

*emergency care journal*

ecj  
www.ecj.it

***Antidotes in Depth***

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

**2014**

*Pavia, 18-20 June 2014*



# Antidotes in Depth 2014

## Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 18-20 June 2014

### **NEUROBIOLOGIA DI STRESS, FARMACI E SOSTANZE D'ABUSO: DALL'ESPOSIZIONE IN UTERO ALL'ADOLESCENZA**

G. Biggio\*

*Centro di Eccellenza per la Neurobiologie delle Dipendenze, Università degli Studi di Cagliari*

*Corresponding Author: Giovanni Biggio, email: biggio@unica.it*

Recenti studi di neurobiologia clinica hanno dimostrato che il cervello diventa adulto a 18-20 anni nel sesso femminile, 20-23 nel sesso maschile. Gli anni dell'adolescenza (10/13-18/23) risultano essere cruciali per lo sviluppo fisiologico del cervello e il raggiungimento di un buon equilibrio mentale. Modificazioni nello sviluppo della corteccia cerebrale possono alterare la vulnerabilità del soggetto agli insulti ambientali. Un ambiente familiare e scolastico positivo e ricco di motivazioni è un elemento fondamentale per un normale sviluppo delle facoltà mentali. L'assunzione di sostanze d'abuso (cannabis, alcol, cocaina, eroina, ecstasi, etc.) risulta deleterio per l'omeostasi cerebrale. Anche l'assunzione di piccole quantità di sostanze d'abuso può modificare precocemente lo sviluppo del cervello e favorire la possibile insorgenza di patologia mentale in soggetti geneticamente predisposti e/o che abbiano subito traumi emotivi durante l'infanzia. Infatti, numerose e recenti ricerche suggeriscono che l'uso di queste sostanze, anche in piccole dosi, può essere determinante per lo sviluppo di psicopatologie nell'adolescenza, nell'età adulta e nella senescenza. I soggetti portatori di specifici polimorfismi genici sono particolarmente vulnerabili agli effetti di queste sostanze e più facilmente possono andare incontro a psicopatologia.

### **INTOSSICAZIONE GRAVE DA ASPIRAZIONE DI OLIO PER IL CORPO**

P. Bardini\*, C. Agapiti, M.S. Molinaro

*Anestesia e Rianimazione Pediatrica, Presidio Ospedale dei Bambini, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia.*

*Corresponding Author: Patrizia Bardini, email: rianped@spedalivicili.brescia.it*

In seguito all'inalazione accidentale di un prodotto per la cura del corpo a base di olio secco di vitamina E (25% acetato di vitamina E, 75% polixilossani) una bambina di circa 14 mesi ha presentato una grave insufficienza respiratoria. Lo scopo di questo lavoro è approfondire le cause che hanno provocato l'insufficienza respiratoria valutandone poi l'evoluzione clinica. È

noto come la vitamina E possa causare irritazione al contatto ed i polixilossani se inalati possano provocare un'alveolite interstiziale. Il prodotto per la cura del corpo che ha causato l'intossicazione, comunque, non è segnalato come potenzialmente pericoloso. Questo può spiegare, almeno parzialmente, l'accaduto: la madre della piccola, infatti, ha utilizzato il prodotto in modo improprio e la piccola ne ha inalato accidentalmente una piccola quantità. La leggerezza della madre, tuttavia, è comprensibile tenuto conto che non riteneva potenzialmente pericoloso il prodotto. Inizialmente il quadro respiratorio della bambina non è parso preoccupante e la piccola è stata ricoverata presso la pediatria di un ospedale periferico per i primi due giorni immediatamente dopo l'inalazione. L'insufficienza respiratoria, tuttavia, è peggiorata rapidamente con l'insorgenza di tachi-dispnea e grave ipossia; l'aggravamento delle condizioni respiratorie è stato tale da richiedere il ricovero in ambiente intensivo. La bambina è stata quindi trasferita presso la nostra Unità operativa dove è stata intubata poco dopo l'arrivo. Fin dal suo ricovero in rianimazione pediatrica le condizioni cliniche della bambina sono apparse, infatti, estremamente gravi; la piccola infatti, appariva gravemente ipossica nonostante l'utilizzo di alte concentrazioni di ossigeno, tachidispnoica (frequenza respiratoria stimata fino a 100 atti/min.), grave incoordinazione toraco-addominale, tachicardica (180-200 batt/min), anurica, la cute pallida e secca ed un evidente enfisema sottocutaneo a livello della parete toracica superiore e del collo. All'auscultazione del torace il m.v. era decisamente patologico e ridotto soprattutto all'emitorace sinistro. La radiografia del torace, eseguita immediatamente dopo il ricovero presso la nostra Unità Operativa ha mostrato addensamenti polmonari bilaterali con pneumotorace e pneumomediastino nonché un enfisema alla parte superiore del torace e della base del collo. Il successivo approfondimento radiologico con la T.C. ha mostrato addensamenti polmonari bilaterali con alterazioni della ventilazione polmonare ed aspetto del parenchima a vetro smerigliato. Nel tentativo di controllare la grave insufficienza respiratoria ed il grave quadro di fibrosi polmonare abbiamo utilizzato diversi presidi: il posizionamento di ripetuti drenaggi toracici, la ventilazione meccanica convenzionale e successivamente quella ad alta frequenza, l'uso di cortisonici per via sistemica, la terapia con broncodilatatori per via sistemica ed aerosolica, ripetute somministrazioni di surfactante, l'impiego di NO a concentrazioni crescenti, le variazioni posturali etc. L'evoluzione dell'insufficienza respiratoria è stata inevitabile e gli scambi respiratori si sono mantenuti costantemente patologici ed in continuo peggioramento. Il quadro polmonare è progressivamente peggiorato fino alla morte avvenuta in rianimazione dopo circa un mese dal ricovero.

### DEFERASIROX SERIOUS ADVERSE REACTION: CASE REPORT

M. Marano<sup>1,\*</sup>, M. Pisani<sup>2</sup>, B. D'Auria<sup>5</sup>, C. Cecchetti<sup>1</sup>, B. Goffredo<sup>3</sup>, M. Di Nardo<sup>1</sup>, F. Deodato<sup>4</sup>, N. Pirozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEA Intensive Care Unit, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; <sup>2</sup>DEA IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; <sup>3</sup>Laboratory of Analytical Biochemistry, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; <sup>4</sup>Metabolic Disease Unit, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; <sup>5</sup>"Sapienza" University, Rome, Italy

Corresponding Author: Marco Marano, email: marco.marano@opbg.net

Deferasirox (Exjade<sup>®</sup>) is an oral iron chelator useful in patients requiring frequent blood transfusions. We report the clinical case of a 3 years old child (12 kg weight) affected by Major Thalassemia that during the deferasirox (DFR) therapy developed hyperchloraemic metabolic acidosis, transient hyperammonemia and coma. **Clinical case:** When the child was 2 years old she started 500 mg/die DFR therapy (41 mg/kg/die). In the following months she developed behavioral changes, weight loss, vomit, metabolic acidosis, transaminases increase, and fever. The child was treated with a symptomatic therapy consisting in rehydration and antibiotics. At 3 years old because of continuous vomit, worsening level of consciousness up to stuporous state, lockjaw and myoclonus she was moved to intensive care unit (ICU). At the admission these were the laboratory tests results: ammonemia 741 mcg/dl, hyperchloraemic metabolic acidosis, pH 7.19, Na<sup>+</sup> 142 mmol/L, K<sup>+</sup> 3.9 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 122 mmol/L, BE -17 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 11 mmol/L. Total Bilirubin 1.19 mg/dl, phosphorus 2.6 mg/dl, aPTT 54.6 sec, glucose 36 mg/dl. Lactates were normal. The cerebral CT scan was normal. In order of a probably urea cycle alteration the first therapy was arginine and sodium benzoate infusion. Persisting metabolic acidosis and developing oligo-anuria she started continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) treatment. The urinary organic acids showed an increase of following acids: lactic, 3OH butyric, pyruvic, citric, succinic and fumaric. She also had glycosuria, proteinuria, hemoglobinuria and ketonuria. Plasmatic acylcarnitines and aminoacids were normal. Ammonemia became normal after 20 hours the admission in the ICU. Also the urinary organic acids, in the following days, were in a normal range that led us to exclude a metabolic disease. We also excluded an hemolytic uremic syndrome because of the absence of any hemolytic signs and any schistocytes, and normal LDH. Any sepsis marker was altered. After two weeks, the clinical conditions improvement characterized by diuresis restart with CVVH interruption and by normal level of consciousness allowed the extubation and the movement from ICU to the pediatric department. DFR recommended dose is 20-25 mg/kg/die when plasmatic ferritin is >500 mcg/ml. Some other author suggests that 30 mg/kg/die or more could be necessary to obtain iron homeostasis. The European Medicines Agency (EMA) indicates an

increase of toxic collateral effects when the dosage exceeds 30 mg/kg/die. Post marketing reports show acute renal failure, cytopenia, thrombocytopenia, acute liver failure, fever, hypersensitivity reaction characterized by rash, fever, hepatitis, pneumonia, renal failure, myocarditis, thyroiditis, neurological disorders and arthralgia. Most frequent toxic effects in pediatric population are vomit, abdominal pain, transaminases increase, fever, nausea, diarrhea, liver failure. In our 3 years old patient, after the exclusion of several diagnostic hypothesis, the Naranjo Scale (score 9) showed a relationship between DFR-therapy, hyperchloraemic metabolic acidosis and transient hyperammonemia, that could confirm a drug adverse reaction. This case, although had a good outcome, underline a potential toxic risk in patients undergoing iron chelating therapy that require a careful monitoring.

### References

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.

### IL VII REGGIMENTO DIFESA NUCLEARE BIOLOGICA E CHIMICA NELLO SCENARIO NAZIONALE ED INTERNAZIONALE

F.A. Aversa\*

VII Reggimento Difesa NBC "Cremona", Civitavecchia, Roma

Corresponding Author: Fabio Alberto Aversa, email: fabio.aversa@esercito.difesa.it

Nel corso del ventesimo secolo e fino alla fine della guerra fredda, la difesa NBC era orientata al "Rilevamento per proteggere", per tutelare il territorio delle forze alleate e le popolazioni contro l'uso delle armi NBC, in particolare armi nucleari. La difesa era concentrata sulla misure di difesa passiva per consentire operazioni militari in un ambiente contaminato. La protezione, la ricognizione e il mantenimento delle capacità operative erano a quel tempo i principi fondamentali che dovevano essere preservati nella difesa NBC. Inoltre, le evoluzioni che si sono verificate negli scenari geo-strategici hanno portato all'inaugurazione di operazioni in risposta alla crisi e la necessità di garantire la "SAFETY E SICURITY" del personale militari e civile. La nuova politica invece introduce il concetto di "prevenire" come nuovo approccio alla difesa CBRN ed inoltre si è verificata una evoluzione per quanto riguarda il concetto di NBC. In fatti in passato abbiamo usato acronimi come difesa NBC, poi difesa CBRN e adesso usiamo CBRN -e difesa, acronimo, che comprende tutti i congegni esplosivi improvvisati contenenti agenti CBRN. In questo contesto opera il 7° reggimento Difesa NBC come unità NBC specialista, che svolge attività di rilevamento, identificazione (provvisoria/conferma) e monitoraggio (DIM), di allarme e di segnalazione, protezione fisica e di gestione del pericolo. Inoltre fornisce concorso alle Autorità Civili (ministero degli interni) nelle attività di delimitazione e

decontaminazione di aree contaminate in caso di evento CBRN, per esempio a seguito di rilascio accidentale o doloso di agenti o sostanze tossiche industriali sul territorio nazionale. In particolare, le attività di campionamento ed identificazione di agenti biologici, chimici, radiologici e nucleari (SIBCRA), sono condotte da personale ben addestrato che opera in conformità con le procedure NATO e sono ottenute attraverso l'uso di strumentazione specifica e all'interno di laboratori campali mobili. (D - AI). Ad esempio, le Squadre SIBCRA raccolgono campioni sospetti e li trasportano, all'interno di una catena di custodia, presso il laboratorio mobile campale NBC per l'analisi. Questi laboratori di analisi sono in grado di operare in una zona contaminata o non contaminata ed sono caratterizzati da un elevato grado di sicurezza per gli operatori. I campioni vengono analizzati al fine di individuare la presenza di agenti CBRN con tecniche all'avanguardia (es. analisi biomolecolare, analisi enzimatica, spettrometria gamma, gas cromatografia combinata con spettrometria di massa). Come detto in precedenza, il 7° Reggimento svolge attività di bonifica, articolata su tre livelli (immediata, operativa e approfondita) su personale, veicoli e impianti ed utilizza come decontaminanti per agenti chimici il BX24, SX34, cloruro di calce. Durante le attività di bonifica è importante ridurre il rischio di contaminazione secondaria, determinata da spruzzi d'acqua, e la produzione di rifiuti. Questo problema ha, di recente, portato a sviluppare tecnologie rispettose dell'ambiente (es. basata su attività enzimatiche) e sistemi integrati, al fine di contenere i rifiuti. In conclusione, al fine di rispondere efficacemente ad un attacco WMD o eventi CBRN, è fondamentale, per migliorare la cooperazione e la collaborazione con le forze alleate, le nazioni partner, le organizzazioni internazionali e regionali, implementare tutte le misure atte a garantire la necessaria deterrenza e le capacità di difesa, rendere le capacità di difesa CBRN più flessibili, rapide e comunque attagliate alla missione, favorire ed incrementare la cooperazione civile-militare, sviluppare nuove tecnologie e favorire lo scambio di informazioni e la capacità di reachback.

#### **PRE-HOSPITAL USE OF ANTIDOTE IN ACUTE POISONING**

V. Danel\*

*SAMU-Centre 15 and Toxicovigilance Centre, University Hospital, Grenoble, France*

*Corresponding Author: Vincent Danel, email: vdanel@chu-grenoble.fr*

Few data are available about the epidemiology of acute poisoning-related medical emergency care units (MECU) activity: as much as 5 to 10% has been reported by some centres, but many interventions involved non life-threatening situations. The main point is to define which treatment should be started in the pre-hospital phase and which other should be restricted to in-hospital care. In most acute poisoning conditions, primary care of the patient is mainly supportive with spe-

cial attention to neurological, respiratory and cardio-circulatory conditions. Besides these non-specific measures, early intervention of the MECU also gives the opportunity to start more specific treatments including the administration of antidotes. Antidotes may be classified according to their mechanism of action, but a classification based on their availability in due time is more useful. Such recommendations have been produced by the International Program on Chemical Safety (WHO, 1997), and some American (2009) and British (2013) experts. In these guidelines, agents are commonly classified in 3 groups: those that need to be immediately available in the emergency department; those that should be available in the hospital for delivering within 1 to 4 hours; and those that can be stocked at a regional level. However no recommendations specifically apply to prehospital emergency care. It seems sensible to consider that antidotes that need to be carried in MECU vehicles are a subset of those that may be immediately required in the emergency department. Besides the potentially life-saving value of an agent, several other criteria should be taken into account when deciding to carry antidotes: - Mechanism of action: only antidotes with a toxicodynamic effect are likely to be required in the pre-hospital setting, especially if the time interval before hospital admission is short; - Distance and time interval to the hospital; - Clinical situation: as the antidote use is likely to be based on clinical features, agents directed against toxidromes rather than specific poisons seem preferable: - Probability of use, depending on local epidemiology and industrial activities; - Ease and safety of use, possible side-effects; - Storage condition and shelf life; - Cost/benefit assessment, including waste of unused or outdated products; - Particular risks of mass casualties (chemical disasters, threat of terrorist attacks): the need for strategic stocks must be considered; - Qualification and skill level of the pre-hospital emergency personnel as well as the quality of the first call medical assessment (physicians, nurses, paramedics). No ideal list is available; it really depends on the above mentioned factors. Another level of discussion may be introduced as a conclusion: those antidotes which should be in the ambulance at any time, those antidotes which should be available when needed when the ambulance leaves the emergency unit, those antidotes which should be ready to be taken at the hospital pharmacy when needed.

#### **References**

1. Maignan M., Danel. Prise en charge préhospitalière des intoxications aiguës graves. *Ann Fr Med Urgence* 2013;3 (2):95-102.

#### **INTOSSICAZIONE DA SAXITOSSINA: PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE E LABORATORISTICHE**

A. Lepore\*, L. Pennisi

*Centro Antiveleli Azienda Ospedaliero- Universitaria, OO.RR. Foggia*

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

Le biotossine algali sono sostanze organiche ad azione tossica, prodotte da microorganismi marini, prevalentemente vegetali. Oltre a determinare estese mortalità di invertebrati e di pesci, si accumulano nei molluschi filtratori e in altri organismi marini in misura da risultare pericolosi per la salute umana e determinare quella che viene definita come contaminazione primaria. Le "maree rosse" o "harmful algal bloom" diverse volte sono comparse sulle coste dei mari di tutta Europa e non solo. Dovute alla presenza di organismi fitoplanctonici pericolosi per la fauna ittica (ittiotossicità) e per l'uomo, questi microorganismi producono diverse tossine tutte o quasi con una marcata attività tossica, tra le quali si distingue la saxitossina che insieme ad altre causa la Paralytic Shellfish Poisoning (PSP), intossicazione particolarmente grave e complessa con un tasso di mortalità stimato intorno al 14% (Tabella 1).

<b>Tossicità acuta della SXT nel topo LD<sub>50</sub></b>	- Via i.v. 2,4 - 3,4 µg/Kg - Via i.p. 11,6 µg/Kg - Per os. 260 - 263 µg/Kg
---	--

Tabella 1. Tossicità acuta della SXT.

Tale tossina è prodotta da Dinoflagellati appartenenti al genere *Alexandrium*, una specie molto presente nei nostri mari. I mitili eduli sono la specie marina che maggiormente riesce ad accumulare tali tossine (Tabella 2), dal momento che sono dei veri e propri organi filtratori come il *Mytilus Galloprovincialis* (Cozza Nera). La complessità è data principalmente dalla bassa casistica e dalla difficile identificazione (fatta eccezione di quando si crea la marea rossa), dal momento che potrebbe essere confusa per qualche altro tipo di intossicazione o reazione avversa. Un'anamnesi accurata con diagnosi sostenuta da dati laboratoristici ed un'attenta analisi differenziale permettono ad un Centro Antiveneni di poter gestire al meglio tale intossicazione.

<b>Mytilus galloprovincialis</b>	■■■■■
<b>Donax trunculus</b>	■■■
<b>Tapes philippinarum</b>	■■
<b>Callista Chione</b>	■
<b>Cardium sp.</b>	■
<b>Chamelea gallina</b>	■
<b>Chlamus sp.</b>	■
<b>Crassostera gigas</b>	■
<b>Pecten jacobaeus</b>	■
<i>Cesenatico - Laboratorio Nazionale di riferimento per le biotossine marine</i>	

Tabella 2. Capacità fisiologica di accumulo delle biotossine marine PSP.

Ad oggi è possibile dosare la SXTs solo su campioni di bivalvi mediante gas massa e non vi sono riferimenti bibliografici su tecniche per dosaggi su liquidi biologici, il che si traduce nel non poter richiedere gli

esami in urgenza e ciò comporta ulteriori problematiche. Tali indagini risultano comunque indispensabili per la conferma del sospetto anamnastico e per poter permettere una gestione mirata a tale intossicazione pur non essendoci al momento antidoti, ma solo terapia sintomatica e di supporto.

## Bibliografia

- Van Egmond HP, van de Top HJ, Paulsch WE, et al: Paralytic shellfish poison reference materials: An intercomparison of methods for the determination of saxitoxin. Food Addit Contam 1994.
- Baden DG, Melinek R, Sechet V, et al: modified immunoassays for states, and epitope recognition. JAOAC int. 1995.
- Laycoc MV, Thibault P, Ayer SW, Walter JA: isolation and purification procedures for the preparation of paralytic shellfish poisoning toxin standard. Nat Toxin 1994.
- World Health Organization. Aquatic (marine and freshwater) biotoxin. Geneva: WHO, 1984.
- Kao CY. Pharmacology of tetrodotoxin and saxitoxin. Fed Proc 1972.

## IDROGENO SOLFORATO: RISCHIO E TOSSICITÀ

P. Botti\*, A. Ieri, M.R. Quaranta, F. Orsini, F. Gambassi  
*SOD Tossicologia Medica e Centro Antiveneni, Dipartimento di Emergenza Urgenza e Accoglienza, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

*Corresponding Author: Primo Botti, email: bottip@ao-u-careggi.toscana.it*

Natura, caratteristiche e dimensioni del problema: l'idrogeno solforato (H<sub>2</sub>S) a temperatura ambiente è un gas incolore, più pesante dell'aria, ha un caratteristico odore di uova marce (percepibile solo a concentrazioni ambientali molto basse < 1 ppm) e a 30 ppm viene persa la sensibilità olfattoria; è altamente liposolubile e infiammabile ed altamente tossico. È usato o prodotto in molti processi industriali: distillazione e raffinamento del petrolio, industria conciaria e cartaria, produzione di fibre tessili sintetiche, vulcanizzazione della gomma, procedimenti di asfaltatura ed impermeabilizzazione ed altro ancora. H<sub>2</sub>S si produce anche naturalmente durante la decomposizione batterica di materiale organico contenente zolfo e può quindi esalare da fognie, concimi organici, pozzi abbandonati o depositi di sostanze organiche, animali o vegetali, in preda a processi di putrefazione. Negli ultimi anni, H<sub>2</sub>S, prodotto artigianalmente a partire da prodotti domestici, è diventato in Giappone una importante causa di mortalità suicidiaria. Caratteristiche tossicologiche: H<sub>2</sub>S è rapidamente assorbito e inibisce la A3 citocromossidasi mitocondriale (analogamente al cianuro) con blocco della fosforilazione ossidativa e conseguenti ansiosità istotossica, metabolismo anaerobio, acidosi lattica. I tessuti più vulnerabili sono quindi quelli a più alta richiesta di ossigeno. Altri meccanismi tossicologici, come l'iperpolarizzazione neuronale o l'effetto inibitorio diretto sui centri midollari del respiro, sono invocati per rendere ragione dell'evoluzione talora immediatamente letale di molti casi di esposizione. Clinica: solo pochi atti respiratori in presenza di H<sub>2</sub>S ad alta concentrazione possono determinare repentina perdita di

coscienza (knockdown effect), paralisi respiratoria, coma, convulsioni, morte. Concentrazioni più basse determinano irritazione cutanea, cheratocongiuntivale ed irritazione delle prime vie aeree inizialmente, a cui possono seguire lesioni del tratto basso respiratorio con tosse, dispnea, edema polmonare. Il perdurare dell'ipossiemia e dell'anossia tissutale può produrre, nei sopravvissuti, lesioni ischemiche o ridotta performance cardiaca e cerebrale con possibilità di sequele post-anossiche. Trattamento: le caratteristiche tossicologiche di H<sub>2</sub>S impongono una scrupolosa osservazione delle regole inerenti la protezione dei soccorritori in zona rossa (addestramento, DPI ad alta protezione, autorespiratore). I soccorritori devono ricordare l'obbligo di indossare l'autorespiratore quando non sono note la percentuale di ossigeno ambiente e/o la presenza quali/quantitativa di inquinanti aerei. La rimozione delle vittime dalla zona rossa deve essere immediata, la decontaminazione in caso di esposizione alla sola forma gassosa non è necessaria e il rischio di contaminazione secondaria assente (per la sola esposizione a gas). La terapia di base e di supporto respiratorio e cardiocircolatorio, come da protocolli ALS, deve essere intrapresa prima possibile e rappresenta il cardine del trattamento. Il ruolo dell'ossigenoterapia iperbarica è discussa e quello antidotale del sodio nitrito in infusione venosa (monitorando la MetHbemia) ha presupposti di base razionali ma un basso grado di evidenza di migliorare l'evoluzione clinica e la prognosi.

#### Bibliografia

1. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Toxicological Profile for Hydrogen sulphide, July 2006.
2. Mowry GB et Al: 2012 Annual Report of AAPCC (NPSD) Clinical Toxicology (2013) 51, 949-1229.
3. Holstege CP, Isom GE, Kirk MA: Cyanide and Hydrogen Sulfide. In Goldfrank's Toxicologic Emergencies IX ed, McGraw Hill 2011, 1678-1688.

#### EXPERIMENTAL EVIDENCE OF MULTI-ORGAN TOXICITY INDUCED BY SYNTHETIC CANNABINOIDS

M. Marti<sup>1,2,3,\*</sup>, A. Ossato<sup>1</sup>, A. Vigolo<sup>1</sup>, C. Trapella<sup>3,4</sup>, C. Serri<sup>5</sup>, C. Rimondo<sup>5</sup>, G. Serpelloni<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Life Sciences and Biotechnology (SveB), University of Ferrara, Italy; <sup>2</sup>Center for Neuroscience and Istituto Nazionale di Neuroscienze, Italy; <sup>3</sup>Collaborative Center for the Italian National Early Warning System, Anti-Drug Policies Department, Presidency of the Council of Ministers; <sup>4</sup>Department of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, University of Ferrara, Italy; <sup>5</sup>Italian National Early Warning System, Anti-Drug Policies Department, Presidency of the Council of Ministers

Corresponding Author: Matteo Marti, email: mto@unife.it

K2 or Spice products became popular in 2008 as drugs of abuse<sup>1</sup> and are illegally marketed for their psychoactive effects similar to those produced by cannabis.<sup>2</sup> These "herbal" preparations contain varying

amounts of different synthetic cannabinoids (SCBs) that showed high affinity for CB1 and CB2 receptors. Although assumed by many teens and first time drug users to be a "safe" and "legal" alternative to marijuana, many recent reports indicate that SCBs create a serious public health issue due to medical and psychiatric toxicities<sup>3,4</sup> that seems not associated with the primary psychoactive component of marijuana,  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC). In particular, seizures, hyperreflexia, myoclonias and cardiac toxicity appear to be the main "atypical" side effects observed in emergency rooms.<sup>3,4</sup> In the present preclinical study we evaluated the pharmacotoxicological effects in mice of JWH-018 and 5F-AKB48, 5F-ADBINAACA 5F-PB 22, three novel fluorinated SCBs, recently seized in the Internet market. SCBs were studied using a battery of behavioral tests widely used in studies of "safety-pharmacology" for the preclinical characterization of new molecules.<sup>5</sup> In order to compare the behavioral and pharmacological effects induced by SCBs in mice we used as a reference compound the  $\Delta$ 9-THC (Dronabinol®). We demonstrated that all SCBs reproduced the typical cannabinoid "tetrad" in mice characterized by hypolocomotion, catalepsy, hypothermia and acute analgesia. A significant effect is observed in the inhibition of the visual and auditory sensory reflex. In fact, SCBs (5F-PB 22  $\geq$  JWH-018  $>$ 5F-ADBINAACA  $\geq$ 5F-AKB48) inhibited more readily and with greater effectiveness than THC visual and auditory sensory responses of the mouse. Moreover, the effects are long lasting and persist beyond the 5 hours of observation. The compounds also alter the sensorimotor responses in reply to tactile stimuli (corneal, vibrissae, pinnae reflex), although less intensively compared to those observed on visual and auditory reflexes. Regarding the main neurological effects, it is interesting to note that the administration of SCBs (5F-PB 22  $>$  5F-AKB  $>$ JWH-018) induced myoclonus, hyperreflexia and seizures in mice. These effects were prevented by the systemic administration of the selective CB-1 receptor antagonist AM 251 (1-6 mg/Kg). Moreover, SCBs (5F-AKB  $\geq$  JWH-018  $\geq$  5F-PB 22) induced relevant long-lasting (up to 5 hs) cardio-respiratory changes characterized by deep bradycardia (heart rate reduction of about 50 %) alternated with episodes of tachyarrhythmias and tachycardia. The administration of atropine partially (2 mg/Kg) or completely (5 mg/Kg) reverted the bradycardia induced by SCBs, while the administration of amiodarone (5 mg/kg) blocked tachyarrhythmias. Cardiac effects were accompanied by bradypnea (breathing rate reduction of about 50 %) and mild reduction in SpO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> reduction of about 25 %). It's interesting to note that the SCBs deeply reduce both the heart and breathing rate, while the THC only affects the heart rate but doesn't reduce the breathing. This highlights the extreme danger of these compounds when taken together with other substances/drugs that depress the respiratory functions. For the first time the present study reproduced in the mouse model the "atypical" side effects induced by SCBs in humans as seen in emergency rooms, and it strengthens the pre-clinical evidence on the health hazard represented by SCBs. Acknowledgments. This

research has been funded by the Drug Policies Department, Presidency of the Council of Ministers, Italy (project NS-Drugs to M Marti).

#### References

1. Sedefov R, Gallegos A, Kind L, Lopez D, Auwarter V, Hughes B. EMCCDA 2009 Thematic paper - Understanding the 'Spice' phenomenon. Office for Official Publications of the European Communities, 2009.
2. Italian National Early Warning System, Drug Policies Department, Presidency of the Council of Ministers, National Report 2010, Roma, 2010.
3. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwarter V (2012) Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: Clinical and laboratory findings. *Addiction* 108:534-44.
4. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L (2012) Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39:234-43.
5. Irwin S. (1968) *Psychopharmacologia* (Berl.) 13: 222-257.

#### **ATTIVITÀ DI PRONTO SOCCORSO NEI CASI DI ABUSO E VIOLENZA FEMMINILE; L'ESPERIENZA DI UN PRONTO SOCCORSO PRESSO IL CENTRO SOCCORSO VIOLENZA SESSUALE DELLA CLINICA MANGIAGALLI DI MILANO**

L. Cirella\*

*SVSeD, Clinica Mangiagalli, Milano*

*Corresponding Author: Luisa Cirella, email: luisa.cirella@policlinico.mi.it*

Le violenze nei confronti delle donne e dei bambini sono un problema sempre più "visibile", che suscita in base alle notizie diffuse dai mass-media ondate di allarme nell'opinione pubblica. La violenza sessuale e la violenza domestica sono diffuse trasversalmente tra tutti gli strati sociali e sfuggono ai tentativi di valutarle in base a categorie rigide; determinano nella vittima conseguenze psichiche e fisiche di notevole entità e di lunga durata.. Ancora oggi la frequenza delle denunce è molto bassa, Si stima che le denunce, anche nel mondo occidentale, rappresentino tra il 10% e il 50% dei reati commessi, in Italia probabilmente la propensione alla denuncia è ancora inferiore. Tra i motivi che portano a celare la violenza sessuale subita vi sono la paura di ritorsioni da parte dell'aggressore, il senso di colpa per non essere stata capace di difendersi, l'imbarazzo nel descrivere l'evento, il timore di non essere creduta e la vergogna di affrontare un iter giudiziario che renderà pubblici particolari vissuti come umilianti. Per la violenza sessuale intrafamiliare vi è inoltre una difficoltà a riconoscersi come vittima, e questo è vero sia per un minore che subisce violenza nell'ambito della famiglia, sia per una donna costretta ad un rapporto sessuale contro la sua volontà da parte del partner abituale. La violenza domestica invece viene taciuta per motivazioni ancora più complesse che coinvolgono il ruolo della donna nella società, il predominio economico dell'uomo nella coppia, il senso della famiglia come bene da tutelare, la paura della solitudine, la difficoltà ad ammettere il fallimento del proprio progetto di vita, il timore per i possibili danni psicologici sui figli di una

denuncia di maltrattamenti compiuti dal padre. Variabili importanti, nel determinare una maggiore propensione alla denuncia sono la percezione sociale del fenomeno, la minore diffusione dei "miti sullo stupro", ma soprattutto il sostegno accordato alle vittime. D'altra parte si ritiene che la diffusione della violenza sessuale sia 10 volte più frequente della percezione dei medici ( Stark *et al.* 1979). Non per cecità o per sordità acquisita, ma per l'intrinseca difficoltà di riconoscere ciò che quelle stesse persone hanno scelto di nascondere, mimetizzando la violenza subita dietro una più rassicurante dichiarazione di lesione da incidente occasionale. Anni di studio e l'esperienza professionale ci hanno insegnato come comportarci con una persona malata che si rivolge a noi in base ad un patto esplicito, mentre scarsa è la nostra preparazione al riconoscimento dei segnali inespressi. Non siamo stati abituati ad indagare sulle reali motivazioni che portano gli individui a richiedere il nostro aiuto, sui conflitti di coppia, sugli ulteriori elementi di fragilità delle persone. Tuttavia se vogliamo provare a capire una vittima di violenza dobbiamo imparare ad ascoltare in modo diverso, a prestare attenzione ad altro, anche alle parole non dette, perché troppo difficili da pronunciare. Purtroppo gli ambulatori medici e gli ospedali non sono luoghi dove è facile trovare il tempo per curare con attenzione ferite nascoste o per comprendere il contesto sociale e familiare delle persone che si rivolgono a noi. L'ascolto, la comprensione, l'empatia sono necessari, ma non sufficienti a determinare una scelta di uscita dalla violenza, che richiede per la donna di iniziare un percorso ben più lungo e tortuoso. E' fondamentale mantenere la consapevolezza che il superamento del trauma determinato da questi eventi non si esaurisce nel primo intervento e nel progetto condiviso con la vittima. Molteplici aspetti culturali, economici e sociali condizionano la risposta individuale e le relazioni affettive preesistenti svolgono comunque un ruolo determinante. Le situazioni di vulnerabilità che possono coesistere con il trauma della violenza sessuale determinano una molteplicità di bisogni psico-socio-sanitari, che sono difficilmente affrontabili da un singolo medico, per quanto adeguatamente preparato, specie in un normale ed affollato pronto soccorso ospedaliero. Vi è quindi la necessità di prevedere l'intervento di professionalità differenti, che garantiscano un intervento non solo sanitario e medico-legale, ma anche psicologico e sociale. Solo l'integrazione tra diverse figure professionali consente di mettere in atto tutte le azioni successive ad un primo intervento medico e che, nella maggior parte dei casi, coinvolgono molteplici aspetti della vita della persona. Il Soccorso Violenza Sessuale nacque nel Maggio del 1996, a pochi mesi dalla approvazione della nuova legge sulla violenza. L'idea era di garantire alle vittime di violenza sessuale un immediato soccorso in un luogo dove operatori sanitari competenti (ginecologhe della Mangiagalli, di ospedali e consultori famigliari di Milano e Provincia oltre che i medici legali dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Milano) sapessero affrontare non solo la visita e la raccolta delle prove. All'interno del servizio operano una psicologa e due assistenti sociali dell'ASL Città di Milano che insieme all'assistente



sociale della Fondazione Policlinico si occupano degli aspetti sociali e psicologici, cercando di costruire con la persona vittima di violenza un progetto condiviso. La presa in carico di più lungo periodo può prevedere anche l'attivazione di un lavoro di rete più allargato con i servizi pubblici e del volontariato sociale che si occupano di questi temi. **Protocollo di intervento nell'emergenza:** l'intervento nell'emergenza prevede un'accoglienza con tempi variabili a seconda dello stato e delle necessità della vittima ed un intervento sanitario tecnico. La persona che ha subito una violenza sessuale può essere nel momento in cui giunge in ospedale in una condizione di sindrome post traumatica da stress acuta o cronica, oppure può presentare una sintomatologia psichica variabile, anche se non necessariamente patologica (ansia, timore, depressione, pianto, passività, amnesia totale o parziale, incoerenza nell'eloquio, confusione, sopore, aggressività). E' evidente che la visita in questi casi andrà rinviata fino al momento in cui la donna sarà consenziente alla sua effettuazione. Occorre tenere sempre presente che la visita ginecologica e l'esame ispettivo possono essere vissuti dalla vittima come una ulteriore violenza. Riveste una particolare importanza una corretta documentazione della visita ginecologica e clinica (con particolare attenzione anche alla descrizione degli aspetti psicologici), la raccolta delle prove (compreso indumenti strappati o macchiati), i tamponi per la ricerca dello sperma o di tracce di diversi liquidi biologici (per eventuali successive analisi del DNA). Deve essere seguito un protocollo che prevede la compilazione di una scheda anamnestica, la descrizione dell'esame obiettivo fisico e psichico, la documentazione fotografica e l'effettuazione degli esami batteriologici, ematochimici, tossicologici (se opportuni in base alla descrizione degli eventi), infettivologici e per la ricerca degli spermatozoi. La scheda clinica è utilizzabile sia per la raccolta dati sia per la certificazione, e deve contenere tutti gli elementi utili per un'eventuale successiva perizia medico-legale. Il materiale biologico ed eventuali indumenti delle vittime devono essere raccolti e catalogati, conservandoli in modo corretto per i casi in cui la donna decida di presentare querela entro i 6 mesi successivi o comunque vi sia l'obbligo per il sanitario di presentare denuncia di reato. I tests, anche tossicologici o di eventuale successiva tipizzazione genica, saranno effettuati in un secondo momento su richiesta della magistratura (N.B. tale richiesta può avvenire anche a distanza di anni dall'evento). Ogni pronto soccorso deve premunirsi di organizzare a priori una rete per l'invio e la conservazione del materiale biologico o di eventuali indumenti delle vittime, inoltre deve conoscere in quali laboratori sia possibile effettuare esami tossicologici o per una eventuale successiva tipizzazione genica, su richiesta dell'autorità giudiziaria. **Anamnesi della violenza sessuale:** il racconto della vittima della violenza subita deve essere riportato con precisione, in modo che emergano i fatti essenziali senza dilungarsi in particolari poco significativi. Può essere utile seguire il seguente schema: data, ora e luogo dell'aggressione, numero degli aggressori, conosciuti o no, eventuali notizie sull'aggressore, presenza di testimoni, minacce

con o senza lesioni fisiche, furto, presenza di armi, ingestione di alcolici o altre sostanze, perdita di coscienza, sequestro in ambiente chiuso e per quanto tempo, se la vittima è stata spogliata integralmente o parzialmente, se c'è stata penetrazione vaginale e/o anale e/o orale unica o ripetuta, penetrazione con oggetti, uso di preservativo, avvenuta eiaculazione, manipolazioni digitali. **Esame obiettivo:** è importante riportare il tempo trascorso tra la visita e la violenza e se ci sono state precedenti visite presso altri operatori sanitari. Riportare in scheda clinica se c'è stata pulizia delle zone lesionate o penetrate, se c'è stato cambio degli slip o altri indumenti, se c'è stata minzione o defecazione o vomito o pulizia del cavo orale (in base alle diverse modalità di perpetuazione della violenza). Va segnalata l'assunzione di farmaci, qualora si pensi di dover procedere in base al racconto a successivi esami tossicologici. Con il consenso della vittima vanno segnalati i rapporti sessuali intercorsi prima o dopo l'aggressione. Va riportato sulla scheda clinica con accuratezza quanto riferito dalla vittima sulla sintomatologia fisica (cefalea, dolore al volto, al collo, al torace, all'addome o agli arti, algie pelviche, disturbi genitali o perianali, disuria, dolore alla defecazione, tenesmo rettale, o altro), sui sintomi psichici manifestati (paura, sentimenti di impotenza e di orrore al momento del trauma, distacco, assenza di reattività emozionale, sensazione di stordimento, amnesia dissociativa con incapacità di ricordare qualche aspetto importante del trauma, persistente rivissuto dell'evento attraverso immagini, pensieri, sogni, flash-back, sintomi di ansia e di aumentato stato di allerta, come ipervigilanza, insonnia, incapacità di concentrazione, irrequietezza, risposte di allarme esagerate, pianto, tristezza, paura di conseguenze future o altro). L'esame ispettivo extra-genitale: vanno cercate e descritte e possibilmente documentate fotograficamente tutte le lesioni presenti, specificandone l'aspetto, la forma ed il colore, le dimensioni e la sede. L'esame ginecologico: può essere eseguito ad occhio nudo o meglio con colposcopio, possibilmente dovrebbe essere documentato fotograficamente. Va segnalata la presenza di lesioni traumatico-contusive recenti (arrossamento, escoriazioni, soluzioni di continuo superficiali o profonde, aree ecchimotiche, sanguinamento o altro) specificandone la sede (grandi e piccole labbra, clitoride, meato uretrale, forchetta, perineo ed ano). In particolare l'imene andrà descritto specificando la presenza o meno di incisure che raggiungano la base di impianto e la presenza di eventuali lesioni traumatico-contusive recenti. Può essere opportuno completare l'esame con una visita ginecologica bimanuale ed un esame speculare. N.B. riportare l'ultima mestruazione e la contraccezione utilizzata, per valutare l'opportunità di prescrivere una contraccezione post-coitale. **Prelievi:** in base al tempo trascorso dalla violenza (al massimo entro i sette giorni) vanno effettuati due tamponi sterili, da conservare come consigliato in precedenza, per la ricerca degli spermatozoi nelle diverse sedi – vulva, perineo, fornice vaginale posteriore, canale cervicale, canale anale, cavo orale – inoltre va strisciato e fissato un vetrino per l'esame citologico degli spermatozoi. In base al racconto tracce biologiche dell'aggressore possono essere ricercate sulla

cute (tampone sterile asciutto e bagnato con fisiologica sterile) o sotto le unghie della vittima –questo materiale va conservato con le stesse modalità. Sempre in base al racconto possono essere effettuati esami tossicologici ematici e sulle urine. Screening malattie sessualmente trasmesse: è opportuno effettuare tamponi vaginali e/o cervicali per la ricerca di neisseria gonhorrea, trichomonas vaginale, clamidia trachomatis, batteriosi vaginale e prelievi ematici da ripetere a 3 e 6 mesi per VDRL-TPHA, HIV e markers per l'epatite B e C. PROFILASSI ANTIBIOTICA: nei casi in cui vi sia un rischio legato alle modalità dell'aggressione o all'identità dell'aggressore va prescritta una profilassi antibiotica che copra le diverse possibilità di trasmissione di malattie sessualmente trasmesse. Lo schema consigliato è AZITROMICINA 1gr per os (unica dose) o in alternativa TETRACICLINA 100 mgx 2 die x 7gg + CEFTRIAXONE 250mg I.M. (unica dose) + METRONIDAZOLO 2gr per os (unica dose). Secondo le modalità descritte di aggressione, in presenza di ferite sporche di terra o altro ed in base al tempo trascorso dall'ultimo richiamo per l'antitetanica può essere prescritta la profilassi. Può essere consigliata la vaccinazione anti epatite e la profilassi anti HIV sempre in base al racconto e all'area geografica di provenienza degli aggressori. **Intercezione post-coitale:** LEVONELLE o NORLEVO 2 cps oppure EVANOR D o NOVOGYN 21 >2cps + 2cps dopo 12h, se entro le 72 ore. Conclusioni: È necessario ricordare che solo raramente l'esame ispettivo permette di evidenziare segni di certezza di una avvenuta violenza sessuale. La ricerca delle prove, per quanto in prospettiva importante, deve essere subordinata al reale vantaggio in quel momento per quella persona. Va inoltre ricordato che la letteratura internazionale è concorde sul fatto che l'assenza di lesioni sia del tutto compatibile con una violenza sessuale comunque avvenuta. Nei casi di donne maggiorenni giunte al Soccorso Violenza Sessuale (SVS) di Milano l'assoluta maggioranza aveva già avuto rapporti sessuali in passato, per cui segni recenti di soluzioni di continuo dell'imene non erano ovviamente più ipotizzabili, molte avevano addirittura già partorito ed erano presenti solo residui imenali. Di fatto sanguinamenti ano-genitali o aree ecchimotiche sono difficilmente riscontrabili, mentre segni di più modesta entità sono più facilmente evidenziabili, anche se di dubbia interpretazione. D'altra parte l'esito della visita ginecologica è solo uno dei tanti elementi che concorrono a definire il quadro di una violenza sessuale. La maggioranza delle vittime non oppone resistenza e questo, anche se rende più difficile dimostrare da un punto di vista processuale che la violenza è effettivamente avvenuta, non giustifica un atteggiamento di sottovalutazione dell'evento da parte degli operatori. Sempre l'esperienza del SVS ha dimostrato che in 1 caso su 2 è possibile documentare lesioni, talora anche di modesta entità, in sede extragenitale. Per eseguire in modo corretto la visita ginecologica e l'esame ispettivo è necessario tenere presenti i diversi elementi che contraddistinguono la storia della violenza sessuale riportati dalla donna, quindi si deve prima di tutto ascoltare e riportare sulla scheda clinica con accuratezza quanto riferito, poi in un secondo

tempo osservare e documentare con particolare attenzione l'esame ispettivo generale oltre ai sintomi psichici manifestati. Riveste una notevole importanza la duttilità dell'operatore, per cui, pur seguendo uno schema logico e un protocollo concordato, deve essere in grado di modificare in ogni istante il suo comportamento per adattarsi alla persona che ha di fronte. Il consenso a qualunque procedura deve essere sempre richiesto ed è importante tenere presente che l'unica persona abilitata a darlo è la vittima, a qualunque età. Tutte le volte che viene espresso un esplicito e "incontrattabile" rifiuto non si deve procedere alla visita, anche se l'esame ispettivo viene richiesto dall'Autorità Giudiziaria, dalle Forze dell'Ordine o dai genitori di un minorenni.

### LE INTOSSICAZIONI DA METADONE E DA BUPRENORFINA

M.C. Grassi\*

*PRGM Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveleni, Umberto I, Policlinico di Roma - Sapienza Università di Roma*

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

La dipendenza da oppioidi è una malattia cronica a elevata morbilità e mortalità e l'introduzione del metadone (1965)<sup>1</sup> e della buprenorfina (1995) ha reso possibile il trattamento degli eroinomani. I principali interventi farmacologici sono trattamenti sostitutivi con agonisti degli oppiacei che si attuano somministrando dosi costanti ovvero decrescenti del farmaco (terapia di mantenimento o di divezzamento). Il metadone, composto sintetico, agonista dei recettori oppioidi, esplica la sua azione principalmente a livello dei recettori mu ed è utilizzato al fine di stabilizzare l'occupazione di tali recettori, normalizzando il rilascio di dopamina e il tono del sistema oppiatergico. Il metadone si differenzia dall'eroina per la farmacocinetica: buona biodisponibilità per via orale, emivita lunga, somministrabile in singola dose giornaliera. Il buon assorbimento per via orale permette l'abbandono della pratica della somministrazione endovenosa, sopprime l'astinenza da oppiacei, diminuisce il "craving" per l'eroina e ne limita gli effetti euforizzanti e di rinforzo. Nella maggioranza dei soggetti dosi di metadone superiori a 50 mg/die sono necessarie per raggiungere gli effetti desiderati. Il trattamento metadonico a dosaggi inadeguati può comportare la contemporanea assunzione di eroina, poiché è soppressa la sintomatologia astinenziale, ma non sono eliminati gli effetti dell'eroina<sup>2</sup>. La buprenorfina, è un oppioide semisintetico altamente lipofilo e derivato dalla tebaina, ha un'attività di agonista parziale dei recettori mu oppioidi con elevata affinità di legame ma limitata attività intrinseca per i recettori mu (effetto ceiling) e debole antagonista dei recettori k. La bassa velocità di dissociazione dal recettore mu ha reso la buprenorfina una valida alternativa al metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi. L'overdose da metadone è imputata alle nuove formulazioni in sciroppi che hanno sostituito il "classico" metadone

(1mg/ml) con il metadone concentrato (5 mg/ml) causa di decessi in bambini che hanno assunto accidentalmente il farmaco, mal custodito, affidato ai familiari. Le morti per buprenorfina sono state attribuite a un suo "misuso" per via endovenosa (assunzione e.v. di compresse polverizzate) o alla coassunzione di farmaci sedativi-ipnotici. L'uso del naloxone, farmaco antagonista dei recettori oppioidi, valido nella overdose da metadone, è dibattuto nella overdose da buprenorfina. Il naloxone, infatti, è risultato efficace in alcune "overdoses" da buprenorfina alla dose di 0.4-0.8 mg<sup>3,4</sup>, risultati in contrasto con studi controllati vs placebo effettuati in volontari che non dimostrano un miglioramento della depressione respiratoria dopo somministrazione di 1 mg di naloxone<sup>5</sup>; altri studi, condotti in volontari, dimostrano che solo naloxone in bolo (2-4 mg) seguito da un'infusione di 4 mg/ora risultano efficaci nella depressione respiratoria indotta da 0.2-0.4 mg di buprenorfina entro 40-60 minuti<sup>6</sup>. Un ulteriore studio, infine, evidenzia come la depressione respiratoria causata da un'elevata assunzione di buprenorfina non migliori in seguito a dosi di 0.4-0.8 mg di naloxone e attribuisce questo risultato sia alla cinetica della buprenorfina con lenta dissociazione dai recettori sia alla rapida eliminazione del naloxone, suggerendo quindi di somministrare naloxone in infusione continua al fine di contrastare la depressione respiratoria<sup>7</sup>.

#### Bibliografia

1. Dole VP, Nyswander MA (1965), JAMA, 193:80.
2. Donny EC *et al.* (2002) Psychopharmacology 161:202.
3. Boyd J *et al.* (2003), Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 47: 1031.
4. Nielsen S *et al.* (2008), Journal of Substance Abuse Treatment, 35: 457.
5. Gal TJ (1989) Clinical Pharmacology & Therapeutics, 45: 66.
6. Van Dorp E *et al.* (2006), Anesthesiology, 105: 51.
7. Mégarbane B *et al.* (2010), Journal of Substance Abuse Treatment, 38:403.

#### INTOSSICAZIONI DA PARACETAMOLO: PROTOCOLLI A CONFRONTO

M. Ferruzzi\*, R. Borghini, A. Celentano, J. Georgatos, G. Panzavolta, A. Stella, A. Tomoiaga, F. Davanzo

Centro Antiveneni di Milano, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Corresponding Author: Marcello Ferruzzi, email: marcello.ferruzzi@ospedaleniguarda.it

L'intossicazione da Paracetamolo rappresenta un evento di riscontro relativamente frequente nella pratica clinica sia per esposizioni acute, accidentali o volontarie, che a seguito di somministrazioni sovra-terapeutiche ripetute. Ciò è dovuto alla larga diffusione del prodotto, acquistabile senza prescrizione medica, e alla eccessiva "confidenza" nell'auto-prescrizione da parte di adulti, genitori e custodi di minori, nell'errata convinzione che si tratti di un farmaco totalmente privo di effetti tossici indipendentemente dal dosaggio o dalla durata della terapia. In Tabella 1 è presentata la casistica del CAV di Milano relativa a questo tipo di intossi-

cazione negli ultimi 5 anni. Il trattamento adeguato e tempestivo con N - acetilcisteina (NAC) è in grado di evitare lo sviluppo di insufficienza epatica grave anche nei casi intossicazioni severe ed è pertanto indispensabile e indifferibile per tutti casi a rischio di epatotossicità secondo il nomogramma di Rumack- Matthew<sup>1</sup>.

<b>TOTALE CONSULENZE</b>	<b>280.739</b>
<b>Consulenze PARACETAMOLO</b>	<b>8058</b>
<b>ETÀ'</b>	
<14 anni	4844 (60%)
≥14 anni	3214 (40%)
<b>CIRCOSTANZE</b>	
Intenzionale	2314 (29%)
Errore terapeutico	2492 (31%)
Accidentale altro	3252 (40%)
<b>TERAPIA ANTIDOTICA (N-acetilcisteina)</b>	<b>2219 (28%)</b>

Tabella 1. Consulenze CAV Milano anni 2009-2013 relative a intossicazioni da paracetamolo.

Tale trattamento è indicato anche in casi di esposizioni a dosi inferiori a quelle considerate abitualmente tossiche<sup>2</sup> o in presenza di livelli plasmatici inferiori a quelli considerati a rischio nel nomogramma di Rumack-Matthew, in quei soggetti che presentano una maggior probabilità di sviluppare danni epatici a causa di epatopatie preesistenti, consumo abituale di induttori farmaco-metabolici (alcol, carbamazepina, barbiturici, oppiacei etc) e/o condizioni che predispongono alla deplezione di glutazione quali HIV, fibrosi cistica, disturbi alimentari, malnutrizione. Anche in presenza di anamnesi muta o dubbia (coingestioni di farmaci depressori del SNC, pazienti non collaboranti od inattendibili, etc.) nell'impossibilità di raccogliere informazioni certe su dosi e tempi di assunzione, è necessario porre in essere un comportamento analogo a quello consigliato per i pazienti a rischio. La terapia antidotica è raccomandabile anche in quei casi di assunzioni sovratraumatiche ripetute a rischio per danno epatico<sup>2</sup> o in cui l'incertezza sulla durata, la frequenza o le dosi di farmaco assunte non escludano tale possibilità. Per esperienza del CAV di Milano, la somministrazione di NAC per via endovenosa secondo il protocollo di Prescott<sup>3</sup> è sicura ed efficace e preferibile alla somministrazione per os, più difficilmente praticabile, soprattutto nei bambini, per la frequente induzione di vomito protratto. L'infusione della dose di attacco di 150 mg/kg di peso corporeo in un tempo leggermente più lungo (1, 30 - 2 h) ha ridotto significativamente, secondo la nostra esperienza, la frequenza di reazioni avverse di tipo anafilattoide ed è pertanto, a nostro parere, preferibile rispetto allo schema tradizionale.

#### Bibliografia

1. Rumack BH & Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55:871-76.
2. POISINDEX, MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 160, 6/2014.

3. Prescott L.F., Illingworth R.N., Critchley D. *et al.* Intravenous n-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ*: 1979; 2:1097-100.

**A CASE OF MIDAZOLAM INTOXICATION IN A NEWBORN AFFECTED BY TETRALOGY OF FALLOT AFTER MOTHER'S SEDATION FOR PAIN RELIEF DURING LABOR**

C. Ialongo<sup>1,\*</sup>, M. Marano<sup>2</sup>, G. Noce<sup>1</sup>, P. Bertucci<sup>1</sup>, V. Ottaviano<sup>3</sup>, A.F. Mozzi<sup>1</sup>, C. Furnari<sup>3</sup>, S. Bernardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Metabolic Biochemistry Laboratory, Dept. of Laboratory Medicine, University Hospital "Tor Vergata", Rome;* <sup>2</sup>*DEA Intensive Care Unit, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy;* <sup>3</sup>*Forensic Toxicology Laboratory, Dept. of Forensic Medicine, "Tor Vergata" University, Rome*

*Corresponding Author: Cristiano Ialongo, email: cristiano.ialongo@gmail.com*

**Background:** Midazolam (MDZ) is a benzodiazepine (BDZ) whose short half-life makes it a drug considered to be particularly safe for sedation during labor and delivery. Although pharmacokinetics (PK) of MDZ and its active hydroxylated metabolite (1-OH-MDZ) are well characterized, as well as their ability to pass through the placenta<sup>1</sup>, some physiopathological conditions may lead to unexpected effects in the newborn. **Case report:** A 1-day old newborn, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit because of prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot (TOF), showed an unexplainable restless and irritable behaviour despite good general conditions and cardiocirculatory compensation. Toxicological examination of urine collected about 24 hours after birth resulted positive for BDZ (>1000 ng/mL, cut-off 500 ng/mL), and gas chromatographic/mass spectrometric analysis confirmed the presence of 1-OH-MDZ at 9.688 µg/mL, with no trace of MDZ. A second urine sample collected approximately 1 month after showed negativity either at the immunometric screening (<30 ng/mL) and at the GC-MS analysis for both MDZ and 1-OH-MDZ. **Discussion:** Even if the patient's mother reported to have received sedation for pain relief during labor, the chemical analysis raised some questions about the nature and the modality of the intoxication. Particularly, the first issue was about which drug was transferred to the newborn and how this happened. Considering when the first urine sample was collected, and basing on the effect of hydroxylation on the diffusion of drugs through the blood-placenta barrier, we supposed that it was MDZ<sup>1</sup> to pass almost exclusively, with subsequent conversion to 1-OH-MDZ by the baby's liver. The second issue concerned the reason why the newborn had such a level of 1-OH-MDZ excreted (9,668 µg/mL), which was thought to reflected a past plasmatic load well above than what reasonably predictable<sup>2</sup>. In this regard we guessed that the shunted circulation caused an unexpected change in the MDZ/1-OH-MDZ PK, probably lowering the volume of distribution (VD) as observed with other drugs<sup>3</sup>. Notably, when a drug has a small VD, as in case of MDZ and 1-

OH-MDZ which are both below 2 l•kg<sup>-1</sup> in children, any of its further reduction can produce a disproportionate increase of the plasmatic level up to cause an intoxication. In TOF children a lower body clearance of drugs due to a reduced renal disposition was not described<sup>3</sup>, and this may be relevant because 1-OH-MDZ, which retains almost entirely the activity of its precursor MDZ, is excreted only as a glucuronide conjugated, which is conversely only minimally active. Therefore, since we assayed urine samples after enzymatic hydrolysis with glucuronidase, we were not able to appraise the actual ability of baby's liver to detoxify the active metabolite, and thus to assess if the root cause of intoxication was the MDZ (which is not excreted as such) or rather the 1-OH-MDZ. **Conclusions:** Due to scarcity of published data concerning MDZ's PK in newborns with TOF and other hemodynamic abnormalities, and considering the evidences here reported, further investigations should be performed to assess the safety of sedative drugs in mothers delivering babies with a diagnosed cardiac defect.

**References**

1. Bach V., Carl P. *et al.*, *Anesth Analg*. 1989;68:238-42.
2. *Int J Pediatr*, 2014;2014:309342. Epub 2014 Feb 18 (PMID: 24696691).
3. Koren G., Goresky G. *et al.*, *Dev Pharmacol Ther*. 1984;63:577-82.

**SEVERE CARDIO-RESPIRATORY ADVERSE EFFECTS AFTER CONCENTRATED AND RAPID INTRAVENOUS FOMEPIZOLE ADMINISTRATION: A CASE REPORT**

D. Lonati<sup>1</sup>, F. Chiara<sup>1,\*</sup>, G. Scaravaggi<sup>1</sup>, V. Basso<sup>2</sup>, L. Chiovato<sup>2</sup>, C. Locatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy);* <sup>2</sup>*Unit of Internal Medicine and Endocrinology, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Italy (Pavia)*

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

**Objective:** Fomepizole (FOM) is a pyrazole derivative antidote that prevent the formation of methanol toxic metabolites through alcohol-dehydrogenase inhibition. Commonly adverse effects are characterized by mild symptoms as venous irritation, nausea, dizziness and vertigo. The minimum methanol toxic dose is approximately 100 mg/kg and severe effects have been reported to occur after ingestion of about 15 mL of 40% methanol. We describe a case of severe cardio-respiratory adverse effects after rapid intravenous FOM administration. **Case Report:** A 78-year-old male (94 kg body-weight) hospitalised for severe congestive heart failure, chronic atrial fibrillation, type 2 diabetes, obstructive sleep apnoea syndrome and COPD, accidentally ingested one vial (15 mL) of 'Cytolit<sup>®</sup>' (fixative urine solution) containing 20-50% methanol. Considering the patient's general condition, severe fluid restriction (max 500 ml/die) and the estimated methanol

ingested dose (up to 160 mg/kg) FOM (15 mg/kg, 1.5 mL diluted with 10 mL normal saline) was 2 minutes i.v. bolus administered. Five minutes after FOM administration the patient presented respiratory failure, cyanosis and tachycardia. Arterial blood gas showed respiratory acidosis and non-invasive ventilation support (FiO<sub>2</sub> 30%) was started. Echocardiography showed acute right heart failure with signs of systemic venous congestion (PAPs=71mmHg; right ventricular diameter 53 mm). Diuretic, low molecular weight heparin and morphine were administered. One hour later the clinical condition rapidly improved, arterial blood gas ameliorated, a reduction of systemic venous congestion was reported in a subsequent echocardiography and non-invasive support was stopped after 24 hours. No sequelae has been registered. Methanol in the blood sampled 3 hours after ingestion was 4 mg/dL (non-toxic concentration). **Conclusions:** In this case MetOH blood levels were not rapidly available and FOM i.v. bolus was administered considering patient's critical condition, and the estimated MetOH dose ingested. Cardio-respiratory effects registered after FOM concentrated bolus (15% in 2 minutes) resulted more severe than mild reactions registered for less-concentrated slower-infused formulations (2.5% in 5 minutes).<sup>1</sup> In our case supportive treatment was associated to a complete recovery within the first 24 hours. Pyrazole and its derivatives have shown in animal studies vasodilating effects that could be involved in hemodynamic disorders due to concentrated/rapid FOM administration. A less concentrated and a slower i.v. infusion need to be considered to avoid potentially severe hemodynamic disorders after FOM administration.

#### References

1. Lepik KJ1, Brubacher JR, DeWitt CR *et al.* Bradycardia and hypotension associated with fomepizole infusion during hemodialysis. *Clin Toxicol.* 2008 Jul;46(6):570-3.

#### A CASE OF AMANITA POISONING COMPLICATED BY PANCREATITIS

L. Bertieri, P. Botti\*, F. Gambassi, M.R. Quaranta, G. Mannaioni

*Toxicology Unit and Poison Control Center – AOU Careggi, Firenze*

*Corresponding Author: Primo Botti, email: primo.botti@unifi.it*

*Amanita phalloides* genus is the most prevalent leading cause of mushroom-mediated fatalities. It contains amanitins, which are powerful hepatotoxins that inhibit the hepatic-RNA polymerase II activity. A 42-year-old woman presented at our Emergency-Department facility complaining of weakness, nausea, vomiting and diarrhoea. She reported eating several wild mushroom approximately 70-80 hours prior to her admittance. Lab tests pointed out severe signs of hepatic, renal and pancreatic impairment. Amanituria was equal to 8,1 µg/g of creatinine. Aggressive treatment IV with fluids, activated charcoal, high-dose of penicillin G and glutathione was started. A diagnosis of acute pan-

creatitis was made based on serum amylase and lipase elevation (cut-off 3 times higher than normal), abdominal pain rising from the meso-epigastric area and radiating to the back accompanied by severe nausea and MR cholangiopancreatography pointed out a slight swelling of both head and uncinata process of the pancreas. Treatment, administered intravenously, consisted of controlling pain with NSAID and resting the pancreas with jejunum, through the removal and reduction of gastric acid secretion with proton pump inhibitor (Pantoprazole) and through the neutralization of the enzymes activated, preventing their spread, with protease inhibitors (Gabexate). Haemodynamic stability and metabolic balance were maintained with fluid and electrolytic replacement. To prevent bacterial infections and complications was administered B-lactam antibiotic (Imipenem). The patient was discharged in good condition 24 days later. In conclusion, although, mushroom poisoning is often associated with stigmas of both hepatic and renal failure, this case describes a concomitant pancreatic involvement bolstering the theory that amanitins may be also pancreato-toxic.

#### References

1. Mottram AR, Lazio MP, Bryant SM (2010) *Lepiota subincarnata* J. Med. Tox. 6:155–157.
2. Karlson-Stiber C (2003) Cytotoxic fungi—an overview. *Toxicol* 42:339–349.

#### DANGEROUS PALYTOXIN EXPOSURE FROM A BOILING CORAL

E. Cortini<sup>1,\*</sup>, D. Lonati<sup>1</sup>, M. Aloise<sup>1</sup>, F. Chiara<sup>1</sup>, M. Crevani<sup>1</sup>, V. Petrolini<sup>1</sup>, S. Vecchio<sup>1</sup>, A. Giampreti<sup>1</sup>, M. Mazzoleni<sup>1</sup>, E. Buscaglia<sup>1</sup>, A. Tubaro<sup>2</sup>, C. Locatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy);* <sup>2</sup>*Department of Materials and Natural Resources, University of Trieste, Trieste, Italy*

*Corresponding Author: Emanuela Cortini, email: emanuela.cortini@fsm.it*

**Objective:** Reports regarding human exposure to palytoxin (PLTX) and palytoxin-like compounds improved in recent years. The main routes of intoxication include oral intake of contaminated seafood or inhalation after direct contact with aerosolized seawater during *Ostreopsis* spp. algal blooms.<sup>1,2</sup> We describe two unusual cases of inhalation exposure to PLTX, involving a father and his little daughter, after boiling a pot of water containing a piece of rock polluted by the cnidarian zoanthids *Palythoa* spp (Figure 1), taken out of an aquarium in a room of 300 liters. **Case description:** By the end of January 2014, a marine aquarium hobbyist was attempting to remove a colony of zoanthids from a rock by boiling it. During this procedure, the patient (together with his baby of 18 months) inhaled steam for 10 minutes. After 3 hours both the patients presented with symptoms (fever, cough, headache, dypnoea, respiratory effects associated with gastrointestinal discon-

fort (Table 1). Within 2 hours (5 hours after the end of exposure) they were admitted to a local ED. During the clinical observation the father suffered from vomiting (treated with fluids) and the baby from fever (39°C, treated with paracetamol). Biochemical investigations revealed just a moderate leukocytosis (15.96 10<sup>3</sup>/μL) regarding the father. Symptoms resolved after 12 hour and the patients were discharged after 48 hours. A recent follow-up noticed a complete resolution of clinical features and the absence of late respiratory manifestations (such as asthma-like symptoms or bronchial inflammation and bronchoconstriction). Biological samples, corals and some aquarium water were collected for specific analysis. Firts determinations on corals confirmed the clinical suspicion, based on the clinical criteria for PLTX poisoning (Table 1), and underlined massive concentrations of PLTXs. **Conclusions:** Clinical history, symptoms and lab confirmation for PLTX permit to make the diagnosis of poisoning from the boiling coral in both patients. The baby, particularly, experienced fever and upper respiratory tract irritation. In our experience, the clinical manifestations resolved completely without late complications. In literature, asthma-like symptoms or bronchial inflammation lasting 1 to 3 months and requiring prolonged corticosteroid treatment are reported.<sup>2,3</sup> Considering the concrete risk of intoxication, aquarists working with zoanthis should be warned about the potential danger of PLTX inhalation/dermal/ocular exposure.

#### References

1. Tubaro A, Durando P, Del Favero G, Ansaldi F, Icardi G, Deeds JR, Sosa S. Case definitions for human poisonings postulated to palytoxins exposure. *Toxicol.* 2011 Mar 15;57(3):478-95.
2. Deeds JR, Schwartz MD. Human risk associated with palytoxin exposure. *Toxicol.* 2010 Aug 15;56(2):150-62.
3. Wieringa A, Bertholee D, Ter Horst P, van den Brand I, Haringman J, Cimmiello P. Respiratory impairment in four patients associated with exposure to palytoxin containing coral. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Feb;52(2):150-1.

#### A DANGEROUS SIP: ACUTE COPPER NITRATE ACCIDENTAL POISONING IN A CHILD

A. Giampreti, M. Aloise\*, V. Petrolini, A. Ronchi, C. Locatelli

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

*Corresponding Author: Monia Aloise, email: monia.aloise@fsm.it*

**Objective:** Copper compounds are mainly found in insecticides, fungicides and algicides or used as wood and paint preservatives. Inorganic sulphate or nitrate salts are available as dust, wettable powders or fluid concentrates, and may be involved in human poisoning. Cases of acute poisoning are generally voluntary with suicidal intent, and rarely described for accidental ingestion of nitrate salts in children.<sup>1</sup> We report a pediatric case of severe acute accidental copper nitrate poisoning. **Case report:** A 13 years-old male presented to

the ED 30 minutes after accidental ingestion (50 mL) of “Oligal blue<sup>®</sup>” pesticide, which contains copper nitrate 12-17% (estimated dose: 6-8 grams). At admission the patient presented greenish vomiting and initial glycosuria (200 mg/dL); proteinuria presented 4 hours after the ingestion. Copper plasma concentration at admission was 954 mcg/dL (normal value 50-130). Twenty-four hours later, intravascular hemolysis with hemoglobin (Hb) decrease to 11.8 g/dL occurred. Intravenous hydration (100mL/h) and high dose N-acetylcysteine (150 mg/kg/90 min bolus; 300 mg/kg/24hours) were immediately administered. During the second day the clinical picture worsened with black urine discoloration, Hb 10.7 g/dL and serum creatinine 1.86 mg/dL. Chelation with oral penicillamine 300mg/kg/6 hours was started and continued for 5 days. The patient underwent blood transfusion due to a progressive Hb decrease (Hb 7.8 g/dL) on day 4, and a gastroscopy showed multiple ulcerative gastric lesions on day 6. Seven days after admission urine discoloration recovered, copper plasma concentration normalized (122 mcg/dL) and the patient was discharged in good clinical condition with normal renal and liver function. Methemoglobin was tested and resulted normal. At 15 days follow-up the patient referred good general condition and was asymptomatic with normal laboratory tests. **Conclusions:** Acute ingestion of copper nitrate salts can cause gastric lesion/bleeding, hemolysis, methemoglobinemia, hypotension, hepatic damage and acute tubular necrosis. Ingestion of 10-20 grams of soluble copper salts and plasma copper levels greater than 500 mcg/dL are reported to be potentially lethal. In this child an estimated ingestion of 6 grams of copper-nitrate were associated to elevated copper plasma concentrations, acute gastrointestinal manifestations, hemolysis and black urine discoloration. Oral penicillamine resulted effective in reducing plasma copper levels. Support therapy and blood transfusions have been administered to treat hemolysis and high dose N-acetylcysteine have been performed to prevent liver toxic effects.

#### References

1. Franchitto N, Gandia-Mailly, Georges B *et al.* Acute copper sulphate poisoning: a case report and literature review. *Resuscitation* 2008 Jul;78:92-6.

#### CHRONIC CARBOLITHIUM OVERDOSE: SHORT INTENSIVE OBSERVATION ROLE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

G. Acquistapace<sup>1,2,\*</sup>, M. Rossi<sup>1,2</sup>, A. Manelli<sup>1</sup>, L. D'Agostino<sup>1</sup>, R. Spagliardi<sup>3</sup>, M. Bignamini<sup>1</sup>, M. Buvoli<sup>1</sup>, G. Ricevuti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servizio di Pronto Soccorso e Accettazione, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi, Italy;* <sup>2</sup>*Università degli Studi di Pavia – Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Pavia, Italy;* <sup>3</sup>*Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Codogno, Italy*

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

**Clinical Case 1:** DG, a 40 year old man, presented himself at our ED reporting mental confusion. He reported in anamnesis a Bipolar Mood Disorder, his therapy was carbolithium (overall dose of 900 mg). During the visit, the patient's speech was slightly confused and his answers were delayed and unclear. A complete blood analyses reported a first carbolithium level of 1.99 mmol/L. Activated carbon and magnesium sulphate through nasogastric tube (NGT) was administered, no tablets' fragments were observed in the gastric washout fluid. The patient was referred to our Short Intensive Observation, where intravenous therapy with proton pump inhibitors was administered with 2500 ml of saline solution in 24 hours. The level of consciousness remained unchanged. After a first decrease in carbolithium concentration (6 hours after ED access, 1.53 mmol/L), values increased again (12 hours after ED access, 1.71 mmol/L); considering arrhythmia development risk the patient was referred to the Cardiology Unit. **Clinical Case 2:** FR, a 80 year old woman, was referred by her daughter to our ED for a language slowdown. She reported in anamnesis a Bipolar Mood Disorder, his therapy was carbolithium (overall dose of 600 mg). During the visit, no neurological signs were reported, brain TC was negative for lesions. A complete blood analyses showed carbolithium level of 1.83 mmol/L. The patient was referred to our Short Intensive Observation, where intravenous therapy 2500 ml of saline solution in 24 hours was administered. The level of consciousness remained unchanged. A second blood analyses, performed to 16 hours from ED, showed a decrease in carbolithium concentration (1.25 mmol/L). As from psychiatrist advice, the patient was discharged. **Discussion:** Lithium is used widely in the treatment of manic-depressive psychosis. The relationship between serum lithium concentration and symptoms (often absolutely non-specific or possibly correlated to the first psychiatric diagnosis) depends on the type of poisoning. Chronic poisoning is relatively common because the therapeutic index of lithium is low: it is 0.6-1.2mEq/L, measured 12 h after the last lithium dose<sup>1</sup> (Table 1). Until now, in the Emergency Department (ED) setting, a 12-h level is impractical, and serial lithium levels are in an attempt to establish a trend in the serum lithium concentration.<sup>2</sup>

Ingestion	Peak	Optimal measurement for serum concentration evaluation	Equilibration between serum and intracellular concentration
T = 0 h	T = 1-4 h	T = 12 h	T = 6-10 day

Table 1. Timing of Lithium

Recently, the activity of our ED has been enriched by the addition of an area of Short Intensive Observation, where patients are waiting for admission or discharge, if we can solve their problem in 24 hours.

Right here such poisoning may be diagnosed and the patient may be monitored at the first stage of diagnosis and a first treatment could be performed. As shown in our cases, it is clear that the possibility to act in this first 24 hours from ED access allows a better management and, if possible, after therapy and monitoring, the patient discharge, reducing costs and length of in-hospital stay.

## References

1. Jaeger A. Lithium. *Medicine* 2012; 40: 3.
2. Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM. The use of lithium levels in the emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine* 1999; 17 (5): 887-891.

## INGESTIONE MASSIVA DI QUETIAPINA A RILASCIO PROLUNGATO: CASO CLINICO

G. Eleftheriou\*, R. Butera, L. Faraoni, M.P. Gallo, M.L. Farina

Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica, Centro Antiveleeni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corresponding Author: Georgios Eleftheriou, email: jorgos\_2002@yahoo.com

**Introduzione:** La quetiapina è un antipsicotico atipico ampiamente usato per il trattamento della schizofrenia, delle sindromi bipolari e come coadiuvante nella depressione maggiore. In caso di assunzione di elevati quantitativi di formulazioni a rilascio prolungato (RP) è riconosciuto il rischio di formazione di bezoari, ma finora sono poche le pubblicazioni che documentano tale fenomeno. Presentiamo un caso clinico di ingestione massiva di quetiapina RP in cui la possibile formazione di agglomerati ha determinato un apparente secondo picco delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. **Caso clinico:** Una donna di 26 anni affetta da disturbo bipolare viene condotta in Pronto Soccorso (PS) dopo un'ora dall'ingestione di 33 compresse di fluoxetina 20 mg (660 mg) e di 50 capsule di quetiapina a rilascio prolungato (15000 mg). All'arrivo la paziente è soporosa e presenta un ECG con QT allungato (556 msec). Viene quindi eseguita la lavanda gastrica seguita da somministrazione di dosi multiple di carbone vegetale attivato e polietilene glicole 4000 (PEG), 1500 ml/ora fino ad effluente rettale limpido. I dosaggi plasmatici all'ingresso risultano di 520 ng/ml per la fluoxetina (valori normali 50-400 ng/ml) e 2720 ng/ml per la quetiapina (valori normali 100-500 ng/ml); dopo 4 ore dall'arrivo in PS i livelli diminuiscono a 327 ng/ml e 1160 ng/ml rispettivamente. A 24 ore dall'accesso in PS la paziente è clinicamente invariata con QT ancora lievemente allungato (551 msec) nonostante la decontaminazione e l'emissione di effluente rettale limpido. I livelli plasmatici di fluoxetina risultano ulteriormente ridotti a 216 ng/ml mentre quelli della quetiapina presentano un secondo picco pari a 3200 ng/ml. La paziente viene quindi trasferita in terapia intensiva e riprende la somministrazione di PEG 4000 per ulteriori 24 ore. I livelli della quetiapina si

sono infine ridotti a 1700 ng/ml, 100 ng/ml e <10 ng/ml nelle successive 48, 72 e 96 ore dall'ingresso in PS; a 48 ore dall'ingresso la paziente, asintomatica, viene trasferita nel reparto di psichiatria. **Discussione:** La formazione di bezoari dopo ingestione massiva di farmaci è un evento relativamente raro e sono diversi i fattori che possono determinare tali agglomerati quali numero e dimensioni delle compresse ingerite e la presenza di particolari eccipienti come le matrici gelatinose. In questi casi, è possibile che la decontaminazione e la somministrazione di PEG 4000 non sia sempre efficace, come riportato da alcuni autori<sup>1</sup>. Le anomalie dei livelli plasmatici del farmaco possono essere dovute a ridistribuzione, rallentato assorbimento intestinale a causa degli effetti anticolinergici della quetiapina, ricircolo enteroepatico o infine decontaminazione (carbone vegetale attivato, PEG 4000) non ottimale. Come conseguenza si assiste a possibili effetti protratti, talora anche gravi, fino a mettere a rischio la sopravvivenza del paziente. Nel nostro caso, l'andamento dei livelli plasmatici con un brusco innalzamento della quetiapina a 24 ore dall'accesso in PS, è suggestivo per un assorbimento tardivo da un reservoir di farmaco rappresentato da un agglomerato. **Conclusioni:** L'emissione di effluente rettale limpido in seguito a somministrazione di PEG 4000 può non essere un criterio sufficiente per valutare la correttezza della decontaminazione; inoltre, in caso di farmaci a rilascio prolungato, il dosaggio dei livelli plasmatici rappresenta una utile guida per decidere la prosecuzione o la sospensione del trattamento con PEG 4000.

#### Bibliografia

1. Rauber-Lüthy C, Hofer KE, Bodmer M, Kullak-Ublick GA, Kupferschmidt H, Ceschi A. Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: A case series. *Clin Toxicol.* 2013;51 (10): 937-40.

#### HEROIN OVERDOSE AND RAISE OF TROPONIN

S. Pagano<sup>1,\*</sup>, D. Prati<sup>2</sup>, G. Ricci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Verona; <sup>2</sup>UOC Cardiologia, AOUI Verona; <sup>3</sup>Pronto Soccorso e Tossicologia Clinica, Ospedale Borgo Trento, AOUI Verona, AOUI Verona)

Corresponding Author: Salvatore Pagano, email: salvatore\_pagano@icloud.com

Complications due to heroin use have been documented in the literature. In particular are known the overdose syndrome manifested by depression of the central nervous system and reduction of respiratory drive both resulting in coma, and the non-cardiogenic pulmonary edema that develops within a few hours of taking heroin or naloxone. In rare cases has been reported the involvement of the myocardium and, in particular, have been reported cases of acute coronary syndrome after taking heroin, but the mechanisms remain not fully understood. We describe two patients who were hospitalized at the same time for heroin overdose. The two men lived in the same community recovery,

and is likely to have taken heroin of the same quality. We have reported interesting that both of the patients had a important alteration of troponin and CK-MB. In fact we did not find reports in the literature regarding the trend of cardiac markers in the course of an overdose and this substance is not reported among those able to increase the troponin levels. Based on the universal definition of myocardial infarction, the diagnosis can not be made in the cases we reported. However laboratory tests have shown signs of heart distress. The causes of myocardial involvement are not entirely clear, it is likely that the state of circulatory depression and prolonged hypoxia contributed although it can not be ruled out a direct action of the substances injected.

#### References

1. Remskar M, Noc M, Leskovsek B, Horvat M. Profound circulatory shock following heroin overdose. *Resuscitation.* 1998;38:51-53.
2. Sporer KA. Acute heroin overdose. *Annals of Internal Medicine.* 1999;130:584-590.
3. Yu SL, Liu CP, Lo YK, Lin SL. Acute myocardial infarction after heroin injections. *Japan Heart Journal.* 2004;45:1021-8.

#### MANAGEMENT OF WITHDRAWAL SYNDROME IN BENZODIAZEPINES ADDICTED OUTPATIENTS: A CASE REPORT

S. Ussai<sup>1,2,3,\*</sup>, F. Barbone<sup>2</sup>, G. Giagnorio<sup>3</sup>, A. Giordano<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Sbarro Health Research Organization, Center for Biotechnology, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, USA; <sup>2</sup>Department of Hygiene and Clinical Epidemiology, University Hospital of Udine, Italy; <sup>3</sup>Department of Emergency and Disaster Medicine, ASS<sup>2</sup> 'Isontina', Italy; <sup>4</sup>Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Naples, Italy; <sup>5</sup>Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Italy

Corresponding Author: Silvia Ussai, email: ussai.silvia@gmail.com

**Introduction:** Substance addiction, as defined by the DSM-IV, is indicated by the presence of at least 3 of the following criteria in the last 12 months: tolerance, rebound, use of drug despite harm, loss of control, attempts to cut down, salience, reduced involvement<sup>1</sup>. Substance Abuse and Mental Health Services Administration reported that in 2004 benzodiazepines (BDZ) were the most widely abused prescription medications. With the 100 million prescriptions written for pills each year in the US, this has become a real epidemic problem. One of the greater phenomena related to long-term BDZ use is withdrawal syndrome: a cluster of symptoms emerging when a person who has developed a physical dependence undergoes dosage reduction/discontinuation. Recent studies revealed that incidence of BDZ withdrawal syndrome in selected patients referred for specialist treatment may be 100%<sup>2</sup>. It may be crucial to monitor outpatients that manage independently BDZ. In this case report, authors discuss the possibility to keep track in real-time, by an innova-



tive cloud-based service (*Terapia Sicura*), patient's drug information from all the sources of exposure (pharmacies, general physicians, hospitals), in order to promptly characterize washout timing. Moreover, the program made available a 24h operative fax/tool free number service designed to boost communications between specialist and patient. In fact, it is very common that long-suffering patient during withdrawal syndrome highlights symptoms like anxiety and psychosis boosting written messages or phone calls for help.

**Case presentation:** A 62-yo Caucasian woman underwent her first involuntary psychiatric treatment in 1976, after a 3-months-miscarriage, with schizophrenia diagnosis. Since 1976, she was subjected to a total of 47 of re-hospitalization. Heavy smoker and high blood pressure suffer, in 1977 had a myocardial infarction. Currently, in therapy with fluphenazine decanoate, lithium and BDZ addicted (alprazolam, diazepam, bromazepam). The woman, followed by her psychiatric health district, often stops or changes autonomously the therapy. She was enrolled in *Terapia Sicura* program in September 2013. The program involved health district, respective pharmacies and a central emergency department. During the first six months, *Terapia Sicura* algorithms highlighted that she stopped twice BDZ assumption (average washout:10 days). Washout period was characterized by an enhancement of phone contacts and fax received, totally 18 calls and 13 fax the first event, 15 calls and 19 fax the second one (Fig.1). For both occurrences, after BDZ unexpected suspension, the woman underwent an involuntary psychiatric hospitalization.

**Conclusions:** The ability to monitor outpatient's BDZ addiction in psychiatric rehabilitation is crucial to prevent withdrawal syndrome. This Case report suggests that cloud based solution can help health operators to better understand the drug assumption/washout and obtain a certain information about BDZ administration. Moreover, the support of integrated communication tools like fax/toll free number service able to underline psychiatric worsening may promptly alert specialist and ward off a delayed diagnosis.

#### References

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, Fourth Edition.
2. www.nih.gov.

#### I GOTTA GO! ...SAID THE TOURIST...

G. Taioli<sup>1</sup>, A. Rigatelli<sup>1,\*</sup>, G. Turcato<sup>1</sup>, G. Zerman<sup>2</sup>, M. Zannoni<sup>2,3</sup>, G. Ricci<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in medicina d'emergenza-urgenza - Università di Verona; <sup>2</sup>U.O. Pronto Soccorso, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; <sup>3</sup>USO Tossicologia clinica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Corresponding Author: Alberto Rigatelli, email: albertorigatelli@outlook.it

The Authors present a case of colchicine poisoning

in a caucasian male, aged 81, tourist from U.S.A., who came to our ED with nausea, jet vomiting and diarrhoea, after ingestion of 15 mg of colchicine for acute gout arthritis. He was also asthenic. In his history, diabetes mellitus, hypertensive cardiomyopathy, known bigeminy extrasystole. Usual therapy: diuretics, insulin, beta-blockers, amlodipine, glycazide, colchicine, bronchodilators. The patient was sick, vital signs remain however stable. We started treatment with forced diuresis and activated charcoal (100+50 mg) and symptomatic therapy was administered for control of vomiting and diarrhoea. No signs of rhabdomyolysis were observed during observation. Laboratory monitoring showed an elongation of time of coagulation (INR 1.22±1.58±1.20). After 24 from starting treatment the patient showed improvement of general conditions and symptoms and was admitted to clinical decision unit for further observation. He was discharged after 72 hours. Colchicine poisoning is rare, but potentially life-threatening event, causing multiple organ abnormalities, haematological and neurological problems and multiorgan failure (MOF). Prognostic factors are presumed dose of colchicine ingested, the increase in white blood cells and reduced levels of prothrombin (24 hours after ingestion). Onset of cardiogenic shock and acute respiratory failure is normally observed 48-72 hours after ingestion. Treatment is symptomatic. Immunotherapy with colchicine-specific Fab fragments was sometimes proposed.

#### ...WHO ONLY DRINKS WATER, HAS A SECRET TO HIDE... (C. BAUDELAIRE)

A. Rigatelli<sup>1,\*</sup>, R. Codogni<sup>1</sup>, E. Peron<sup>1</sup>, M. Zannoni<sup>2,3</sup>, G. Ricci<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in medicina d'emergenza-urgenza, Università di Verona; <sup>2</sup>U.O. Pronto Soccorso, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; <sup>3</sup>USO Tossicologia clinica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Corresponding Author: Alberto Rigatelli, email: albertorigatelli@outlook.it

The Authors describe two case of hydrocarbons ingestion for suicidal purpose. The first case concerns a caucasian male, aged 19, arrived in ED at 8:44 am because of ingestion of 200 mL of turpentine almost 2 hours before with suicidal purpose. Personal history was free from relevant pathologies or others events. Known abusual use of THC. In ED the patients was sleepy (GCS 14), a little bit uncooperative, but with nothing in particular at examination. From the nasogastric tube positioned in ED was aspirated 110 mL of milky fluid with mucus and blood. The patient was treated with PPI / H<sub>2</sub> inhibitors, for gastric protection, and N-acetylcysteine 10 gr (150 mg/Kg) in the first 90' and 3.5 gr every 4 hours for at least 3 days. Airways protection, in case of worsening of Glasgow Coma Scale, and monitoring hepatic function, renal function and acid-base balancing, in case of acid diarrhoea, were

also recommended. The patient was transferred in ICU for intensive monitoring and care. Here he result positive for assumption of THC and amphetamine. At first laboratory sample, increasing in WBC (12500/mmc) was the only evident find. The EKG revealed an incomplete Right Bundle Branch Block with PR 121 ms, QTc 419 ms. 24 hours after, the patient, was transferred to psychiatry unit for ordinary follow up and further observation. At 48 hours control, laboratory tests were unchanged and EKG was normal with PR 122 ms, QTc 414 ms. MOF signs were never observed. The second case concerns a girl who came to the ED with suggestive symptoms of vertebra-basilar stroke with stable vital signs. She was subjected to CT with negative results and admitted to Stroke Unit. 1 hour after the access, vital signs became unstable with signs of Multi Organ Failure, diarrhoea and hydrocarbons halitosis; chemistry revealed a complete anticoagulation. After a toxicological consulting, she was subjected to treatment with N-acetylcysteine and support therapy for 5 days, with a slow return to normal blood parameters and alert neurological status. She was transferred to Psychiatric Department after 10 days. The systemic toxicity caused by ingestion of hydrocarbons varies depending on the compound, but generally causes ataxia, lethargy, headache, coma. Sensitization of the myocardium to catecholamine can cause cardiac arrhythmias, not observed in this case. Liver and kidney toxicity and bleeding disorders are normally observed. We suppose that the hepatic toxicity has been prevented, in this case, by the administration of N-acetylcysteine. **Conclusions:** although actually n-acetylcysteine therapeutic indications are quite limited, our experience suggests that n-acetylcysteine may be used in a wider number of cases preserving hepatic integrity and functionality in those patients who ingested substances with potential hepatotoxic effect.

#### DIHYDROCODEINE AND BREAST FEEDING: A CASE REPORT

G. Eleftheriou<sup>1,\*</sup>, R. Butera<sup>1</sup>, F. Davanzo<sup>2</sup>, M.L. Farina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Poison Control Center and Teratology Information Service, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy;

<sup>2</sup>Poison Control Centre of Milan, Niguarda Cà Granda Hospital, Milan, Italy

Corresponding Author: Georgios Eleftheriou, email: jorgos\_2002@yahoo.com

**Introduction:** Dihydrocodeine (DHC) is a centrally active antitussive agent which inhibits the frequency and intensity of the cough. No reports describing the use of DHC during lactation have been located. Because DHC is similar in chemical structure to codeine and considering its low molecular weight (452 daltons), the presence of DHC in milk should be expected. **Case Report:** A 37-year-old woman was exclusively breastfeeding her 2-days-old infant while on DHC, 8 drops twice/day (5.28 mg), 24 hours after delivery as cough sedative. The day after the infant was difficult to arouse and decreased nursing. In hospital the baby was bradycardic, hypoglycemic and oxygen saturation was

85%. Complete bacteriologic, hematologic, metabolic, and cardiac evaluations were normal. No organic etiology could explain this phenomenon except that the infant mother was breastfeeding while receiving DHC for cough sedation. Twenty-four hours after admission, all symptoms resolved. **Discussion:** Codeine is widely perceived to be compatible with breastfeeding, owing to previously measured low levels of morphine in milk. Nevertheless, there are several reports of somnolence, apnea and neonatal bradycardia in babies exposed to codeine through breast milk,<sup>1,2</sup> suggesting that varying degrees of opioid toxicity may occur. Moreover, a fatality has been described in an infant of a mother with ultrarapid codein metabolism.<sup>3</sup> DHC is metabolized mainly to the active metabolite dihydromorphine; the O-demethylation of DHC to dihydromorphine is mediated by the polymorphic cytochrome P-450 enzyme CYP2D6. While most people are extensive metabolizers of codeine to morphine, CYP2D6 gene duplication results in an ultrarapid metabolizer phenotype and thus in the potential of a substantially increased, faster transformation of codeine to morphine and possibly of morphine to active morphine-6-glucuronide, with higher peak levels. Thus, in our case report metabolic status could explain the observed effects in the infant; a CYP2D6 ultrarapid metabolizer pattern may produce a higher fraction of dihydromorphine from DHC than normally expected, which ultimately may result in the neonatal intoxication. **Conclusions:** Since lactating mothers may be unaware of their ultrarapid metabolizer status, the risk of DHC adverse effects in breastfed infants could be unpredictable; therefore during lactation dihydrocodeine treatment should be taken with caution.

#### References

1. Naumburg EG, Meny RG. Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child.* 1988;142(1):11-2.
2. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Paediatr Drugs.* 2008;10(6):399-404.
3. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368(9536):704.

#### USO DI NEUROLETTICI IN GRAVIDANZA E NECESSITÀ DI POLITERAPIA

G. Eleftheriou\*, R. Butera, F. Lorenzi, M. Carrara, A. Sangiovanni, M.L. Farina

Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica, Centro Antiveneni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corresponding Author: Georgios Eleftheriou, email: jorgos\_2002@yahoo.com

**Introduzione:** La patologia bipolare in gravidanza può comportare, se non trattata, rischi per la madre (malnutrizione, ridotta compliance per l'assunzione di farmaci se indicati, aumento del consumo di alcool e fumo, aumento della tendenza al suicidio) e per il nascituro (aborto spontaneo, ritardo nella crescita intrauteri-

na, basso peso alla nascita, basso APGAR score); il suo trattamento è pertanto indispensabile. I farmaci neurolettici, ad eccezione del litio, sono relativamente sicuri in gravidanza per quanto concerne il rischio di teratogenesi, mentre possono essere associati a complicanze quali la sindrome d'astinenza neonatale o i problemi di adattamento/sofferenza neonatale, riportati da alcuni autori in circa il 30% dei neonati esposti in utero al farmaco. **Caso clinico:** Si riporta l'evoluzione clinica di un paziente nato da parto cesareo d'urgenza alla 34 settimana di gestazione per corion-ammiosite e riacutizzazione della patologia bipolare della madre. Durante la gravidanza, a causa di diabete insulino-dipendente e ipertensione arteriosa pre-esistenti, la madre era in terapia con insulina 50 UI/die, amlodipina 10 mg/die e nebivololo 10 mg/die. Per la patologia psichiatrica assumeva quotidianamente in dosi refratte levomepromazina 75mg/die, risperidone 6 mg/die, pregabalin 300 mg/die, duloxetine 60 mg/die, ziprasidone 160 mg/die, lorazepam 10 mg/die, triazolam 0.50 mg/die. Come regolatore del sonno assumeva melatonina 1 mg alla sera. Alla nascita il neonato pesava 2.250 grammi e presentava APGAR score di 1 e 5 rispettivamente a 1 e 5 minuti. Era gravemente disipnoico e con marcata ipotonia muscolare per cui è stato intubato e ventilato per le successive 12 ore. Il giorno seguente la sintomatologia muscolare si era risolta e il neonato respirava autonomamente. Dopo 5 giorni dalla nascita erano comparse frequenti mioclonie intermittenti trattate con fenobarbital (dose di attacco 15 mg seguita da 3 mg/kg/die) con scarsi risultati. In ottava giornata (terzo giorno dalla comparsa delle mioclonie) è iniziata somministrazione di morfina in dosi di 8 - 16 mg fino al completo controllo della sintomatologia. Sono state escluse altre cause potenzialmente responsabili del quadro clinico come infezioni del SNC, sindromi metaboliche o genetiche ecc. La risonanza magnetica nucleare dell'encefalo e gli esami ematochimici di routine erano nella norma. L'elettroencefalogramma, ripetuto in 6a e 12a giornata dalla nascita, non ha evidenziato foci epilettogeni. I sintomi si sono risolti gradualmente in 30 giorni dalla nascita e il bimbo è stato dimesso in buone condizioni cliniche. **Conclusioni:** Il caso presentato è singolare per l'aspetto della terapia poli-farmacologica in gravidanza. Sebbene non associata ad effetti teratogeni, occorre considerare attentamente il rischio di gravi manifestazioni a carico del neonato nelle ore o nei giorni immediatamente successivi al parto. Nei casi in cui l'associazione di neurolettici diventi necessaria per la gravità della patologia bipolare, è indispensabile che il parto avvenga in strutture idonee per la gestione di tali emergenze neonatali.

#### **SINDROME SGOMBROIDE: FORMAZIONE DI ISTAMINA E SUA CORRELAZIONE CON I SINTOMI**

G. Eleftheriou<sup>1,\*</sup>, R. Butera<sup>1</sup>, G. Contessa<sup>1</sup>, G. Bacis<sup>1</sup>, C. Gandolfi<sup>2</sup>, M.L. Farina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica - Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>2</sup>Servizio Igiene degli

Alimenti di O. a. A.S.L. della Provincia di Bergamo

Corresponding Author: Georgios Eleftheriou, email: jorgos\_2002@yahoo.com

**Introduzione:** La sindrome sgombroide è una delle più comuni ichtiotossicosi ed è ben noto il ruolo causativo dell'istamina. L'istamina viene formata nelle prime fasi di deterioramento del pesce, se mantenuto in condizioni di temperatura non idonee, per decarbossilazione dell'istidina ad opera dell'istidin-decarbossilasi che si trova in alcune specie batteriche. La correlazione tra i livelli dell'istamina e la gravità dei sintomi è stato oggetto di discussione da parte di vari autori ma i dati non sono concordanti. **Caso clinico:** Otto pazienti di età compresa tra i 26 e 45 anni si sono presentati in Pronto Soccorso (PS) a distanza di 2 ore dal consumo di filetti di tonno in una mensa. Tutti i pazienti riferivano l'insorgenza (dopo 30 minuti dal consumo del pesce) di arrossamento del volto, nausea, vomito e tachicardia. Tali sintomi si erano già attenuati all'arrivo in PS e sono completamente regrediti nelle 6 ore successive, dopo terapia con clorfenamina 10 mg i.m. e metilprednisolone 40 mg e.v. I pazienti sono stati dimessi dopo 6 ore di osservazione, completamente asintomatici. A seguito di approfondimenti sulla filiera alimentare, è risultato che a) il tonno era stato pescato nell'oceano indiano, b) esportato in Spagna dove veniva congelato, c) acquistato da una ditta importatrice Italiana che dopo averlo scongelato preparava confezioni in porzioni monodosi, d) infine distribuito. Le indagini della guardia igienica hanno messo in evidenza nel filetto di tonno cucinato in mensa livelli di istamina di 2470 mg/kg di alimento, mentre in altre porzioni l'istamina era assente. **Discussione:** Dal 1987 è stata riportata una diretta correlazione tra livelli di istamina e gravità di sintomi in caso di consumo di pesce contenente istamina >200 mg/kg di alimento, ma sono stati descritti anche sintomi lievi in pazienti che avevano consumato pesce con livelli di istamina <50 mg/kg<sup>1</sup>. I risultati di altri autori invece, non hanno alcuna relazione tra le concentrazioni di istamina e la gravità delle manifestazioni cliniche<sup>2</sup>. In effetti, anche ai livelli di istamina più alti riportati in letteratura (da 8210 mg/kg a 10000 mg/kg di alimento), la sintomatologia era varia, da lieve arrossamento del volto fino a edema della lingua, e la quantità di istamina presente nell'alimento era variabile anche in sezioni ravvicinate dello stesso pesce<sup>3</sup>. Una possibile spiegazione dell'intossicazione da istamina è quella che coinvolge l'isomero cis dell'acido urocanico, derivato dell'istidina per azione dell'enzima istidasi, che stimola la degranolazione dei mastociti aumentando la liberazione di istamina endogena, la quale si sommerebbe all'istamina esogena consumata con il pesce alterato<sup>4</sup>. **Conclusioni:** La determinazione dei livelli di istamina alimentare nei casi di intossicazione da sindrome sgombroide potrebbe confermare la diagnosi della sindrome, di sintomatologia peraltro tipica. Diventa invece improbabile la correlazione tra livelli di istamina e sintomatologia presentata, data la variabile quantità di istamina nell'alimento e la possibile azione dell'istamina endogena unitamente alla suscettibilità individuale.

## Bibliografia

1. Bartholomew B, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ: Scombrototoxic fish poisoning in Britain: features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. *Epidem. Inf.* 1987; 99, 775-782.
2. Murray CK, Hobbs G: Scombrototoxin and scombrototoxin-like poisoning from canned fish. *J. Hyg., Camb.* 1982; 88, 215-220.
3. Lerke PA, Werner SB, Taylor SL, Guthertz LS: Scombroid poisoning-Report of an outbreak. *West J Med* 1978; 129:381-386.
4. Lehane L, Olley J: Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol.* 2000;58(1-2):1-37.

## SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AFTER CANNABIS INHALATION: DESCRIPTION OF A CASE

R. Silenzi<sup>1</sup>, M. Pisani<sup>2,\*</sup>, M. Marano<sup>2</sup>, A.M.C. Musolino<sup>2</sup>, U. Raucci<sup>2</sup>, D. Lonati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Pediatrics School, University of Rome Tor Vergata;*  
<sup>2</sup>*Emergency Department, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Rome);* <sup>3</sup>*Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy)*

*Corresponding Author: Mara Pisani, email: mara.pisani@virgilio.it*

The finding of spontaneous pneumothorax (PNX) in adolescents needs toxicological evaluation to exclude a possible inhalation of drugs (especially cannabis). A 17 years old boy came to our ED because of the appearance, since 1 hour, of acute chest pain, associated to paleness and sweating, 48 hours before the arrival to ED, a persistent cough started; no history of cardio-vascular or respiratory disease was reported (apart an allergy to house dust mite). The patient revealed a constant abuse of cannabis in the last 2 months, the last episode dating 24 hours before the appearance of the symptoms. When visited, he was suffering, pale and cold sweating; no penetration of air was detected on left emithorax. In effect, chest X-ray demonstrated a condition of PNX with partial collapse of omolateral lung, without mediastinum shift beyond midline. The surgeon decided to hospitalize him for clinical and instrumental monitoring. He underwent 48 hours therapy with NSAIDs and rest; the chest X-ray performed 72 hours after the first exam showed an improvement of PNX. Blood exams were normal, but urine toxicological analysis was positive for THC. This clinical case underlines the importance of an accurate case history and the opportunity of a multidisciplinary approach to patient with PNX, including a toxicologist advice. In effect, in the last years, in literature is described an increase of pulmonary complications of drugs inhalation.

## References

1. Shah A, Paramlal M. The importance of an illicit drug history in the evaluation of suspected spontaneous pneumothorax. *BMJ Case Rep.* 2011 Jun 30;2011. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3693.
2. Beshay M et al, Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:834-8.

## TOXICOLOGICAL PROFILE ASSESSMENT OF POLYVINYLPIRROLIDONE-COATED IRON OXIDE NANOPARTICLES ON HUMAN ASTROCYTE AND NEURONAL CELLS

U. De Simone<sup>1,2,\*</sup>, C. Locatelli<sup>1</sup>, F. Sfolcini<sup>1</sup>, S. Vecchio<sup>1</sup>, V. Petrolini<sup>1</sup>, A. Giampreti<sup>1</sup>, L.J. Ramirez-Cando<sup>3</sup>, T. Coccini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Laboratory of Experimental and Clinical Toxicology, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Division, IRCCS Maugeri Foundation, Scientific Institute of Pavia, Italy;* <sup>2</sup>*Toxicology Unit, Dept. of Clinical Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Faculty of Medicine and Surgery, University of Pavia, Italy;* <sup>3</sup>*Centro De Investigacion Y Valoracion De La Biodiversidad (Civabi), Universidad Politecnica Salesiana – Quito, Ecuador*

*Corresponding Author: Uliana De Simone, email: uliana.desimone@fsm.it*

Recently, magnetic iron oxide nanoparticles (IONPs) have attracted extensive interest due to their superparamagnetic physicochemical properties in the biomedical (*i.e.* brain-targeted drug or gene delivery, magnetic resonance imaging, contrast agents) and industrial fields (*i.e.* audio speakers, position sensing). Engineered IONPs can reach the brain after intravenous, intraperitoneal or inhalation administration. At present, only few studies have evaluated the IONPs safety on CNS. In the present study, iron oxide nanoparticles-coated with polyvinylpyrrolidone (PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs; Ø 20 nm; zeta potential: -39.9 mV; spherical morphology) were tested on two different cerebral cell lines (astrocyte-D384 and neuronal-SH-SY5Y cells) by evaluating the following biological function: i) mitochondrial activity; ii) cell membrane integrity; iii) cell morphology; as well as intracellular PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs accumulation. These endpoints were evaluated at different PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs concentrations (1-100 µg/ml) and time of exposure (4-24-48 h). *Metabolic activity evaluated by MTT.* In D384, mitochondrial function was altered in a dose-dependent manner: 25-30% cell viability decrease was observed early (4-h) at doses ranging from 25 to 100 µg/ml. The cytotoxic effect was more pronounced after prolonged exposure: PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs induced 35-55% cell death after 24-h (10-100 µg/ml) and 25-75% after 48-h (1-100 µg/ml). SH-SY5Y were less susceptible than D384: cytotoxicity was observed after 48-h only with 35-45% viability decrease (from 10 to 100 µg/ml). *Cell membrane integrity evaluated by double fluorescence staining with Calcein-AM/PI.* No effects were observed in both CNS cell types at all dose levels tested and each time point considered. *Cell morphological evaluation by Phase-contrast images.* Cell pictures of D384 did not show morphological alterations up to 24-h, morphological changes (roundish cells) were observed after 48-h at PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP doses of 50 and 100 µg/ml. Notably, visible electron-dense bodies (indicative of PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP presence) were evidenced inside of the D384 cells, while, in SH-SY5Y cells, were present in medium cul-

ture only. Similarly to D384, SH-SY5Y cell morphology was not altered up to the highest tested dose (100 µg/ml) after 4-24 h and up to 50 µg/ml after 48-h. The abundant presence of electron-dense bodies blinded live cell images at 100 µg/ml. *Visualization of the internalized NPs by light microscopy after Prussian blue staining.* D384, fixed on petri dish, displayed a dose- and time-dependent intracellular accumulation of nanoparticles: blue staining spots starting at 10 µg/ml after 4-h and increased at higher doses (25-100 µg/ml). PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP intracellular accumulation was more pronounced after longer exposure times (24-48 h). Substantially less intracellular blue spots were found in PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP-exposed SH-SY5Y cells, they were more evident extra-cellularly. These results indicate that (i) PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs alter mitochondrial function only, and (ii) D384 are more susceptible compared to SH-SY5Y. Critical doses are: 25 µg/ml after 4-h and 1 µg/ml after 48-h for D384 cells; while 10 µg/ml after 48-h only for SH-SY5Y. Considering the astrocytes role in the iron homeostasis and in protection brain cells from toxic metals, molecular interactions of PVP-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs with and within cerebral cells could raise concerns for long-term exposure effects in human safety in view of their possible use in different fields (biomedical or industrial). **Acknowledgements:** study supported by Italian Ministries of Health, Research and Education; and CARIPLO Foundation-Rif. 2011-2096.

#### CYTOTOXICITY EVALUATION OF TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM CELL CULTURE MODELS

U. De Simone<sup>1,2,\*</sup>, C. Locatelli<sup>1</sup>, D. Lonati<sup>1</sup>, M. Rossi<sup>1</sup>, I. Condello<sup>1</sup>, L. Manzo<sup>1,2</sup>, T. Coccini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Experimental and Clinical Toxicology, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Medical Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation, Scientific Institute of Pavia, Italy; <sup>2</sup>Toxicology Unit, Dept. of Clinical Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Faculty of Medicine and Surgery, University of Pavia, Italy

Corresponding Author: Uliana De Simone, email: uliana.desimone@fsm.it

Although in the last few decades, titanium dioxide nanoparticles (TiO<sub>2</sub>NPs) have attracted extensive interest due to their use in wide range of applications (paints, printing ink, rubber, paper, car materials, cleaning air products, cosmetics, sunscreens, pharmaceuticals, biomedical ceramic and implanted biomaterials, sterilization), their influences on human health are still quite uncertain and less known. Recent *in vivo* and *in vitro* studies started to evaluate the CNS toxic effects based on the evidence that TiO<sub>2</sub>NPs across the blood-brain barrier (BBB) and reside in CNS. Cultures of SH-SY5Y human neuroblastoma and D384 human astrocytoma cells have been used to assess cellular TiO<sub>2</sub>NPs effects by measuring mitochondrial metabolism (using MTT assay), membrane integrity and cellular morphology (by calcein-AM/PI staining and Phase-contrast

microscopy). Increasing concentrations (1.5 - 250 µg/ml) of TiO<sub>2</sub>NPs (anatase isoform, Ø 15 nm; white, spherical morphology, purity 99%, specific surface area 240m<sup>2</sup>/g) were investigated at three different time points (4-24-48 h). *MTT data:* D384 and SH-SY5Y did not show mitochondrial functional alteration after 4-h exposure to any of TiO<sub>2</sub>NP dose levels tested, while dose-dependent mitochondrial activity impairment occurred after prolonged exposure (up to 48-h). Cell viability decrease of 20-55% was evidenced for D384 cells at doses ranging from 31 to 250 µg/ml, and 30-60% for SH-SY5Y cells at doses from 15 to 250 µg/ml after 48-h exposure: higher susceptibility was observed for the SH-SY5Y compared to D384. *Cell Membrane integrity and morphology evaluated by calcein AM/PI staining:* both cerebral cell lines were not affected by TiO<sub>2</sub>NP treatments for doses up to 62 µg/ml at each considered time point (4-24-48h). At the highest doses (125-250 µg/ml), both CNS cells displayed morphology alterations and viability decrease (after 24 and 48-h exposure) as also indicated by semi-quantitative analysis (about 20% mortality). Additional evaluation of cell morphology by *phase-contrast microscopy*, indicated no alterations in both cell lines after exposure to TiO<sub>2</sub>NP concentrations up to 31 µg/ml. Notably, TiO<sub>2</sub>NP precipitates in the culture medium were observed at doses ≥62 µg/ml which covered cell surface: this phenomenon (not appreciable in fluorescence images) totally masked the light microscopy cell visualization of SH-SY5Y cells, while cell morphology alteration could have been appreciated for D384 (*i.e.*, roundish-shaped instead of star-shaped cells). The present findings indicated that mitochondria are the main target of TiO<sub>2</sub>NP in both SH-SY5Y and D384 cell lines since they were affected at low doses (15 and 31 µg/ml, respectively) after 24-h exposure. At higher concentrations, the TiO<sub>2</sub>NP precipitates may have also contributed to the occurrence of mitochondrial dysfunction and cell morphology alteration. This study demonstrated, for the first time, that titanium doses comparable to those found in the brain of animals intranasally administered with TiO<sub>2</sub>NPs and responsible to cause oxidative stress, overproliferation of glial cells, tissue necrosis and hippocampal cell apoptosis (Ze et al, J. Biomed Mater Res A, 2014,102A: 470-478), were able to alter specific cellular pathways in different human cerebral cell types even after short term exposure. **Acknowledgements:** study supported by Italian Ministries of Health, Research and Education; and CARIPLO Foundation-Rif. 2011-2096.

#### METHORPHAN IN STREET HEROIN: ISSUES AND CHALLENGES OF THE IDENTIFICATION OF A CHIRAL COMPOUND IN CASES OF OPIATE OVERDOSE IN ITALY

G. Serpelloni<sup>1</sup>, C. Rimondo<sup>1,\*</sup>, C. Seri<sup>1,2</sup>, M. Cavallini<sup>1</sup>, S. Strano Rossi<sup>3</sup>, F. Bortolotti<sup>2</sup>, R. Gottardo<sup>2</sup>, G. Musile<sup>2</sup>, F. Tagliaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Early Warning System, Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of

Ministers, Roma (Italy), [www.allertadroga.it](http://www.allertadroga.it);  
<sup>2</sup>Department of Public Health and Community  
 Medicine, Unit of Forensic Medicine, University of  
 Verona, Verona, Italy; <sup>3</sup>Institute of Legal Medicine,  
 Catholic University of Sacred Heart, Rome (Italy)

Corresponding Author: Claudia Rimondo, email:  
[crimondo@dronet.org](mailto:crimondo@dronet.org)

**Background:** Notifications on adulterating agents of illicit drugs registered by the Italian National Early Warning System (N.E.W.S.) show a significant number of heroin seizures methorphan was identified in. Methorphan exists as dextro or levo stereoisomer, with different pharmacological activity. As intoxications and deaths after use of adulterated heroin were recorded, identification of the specific stereoisomer is significant to evaluate health risks of such adulterated heroin. **Methods:** The N.E.W.S. has been collecting notifications on methorphan in heroin exhibits since 2010, either from law enforcement or toxicology laboratories. In order to evaluate the potential harm, the N.E.W.S. enquired its collaborating laboratories to unravel the nature of methorphan detected and the analytical methods used (chiral/non chiral). **Results:** Eight notifications on methorphan presence in seized heroin were registered in 2010, 14 in 2011, 14 in 2012, 25 in 2013; dextromethorphan was identified in three samples. This evidence led laboratories to seek it on biological samples in cases of opiate overdose. Dextromethorphan was identified in three fatal heroin overdoses by means of capillary zone electrophoresis with cyclodextrines (chiral selector), at very high blood concentration. Studies are ongoing to evaluate the potential concurrent role of active metabolites (levorphanol/dextrorphan) in the drug's toxicity. **Conclusions:** The stereochemical nature of methorphan in street heroin is still an issue since only few laboratories have access to chiral methods of analyses, leaving some concerns on the potential harm that the presence of one stereoisomer over the other may pose at user's level. Finally, when a chiral method was used, according to data collected through the N.E.W.S., only DXM was identified in street heroin exhibits or biological samples in Italy, leaving open questions on the reasons behind this particular heroin adulteration.

#### CARCINOMA RENALE E MESOTELIOMA PERITONEALE DOPO ESPOSIZIONE AD AMIANTO

R. Boeri<sup>1</sup>, F. Scafa<sup>1,2</sup>, C. Teragni<sup>3</sup>, Y. Chen<sup>4</sup>,  
 S.M. Candura<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro,  
 Università degli Studi di Pavia; <sup>2</sup>Unità Operativa  
 Complessa di Medicina del Lavoro, Fondazione  
 Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia;  
<sup>3</sup>Unità Semplice di Oncologia, Fondazione Salvatore  
 Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia; <sup>4</sup>Sezione  
 di Scienze Forensi, Università degli Studi di Pavia

Corresponding Author: Stefano Candura, email:  
[stefano.candura@fsm.it](mailto:stefano.candura@fsm.it)

Il carcinoma renale costituisce il 3-4% delle neo-

plasie maligne dell'adulto. Colpisce prevalentemente il sesso maschile nel sesto e settimo decennio di vita. Le conoscenze sulla sua eziopatogenesi sono limitate. Fattori di rischio accertati includono predisposizione genetica, fumo, obesità e ipertensione arteriosa. Inoltre, alcuni Autori hanno trovato un'associazione con l'esposizione ad alcuni tossici industriali, tra cui l'amianto. Il mesotelioma maligno è un tumore "raro" e assai aggressivo, che origina dalle cellule mesoteliali delle sierose (pleura, peritoneo, raramente pericardio e tunica vaginale del testicolo). È più frequente tra i maschi, ma negli ultimi trenta anni la sua incidenza è aumentata in entrambi i sessi. L'amianto è il principale fattore causale del mesotelioma, considerato come tumore "marker" di esposizione a questo minerale. La malattia insorge in media dopo 40-45 anni dall'inizio dell'esposizione, generalmente dopo che la stessa è cessata da anni o decenni. Descriviamo il caso di un uomo di 76 anni, ex-fumatore, iperteso in trattamento farmacologico, che aveva lavorato in età giovanile (22-29 anni) nell'industria del cemento-amianto (come modellatore di lastre e addetto alla miscelazione). Per dolore al fianco il paziente è sottoposto ad esami radiologici con riscontro di estesa lesione sostitutiva ai due terzi superiori del rene sinistro. Eseguita nefrectomia sinistra, con linfoadenectomia para-aortica. Diagnosi istologica di carcinoma renale a cellule chiare, discretamente differenziato, senza superamento della capsula propria. Dopo circa un anno laparoscopia esplorativa per dolore addominale ingravescente, con evidenza di estesa infiltrazione neoplastica del peritoneo e dei visceri. L'esame istopatologico dei campioni biopsici porta alla diagnosi di mesotelioma maligno bifasico (epiteliomorfo e fusocellulare), poco differenziato. Sottoposto a tre cicli di chemioterapia con carboplatino ed etoposide, interrotta per comparsa di tossicità ematologica. Successivo rapido deterioramento delle condizioni generali fino all'exitus. L'autopsia dimostra ascite e subtotale infiltrazione neoplastica "a corazza" della parete addominale, con esteso interessamento di fegato, milza, intestino, rene e surrene (a destra). Gli esami istologici e immunohistochimici sui campioni autoptici confermano la diagnosi di mesotelioma maligno bifasico. Non evidenza di ripresa della malattia neoplastica renale. L'insorgenza di carcinoma renale e mesotelioma peritoneale nello stesso paziente è del tutto eccezionale, con un unico caso riportato in letteratura<sup>1</sup>. L'associazione con mesotelioma pleurico è pure assai rara, con cinque casi sinora descritti, in soggetti con pregressa esposizione ad amianto<sup>2,3</sup>. Queste osservazioni potrebbero essere casuali. Tuttavia, è ipotizzabile che le due neoplasie possano condividere alcuni aspetti eziopatogenetici. Un possibile ruolo dell'amianto nell'induzione del carcinoma renale è suggerito, oltre che da alcuni studi epidemiologici, dall'osservazione che fibre di tale materiale possono raggiungere l'apparato urinario anche dopo esposizioni di modesta entità<sup>4</sup>.

#### Bibliografia

1. Kawakita M *et al.* Renal cell carcinoma with malignant peritoneal mesothelioma: report of a case [in giapponese]. *Hinyokika Kiyo.* 1992; 38:937-940.

2. Sawazaki H *et al.* Renal cell carcinoma with malignant pleural mesothelioma after asbestos exposure: a case report [in giapponese]. *Hinyokika Kyo.* 2007; 53:805-808.
3. Bianchi C *et al.* Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. *Tumori* 2007; 93:19-22.
4. Patel-Mandlik KJ. Asbestos fibers in normal and cancerous human kidneys. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1981; 10: 41-54.

## UNA PERSONA INSOSPETTIBILE

M.L. Maifreni<sup>1,\*</sup>, L. De Mattia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pronto Soccorso e Medicina D'urgenza, ULSS 9 Veneto, Treviso; <sup>2</sup>Cardiologia, ULSS 9 Veneto, Treviso

Corresponding Author: Maria Luisa Maifreni, email: [mlmaifreni@gmail.com](mailto:mlmaifreni@gmail.com)

Il signor TM di 36 anni viene trovato dalla moglie al mattino del 29 novembre a letto soporoso, non reattivo e con respiro russante. Chiama il 118 che trova il paziente con un GCS di 7 (E1 V1 M5) e senza segni di deficit neurologici in atto (Sat 100% con 6lt/min di ossigeno). Accompagnato in Pronto Soccorso, all'esame obiettivo le pupille sono miotiche, fotoreagenti, non rigor e Babinsky negativo. Tac cerebrale urgente negativa. Temperatura 36°. Rx torace: "velatura pleuro-parenchimale basale destra". L'ega dimostra una acidosi respiratoria pH 7.18, pCO<sub>2</sub> >60. La moglie riferisce che il paziente aveva cefalea e malessere con febbricola da tre giorni e che la sera prima ha assunto oltre alla abituale terapia con lansoprazolo e paroxetina anche lorazepam 2 mg e ketoprofene. All'anamnesi pregressa ulcera duodenale sanguinante, trauma della strada con fratture agli arti inferiori, sindrome ansioso depressiva. Ricoverato in Rianimazione verso le 8.45 con diagnosi di coma e viene somministrato flumazenil con lieve transitorio miglioramento del GCS. Ossigenoterapia di supporto, respiro spontaneo. Eseguiti esami: emocolture, campione urinario tossicologico (benzodiazepine, oppiacei, cannabinoidi, antidepressivi triciclici, cocaina), e risultano alterati: GB 20.390; troponina I 0.23, mioglobina 166, amilasi 359, creatinina 1.63, ast 140, alt 91; procalcitonina 10.7, BNP 1205. ECG onda t neg sede inferiore. Ecocardiogramma: "diffusa e severa ipocinesia quasi acinesia a livello apicale inferiore con FE 25-28%. Cavità dx discretamente dilatate con cinetica ventricolare ridotta. Aneurisma del setto interatriale con evidenti shunt sx - dx (DIA tipo O.II°). Segni di stasi viscerale. Segni di lieve insufficienza mitralica. Alle ore 11 il paziente è vigile, collaborante, non ricorda l'accaduto; alle 16.30 è sonnolento ma facilmente risvegliabile.

La sera febbricola 37.5°. Inizia terapia antibiotica (ceftriaxone e levofloxacina) esomeprazolo, paroxetina, bisoprololo, enoxaparina. Viene deciso il trasferimento in Unità Coronaria per il giorno seguente 30 novembre con diagnosi di sospetta miocardite. In Unità Coronaria il giorno seguente normalizzazione di troponina e la situazione ecocardiografica segnala lieve miglioramento della cinetica ventricolare con FE <40% ed i successivi controlli. Il 3 dicembre la RMN cardiaca esclude miocardite, ventricolo sinistro con moderata riduzione della funzione sistolica, DIA noto. Ecocardiogramma del 4 dicembre, dopo 5 giorni: ventricolo sinistro di normali dimensioni e spessore con funzione complessiva e regionale conservate. Atrio sinistro di normali dimensioni, non vizi valvolari significativi. Ventricolo ed atrio destro lievemente dilatati presenza di difetto interatriale tipo Ostium secundum. Visita pneumologica 3 dicembre: "si può concludere per una buona risposta clinica alla terapia antibiotica impostata anche se non è tipico vedere la risoluzione di un quadro pleuroparenchimale infettivo in così breve tempo. Il severo quadro di disfunzione del ventricolo sinistro può giustificare soprattutto se in acuto, il versamento pleurico". Il 3 dicembre giungono i referti del tossicologico urinario inviato all'ingresso: oppiacei >2000ng/mL, cannabinoidi 68 ng/mL, amfetamine negativo, metabolita di metadone negativo, benzodiazepine negativo, antidepressivi triciclici negativo. Interrogato, il paziente riferisce uso di cannabinoidi la sera prima dell'evento ed anche il pomeriggio del giorno prima ed in modesta quantità. Nega comunque l'uso di oppiacei in qualsiasi forma. Si controlla e si conferma che non sono mai stati somministrati oppiacei al paziente durante la degenza. Il paziente è stato dimesso dalla cardiologia con diagnosi di insufficienza respiratoria acuta ipercapnica da verosimile deficit ventilatorio centrale secondario ad abuso di sostanze narcolettiche cardiopatia ipocinetica secondaria e rapida regressione ad integrum. Riscontro occasionale di difetto interatriale tipo ostium secundum per cui il paziente eseguirà successivi approfondimenti ambulatorialmente. Si ipotizza che durante la notte il paziente sia andato incontro ad insufficienza ventilatoria secondaria a fumo di cannabis misto verosimilmente ad oppiacei ed all'assunzione di Lorazepam. Il quadro clinico iniziale poteva essere compatibile con overdose da oppiacei e l'acidosi respiratoria ulteriore concausa della insufficienza cardiaca con severa disfunzione cardiaca. Purtroppo non sono stati inviati campioni ematici ad un laboratorio specializzato. Era stato sospettato solo eventuale sovradosaggio di benzodiazepine (flumazenil in rianimazione) e ci si era comunque orientati inizialmente verso uno stato infettivo acuto.

