia per la salute e per la bellezza, non contenente additivi chimici e con certificati di efficacia attestati da perizie universitarie"; tra le proprietà curative sono riportati effetti "per la salute della pelle; schiena muscoli e articolazioni; stomaco e intestino". "Fangocur" è presente in preparazioni per uso topico od orale. Nel 2009, il Ministero della Salute italiano, ha emesso un comunicato stampa (n.14, 16/1/2009) che invitava coloro che erano in possesso del prodotto "mineral drink", della ditta "Fangocur", venduto per mezzo di Internet, a non consumarlo e a consegnarlo alle autorità competenti, data l'elevata presenza, nell'integratore, di: arsenico, piombo e tallio. Questi metalli possono accumularsi nell'organismo e provocare il blocco di numerosi enzimi, inducendo tossicità cronica multiorgano, o causare intossicazioni acute con diversi quadri clinici: sintomi gastrointestinali, cardiovascolari, neurologici e dermatologici nell'avvelenamento da arsenico; dolori addominali, anemia, epatite tossica ed encefalopatia in quello da piombo; dolori addominali, vomito, diarrea fino a comparsa di shock ipovolemico, delirio, convulsioni ed insufficienza respiratoria in quello da tallio ^{3,4}. Segnalazioni riguardo la tossicità del "Fangocur", sono riportate anche in altri paesi, quali Canada e Regno Unito ⁵. Nel mese di aprile 2012, il Centro Antiveneni (CAV) del Policlinico Umberto I di Roma, è stato contattato per il caso di una donna di 34 anni giunta al PS dello stesso ospedale per: dolori addominali, diarrea e astenia, presenti da circa 48 ore, sonnolenza comparsa nelle ultime 24 ore. La paziente aveva assunto per due giorni 2 cucchiaini/die del prodotto "Fangocur" acquistato in Internet. All'anamnesi, la paziente riferì di assumere terapia farmacologica per MRGE. I parametri vitali e gli esami ematochimici risultarono nella norma e fu effettuata terapia reidratante e sintomatica. Campioni ematici e urinari furono successivamente inviati al laboratorio misurazioni ambientali e tossicologiche della Fondazione S. Maugeri al fine di determinare la presenza di Arsenico, Piombo e Tallio. La paziente, asintomatica, fu dimessa dopo 48 ore e non ha avuto necessità di terapia chelante, le concentrazioni ematiche ed urinarie dei metalli sono risultate nella norma. Il caso clinico descritto contribuisce a segnalare la possibile tossicità acuta del "Fangocur". Gli individui che non sviluppano sintomi acuti, sono più a rischio di intossicazione cronica da accumulo di metalli, per uso ripetuto del prodotto. Occorre, pertanto, ricordare che l'automedicazione con prodotti naturali va condotta in modo responsabile e non spontaneo, coinvolgendo sempre il medico e sotto-lineare come il CAV, oltre ad essere coinvolti nella gestione delle intossicazioni di tali prodotti, partecipano alla campagna per la Sicurezza delle Medicine Complementari e Non Convenzionali dell'ISS ⁶.

Bibliografia

1. Menniti-Ippolito F *et al*, 2012 *Eur J Clin Pharm*.
2. www.fangocur.it

3. Goldfrank LR *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Mc-Graw-Hill, New York, NY, 9th ed, 2011.
4. Olson. Intossicazioni acute, 2° ed, 2009.
5. <http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2009/jan/fan-gocur>.
6. www.epicentro.iss.it.

ANALYSIS OF SUSPECTED POISONING ASSOCIATED WITH OFFICINAL PLANTS: A CASE SERIES REPORTED TO THE POISON CONTROL CENTER UNIT OF UMBERTO I, POLICLINICO DI ROMA

A. Vitalone¹, G. Mazzanti¹, D. Sabatini^{1,*}, M.C. Grassi^{1,2}

¹Department of Physiology and Pharmacology "V. Erspamer", Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ²Emergency Toxicology and Poison Control Center Unit, Umberto I Policlinico of Rome - Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Corresponding Author: Diletta Sabatini, email: diletta.sabatini@libero.it

The Poison Control Centers (PCCs) play an important role in the field of Pharmacovigilance. This task could be particularly useful also in the field of Phytosurveillance, as the National Pharmacovigilance Network does not collect adverse effects due to plants and herbal-related products. The aim of the present study is to analyze poisoning-related calls, collected by Poison Control Center (PCC) Unit of Umberto I, associated with officinal plants and their derived products. From March 2010 to June 2012, the PCC Unit of Umberto I, received 154 reports of suspected poisoning, of which: 27% ($n=41$) concerned plants (some of them were ornamental plants), 10% ($n=16$) related to herbal products, 9% ($n=17$) due to "complementary/alternative therapies", and 52% ($n=80$) related to "other agents" (e.g. cocoa butter, naturally-derived perfumes, other herbal cosmetics). The plants most frequently represented were *Atropa belladonna*, *Nerium oleander*, and *Prunus amygdalus var. amara*, whereas herbal products and complementary/alternative therapies mainly involved in the reactions were aloe, hawthorn, ephrasia, and various essential oils (mint, eucalyptus, etc.). Two-thirds of reporters were patients (67%, $n=103$) while one-third were hospital doctors or GPs (33%, $n=51$). Seventy-three percent ($n=113$) of the suspected poisoning involved pediatric subjects (27.9±19.2 months, range 3-84), while 20% ($n=31$) were related to adults (42.9±20.1 years, range 14-86). In all other cases (7%, $n=10$) the age was not reported. An overwhelming majority of the suspected poisoning happened in a household environment (75%; $n=115$), mostly after unintentional ingestion (82%; $n=126$). The time elapsed between onset of the poisoning event and the call to PCC Unit was the following: 69% of cases ($n=107$) within 2 hours, 7% ($n=10$) between 2 and 24 hours, 3% ($n=5$) after more than 24 hours, and in the remaining 21% ($n=32$) of cases the temporality was unknown. A great number of poison calls were done for asymptomatic subjects ($n=113$), whereas in the other patients adverse reactions affected the following systems/apparatus: i) gastrointestinal tract ($n=17$) with

nausea, vomiting, dry mouth, abdominal pain, etc. ii) CNS ($n=6$) with agitation, anxiety, drowsiness, hallucinations etc., iii) skin and eyes ($n=12$) with cyanosis, swelling, ocular lesions, etc. Respiratory, cardiovascular and musculoskeletal systems were also involved ($n=6$) with sore throat, bronchospasm, tachycardia, arthromyalgia, etc. Almost a quarter of the intoxications were serious (23%), and in these cases hospitalization (3%) or a hospital emergency room (19%) were recommended. The plants more frequently involved in serious poisoning were *Ilex aquifolium*, *Ficus elastica*, melaleuca, and eucalyptus. However, botanical names, or products composition, were often underreported.

Our data show that calls to PCC mainly involved pediatric subjects and were caused by unintentional exposure to officinal plants and their related products. As patients were generally asymptomatic, calls seemed to occur mainly to get information, but not a real treatment, about the possible poisoning. Our study highlights that PCCs could have a leading role in the information to citizens, as well as they could be an effective instrument of Phytosurveillance.

A CASE OF INCOMPLETE ANTICHOLINERGIC REACTION ASSOCIATED WITH THE INGESTION OF LUPINI BEANS BY A CHILD

M. Daverio, C. Stefani, M.E. Cavicchiolo, C. Po', M.S. Strafella, M. Cossetini, L. Da Dalt

Pediatric Unit, Ca' Foncello Hospital, Treviso, Pediatric Residency Program, University of Padua

Corresponding Author: Chiara Stefani, email: chiara.stefani@inwind.it

Introduction: Lupini beans are commonly eaten as an appetizer in Southern Europe, especially in Southern Italy. The plants belong to the leguminosae family with more than 500 species divided into two different variants: sweet and bitter. Lupini bitter beans toxicity is well known and studied among animals whereas acute toxicity in human is limited to few case reports. The clinical presentation is an anticholinergic syndrome, characterized by agitation, blurred vision, pyrexia, flushed and dry skin, tachycardia, mydriasis, dry mouth, urinary retention, ileus and delirium. We present a case of anticholinergic toxicity associated with the ingestion of lupini beans by a child. **Case:** A 6-year-old female presented to the emergency department (ED) with a complaint, for some hours, of headache, blurry vision, photophobia and nausea. On physical examination she was alert, afebrile, with stable vital signs. Her pupils were mydriatic bilaterally, unreactive to the light, with normal optical fundi. Cardiovascular, respiratory and abdominal examination was normal. She hadn't any recent trauma, infections or drugs/poisons/herbicides assumption. Her past medical history was unremarkable. The mother reported that the child had eaten some lupini beans (about 10) approximately one hour before the onset of symptoms. The mother was addressed about the process of lupin preparation and she told that they were "home-made" (grandfather's production) and

that they were still bitter because they soaked for only 2-3 days, but the child liked their bitter flavour. The Laboratory tests highlighted the negativity of inflammation index, liver and kidney function within the limits, normal blood glucose and electrolytes. The child was admitted. A rapid improvement was observed with a progressive regression of headache, nausea in few hours and mydriasis and complete resolution of symptoms in approximately 24 hours. **Discussion and conclusions:** Toxicity from exogenous substances is a quite frequent reason of evaluation in the ED. Our child had a gradual onset of incomplete anticholinergic toxicity symptoms in close proximity to lupini beans ingestion. A Medline review reveal only few similar cases. The bitter lupin needs a debittering process that consists of repeated soaking in water, allowing the alkaloids to disperse in the water. Then the beans may be salted and eaten. This process normally takes 4 days. The bitter lupins are rich in quinolizide alkaloids such as anagrine, lupanine and sparteine. The level of alkaloids after the debittering process is approximately 500 mg/kg and even higher before and during this process (whereas in sweet lupins the level is about 130-150 mg/kg). We hypothesize that in the pediatric population low doses of these alkaloids may be sufficient to give a potential lethal reaction. However this reaction is self-limited in according to the excretion kinetic of the alkaloids with a half life of 6-7 hours. It's important to monitor patient's vital signs. Eventually, the treatment is mainly supportive with the use of beta-blocker agent for the tachycardia, benzodiazepines for the anxiety and possible seizures. The diagnosis of lupin toxicity is based on the history and the clinical findings. A good anamnesis is a key moment of medical evaluation in a patient who presents with the acute onset of neurological symptoms to keep in consideration all the differential diagnosis, even a suspected intoxication. Prevention of intoxication is another important issue; parents should receive appropriate informations about the dangers for their children of eating products containing bitter lupins that have not been appropriately pretreated to remove toxic alkaloids.

RUOLO DEL CENTRO REGIONALE ANTIDOTI NELLA DOTAZIONE ANTIDOTICA DELLE AZIENDE SANITARIE REGIONE EMILIA ROMAGNA

S. Bianchi^{1,*}, E. Bianchini¹, P. Scanavacca¹, M. Mazzolani², L. Martelli², G. Felisatti³, G. Dallochio³, R. Zoppellari³

¹U.O. Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara; ²Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia Romagna; ³U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Corresponding Author: Stefano Bianchi, email: farmacia@ospfe.it

Introduzione: La regione Emilia Romagna (RER) nell'anno 2011, con apposito atto normativo, ha attivato presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara il

Centro di Riferimento Regionale per la dotazione antidoti (CRR). Tra gli obiettivi del Centro vi è l'organizzazione a rete (hub e spoke) di tutte le aziende sanitarie regionali per la gestione degli antidoti. Il CRR inoltre fornisce indicazioni per un corretto impiego degli antidoti nella regione stessa anche attraverso un sito web regionale. Obiettivo di questo studio è di descrivere come sia variata la dotazione antidotica nelle aziende sanitarie della RER dopo l'attivazione del CRR. **Metodo:** Il CRR ha proposto e condiviso con le 17 aziende sanitarie regionali una lista di antidoti. Tale lista è stata redatta considerando: la tipologia di intossicazioni riscontrate nella regione nel quinquennio 2005-2009; la priorità di somministrazione degli antidoti considerati; il dosaggio massimo e la quantità dell'antidoto richiesto per un trattamento completo di un adulto. Si è successivamente valutato, dopo la diffusione di tale lista alle aziende sanitarie regionali, la variazione quantitativa/qualitativa delle scorte nella RER tra l'anno 2011 e 2012. **Risultati:** Le variazioni quantitative degli antidoti sono state valutate in base alla priorità di somministrazione: A (somministrato entro 30 minuti), B (entro 2 ore), C (entro 6 ore). Rispetto all'anno 2011, gli antidoti con priorità A che sono stati incrementati come dotazione sono stati: 100% dimeticone; 29% dantrolene e sodio bicarbonato; 23% calcio cloruro, calcio folinato, glucagone; 18% alcool etilico, olio di vaselina, neostigmina, idrossicobalamina, Peg 400; 12% blu di metilene, nitroprussiato, piridossina, diazepam, terra di Fuller; 6% calcio gluconato, amido, sodio tiosolfato. Tra gli antidoti di priorità B sono aumentati nell'anno 2012: 64% fenitoina; 35% procainamide e colestiramina; 23% vitamina C; 18% dimercapolo e EDTA; 12% ammonio cloruro, blu di prussia e deferoxamina; 9% pralidossima e vitamina K. Tra gli antidoti con priorità C sono state aumentate le dotazioni di: ciproptadina (35%); trometamolo (23%); fab-antiviperina (9%). Nel biennio considerato sono diminuite le dotazioni dei seguenti antidoti con priorità A: fisostigmina, atropina, tiosolfato, fab-antidigitale (-18%); carbone vegetale (-12%); fomepizolo (-9%); ipecacuana (-6%). Tra quelli con priorità B è diminuito del 12% flumazenil; mentre tra gli antidoti che dovrebbero essere somministrati entro 6 ore è diminuito del 23% penicillamina. **Discussione e Conclusioni:** Nel primo biennio di attività del CRR per la dotazione antidoti della RER si è riscontrato un incremento quali/quantitativo di disponibilità di 19/28 (68%) delle scorte di antidoti con priorità A; un aumento per 11/13 (84%) antidoti con priorità B e 3/5 (60%) antidoti con priorità C. Alcuni antidoti hanno registrato un decremento per diverse cause: difficoltà di approvvigionamento (quale penicillamina, fab-antidigitale), antidoti scarsamente utilizzati e/o con minor evidenze di efficacia (ipecacuana) o dove si sono scelte altre modalità di locazione nel territorio (fomepizolo). Tali dati segnalano che nell'ambito della RER, il ruolo del CRR per la dotazione antidoti ha migliorato l'allocazione delle risorse antidotiche e ha consentito una maggiore razionalizzazione.

INTOSSICAZIONI ACUTE REGISTRATE AL PRONTO SOCCORSO DELL'A.O.U. DI SALERNO NEL PERIODO DA APRILE 2009 A SETTEMBRE 2011

N.M. Vitola*, M. De Roberto, D. Caputo

SSD Tossicologia Clinica - Dipartimento Area Critica, A.O.U.I. "San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona", Salerno

Corresponding Author: Nicola Maria Vitola, email: nicolamaria.vitola@sangiovannieruggi.it

L'esposizione a xenobiotici costituisce una causa rilevante di ricorso al Pronto Soccorso (PS) da parte di un numero sempre crescente di pazienti. Di contro i dati epidemiologici sono ancora incompleti e non ben definiti. Abbiamo voluto pertanto fornire un contributo alla ricerca proponendo il presente lavoro, che raccoglie i dati relativi ai casi di Intossicazioni Acute (IA), registrati per un periodo di trenta mesi da Aprile 2009 a Settembre 2011, al PS dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno, III livello della rete dell'emergenza di riferimento per tutto l'ambito provinciale. L'indagine è prospettica e dedotta dai dati reali di affluenza al PS. La rilevazione è stata possibile mediante registrazione informatica degli accessi. Per un numero totale di accessi in PS di 220.165 pazienti per il suddetto periodo di trenta mesi le intossicazioni acute o presunte tali sono state di 1.347, con una percentuale sugli accessi complessivi dello 0.61%. Nel 27.8% dei casi è stata richiesta consulenza al CAV. I maschi rappresentano la maggioranza delle osservazioni con il 59.9% del totale. La distribuzione per età mostra come in entrambi i sessi la fascia di età più rappresentata è quella tra i 20 ed i 50 anni, con un picco per entrambi tra i 20 e 35 anni. Per gli adulti (>15 aa) il flusso degli accessi al PS per IA per ora del giorno è avvenuto prevalentemente nelle ore *pm* rispetto alle *am* (629 accessi *vs* 596), mentre per i pazienti con età pari o inferiore a 14 aa gli accessi sono stati nettamente prevalenti nelle ore diurne 08,00 - 20,00, rispetto alle notturne 20,00 - 08,00 (98 accessi *vs* 24). In base alla natura dell'agente che ha indotto il ricorso al PS, si rileva che la maggioranza dei casi di IA è stata sostenuta dagli effetti causati dall'eccessivo consumo di alcol (43.6%), da solo o in associazione a farmaci o droghe e più frequentemente nei giorni festivi e prefestivi. La maggioranza delle IA è avvenuto in ambito domestico (50.5%). Come vie di contatto, la via orale è stata la più frequente (80.7%) e nella maggioranza dei casi (60.4%) le IA sono state conseguenza di comportamenti volontari. Il ricovero è stato richiesto in 189 (14.1%) pazienti sul totale degli intossicati. La maggior parte dei ricoveri (60.4%) è avvenuto in Medicina d'Urgenza ed in Osservazione Breve Intensiva (OBI). I farmaci sono stati responsabili del 67.2% dei ricoveri. Il 6.8% dei ricoveri è avvenuto in Rianimazione, che corrisponde all'1% di tutti i pazienti che sono pervenuti in PS per IA. In solo 3 casi (0.2%) l'IA ha determinato il decesso del paziente. Il primo decesso si è verificato in un alcolista cronico per cardiomiopia dilatativa (CMPD) alcolica non ischemica, il secondo per intossicazione volontaria da esteri organofosforici ed il terzo per intossicazione volontaria da catalizzatori per resine epossidiche.

MOBILIZZAZIONE IN URGENZA DI ANTIDOTI DA PARTE DEL CENTRO ANTIVELENI DI PAVIA

E. Buscaglia^{1,*}, M. Mazzoleni¹, D. Lonati¹, A. Losurdo², S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, M. Aloise¹, F. Chiara¹, A. Giampreti¹, O. Maystrova¹, C. Locatelli¹

¹Centro Antiveleeni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Servizio di Farmacia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Pavia

Corresponding Author: Eleonora Buscaglia, email: eleonora.buscaglia@fsm.it

Gli antidoti sono sostanze che, con meccanismo specifico o aspecifico, consentono il miglioramento della prognosi di un'intossicazione. Essi hanno un ruolo determinante nella gestione del paziente intossicato, anche quando utilizzati nel contesto di un trattamento plurifarmacologico, unitamente alla terapia di supporto e alle manovre di decontaminazione. Nonostante questa evidenza è però noto come la scarsa disponibilità e/o l'insufficiente quantità di antidoti siano un problema comune nei servizi d'urgenza. A questo proposito, una delle funzioni dei Centri Antiveleeni consiste nel monitoraggio del fabbisogno e nella relativa fornitura in urgenza degli antidoti alle strutture ospedaliere del Sistema Sanitario Nazionale, come indicato dal Decreto Stato Regioni del 28.02.2008. **Obiettivo:** Analizzare l'attività di fornitura in urgenza di antidoti da parte del Centro Antiveleeni di Pavia (CAV) agli Ospedali del SSN in termini di tipologia di antidoto, destinazione, quantità di unità terapeutiche mobilitate. **Metodi:** È stata condotta un'analisi retrospettiva delle forniture in urgenza da parte del CAV di antidoti per la cura di pazienti dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2011. Sono state escluse le forniture per la cura di animali o per approvvigionamento preventivo a ospedali o a insediamenti industriali. **Risultati:** Sono state identificate 120 mobilitazioni che hanno riguardato 18 antidoti. Nel 50% dei casi sono stati forniti antidoti di priorità 1 (disponibilità entro 30 min)¹. Trentacinque mobilitazioni hanno riguardato fomepizolo (da 1 a 9 fiale, formulazione da 1.5 g), 13 calcio gluconato gel (da 4 a 21 tubi), 12 Fab antivipera (da 2 a 6 fiale), 7 Fab antidigitale (da 2 a 12 flac), 7 glucagone (da 50 a 100 flac), 7 N-acetilcisteina (da 8 a 50 flac), 7 pralidossima (da 60 a 400 flac), 5 fisostigmina (da 1 a 20 fiale), 4 calcio edetato bisodico (da 1 a 20 fiale), 4 idrossicobalamina (da 2 a 3 kit), 4 penicillamina (da 100 a 200 cps), 4 succimer (da 15 a 180 cps), 3 carbone vegetale attivato (da 3 a 9 flac), 2 alcol etilico (30 e 50 fiale), 2 PEG400 (2 flac), 2 sodio tiosolfato (50 e 100 fiale), 1 atropina solfato (50 fiale), 1 ciproptadina (2 flac). Nel 52% dei casi (63/120) è stata effettuata una mobilitazione in urgenza extraregionale: Piemonte (24), Emilia Romagna (17), Liguria (6), Veneto (6), Valle d'Aosta (2), Sicilia (2), Abruzzo (2), Lazio (1), Sardegna (1), Toscana (1) e Trentino Alto Adige (1). Nel periodo esaminato è stato osservato un incremento annuale delle mobilitazioni. Le intossicazioni che più frequentemente hanno richiesto la mobilitazione in urgenza

sono state: glicole/metanolo, acido fluoridrico, digitale, betabloccanti e l'avvelenamento da morso di vipera. **Discussione:** Le scorte di antidoti nelle strutture sanitarie risultano il più delle volte carenti, tanto da essere insufficienti anche per il trattamento di un singolo paziente, mentre gli antidoti di più raro utilizzo (es. intossicazioni da prodotti industriali) risultano spesso assenti. Nel 50% dei casi la fornitura ha riguardato antidoti che dovrebbero essere disponibili entro 30 minuti e nel 16% molecole che devono essere acquistate all'estero. Gli antidoti forniti rappresentano solo il 29% del totale delle molecole presenti nel deposito del CAV: occorre tuttavia considerare che (i) nel periodo analizzato non sono stati richiesti antidoti per incidenti industriali/intossicazioni di massa o per intossicazioni particolarmente rare, e (ii) in un rilevante numero di casi il CAV di Pavia ha potuto sopperire al fabbisogno remoto di antidoti con scorte di altri Ospedali attraverso la Banca Dati Nazionale Antidoti, che costituisce dal 2005 un modello operativo unico di gestione della disponibilità nazionale².

Bibliografia

1. Risoluzione CEE 90/C 329/03.
2. Locatelli C, Petrolini V, Lonati D *et al.* Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. *Ann Ist Super Sanita* 2006; 42:298-309.

ZIDOVUDINE OVERDOSE IN A NEWBORN

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera^{1,2}, M. Gallo¹, F. Cotti Cottini³, G. Mangili³, M.L. Farina¹

¹Poison Control Center, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy; ²Poison Control Center, IRCCS Fondazione Maugeri and University of Pavia, Italy; ³Neonatal Pathology Unit, Department of Intensive Care, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

Corresponding Author: Georgios Eleftheriou, email: jorgos_2002@yahoo.com

Introduction: Zidovudine (ZDV) is routinely prescribed in HIV-exposed new-borns. Sometimes, due to misreading decimal points, a "ten-fold" error occur and may have serious consequences for the patient. We report a case of ZDV overdose occurring in a healthy, uninfected baby born to HIV-1-infected mother. **Case report:** The infant weighed 2735 g at birth, had no perinatal complications and was started on ZDV oral prophylaxis (2 mg/kg every 6 hours). On the sixth day of life the patient was discharged to home and the mother begun the administration of oral ZDV at the dose of 5 mg instead of 0.5 mg every 6 hours for 7 days when she discovered the error of administration. The infant was promptly referred to the emergency department with unremarkable physical examination. During the 3 days hospitalization, the infant remained clinically asymptomatic and only mild megaloblastic anaemia was present; her red blood cell count decreased from 3010 to 2780 cells/mm³ (normal range 3100-5000 cells/mm³) with mean corpuscular volume of 110 fl (normal range 74 - 106 fl). The other laboratory and metabolic tests

were normal. **Discussion:** Only few case-reports of ZDV new-born intoxication have been published¹⁻². In these cases there were many inter-individual differences at the clinical pictures in response to similar ZDV overdoses: from mild to severe anaemia and sepsis presumably facilitated by the ZDV-induced neutropenia. Intracellular ZDV concentrations are influenced by several individual factors including thymidine kinase activity and levels as well as the expression of efflux pumps situated on the plasma membrane, such as P-glycoprotein and the multidrug resistance related-protein 1³. **Conclusions:** Our case report suggests that zidovudine overdose in new-borns can be a low severity intoxication but, we would emphasise that confusion between milligrams and millilitres or misreading the decimal point may be an extremely serious and sometimes, a fatal error. It could be desirable implement measures to avoid the error as giving correct instructions to the mother and market also paediatric formulations.

References

1. Livshits Z, Lee S, Hoffman RS *et al.* Zidovudine (AZT) overdose in a healthy newborn receiving postnatal prophylaxis. *Clin Toxicol* 2011;49:747-9.
2. Chiappini E, Galli L, Gabiano C *et al.* Preventable zidovudine overdose during postnatal prophylaxis in healthy children born to HIV-1-positive mothers. *AIDS* 2008; 22:316-7.
3. Jacobsson B, Britton S, He Q *et al.* Decreased thymidine kinase levels in peripheral blood cells from HIV-seropositive individuals: implications for zidovudine metabolism. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995, 11: 805-811.

UN CASO CLINICO DI BOTULISMO IN UNA LATTANTE

G. Mercadante^{1,*}, L. Martemucci², B. Quarto², S. Aponte², L. Savanelli²

¹Centro Antiveneni, A.O.R.N. "Cardarelli", Napoli; ²Pediatria Sistemica, Azienda Ospedaliera "Santobono - Pausilipon", Napoli

Corresponding Author: Giulio Mercadante, email: giulio.mercadante@aocardarelli.it

La tossina botulinica è il veleno biologico più potente tra quelli attualmente conosciuti. La dose considerata letale per l'uomo è di 1000 ng/kg per via orale e 10 ng/kg per via inalatoria. L'intossicazione acuta da tossina botulinica si esprime come una grave malattia neurologica caratterizzata da paralisi flaccida che interessa, oltre l'uomo, anche varie specie di animali superiori. Il quadro sintomatologico all'esordio è quello di una classica paralisi bulbare (Diplopia, Disartria, Disfonia, Disfagia "le 4 D") accompagnata da secchezza delle fauci e visione sfocata. Nelle forme più gravi possono essere comunque interessati tutti i muscoli scheletrici e anche dopo la completa guarigione il paziente può accusare disturbi lievi per mesi. Il botulismo infantile è dovuto alla produzione di tossina da parte di microrganismi che colonizzano l'intestino dei piccoli pazienti, a differenza di quello alimentare, caratterizzato dalla ingestione di tossina preformata contenuta in alimenti conservati non correttamente. I casi di botulismo infettivo infantile sono effettivamente molto più limitati rispetto alla forma di intossicazione alimentare

classica, ma non per questo meno subdola anche per la difficoltà nel raggiungere una rapida diagnosi dai dati anamnestici o dalla clinica. Si espone il caso clinico di una piccola paziente di quattro mesi ricoverata con diagnosi generica di “stipsi ostinata”. L’approfondimento diagnostico fa sorgere il sospetto di botulismo, confermato dalla Elettromiografia e dalle indagini siero – biologiche sulle feci. La pronta somministrazione del siero trivalente ha consentito la guarigione della bambina ed il rientro a domicilio in diciassettesima giornata. Si sottolinea in conclusione come la diagnosi di botulismo deve essere sempre sospettata di fronte ad un quadro di “Floppy Infant” in assenza di alterazioni delle indagini bio-umorali e della negatività una Tac Cranio. Resta fondamentale l’anamnesi, la storia clinica, l’esame obiettivo ed il ricorso ad un esame quale l’elettromiografia.

Bibliografia

- Aureli P, Fenicia L, Pasolini B *et al.* Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxic Clostridium butyricum in Italy. *J Infect Dis* 1986; 154:207-11.
- Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE *et al.* Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006;354: 462-71.
- Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:385-94.
- Fenicia L, Ferrini AM, Aureli P, Pocecco M. A case of infant botulism associated with honey feeding in Italy. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:671-3.
- Griglio, Galvagno, Sattanino, Rossignoli “Il botulismo infantile: il ruolo del miele” Associaz. Italiana Vetrinaria Medicina Pubblica 2, Aprile 2004.
- Mitchell WG, Tseng-Ong L. Catastrophic presentation of infant botulism may obscure or delay diagnosis. *Pediatrics* 2005;116:e436-8.
- Peck MW. Biology and genomic analysis of Clostridium botulinum. *Adv Microb Physiol* 2009;55:183-265.
- Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI *et al.* Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol* 2011;14.
- World Health Organization “Clostridium Botulinum” Poison Information Monograph 858. Aug 1999.
- Squarcione S, Prete A, Vellucci L. Botulism surveillance in Italy: 1992-1996. *Eur J Epidemiol* 1999;15:917-22.
- Testo Unico delle leggi Sanitarie n°1265 del 27/7/1934.
- Turner HD, Brett EM, Gilbert RJ *et al.* Infant botulism in England. *Lancet* 1978; 1:1277-8.

DRUGS ABUSE IN PEDIATRIC AGE: INCREASING TREND IN THE 15-YEAR-EXPERIENCE OF PAVIA POISON CENTRE

F. Chiara*, A. Giampreti, D. Lonati, M. Aloise, E. Cortini, S. Vecchio, V. Petrolini, C. Locatelli

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

Corresponding Author: Francesca Chiara, email: francesca.chiara@fsm.it

Objective: To evaluate the abused substances in different age-groups during a 15 years period in a selected pediatric case series. **Methods:** A retrospective analysis of selected pediatric patients (age 10-17) referred to Pavia Poison Centre (PPC) from 1996-2010

was performed: patients with a positive history of substance abuse were included. The substances involved has been correlated with two age groups (10-13 and 14-17 years-old) during three time periods (period-1:1996-2000; period-2:2001-2005; period-3:2006-2010). **Case series:** From 1996-2010, among 5.322 aged 10-17, 349 (6.5%) presented a positive history of abuse (31 in period-1, 116 in period-2, 202 in period-3). The substances of abuse involved were ethanol (143; 41%), THC (70; 20%), hallucinogens/LSD/ketamine (27; 7.7%), amphetamines (21; 6%), cocaine (12; 3.4%), opiates (9; 2.6%), other substances (8; 2.3%), unknown substances (59; 17%). A progressive increase in THC consumption (3.2%, 16.4% and 24.8%), hallucinogens (3.2%, 5.2% and 10%) and cocaine (0%, 3.4% and 4%) was observed through the periods 1, 2 and 3 respectively. A decrease in ethanol (56% versus 33%) and opiates abuse (3.4% versus 2.5%) was registered through period 2 and 3 respectively. A decrease in PPC admission for unknown substances was evidenced from period 1 to 2 (55% versus 8.6%), followed by an increase in period 3 (15.8%). Among 349 consumers, those aged 10-13 and 14-17 represented 13% (45/349) and 87% (304/349) respectively. Patients 10-13 years-old increased from 6.4% to 15.3% from 1996 to 2010; among these a particular elevation in THC consumption during the last 5 years was observed. **Conclusions:** In our experience drugs of abuse consumption has been increased during the last 15 years in patients aging 10 to 17. Patients aged 14-17 represent the major part of consumers for all the evaluated substances; however an increase in THC abuse was observed in 10-13 years-old consumers during the last five years. The increase of unknown substances at PPC admission in the last five years may be related to the availability of the new drugs of abuse.

CRISI TONICO-CLONICHE IN SEGUITO AD INGESTIONE DI PIRETROIDI IN UN PAZIENTE DI 19 MESI DI ETÀ

A. Giampreti^{1,*}, L. Rocchi², L. Rolandi², G. Chidini³, V. Petrolini¹, S. Vecchio¹, D. Lonati¹, L. Manzo¹, C. Locatelli¹

¹Centro Antiveleni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Laboratorio di Tossicologia Analitica Clinica, Servizio di Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Terapia Intensiva Pediatrica, Fondazione G. e D. De Marchi, Milano

Corresponding Author: Andrea Giampreti, email: andrea.giampreti@fsm.it

Introduzione: L’intossicazione acuta da insetticidi piretroidi, ampiamente descritta in letteratura, risulta infrequente nei paesi industrializzati. I piretroidi, analoghi sintetici delle piretrine, si suddividono in due tipi a seconda dell’assenza (tipo I) o presenza (tipo II) del gruppo ‘ciano’ nella formula di struttura. Contatto

cutaneo, inalazione e ingestione di minime quantità possono determinare prevalentemente effetti irritativi locali. Ingestioni di elevate quantità possono determinare sintomi sistemici di tipo neuro-eccitatorio. **Obiettivo:** Descrivere un caso clinico caratterizzato da effetti neurotossici gravi in seguito ad ingestione accidentale di piretroidi in una paziente di 19 mesi di età. **Caso Clinico:** Una paziente di 19 mesi di età (12 kg di peso) viene trasferita d'urgenza in ospedale per la comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate. Alla valutazione in Terapia Intensiva la paziente presenta tachicardia sinusale (FC 130 bpm), miiosi bilaterale, convulsioni subentranti e coma; i restanti parametri vitali risultano nella norma. Ad un approfondimento della raccolta anamnestica i familiari riferiscono una possibile ingestione accidentale, alcune ore prima, di insetticida liquido "Formula Mayer Concentrato[®]" contenente piretroidi di tipo I (bifentrina 5%, esbiotrina 3%) e piperonil-butossido 7%. La paziente viene sottoposta ad intubazione oro-tracheale, supporto ventilatorio ed infusione di benzodiazepine. Il controllo delle convulsioni viene ottenuto mediante infusione fino a 18 mg/kg/ora di alte dosi di tiopentale sodico. La paziente viene inoltre sottoposta a decontaminazione del tratto gastroenterico mediante lavanda gastrica, somministrazione di carbone vegetale attivato e catartici. Il decorso clinico è caratterizzato da un progressivo recupero dello stato di coscienza durante le successive 72 ore, estubazione in sesta giornata e dimissione in dodicesima. Le analisi tossicologiche su campioni ematici a 9, 48 e 72 ore dall'ingestione rilevano bifentrina e piperonil-butossido in concentrazioni pari a 500 e 1640, 95 e 640, 40 e 165 nanogrammi/mL rispettivamente. Bifentrina, esbiotrina e piperonil-butossido vengono confermati anche in aspirato gastrico. **Conclusioni:** L'intossicazione acuta da piretroidi può essere caratterizzata da manifestazioni cliniche severe quali depressione centrale, convulsioni, paralisi muscolare ed edema polmonare¹. Il piperonil-butossido, acaricida ad azione sinergica, è frequentemente presente nelle formulazioni a base di piretroidi². Nel caso descritto, caratterizzato da effetti neurotossici gravi quali coma e convulsioni, il supporto intensivo, le procedure di decontaminazione e la somministrazione di benzodiazepine e tiopentale sodico ad alte dosi hanno permesso di trattare con successo tali effetti. Le analisi tossicologiche hanno confermato il sospetto anamnestico ed il quadro clinico, rilevando piretroidi nel sangue e nell'aspirato gastrico della paziente. L'intossicazione acuta da piretroidi, soprattutto nel paziente pediatrico, può essere caratterizzata da quadri clinici severi in cui il supporto ventilatorio, le procedure di decontaminazione ed il trattamento degli effetti neurotossici risultano fondamentali.

Bibliografia

1. Bateman DN. Clin Toxicol 2000;38:107-09.
2. Goldstein JA, Hickman P, Kimbrough RD. Effects of purified and technical piperonyl butoxide on drug-metabolizing enzymes and ultrastructure of rat liver. Toxicol Appl Pharmacol 1973;26:444-58.

TRATTAMENTO DEL BOTULISMO INFANTILE CON ANTITOSSINA TRIVALENTE: VALUTAZIONE DELLA DOSE MINIMA EFFICACE

D. Lonati^{1,*}, L. Fenicia², V. Petrolini¹, A. Giampreti¹, F. Anniballi², S. Vecchio¹, F. Chiara¹, D. Flachi¹, L. Manzo¹, C. Locatelli¹

¹Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo, Roma

Corresponding Author: Davide Lonati, email: davide.lonati@fsm.it

Il botulismo infantile (BI) è la forma intestinale di botulismo che colpisce i lattanti al di sotto di 1 anno di età ed è causata da clostridi neurotossigeni (*C.botulinum*, *C.butyricum*, *C.baratii*) che ingeriti sottoforma di spora, sopravvivono all'acidità gastrica e raggiungono l'intestino. In particolari condizioni (es. immaturità della flora intestinale), le spore possono germinare, colonizzare il colon e produrre *in situ* la tossina che raggiunge le terminazioni nervose periferiche dove taglia per via enzimatica specifiche proteine *target* implicate nel processo di neuroesocitosi. I primi sintomi sono costipazione, difficoltà di suzione, alterazione del tono del pianto e letargia. Possono poi presentarsi ptosi, midriasi, disfagia, ipotonia diffusa (floppy-baby), perdita del controllo del capo, coma e arresto respiratorio. Il trattamento antidotico, necessario nei casi più gravi di BI, attualmente non risulta standardizzato a livello internazionale. In Europa, Argentina e Stati Uniti sono disponibili diversi antidoti per il trattamento del BI. In Italia, l'antidoto è un'antitossina trivalente di origine equina (750 UI anti-A, 500 UI anti-B, 50 IU anti-E per ml) che è registrato per tutte le forme di botulismo con posologia consigliata standard di 500 ml. In Argentina viene utilizzata un'antitossina bivalente di origine equina (750 UI anti-A, 550 IU anti-B per ml), somministrata alla dose di 0,66 ml/kg. Negli Stati Uniti, la FDA ha approvato invece un antidoto specifico per la forma infantile di botulismo (Botulism Immune Globulin Intravenous Human - BIG-IV - Baby BIG[®]) contenente almeno 15 UI anti-A e 2 IU anti-B per ml e somministrato alla posologia di 2 ml/kg. **Obiettivo:** Descrivere casi di BI, in cui sono state somministrate dosi differenti di TEqA nel tentativo di valutare la dose minima efficace. **Casistica:** Tra i casi di BI valutati dal Centro Antiveneni di Pavia nel periodo 2009-2011 sono stati inclusi due casi in cui è stato somministrata l'antitossina trivalente. Caso 1. Bimbo di 3 mesi (5 Kg di peso) che alla prima valutazione presentava un quadro di addome acuto. Nel sospetto di volvolo intestinale il paziente è stato sottoposto a laparotomia esplorativa risultata negativa. Nelle successive 24 ore il bimbo ha presentato midriasi, marcata ipotonia generalizzata e insufficienza respiratoria che ha richiesto il supporto ventilatorio. Le analisi di laboratorio hanno confermato la presenza di *C.botulinum* nell'enema e identificato la neurotossina (tipo B) nell'enema e nel siero. Il paziente è stato trattato con 125 ml di antitossina per via

endovenosa senza manifestare reazioni avverse. Caso 2. Bimbo di 7 mesi (7 Kg di peso) con in anamnesi stipsi (da 1 settimana) che alla valutazione in Pronto Soccorso presentava ptosi, midriasi, sonnolenza, pianto debole, ritenzione urinaria e flaccidità diffusa. Nelle feci del paziente sono stati identificati sia *C.botulinum* sia la tossina di tipo B. Il paziente è stato trattato con 75 ml di antitossina per via endovenosa con la comparsa di un transitorio rash cutaneo. Entrambi i bambini hanno avuto una risoluzione completa della clinica e non hanno manifestato sequele. **Conclusioni:** Il BI rimane una malattia rara che, in casi particolari, può richiedere il trattamento antidotico. In entrambi i casi descritti la somministrazione di antitossina trivalente non ha causato gravi reazioni avverse. La dose ottimale di antidoto dovrebbe essere correlata alla concentrazione di tossina circolante, che nei casi di BI è noto essere bassa: la dose di 10-25 ml/kg di antitossina (dose inferiore rispetto a quella consigliata dal produttore) è risultata efficace, ma comunque ancora superiore rispetto alla dose somministrata sia in Argentina sia negli Stati Uniti. Un ulteriore riduzione della dose da somministrare è probabilmente auspicabile.

NON SI SCHERZA CON IL FUOCO...

A. Villa^{1,*}, T. Minora¹, M. Sala¹, A. Kostihova¹, S. Cattaneo¹, A.M. Croce², M. Luperto³

¹UO Medicina d'Urgenza, AO Fatebenefratelli, Milano;

²UO Anatomia Patologica, AO Fatebenefratelli, Milano; ³Dip. Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS, S. Matteo, Pavia

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@fbf.milano.it

Introduzione: L'aspirazione accidentale di derivati liquidi del petrolio può causare una insolita polmonite, denominata polmonite lipoidea (PL) esogena. **Caso clinico:** In un giovane di 29 anni che svolge attività di mangiafuoco a scopo ludico, poche ore dopo una sua esibizione, compare dolore toracico, dispnea e tosse secca. Giunto in Pronto Soccorso riferisce di avere utilizzato una soluzione liquida di Diavolina®. All'esame obiettivo presenta buone condizioni generali, eupnea a riposo, PA 120/80 mmHg, FC 80 bpm, SatO₂ 94% in aria ambiente, temperatura ascellare 37.3°C. Al torace non si rilevano rumori patologici. Fra gli esami ematochimici: PCR 292 mg/l (vn 0-5) e GB 18.300/mmc. All'emogasanalisi: pH 7.45; pO₂ 72.1 mmHg; pCO₂ 30.6 mmHg; pO₂/FiO₂ 344.7 mmHg. All'Rx torace si evidenziano multipli addensamenti parenchimali bibasilarli con falda di versamento pleurico bilaterale. La ricerca di Ag. urinari di Legionella e Pneumococco risultano negativi. Il paziente viene ricoverato e viene iniziato trattamento antibiotico con ceftriaxone e claritromicina. Nei giorni successivi non si osserva miglioramento clinico, permangono febbre elevata, tosse secca, dispnea da sforzo e gli indici infiammatori rimangono elevati e le emocolture ripetutamente inviate risultano negative. Si eseguono ulteriori accertamenti di laboratorio (in particolare anti-HIV, anti-Mycoplasma e

anti-Clamidya negativi) e radiologici (TAC del torace: "aree di consolidamento parenchimale nel lobo medio-inferiore a dx e nel lobo inferiore a sin, con parziale broncogramma aereo ed aree di escavazione gassosa bilaterale. Coesiste versamento pleurico a sin"). Si modifica pertanto la terapia antibiotica con l'introduzione di carbapenemico e vancomicina. Viene eseguita broncoscopia che "non evidenzia lesioni patologiche significative a carico delle vie aeree. La mucosa bronchiale appare ovunque iperemica in quadro di bronchite emorragica, con presenza di discreta quantità di secrezioni sieromucose". La coltura del materiale raccolto risulta negativa. Valorizzando il dato anamnestico dell'inalazione di vapori di idrocarburi, viene iniziato trattamento con prednisone con rapida risposta sulla sintomatologia febbrile e respiratoria. Al controllo a distanza si osserva una normalizzazione del quadro radiografico. Successivamente perviene il risultato dell'esame citologico del broncoaspirato che evidenzia un quadro infiammatorio; inoltre la colorazione con "Oil Red" evidenzia positività nei vacuoli nei macrofagi alveolari. Tale positività suggerisce la presenza di materiale lipidico fagocitato dai macrofagi.

Discussione: Per eseguire il numero di mangiafuoco gli artisti espellono una boccata di combustibile allo scopo di creare una fiammata. Può accadere che del combustibile residuo rimanga nel cavo orale e venga aspirato. La PL esogena è comunemente associata con l'uso di olii minerali e paraffina liquida ed è il risultato dell'aspirazione di tali sostanze in seguito a pratiche di vario genere (aspirazione di olio di sesamo attraverso il naso, l'uso di oli minerali a scopo lassativo, sigarette e l'uso di vapori di olio da parte dei mangiatori di fuoco). La PL è un'entità rara e spesso sottostimata anche se l'esatta incidenza non è nota; in letteratura sono descritti dagli anni '70 a tutt'oggi poco più di 70 casi di PL in mangiatori di fuoco. La diagnosi è frequentemente ritardata e richiede un alto indice di sospetto clinico. Il caso da noi descritto evidenzia l'iniziale difficoltà della diagnosi eziologica e della scelta terapeutica in corso di polmonite in un paziente giovane e immunocompetente. L'approfondimento anamnestico in relazione ad un'attività ludica ha portato a valorizzare l'azione della sostanza inalata accidentalmente. La conferma diagnostica richiede la dimostrazione di macrofagi ripieni di lipidi come abbiamo rilevato nel nostro caso.

NAPHTHALENE AND HEMOLYTIC ANEMIA: A POSSIBLE ASSOCIATION IN A BLACK INFANT WITH GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY PRESENTING WITH SUSPECTED HEART FAILURE

C. Po', C. Stefani*, F. Maschio, M.E. Cavicchiolo, M. Daverio, L. Da Dalt

Pediatric Unit, Ca' Foncello Hospital, Treviso; Pediatric Residency Program, University of Padua

Corresponding Author: Chiara Stefani, email: chiara.stefani@inwind.it

Introduction: Deficiency of glucose-6-phosphate

dehydrogenase (G6PD) is a X-linked recessive disease characterized by susceptibility to hemolysis due to low or undetectable enzyme levels. The reduction of the enzyme activity impairs red blood cell toleration of oxidative stress. Clinical presentation depends on the variant of the disease: the Mediterranean variant presents often with acute severe hemolysis; in black populations hemolysis is usually mild and chronic. In both the cases oxidant drugs have been implicated in the etiology of the hemolytic events. Naphthalene, commonly used at home for clothes storage, was firstly related with hemolysis in G6PD deficiency in 1964 because of its oxidative properties. In the following years the association of naphthalene domestic use and hemolysis in G6PD deficiency was confirmed in numerous cases, both for ingestion and inhalation. **Case report:** Nigerian female infant diagnosed with G6PD deficiency at born. She remained well until the age of 40 days when she was admitted to the hospital because of feeding difficulty, vomiting and mild respiratory distress in the last 4 days. Physical examination revealed HR 180 bpm, RR 60 breaths/min, mid-systolic cardiac murmur to the precordium, sO₂ 97%; respiratory, abdominal and neurological examination was normal. The infant was breastfed and she did not assume drugs, fava beans or other agents of hemolysis in G6PD. Her hemoglobin was 9 mg/dl (vs 12.6 mg/dl 30 days before), hematocrit 29.5%, reticulocytes 145000/mmc (5%); aptoglobin <6. The serum bilirubin was 1.3 mg/dl (direct 0.4 mg/dl). Diagnostic workup included lactate and ammonia dosage (normal), venous blood gases sample (normal), Coombs test (negative), fecal occult blood test (negative), ECG (consistent with age), ECHOCARDIOGRAM (normal), THORACIC X-RAY (normal), ABDOMINAL and CEREBRAL US (normal). A strong smell of naphthalene was noted at the infant's bedside; parents reported they were used to put numerous naphthalene-containing mothballs in their and their girl's closets. In the following days infant's clinical conditions progressively improved without specific treatment, with adequate weight increase, reduction of systolic murmur, normalization of feeding. Complete elimination of naphthalene was recommended. Two months later a blood sample demonstrated Hb 9.6 g/dl, reticulocyte 104000/mmc; nowadays the child is completely asymptomatic. **Conclusions:** Once excluded heart failure and metabolic disease, we hypothesized that infant's symptoms could be completely explained by acute hemolysis (probably happened before the hospital admission) and the consequent anemia. Ruled out blood loss and immune red cells consumption, G6PD deficiency related hemolysis remained the most probable etiology for the anemia and the inhalation of naphthalene the more likely precipitating agent. In conclusion naphthalene inhalation should be suspected in infants with G6PD deficiency presenting with typical or atypical signs of hemolysis.

References

1. GB Segel, LR Hackney. G6PD deficiency and related deficiency. RM Kliegman (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier, 2011 (19th edition).
2. Shannon K, Buchanan G. Severe hemolytic anemia in black children with G6PD deficiency. *Pediatrics* 1982; 70:364-9.
3. Naiman JL, Kosoy MH. Red cell G6PD deficiency-a newly recognized cause of neonatal jaundice and kernicterus in Canada. *Canad Med Ass J* 1964; 91:1243-9.
4. Santucci K, Shah B. Association of naphthalene with acute hemolytic anemia. *Acad Emerg Med* 2000; 7:42-7.

INTOSSICAZIONE ACUTA DA INALAZIONE ACCIDENTALE DI FOSGENE

A. Giampreti^{1,*}, D. Lonati¹, S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, A. Vianello², D. Flachi¹, M. Agostini³, E. De Menis⁴, C. Locatelli¹

¹Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera di Padova; ³Anestesia e Rianimazione, Presidio Ospedaliero di Montebelluna, Montebelluna; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica, Presidio Ospedaliero di Montebelluna, Montebelluna

Corresponding Author: Andrea Giampreti, email: andrea.giampreti@fsm.it

Introduzione: Il fosgene (F), gas ossidante incolore più pesante dell'aria, è in grado di determinare gravi effetti tossici a carico del tessuto polmonare. In seguito ad inalazione, F può causare severi quadri di edema polmonare acuto entro 24-72 ore¹. Originariamente prodotto come gas bellico, è attualmente utilizzato in ambito industriale nella sintesi di prodotti chimici e plastici. L'intossicazione acuta è prevalentemente correlata ad esposizioni professionali. **Obiettivo:** Descrivere segni e sintomi, trattamento ed evoluzione clinica di un paziente accidentalmente esposto a fosgene. **Caso clinico:** Un paziente di 33 anni di età e 80 kg di peso, si presenta in Pronto Soccorso 7 ore dopo inalazione di fosgene, avvenuta durante il tentativo di disinnescare un bomba della prima guerra mondiale detenuta illegalmente in garage. I sintomi, caratterizzati da lacrimazione, dispnea e tosse, sono prontamente regrediti in seguito all'allontanamento dalla fonte di esposizione e ricomparsi circa 6 ore dopo. Alla valutazione un quadro clinico di edema polmonare acuto viene confermato alle indagini radiologiche. Ricoverato in Terapia Intensiva, viene sottoposto a supporto ventilatorio mediante CPAP (FiO₂ 50%), terapia aerosolica con N-acetilcisteina (900 mg/die), salbutamolo (600 µg/die) e beclometasone (2.4 mg/die) e terapia endovenosa mediante N-acetilcisteina (150mg/kg bolo, 300mg/kg/die), metilprednisolone (3g/die), betametasone (8 mg/die) e aminofillina (5mg/kg bolo, 3mg/kg/die). In quarta giornata viene trasferito in reparto di medicina dove prosegue ossigenoterapia (FiO₂ 60%; 8 litri/minuto) e integra la terapia aerosolica e parenterale con prednisone (75 mg/die) e montelukast (4 mg/die) orale. La broncoscopia in decima e ventesima giornata evidenzia un quadro di edema diffuso ed essudato schiumoso; il lavaggio bronco-alveolare rileva diminuzione dei macrofagi alveolari (60%, vn 90%) ed aumento di polimorfonucleati neutrofili. Le prove spiro-

metriche durante i primi 30 giorni confermano un quadro bronco-ostruttivo (FEV1/FVC=49-68%; vn 81%). Al termine del primo mese il paziente viene trasferito presso una unità di Fisiopatologia Respiratoria dalla quale verrà dimesso con terapia sintomatica steroidea dopo due mesi. Al follow-up a sei mesi dall'esposizione il paziente presenta un quadro bronco-ostruttivo caratterizzato da un lieve miglioramento della sintomatologia clinica e delle prove spirometriche. **Conclusioni:** L'inalazione acuta di F può determinare effetti immediati locali sulle vie respiratorie seguiti da gravi manifestazioni cliniche in grado di manifestarsi fino a 24-72 ore dall'esposizione. Nel caso descritto la presenza di F è stata confermata da rilevazioni ambientali, le manifestazioni cliniche sono state caratterizzate da un quadro acuto associato ad una cronicizzazione della sintomatologia a sei mesi dall'esposizione e le indagini hanno confermato un pattern citologico compatibile con l'inalazione di Fosgene. I dati di letteratura inerenti la terapia per quanto dibattuti prevedono il supporto ventilatorio e la terapia a base di farmaci anti-infiammatori, anti-ossidanti (N-acetilcisteina), anti-leucotrienici, inibitori delle fosfodiesterasi (aminofillina) e beta2-agonisti (isoproterenolo).

Bibliografia

1. Sciuto AM, Hurt HH. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal Toxicol* 2004; 16:565-80.

INTOSSICAZIONE DA ORGANOFOSFORICI: CASO DI TENTATO SUICIDIO

E. Malavasi*, D. Sabatini, M.C. Grassi

Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveleli (CAV) Umberto I, Policlinico di Roma; Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia

Corresponding Author: Elisa Malavasi, email: elisa.malavasi@gmail.com

Gli Organofosforici (OP) sono pesticidi diffusamente utilizzati che possono causare avvelenamenti acuti o cronici dopo esposizione accidentale o volontaria. Gli OP esplicano la loro tossicità attraverso l'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE) con conseguente accumulo di Acetilcolina. Il quadro clinico si manifesta con segni e sintomi muscarinici, quali nausea, vomito, diarrea, crampi addominali, broncospasmo, miosi, bradicardia, salivazione e sudorazione; nicotinici, quali fascicolazioni muscolari, tremori e debolezza, e, a carico del SNC: agitazione, convulsioni e coma. Il trattamento prevede somministrazione di atropina, antimuscarinico, e dell'antidoto pralidossima, riattivatore enzimatico^{1,2}. In Italia, dal 1980 al 2002, i decessi per avvelenamento sono stati 21360 (ISS, 2008). Il Centro Antiveleli (CAV) del Policlinico Umberto I di Roma, è stato contattato per il caso di una donna filippina di 48 anni arrivata in coma nel reparto di Rianimazione dello stesso ospedale, dopo essere stata trovata nella sua abitazione priva di coscienza con accanto un flacone contenente un liquido ignoto, in

seguito identificato quale un pesticida OP. La paziente era intubata, emodinamicamente stabile e con GCS di 7. La gastroscopia, l'RX del torace e la diretta addome risultavano negativi; l'esame tossicologico delle urine mostrava positività alle benzodiazepine e alle anfetamine. Gli esami ematochimici rilevavano livelli di colinesterasi di 2091 U/litro, che si ridussero a 273 U/litro in seconda giornata. Avendo tempestivamente i RIS identificato nel campione di liquido raccolto in casa della paziente, il cloripirifosmetile (*Dursban*®) si iniziò a trattare la paziente con: atropina e l'antidoto pralidossima (*Contrathion*®) e.v. 8mg/Kg/h, carbone attivo per sng e lattulosio. Solo in seconda giornata è stato possibile ricostruire l'anamnesi patologica della paziente, causata da ingestione di OP a scopo suicidario. Dopo circa 48 ore, migliorate le condizioni cliniche, la paziente è stata estubata ed è stata sospesa la terapia specifica. In terza giornata la paziente si mostrava molto agitata e aggressiva per cui veniva trattata con benzodiazepine e aloperidolo e.v. e iniziava terapia antibiotica per sospetta polmonite da aspirazione. In sesta giornata, dopo evacuazione e con livelli ematici delle colinesterasi in risalita (470 U/litro), dopo alcuni episodi di autolesionismo e non adesione alla terapia, la paziente veniva trasferita dalla rianimazione al reparto di psichiatria da dove è stata dimessa dopo circa una settimana con terapia medica. Il caso clinico descritto contribuisce a richiamare l'attenzione sul rischio delle intossicazioni da OP a scopo suicidario associate ad elevata letalità. Identificare tempestivamente l'OP e quindi ridurre l'intervallo di tempo tra l'ingestione e l'inizio del trattamento antidotico può prevenire molti decessi. Diminuire l'uso e vietare alcuni composti OP può essere quindi un'utile misura preventiva, essendo queste sostanze un metodo di tentativo di suicidio molto comune soprattutto nei paesi in via di sviluppo⁴.

Bibliografia

1. Olson. Intossicazioni acute, 2° ediz, 2009.
2. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Ninth Edition, McGraw-Hill, 2011.
3. Micromedex® 2.0, Thomson Reuters, 2011.
4. Kar N. Lethality of suicidal organophosphorus poisoning in an Indian population: exploring preventability. *Ann Gen Psychiatry* 2006; 5:17.

USTIONE DA CONTATTO CUTANEO CON ACIDO FLUORIDRICO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

A. Piccardo^{1,*}, P. Cremonesi¹, F. Chiara²

¹S.C.Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, E.O. Ospedali Galliera, Genova; ²Centro Antiveleli di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia

Corresponding Author: Arianna Piccardo, email: arianna.piccardo@galliera.it

Caso clinico: Una donna di 43 anni giunge al DEA del nostro ospedale 50 minuti dopo contatto accidentale con sostanza (antiruggine) contenente acido fluoridrico al 10%. Il contatto è durato circa 40 minuti ed ha inter-

essato entrambe le mani. La paziente si presenta con parametri vitali nella norma, lamentando dolore pulsante alle falangi distali delle mani. L'esame obiettivo dimostra modesta iperemia periungueale in assenza di altri reperti patologici. La radiografia delle mani non evidenzia lesioni ossee; nella norma gli esami ematochimici, in particolare i valori di Ca^{2+} . La paziente viene avviata a trattamento antidotico locale con impacchi di gel di calcio gluconato al 2,5%. Dopo 12 ore il quadro clinico e biochimico risultano stazionari e la paziente viene dimessa con la prescrizione di proseguire la terapia locale ed adeguata terapia antalgica. Dopo circa 60 ore dal contatto la paziente si ripresenta alla nostra osservazione per peggioramento del dolore e modificazione del quadro cutaneo. Alla visita si osservano una piccola area di necrosi nella regione subungueale del II dito e una piccola area iperemica nella regione subungueale del IV dito della mano destra. Alla luce della tardiva comparsa di tali reperti, delle loro ridotte dimensioni e della bassa concentrazione di acido fluoridrico si decide di proseguire la terapia in atto potenziando l'aspetto antalgico con somministrazione di lidocaina topica. La terapia è protratta per complessivi 13 giorni. Al controllo dopo 40 giorni la sintomatologia dolorosa è quasi totalmente regredita e obiettivamente si osserva *restitutio ad integrum*.

Discussione: L'acido fluoridrico (HF) è un acido inorganico che oltre ad essere impiegato in molti processi industriali è contenuto nei comuni smacchiatori antigraffiti in concentrazioni variabili dal 6 al 30%. L'intossicazione acuta può avvenire per qualunque via di esposizione, il contatto cutaneo rappresenta la modalità più frequente. La latenza di comparsa dei primi sintomi può variare da pochi minuti a più di 12 ore in base alla diversa concentrazione di HF. Il principale meccanismo di tossicità consiste nella chelazione del calcio e magnesio intracellulare da parte dello ione fluoro (F^-), responsabile di vasospasmo arteriolare, della necrosi colliquativa dei tessuti e dell'ipocalcemia. In seguito a contatto cutaneo il quadro può essere caratterizzato inizialmente da dolore urente (in genere resistente agli analgesici oppioidi) in assenza di lesioni cutanee superficiali; l'evoluzione clinica può successivamente presentare una zona eritematosa, edematosa con vescicole sieropurulente fino a necrosi ischemico-colliquativa dei tessuti sottocutanei e necrosi subungueale. Nei casi più gravi si possono inoltre osservare segni sistemici come ipocalcemia e ipomagnesemia, iperkaliemia, acidosi metabolica e aritmie cardiache tali da richiedere monitoraggio intensivo e trattamento mediante calcio e magnesio per via endovenosa¹. Il trattamento topico deve iniziare immediatamente e prevede somministrazione ripetuta dell'antidoto specifico costituito da gel di calcio gluconato al 2,5% e lidocaina al 2% fino a regressione del quadro locale. L'intervento chirurgico può essere valutato sia come coadiuvante della terapia antidotica (es. onicectomia finalizzata a una più efficace applicazione topica dell'antidoto in caso di necrosi subungueale), sia come trattamento risolutivo in caso di lesioni necrotiche che richiedono una toilette chirurgica². In caso di lesioni molto estese può essere indicato valutare la somminis-

trazione di calcio per via intra-arteriosa¹. **Conclusioni:** L'intossicazione da contatto con acido fluoridrico richiede un sospetto diagnostico precoce al fine di un rapido riconoscimento e corretto inquadramento del problema; la valutazione del quadro clinico locale, l'estensione dell'area esposta e le caratteristiche del prodotto sono parametri importanti per l'impostazione di un adeguato monitoraggio e di un tempestivo trattamento antidotico.

Bibliografia

1. Capitani EM, Hirano ES, Zuim Ide S *et al.* Finger burns caused by concentrated hydrofluoric acid, treated with intra-arterial calcium gluconate infusion: case report. Sao Paulo Med J 2009; 127:379-81.
2. Locatelli C, Petrolini V, Manzo L *et al.* Caustici. Medicina di Emergenza-Urgenza, Elsevier Ed. 2011. pp 828-35.

INGESTIONE DI CAUSTICI: PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO IN DIPARTIMENTO DI EMERGENZA, URGENZA E ACCETTAZIONE

F. Navone*, F. Vischia, A. Sechi

S.C. PS/MECAU Ospedale Torino Nord Emergenza-San Giovanni Bosco di Torino

Corresponding Author: Fabrizia Navone, email: navone.f@gmail.com

Introduzione: L'ingestione di caustici costituisce un motivo di accesso al DEA potenziale causa di emergenza medica: si possono infatti presentare situazioni in cui i pazienti vengono dimessi in tempi relativamente brevi e altre che richiedono interventi urgenti e tempestivi con successivo ricovero in reparti di terapia intensiva per il trattamento delle complicanze. **Caso clinico 1:** Uomo, 47 anni, in PS accusando bruciore al cavo orale ed in regione toraco-epigastrica comparso subito dopo l'ingestione in un bar di un bicchiere di acqua; è agitato e sofferente, con emesi caffè, i parametri vitali sono normali. All'ispezione la mucosa del cavo orale è iperemica, l'EO toracico e cardiaco risultano indifferenti, l'addome è dolente e dolorabile in epigastrio. L'Rx non mostra segni di aria libera, l'EGDscopia evidenzia una grave esofagite con essudato ed una severa e diffusa gastropatia emorragica. Nei minuti successivi il paziente diviene disfonico; all'esame endoscopico appare un importante edema delle vie aeree, con indicazione immediata all'intubazione orotracheale. Vengono eseguiti due tentativi di intubazione falliti a causa del grave edema che impone l'esecuzione di una cricotirotonomia d'emergenza, quindi viene confezionata una tracheotomia cui segue il ricovero in TI. Il paziente è stato sottoposto a progressivo svezzamento ventilatorio; in 6a giornata è stato eseguito un controllo endoscopico con miglioramento del quadro, in 8a giornata è stata rimossa la cannula tracheale, in 11ma giornata il paziente è stato trasferito presso la MU, in 16ma giornata ha sospeso la NPT iniziando ad alimentarsi con cibi liquidi e freddi ed è stato dimesso in 22ma giornata. **Caso clinico 2:** Donna, 62 anni, in PS dopo aver ingerito accidentalmente, circa 30 minuti prima, tre sorsate di detersivo per pavimenti non diluito; è in buone condizioni, accusa eruttazioni continue, i parametri vitali e

l'esame obiettivo sono nella norma. Alla luce della paucisintomaticità e della bassa lesività del prodotto, vengono impostati digiuno e terapia con gastroprotettori e antispastici, idratazione e controllo endoscopico a 24 ore. Durante l'osservazione la paziente non ha sviluppato complicanze, alla EGDscopia è stato evidenziato un quadro di esofagite; si è rialimentata dopo 2 giorni ed è stata dimessa in 4a giornata. **Discussione:** I pazienti che si presentano in PS per presunta o accertata ingestione da caustici devono essere strettamente monitorizzati e l'EO deve essere indirizzato all'identificazione di segni e sintomi che suggeriscano un coinvolgimento delle prime vie aeree o che siano indicatori di lesioni gravi a livello esofagogastro. L'EGDscopia, eseguita nel più breve tempo possibile e comunque non oltre le 48 ore, costituisce il cardine della valutazione diagnostica e della stadiazione. La terapia individua una prima fase volta a mantenere la pervietà delle vie aeree e l'ottenimento di stabilità emodinamica; possono essere utili antiacidi e antisecretori, mentre esiste controversia circa l'indicazione profilattica a steroidi ed antibiotici. I pazienti con lesioni lievi possono essere dimessi in breve tempo con indicazione a dieta liquida leggera, mentre i pazienti con lesioni più gravi devono essere ricoverati in ambiente intensivo o semintensivo.

ADVERSE DRUG REACTION SURVEILLANCE IN AN EMERGENCY DEPARTMENT: PRELIMINARY RESULTS OF THE FIRST FIVE OBSERVATIONAL MONTHS

D. Baselica^{1,*}, E. Caravaggio¹, C. Lauritano², A. Bruzone², M.L. Savi¹, I. Casagrande²

¹S.C. Farmacia Ospedaliera, Azienda Sanitaria Nazionale SS. Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria; ²Medicina e Chirurgia D'accettazione e D'urgenza, Azienda Sanitaria nazionale SS. Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

Corresponding Author: Daniela Baselica, email: dbaselica@asl.it

Background: MEREAFAPS (Monitoraggio Eventi e Reazioni Avverse a Farmaci in Pronto Soccorso) è un progetto di Farmacovigilanza attiva derivante da una convenzione stipulata tra Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e Regione Piemonte. Nella Unione Europea (UE) si stima che il 5% dei ricoveri ospedalieri sia causato da Reazioni Avverse (ADR) e queste rappresentino la quinta causa di morte in ospedale con un costo sociale di circa 79 miliardi di euro l'anno. Da qui nasce l'esigenza di intensificare progetti di monitoraggio attivo per evidenziare i rischi derivati dall'assunzione di farmaci. **Materiali e metodi:** Analisi degli accessi presso il Pronto Soccorso (PS) ed estrapolazione di quelli causati da reazioni avverse a farmaci; compilazione scheda di segnalazione cartacea ed inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza così da generare un "segnale", un'ipotesi di una possibile correlazione farmaco-evento avverso. Questo non stabilisce che tra il farmaco l'evento ci sia una correlazione causale, ma suggerisce che sono necessarie ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.

Risultati: È stato analizzato il periodo Aprile-Agosto 2012. Gli accessi al PS sono stati 17430, le segnalazioni di ADR 175 pari circa all'1% (45% maschi e 55% femmine), 48 ADR gravi che hanno causato ricovero e 127 ADR non gravi (60 risoluzione completa, 64 miglioramento, 3 risoluzione con postumi). Le fasce d'età maggiormente interessate sono state 65/80 (63 casi), 41/64 anni (46 casi) e 80+ (34 casi), con una concentrazione di ADR grave tra 65/80+. Le classi di farmaci maggiormente coinvolte sono state: antiaggreganti/anticoagulanti 47%, antibiotici 19%, Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) 13%, farmaci per il Sistema Nervoso Centrale (SNC) 11% e 10% analgesici, principi attivi noti e non di nuova commercializzazione quindi con un profilo di sicurezza "assolutamente" conosciuto. L'assegnazione del giudizio di causalità ha portato al 29% di ADR evitabili, 61% di ADR non evitabili e al 10% di ADR difficilmente classificabili. **Discussione:** L'obiettivo primario del progetto è rivolto all'aumento del numero di segnalazioni di sospette ADR, creando un osservatorio sulle ADR che causano il ricorso alla Struttura Ospedaliera. Gli obiettivi secondari sono stati identificare effetti collaterali, interazioni farmacologiche e controindicazioni; la valutazione oggettiva del rischio geriatrico come causa di accesso del paziente anziano in politerapia. **Conclusioni:** Il Pronto Soccorso è un osservatorio fondamentale per le ADR, una parte rilevante delle ADR è evitabile e il costo delle ADR osservate è elevato in termini socio-economici (il 28% richiede ricovero).

MONITORAGGIO DI EVENTI AVVERSI DA FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI. UN PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA IN PRONTO SOCCORSO

A. Villa^{1,*}, A.M. Boschiero¹, E. Magni², E. Galfrascoli², G. Muserra², P. Marino¹

¹UO Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, AO Fatebenefratelli, Milano; ²UO Farmacia, AO Fatebenefratelli, Milano

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@fbf.milano.it

Introduzione: Il Pronto Soccorso (PS) è un osservatorio privilegiato per il monitoraggio di eventi e reazioni avverse da farmaci (ADE). Dal giugno 2006 è in corso un progetto multicentrico finanziato dalla Regione Lombardia (MEREAFAPS - Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) il cui obiettivo primario è quello di analizzare gli accessi al PS attribuibili ad ADE (in 8 Aziende Ospedaliere lombarde con 15 PS nella prima fase del progetto, in 16 Aziende con 33 PS dal 2009). Riportiamo parte dei dati di tale registro, relativi ad ADE secondarie a terapia anticoagulante orale (TAO). **Materiali e metodi:** Tutti gli accessi al PS dell'A.O. Fatebenefratelli di Milano sono monitorati con lo scopo di individuare e segnalare all'AIFA tutti i sospetti ADE che vengono poi registrati in un software specifico. Dal database MEREAFAPS sono stati quindi estratti i dati di ADE da TAO (warfarin e acenocumaro-

lo) registrati dal 01.06.06 al 30.06.12. **Risultati:** Su 2255 schede registrate, quelle relative a sanguinamento da TAO sono state 337 (15%): solo 83 di questi casi (25%) erano associati ad un INR superiore al range terapeutico. Sedici pazienti (5%) avevano un'età superiore a 80 anni. Le sedi di sanguinamento erano prevalentemente minori, ma sono state registrate 66 emorragie cerebrali (20%), 15 delle quali con esito fatale. Gli ADE gravi (per le quali è stata necessaria l'ospedalizzazione) sono stati 206/337 (61%) e 24 di questi pazienti (7%) sono deceduti. **Discussione e conclusioni:** La TAO è un'importante opzione terapeutica, fondamentale per pazienti a rischio di complicanze trombotiche, ma rappresenta anche un'importante causa di ADE, talvolta grave. Tale evento risulta particolarmente significativo anche in corso di terapia controllata (con INR in range terapeutico). L'età avanzata è un ulteriore fattore di rischio emorragico. In un osservatorio privilegiato, come può essere il PS, la raccolta di dati di farmacovigilanza consente di migliorare la valutazione epidemiologica del fenomeno e di valutarne il peso in termini di gravità e ospedalizzazione.

CASE REPORT: INTOSSICAZIONE DA ALOPERIDOLO E CLOTIAPINA IN PAZIENTE AFFETTO DA POTOMANIA

A. Lepore*, L. Pennisi, I. Torchetti

Centro Antiveleli Azienda Ospedaliero – Universitaria O.O.R.R. Foggia

Corresponding Author: Anna Jole Lepore, email: alepore@ospedaliriunitifoggia.it

La Potomania è una patologia che porta il soggetto affetto, ad una assunzione eccessiva di liquidi soprattutto acqua (fino a 10L al giorno). L'eziopatogenesi può essere di origine diversa che rende difficile l'individuazione, per tale motivo distinguiamo: Polidipsia Primaria: le cause possono essere riconducibili a danno cerebrale (es: tumore) o psichiatrico, in questo caso si parla di *Polidipsia Psicogena* e si presume che il danno possa essere a carico dell'ipotalamo, dell'ippocampo o una conseguenza degli effetti collaterali di farmaci psicotropi, solo che essendo noti casi di polidipsia anche prima dell'esistenza di questa categoria di farmaci e quindi in pazienti *drug-free*, tale ipotesi è spiegabile solo in parte. Polidipsia Secondaria: la causa principale può essere la presenza di patologie come il diabete di tipo I o di tipo II. La polidipsia psicogena è un fenomeno osservabile con frequenza nei pazienti psichiatrici cronici e le sue principali manifestazioni sono rappresentate dalla poliuria (escrezione di urina da 2500cc a 5000cc nelle 24 ore) e dall'intossicazione da acqua. Il sovraccarico d'acqua o liquidi, in generale rende insufficiente l'eliminazione renale con conseguente ritenzione idrica e con presenza di iponatriemia. L'iponatriemia, se improvvisa può determinare: edema cerebrale, agitazione, irritabilità, nausea, vomito, delirium, atassia, convulsioni e coma. La sintomatologia di tipo neurologico è manifesta dopo l'assunzione di grossi quantitativi d'acqua. Inoltre la patologia

potrebbe essere aggravata da un eccessivo consumo di sigarette. Il trattamento farmacologico per pazienti affetti da tale patologia prevede l'utilizzo di antipsicotici in modo da tener sotto controllo gli effetti negativi che la polidipsia può causare. Generalmente sono usati: amitriptilina, aloperidolo, clorpromazina, flufenazina, clozapina o l'olanzapina in associazione al diuretico irbesartan e si sta valutando una maggior efficacia del risperidone a bassi dosaggi.

Esami	27 ago 2012	28 ago 2012	29 ago 2012	30 ago 2012	31 ago 2012	1 sett 2012
Sodio	100mmol	122mmol	130mmol	134mmol	140mmol	140mmol
Potassio	4,0	3,5	3,5	3,6	3,6	3,5
Alcool	50mg/dl	-----	-----	-----	-----	-----
Poliuria	4500cc	3000cc	2500cc	2000cc	1800cc	2000cc

Tabella 1.

Caso clinico: Uomo di anni 46, nazionalità italiana, arriva presso il Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia, in data 27/08/2012 dopo episodio convulsivo. In anamnesi riscontro di ingestione volontaria dei seguenti farmaci: 1 flacone di Haldol® gtt 10mg/ml 30ml (Aloperidolo) e 10 compresse di Entumin® 40mg 30cpr (Clotiapina). Viene richiesta consulenza Tossicologica e affidato per la gestione clinica al nostro C.A.V. Al momento dell'arrivo il paziente si presenta in stato di sopore, con parametri vitali: FC 94/min, PA 145/100mmHg, SPO₂ 95% Glicemia 114mg/dl. I parenti, dopo diverse ore, riferiscono che il paziente in alcuni periodi bene circa 8-10L di acqua. Dalle verifiche effettuate dal personale CAV si evince che si tratta di polidipsia primaria cronica, in soggetto fumatore di 30-40 sigarette al dì. In anamnesi trattamento terapeutico domiciliare con Aloperidolo (10mg per 2 volte al dì) e Clotiapina (40mg 1 volta al dì). Dopo aver valutato rispettivamente: emivita, DL₅₀, DT₅₀, Vd, legame alle proteine plasmatiche, possibili interazioni dei rispettivi farmaci in questione e dopo monitoraggio diagnostico e strumentale, si è instaurato un trattamento terapeutico e di decontaminazione per l'intossicazione da farmaci e nello stesso tempo un protocollo diagnostico e terapeutico per gestire l'intossicazione d'acqua (Potomania). I dati di laboratorio sono visualizzati in tabella 1. Dopo tre giorni di assistenza ventilatoria e supporto emodinamico, il paziente è stato trasferito in data 01/09/2012, al presidio psichiatrico degli ospedali per proseguimento delle cure. **Conclusioni:** Dai dati rilevati dal nostro CAV e dalla cronistoria del paziente, si evince che i pazienti affetti da polidipsia psicogena cronica, sono spesso soggetti a fasi di irrequietezza. La sintomatologia della potomania, in pazienti psichiatrici non è facilmente riconoscibile da chi li circonda. L'insieme di disordini elettrolitici e sistemici possono portare i pazienti all'exitus.

GAMMA-HYDROXYBUTYRATE ACUTE INTOXICATION IN ITALY: RECREATIONAL DRUG INTOXICATION OR MEDICATION OVERDOSE?

V. Petrolini*, S. Vecchio, A. Giampreti, D. Lonati, C. Rognoni, L. Manzo, C. Locatelli

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

Corresponding Author: Valeria Margherita Petrolini, email: valeria.petrolini@fsm.it

Objective: Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and analogues are worldwide known as substances of abuse and rape drugs. In Italy GHB is also a medication used in the treatment of alcohol dependence. This study evaluate a case series of GHB overdoses referred to Italian emergency departments (EDs) in order to identify the characteristics of this intoxication in our country. **Methods:** A retrospective analysis of all cases of GHB intoxication referred to the Pavia Poison Center over a four-year period (2007-2010) was performed: all cases of admission to EDs for a confirmed and voluntary GHB poisoning were evaluated, while accidental or malicious intoxications (*i.e.* administration by another person as rape-drug) were excluded. Characteristics of the poisoned patients and clinical features were evaluated. **Results:** 178 of the 237 cases of GHB intoxication met the inclusion criteria (M/F ratio 1.6; median age 38.4 +/- 8.9): 28% of the patients were admitted to the

EDs during the weekend. Ninety-two per cent of the patients (164/178) ingested GHB in the trade pharmaceutical formulation (Alcover[®]). Eighty-two patient ingested only the street-GHB or the Alcover[®], while other agents were co-assumed in 96 cases (53.9%): medications (78/96), substances of abuse (13/96) and ethanol (40/96) (more than two type were co-assumed in 34 cases). Severe neurological impairment (GCS<9) was present in 56.7% of all the cases (101/178) and in 56.1% of the GHB/Alcover[®] pure intoxications (46/82). Agitation or seizure were present respectively in 12.4% (22/178) and in 15.8% (13/82 pure intoxications) of the cases, severe respiratory failure in 7.9% (14/178) and 6.1% (5/82). The 37.8% (62/164) of all the patients who had ingested Alcover[®] was in treatment with GHB for alcohol addiction. One patient died. **Conclusions:** Compared to the previously published studies on GHB intoxication, this case series shows some peculiarities such as higher average of age, high percentage of co-assumption of medications and ethanol, lower percentage of excitatory symptoms, homogeneous distribution of the cases during the week. The use of GHB in Italy for the treatment of alcoholism addiction should result in an easier availability for patients at risk of abuse and could explain the peculiarities of our case series.