

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2015

Pavia, 23-25 September 2015

Antidotes in Depth 2015

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 23-25 September 2015

INTOSSICAZIONI DA ACCUMULO DI LITIO

M. Ferruzzi^{1,*}, A. Celentano¹, M. Morina^{1,2}, L. Molino¹, G. Panzavolta¹, A. Stella¹, A. Tomoiaga¹, F. Davanzo¹

¹Centro Antiveneni di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda, P.zza Ospedale Maggiore 3, Milano;

²Dipartimento di Biologia Molecolare e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Milano, Milano

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

Introduzione: La terapia cronica con Litio carbonato rappresenta ancora oggi il trattamento di prima scelta per stabilizzare il tono dell'umore nel disturbo bipolare della personalità che caratterizza la psicosi maniaco-depressiva.¹ I sintomi iniziali dell'intossicazione cronica sono prevalentemente neurologici e rappresentati da un lento e progressivo deterioramento dello stato di coscienza con confusione, agitazione, tremori. Tali sintomi, soprattutto nei pazienti anziani, possono essere scambiati per un deterioramento cerebrale di altra origine o parafisiologico. Ciò rende la diagnosi difficile e la patologia sottostimata. Scopo di questo lavoro è evidenziare fattori di rischio prevenibili e favorire strategie di intervento diagnostico-terapeutico appropriate, partendo dall'analisi dell'esperienza clinica del Centro Antiveneni di Milano (CAV). **Materiali e metodi:** Sono stati considerati e analizzati tutti i casi di richiesta di consulenza telefonica per intossicazioni croniche da Litio carbonato (litiemia >1,2 meq/L), giunte al Centro Antiveneni di Milano tra il 1 gennaio 2013 e il 30 giugno 2015. È stato effettuato il follow-up dei singoli casi per raccogliere i dati circostanziali anamnestici, clinici e di laboratorio secondo lo schema previsto dalla Scheda Raccolta Dati e di Follow up in uso presso il CAV. La gravità dell'intossicazione è stata classificata secondo il Poison Severity Score.² **Risultati:** Sono stati osservati 189 casi di età compresa tra 15 e 87 anni di cui 115 donne (61%) e 74 uomini (39%). 23 pazienti (12,2%) sono rimasti asintomatici. 81 (42,9%) hanno presentato una sintomatologia lieve: nausea, vomito, tremori, astenia, iperreflessia. 68 (36%) una sintomatologia moderata: sopore, rigidità, ipertonia, ipotensione. 17 (8,9%) un quadro grave: coma, convulsioni, collasso cardiovascolare. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia sintomatica ed iperidratazione per via parenterale. 56 pazienti (29%) sono stati sottoposti a tecniche di depurazione invasive. 4 pazienti sono deceduti. **Conclusioni:** Le intossicazioni da Litio in pazienti in terapia cronica rappresentano una patologia relativamente frequente, ad insorgenza subdolamente lenta e progressiva, perciò verosimilmente sottostimata e sotto diagnosticata. Nella quasi totalità dei casi esaminati la diagnosi non è stata identificata all'ingresso ma solo nel corso della degenza

ospedaliera o per il riscontro occasionale di un elevato valore di litiemia in controlli di routine. Fattori predisponenti e/o aggravanti sono rappresentati da patologie renali con riduzione della clearance, patologie infettive febbrili, patologie gastroenteriche con significativa perdita di liquidi, la scarsa introduzione di liquidi con la dieta, ma anche fattori ambientali come temperature atmosferiche particolarmente elevate. La disidratazione, infatti, costituisce spesso il vero fattore precipitante. È raccomandabile per il curante di pazienti in terapia cronica con Litio, procedere a controlli periodici della litiemia, soprattutto nel periodo estivo e alla adeguata istruzione del paziente in merito alle condizioni potenzialmente precipitanti e alle possibili interazioni con farmaci che possono ridurre l'eliminazione del Litio, favorendone l'accumulo nell'organismo.

Bibliografia

1. Grandjean E.M., Aubry J.-M. Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2009 23:3 (225-240)
2. Persson H, Sjöberg G, Haines J, et al. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. *J Toxicology - Clin Toxicol* 1998; 36:205-213.

PHARMACOGENETIC TESTS AS TOOLS FOR DIAGNOSIS OF ADVERSE DRUG REACTION

F.S. Falvella*, E. Clementi

Unit of Clinical Pharmacology, Dept of Biomedical and clinical sciences L Sacco, University of Milano

Corresponding Author: Felicia Stefania Falvella, email: falvella.stefania@hsacco.it

Individual differences in response to medications are an important question in clinical practice. Pharmacogenetics is a field in clinical pharmacology dedicated to the study of genetic variants that affect individual responses to drugs, modifying drug bioavailability, therapeutic as well as adverse effects. Pharmacogenetic biomarkers mainly originate from genes encoding drug-metabolizing enzymes (CYPs, UGTs, TPMT, DPYD), drug transporters (SLCs, ABCs), drug targets or human leukocyte antigens. After more than 10 years of intense investigations, pharmacogenetics has entered in the clinical practice and now several analyses have been defined and made available to clinicians. To date, the drug labels of more than 130 medications include pharmacogenetics-related information (<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>). Pharmacogenetics optimisation of the drug or the dosing regimes is necessary to improve patient adherence by correct drug selection intended to remove side effects and enhance the

effectiveness. For example individuals with the *HLA-B*5701* allele have an almost 50% risk of a hypersensitivity reaction when exposed to the antiretroviral drug abacavir, a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor used for the treatment of HIV infection.¹ Accordingly to these results the drug label recommended that the administration of abacavir must be preceded by a specific genotyping test. Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of antiretroviral therapy was also reported for other drugs. Lubomirov and colleagues found that during the first year of ART individuals with genetic risk markers experienced higher discontinuation rates than those without genetic risk markers for the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and the protease inhibitor atazanavir.² To facilitate an appropriate clinical implementation of pharmacogenetics, guidelines have been published by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) and the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). The aim of these guidelines, as they clearly state, is to facilitate translation of the genetic laboratory test results into prescribing decisions for specific drugs, or class of drugs, such as fluoropyrimidine.³ Fluoropyrimidine-based therapy is used extensively in oncology for treatment of several solid tumors. Generally, these drugs show a good safety profile however, severe toxic effects such as myelosuppression, diarrhea, mucositis and hand-food syndrome may be observed in some patients. Genetic variations in *DPYD* gene encoding for dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), a key enzyme involved in the catabolic pathways of fluoropyrimidines, have been recognized as a major contributor to enzyme deficiency and fluoropyrimidines-associated toxicity. Individuals carrying one non-functional allele (**2A*, **13*, and *rs67376798*) may have partial DPD deficiency and require at least a 50% reduction in starting dose. Individuals carrying two non-functional alleles are completely deficient for DPD with an increased risk for severe or even fatal drug toxicity: they require an alternative drug.³ We review the established knowledge on pharmacogenetics with an overview on which genetic variants are relevant and for which drugs in the field of infectious diseases, oncology, central nervous system and cardiovascular disorders. Particular attention is needed to develop a strategy to inform clinicians on the pharmacogenetics utility, to provide a correct result in a very short time to ensure an appropriate counseling into medication therapy management.

References

- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. *HLA-B*5701* screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008, 358:568-79.
- Lubomirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, Martinez R, Cavassini M, Hirschel B, Bernasconi E, Elzi L, Vernazza P, Furrer H, Günthard HF, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of first-line anti-HIV therapy: an observational cohort study. *J Infect Dis*. 2011, 203:246-57.
- Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013, 94:640-5.

ALLERGIC REACTIONS: DIAGNOSTIC PROCEDURES AFTER THE ACUTE PHASE

P. Pignatti*

Allergy and Immunology Unit. Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Pavia, Italy

Corresponding Author: Patrizia Pignatti, email: patrizia.pignatti@fsm.it

Acute allergic reactions can be life threatening and Emergency Department is usually involved in coping with these reactions. According to the history of the reactions and the presented symptoms, quite frequently a trigger of the acute reaction is hypothesized. Patients are released after stabilization from the ED but a specialist consultation is not always recommended. A recent study demonstrated that almost 35% of the patients after hospital discharge, showed alteration in the diagnosis of anaphylaxis or in the suspected trigger, when referred to an Allergist for the follow-up.¹ The diagnostic procedures after the acute reaction include collection of anamnestic data, patient examination and request of specific tests. *in vivo* tests include skin prick tests, patch tests, respiratory function analysis, challenges (specific inhalation tests, oral challenges, etc...) if the severity of the reaction does not exclude them. *in vitro* tests mainly include evaluation of total and specific IgE (sIgE), C1 esterase inhibitor. New diagnostic opportunities are represented by basophil activation test (BAT), and lymphocyte transformation test (LTT). The choice of the specific diagnostic flow chart depends on the type of reaction (gastrointestinal, respiratory, cutaneous, anaphylaxis, etc...), the suspected trigger (drugs, food, hymenoptera venom, etc...), the time elapsed from the trigger and the development of the reaction (immediate, late, biphasic), the way of exposure to the trigger (inhalation, ingestion, injection, contact, etc...). Immediate drug reactions, suggest an IgE mediated mechanism but evaluation of sIgE is not very sensitive, and available for many drugs. Recently, many publications showed that BAT could be a higher sensitive test to evaluate immediate drug reactions, particularly if performed within 6 months from the acute reaction.² Serum tryptase, which is usually an acute phase marker for IgE mediated reactions, should also be performed after the acute phase to identify subjects with undiagnosed systemic mastocytosis who are at higher risk of severe allergic reaction particularly caused by hymenoptera venom. For late drug reactions, a mechanism involving T lymphocytes is more likely, but unfortunately no *in vitro* "routine" tests are easily available. LTT is a rather expensive, time-consuming test still performed for research proposes. For suspected food reactions, evaluation of sIgE is the most used *in vitro* test. In the last few years, laboratories have had the opportunity to evaluate sIgE to single allergenic proteins pres-

ent in the whole extract of an allergenic source, defining the exact sensitization profile of patients and distinguishing true allergy from cross-sensitization. Moreover, the high proportion of idiopathic anaphylaxis and the great amount of negative tests in subjects with food adverse reactions, might suggest using higher sensitive tools, like BAT.³ The diagnostic work-up of hymenoptera venom reactions includes intradermal and skin prick tests and evaluation of sIgE in order to define the specific sting insect, to start, when appropriate, a specific immunotherapy. Considering that, still now, many patients did not have a documented allergy/immunology follow-up, that many test prescriptions are inappropriate, the application of specific therapeutic flow charts could lead to a better diagnosis and improved follow-up of acute allergic reactions.

References

1. Campbell RL, Park MA, Kueber MA Jr, Lee S, Hagan JB. Outcomes of allergy/immunology follow-up after an emergency department evaluation for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:88-93.
2. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:349-55.
3. Pignatti P, Yacoub MR, Testoni C, Pala G, Corsetti M, Colombo G, Meriggi A, Moscato G. Evaluation of basophil activation test in suspected food hypersensitivity. *Cytometry B Clin Cytom.* 2015 Jul 17.

INGESTIONE DI SOLVENTI: QUALE GESTIONE IN PRONTO SOCCORSO?

P. Botti^{1,*}, V. Mazzucco¹, F. Gambassi², A. Ieri², A. Missanelli³, E. Masini^{1,3}, G. Mannaioni^{1,3}

¹Dipartimento NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze; ²SOD Centro Antiveneni, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze; ³SOD Tossicologia Medica, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze

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

Introduzione: I solventi, una tipologia di sostanze chimiche eterogenee, di uso industriale, artigianale e domestico, sono accomunati dalla proprietà di sciogliere sostanze solide, liquide o gassose. Dal punto di vista strutturale si possono schematicamente dividere in due classi principali¹: *solventi ossigenati* (alcoli, chetoni, eteri, esteri, ed esteri glicolici) e *solventi idrocarburi* (alifatici, aromatici, alogenati, paraffinici). **Epidemiologia:** Il rapporto annuale AAPCC/NPDS 2013² mostra un ruolo marginale della morbilità e mortalità da solventi: rispettivamente l'1,6% su oltre due milioni di esposizioni a xenobiotici e l'1,4% su 1218 fatalità. Nella nostra realtà, nel decennio 2005-2014, l'esposizione a solventi rappresenta l'1,06% delle intossicazioni acute, (116/ 10.906); quelle per ingestione sono il 14,6% (17/116), tra questi la classe maggiormente implicata (76,4%) è quella degli idrocarburi alogenati (13/17), in particolare il tricloroetilene.

Nessun caso è stato letale. I solventi ossigenati inducono prevalentemente irritazione locale, raramente tossicità sistemica, solo per ingestioni massive. Esiti letali sono descritti per ingestione di *chetoni* (acidosi metabolica, coma, convulsioni, tachicardia, emorragie gastrointestinali ed insufficienza respiratoria) e per alcuni eteri, molto volatili, per un'elevata pressione di vapore. Anche gli *idrocarburi alifatici* hanno un'alta pressione di vapore e si comportano come gas asfissianti semplici senza gravi effetti sistemici per ingestione. Gli *idrocarburi aromatici* hanno azioni neurodepressive per un'azione antagonista sui recettori MDMA e agonista su quelli GABA³. In casi di ingestione è frequente l'induzione di acidosi metabolica, ipokalemia e, raramente, di aritmie. La famiglia degli *idrocarburi alogenati* è quella maggiormente gravata da prognosi severa per un triplice *target* tossicologico: neurologico, cardiaco ed epatico. I primi due costituiscono la c.d. *sindrome adreno-cloroformica*, conseguente all'azione neurodepressiva e alla sensibilizzazione del miocardio alle catecolamine endogene, il terzo dalla formazione di un radicale libero (2-2'-3 trichlorossirano) altamente reattivo ed epatotossico dopo metabolismo di fase I da parte del isoenzima microsomiale CYP2E1. Esistono dati sperimentali⁴ e clinici⁵ indicativi di riduzione del danno epatico con l'impiego di molecole (cimetidina) che inibiscono l'enzima e la tossificazione degli alogenati. **Trattamento:** Ogni paziente con ingestione asintomatica e sintomatica di solventi deve essere sottoposto a valutazione ABC e considerato ad alta priorità. Il rischio di aspirazione/inalazione è sempre presente, i segni/sintomi respiratori i più immediati. Se sono in causa solventi alogenati, un monitoraggio cardiaco continuo è di vitale importanza. Pannello degli esami urgenti di laboratorio, EGA con COHb e MetHb e pulsossimetria sono mandatori, così come la determinazione dell'acido trichloroacetico urinario e la radiografia di torace e addome, in caso di ingestione di alogenati, perché radiopachi. La decontaminazione gastrica, di solito controindicata per xenobiotici volatili, può ritrovare un ruolo nelle ingestioni deliberate di elevate quantità di solventi alogenati, dopo protezione delle vie aeree. Il trattamento è *base-supported*, discussa è a tutt'oggi la somministrazione di paraffina liquida e controindicate le amine biogene. Cimetidina e N-acetilcisteina sono indicati nei solventi alogenati.

Bibliografia

1. <http://www.esig.org>.
2. Mowry JB et al, 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System. *Clin Toxicol.* 52, 1032-1283, 2014.
3. Tormoelen LM et al, Hydrocarbons: A review, *Clin Toxicol* 52 (5) 479-89, 2014.
4. Landriault H et al, Effect of cimetidine on hepatic biochemical changes, liver toxicity and major urinary metabolite excretion of trichloroethylene in rats. *J Appl Toxicol.* 9, 75-81, 1989.
5. Pistelli A et al, La tossicità acuta del trichloroetilene: descrizione della casistica del Servizio di Tossicologia Medica di Firenze nel periodo 1977-88. *Clin. Ter.* 135, 173-179, 1990.

THE POISONED PATIENT: INDICATIONS FOR DIALYSIS AND/OR HEMOFILTRATION

R. Zoppellari^{1,*}, S. Petrini¹, Y. Battaglia², G. Felisatti¹, A.M. Matina¹, S. Alongi¹, E. Fortini¹, A. Storari²

¹UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara; ²UO di Nefrologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

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

The management of poisoning includes many strategies, but the main treatment is the supportive therapy. The extracorporeal treatments (ET) are only required 0.1% of intoxications and the most used techniques are intermittent hemodialysis, intermittent hemofiltration and hemodiafiltration sustained low-efficiency dialysis (SLED), continuous renal replacement therapy (CRRT) and hemoperfusion. These ETs remove endogenous or exogenous substances but can also provide supportive care to patients with multi organ failure. A list of ET is briefly described in what follows: Intermittent hemodialysis (IHD) is the most commonly used ET in poisoning. The removal solute is mainly based on the process of diffusion. Solutes pass through a semipermeable membrane from the side of higher concentration to the side of lower concentration. The poison with low molecular weight and low volume of distribution which is water soluble and has a low level of protein binding diffuse rapidly across the dialyzer membrane. Intermittent hemofiltration (IHF) is based on convective transport.

	Hemodialysis	Hemofiltration	Hemoperfusion
Mechanism of removal	Diffusion	Convection	Adsorption
Molecular Weight	Low-flux 1.000 Da High-flux 11.000 Da	40.000 Da *	5.000-10.000 Da
Protein Binding	< 80 % *	< 80 %*	< 90 %
Volume of distribution	Low*	Low*	Low*

* With exceptions

Table 1. Pharmacokinetic properties of a poison to choose adequate extracorporeal technique

Water molecules move across a semipermeable membrane driven by a hydrostatic force (ultrafiltration) and carry the solutes out (a process called "solvent drag"). A large volume of replacement fluid is reinfused to the patient to maintain volume homeostasis. The IHF is able also to remove high molecular weight poison because large dialyzer membranes pores are used. An alternative technique is the intermittent hemodiafiltration (IHDF) that combines diffusion and convection. Sustained low-efficiency dialysis (SLED) is a hybrid technique with an extended session length (6 to 10 hours) and reduced blood and dialysate flow rate.

Continuous renal replacement therapy (CRRT) includes the following techniques: continuous venovenous hemodialysis (CVVHD), continuous venovenous hemofiltration (CVVH), and continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF). They are based on the same mechanisms of solute transport previously described. Compared to intermittent therapies, these techniques provide lower blood and effluent (dialysate and ultrafiltrate) flows and a prolonged treatment (24 hours). Therefore, clearance will be lower over a similar period of time. Hemoperfusion is based on absorption of a poison. The absorbent particles are activated charcoal or resins in column. It has been replaced by hemodialysis for various reasons: cost, complications, availability and short duration of cartridge. The clinicians should know the physicochemical and toxicokinetic properties of a specific poison to choose the right techniques (Table 1). The following factors influence poison removal: molecular weight, protein binding, volume of distribution and endogenous clearance: Molecular Weight: every techniques have a different weight cutoff. Protein binding: only "unbound" drug can be removed because the poison-protein complex does not pass through pores of filters. Poisons that have a protein binding (PB) of 80% or higher are usually not considered available for removal. Volume of distribution (VD): high VD poison has only a small amount of poison in the blood, therefore a small percentage of poison is removed during the extracorporeal treatments. By contrast, a large amount of low VD poisons could be extracted. Endogenous clearance: the rate of exogenous elimination should be more than endogenous clearance by metabolism and elimination. An extracorporeal techniques should be used when endogenous clearance is below 4 mL/minute/kg. Hemodialysis is preferred in case of toxicity by salicylate (protein binding 50-75% at toxic levels), methanol, ethylene glycol, lithium (MW 74 Da, Vd 0,6 L/kg, protein binding 0%), paracetamol (MW 151 Da, protein binding 25%), because of the rapid clearance of these substances. Metformin (MW 166 Da, Vd 0,5 L/kg, protein binding 0%) toxicity is associated to a mortality of 30%; repeated hemodialyses are recommended in severe poisoning until lactate concentration is less than 3 mmol/L. Vancomycin (MW 1500 Da, Vd 0,2-1,2 L/kg, protein binding 75%) and methotrexate (MW 454 Da, Vd 0,18-0,8 L/kg, protein binding 50%) can be removed by hemodialysis. Valproic acid (MW 144 Da, Vd 0,1-0,2 L/kg) has a high protein binding (90%); however at supratherapeutic concentrations, protein-binding sites become saturated, leading to an increasing proportion of unbound drug in the serum that is amenable to hemodialysis. Hemoperfusion is the most effective modality for removing paraquat (MW 186 Da, Vd 1,2-1,6 L/kg, protein binding 0%); however hemoperfusion is unlikely to remain effective for more than 6 hours, therefore hemodialysis should be started as soon as possible and maintained for 2-5 days, combined if possible with hemoperfusion. In case of life-threatening toxicity by carbamazepine (MW 236 Da, Vd 0,8-1,8 L/kg, protein binding 78%) and barbiturates (low Vd) hemoperfusion may be of benefit. Many poisoned patients develop

rhabdomyolysis. Effective and rapid clearance of myoglobin (MW 17000 Da) with hemofiltration has been reported. Hemodialysis and hemoperfusion have also uncommon indications: for example in amanita and caffeine poisonings. In conclusion: 1) a rational approach, requiring knowledge of the poison's kinetic characteristics for the initiation of ET, is mandatory; 2) each case must be individualized according to the clinical conditions; 3) the real benefit should be assessed measuring the amount of toxin removed during the procedure with respect to the absorbed dose.

TREATMENT OF CARDIOVASCULAR INSTABILITY DUE TO TOXIC AGENTS

B. Mégarbane*

Medical and Toxicological Critical Care Department, Lariboisière Hospital, INSERM U1144, Paris-Diderot University, Paris, France

Corresponding Author: Bruno Mégarbane, email: bruno-megarbane@wanadoo.fr

Objectives: Despite significant improvement in critical care, drug-induced cardiovascular failure remains a leading cause of death. Among the 2,686,673 exposures in adults reported to the American Association of Poison Control Centers in 2012, cardiovascular drugs were involved in 3.87% of the cases but accounted for 12.18% of the fatalities. Calcium-channel blockers (CCB) and beta-blockers (BB) accounted for 35% of cardiovascular drug exposures, while CCB represented the first cause and glycosides the second cause of cardiovascular agent-related death. **Methods:** This presentation will review the predictive factors for failure of the pharmacological treatments of drug-induced cardiovascular failure and define the place of lipid emulsion, ECMO, and albumin dialysis in poisonings. **Results:** Severe cardiotoxicity usually appears rapidly after the exposure with the sudden onset of hypotension, high-degree atrio-ventricular block, asystole, pulseless ventricular arrhythmia. Other critical features include mental status deterioration, seizures, hyperlactacidemia, and renal, liver and respiratory failure. Determination of the mechanism of cardiovascular failure based on the available usual devices is mandatory. Overdoses with CCB, BB, and membrane-stabilizing agents (MSA) result in myocardial negative inotropic effects and arterial dilatation. Prognostic factors remain poorly investigated. They are specific for a class of toxicants. Interestingly, the prognostic value of blood concentrations remains to be determined. Despite optimal supportive and antidotal treatments, management of drug-induced cardiovascular failure is difficult. Ventricular arrhythmia, sudden cardiac arrest, and refractory cardiovascular failure may cause death, despite tight monitoring and aggressive resuscitative measures and vasopressors. Prognosticators of refractoriness to conventional treatments are lacking. Due to large volumes of distribution and high protein binding ratios, extracorporeal elimination enhancement techniques are not feasible options, although recent case

series has highlighted the possible contribution of albumin dialysis using Molecular Adsorbent Recirculating System to improve CCB-poisoned patients with refractory vasodilatation. Lipid emulsion has been extensively used to treat severe symptoms attributed to cardiotoxicants. However, due to the lack of randomized controlled studies, this treatment should be used only in local anesthetic systemic toxicity and lipophilic cardiotoxin intoxication with an immediate threat to life and ineffectiveness of other therapies. ECMO for reversible cardiac toxicity has a sound basis but clinical experience is also still limited in toxicology with insufficient evidence to conclude for its recommendation (grade C). The purpose of ECMO is to take over the heart function during refractory cardiac shock until recovery can occur, thus minimizing myocardial work, improving organ perfusion, and maintaining the renal and biliary elimination of the toxicant. By contrast, ventricular pacing can only be considered if the inotropic heart function is preserved. Interest of intra-aortic balloon pumps appears also limited due to the need for intrinsic cardiac rhythm for synchronization and diastolic augmentation. **Conclusions:** Supportive and antidotal treatments are usually efficient to treat drug-induced hypotension. However, due to persistent high-rate of mortality, there is a need for more aggressive management in patients not responding to conventional treatments. Clarification of prognosticators of refractoriness to conventional treatment is mandatory. Usefulness of lipid emulsions, albumin dialysis and ECMO remains a matter of debate and recommendations from the scientific societies are expected.

BOTULISM

F. Anniballi^{1,*}, D. Lonati², B. Auricchio¹, A. Fiore¹, S. Vecchio², V. Petrolini², D. De Medici², C. Locatelli²

¹Istituto Superiore di Sanità, Department of Veterinary Public Health and Food Safety, National Reference Centre for Botulism, Rome, Italy; ²IRCCS Maugeri Foundation Hospital, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Pavia – Italy

Corresponding Author: Fabrizio Anniballi, email: fabrizio.anniballi@iss.it

Botulism is a severe disease affecting the neuromuscular junctions and causing a spectrum of clinical pictures from mild cranial nerve palsies to acute respiratory failure and death. The causative agents are the botulinum neurotoxins that, entering into motoneurons and cleaving only selected neuronal proteins involved in neuroexocytosis, block the neurotransmission. The resulting syndrome consists of symmetrical cranial nerve palsies, followed by symmetrical descending flaccid paralysis affecting in order the muscles of the neck, shoulders, the upper extremities followed by lower ones (from proximal to distal sense). Constipation is nearly universal neurological symptom, which may be preceded, in foodborne botulism, by nausea and vomiting. The sensory system is unaffected as

well as intellectual functions are preserved. Coma is only apparent. In some severe presentations ptosis, expressionless facies, altered voice may be wrongly interpreted as signs of alcohol intoxication, drug overdose, encephalitis or meningitis. Differential diagnosis includes Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, stroke syndromes, Eaton-Lambert syndrome and tick paralysis. Four major forms have been classified: i) foodborne botulism, due to the consumption of contaminated food; ii) wound botulism, caused by the growth of *Clostridium botulinum* spores in a contaminated wound with *in vivo* toxin production; iii) infant botulism, resulting as a colonization of the intestine (in a baby less than one year of age) by spores of botulinum neurotoxin producing clostridia with subsequent *in situ* toxin production; iv) and adult intestinal colonization, in which the colonization occurs in young peoples or adults. Due to the high potency of the botulinum neurotoxins, considered the most poison known for human, each case has to be considered as a public health emergency. The correct management of cases/outbreaks requires the synergy among both central and peripheral health authorities. In Italy an *ad hoc* surveillance system on botulism started in 1984, however since 1975 the disease was mandatory notifiable. This system involve Ministry of Health as coordinator and as antidote dispenser, the National Reference Centre for Botulism for laboratory diagnosis and data collection and elaboration, local health authorities as connection point among hospitals and central authorities and poison centers for clinical and patient's management assistance. The formulation of an early clinical suspicion as well as the prompt diagnosis and laboratory confirmation are crucial. Physicians have to consider botulism in a patient presenting: acute, symmetric, descending flaccid paralysis with prominent bulbar palsies, in an afebrile patient, and with a normal sensorium (foodborne, adult intestinal colonization botulism); clinical compatible presentation with a history of injection drug use (wound botulism); an onset of weak suck, ptosis, generalized hypotonia and constipation with or without a history of honey/herbs consumption (infant botulism).

References

1. Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis 2005;41:1167-73.
2. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. Disaster Med Public Health Prep. 2007;1:122-34.
3. Annibaldi F, Lonati D, Fiore A, *et al.* New targets in the search for preventive and therapeutic agents for botulism. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12:1075-86.

QUANDO L'ANALISI TOSSICOLOGICA GUIDA IL TRATTAMENTO ANTIDOTICO

A. Valli*, L. Rocchi, L. Rolandi, P. Papa

Laboratorio di Tossicologia Analitica Clinica.
Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo-Pavia

Corresponding Author: Antonella Valli, email: a.valli@smatteo.pv.it

L'analisi tossicologica rappresenta un criterio importante per la gestione di una terapia antidotica specifica, ovvero un trattamento depurativo invasivo. Infatti, attraverso l'analisi qualitativa e, soprattutto, la determinazione quantitativa ematica della sostanza, si stabilisce specificatamente sia il tipo di tossico in questione che la gravità dell'intossicazione. Il dato quantitativo rappresenta un criterio decisionale fondamentale quando il corretto impiego del trattamento antidotico/depurativo si basa sulla concentrazione ematica del tossico (es: glicole etilenico, metanolo, paracetamolo, paraquat, digossina). In diverse situazioni, l'analisi tossicologica, qualitativa e/o quantitativa fornisce utili indicazioni per il trattamento antidotico/depurativo, *i.e.* 1) quando le indicazioni anamnestiche non sono attendibili o i segni/sintomi clinici dell'intossicazione si pongono in diagnosi differenziale con altre patologie (es: acidosi metaboliche) 2) quando la clinica si manifesta con lunghi tempi di latenza (es: intossicazione da tallio); 3) quando la somministrazione di dosi iniziali di antidoto senza ottenere beneficio viene interpretata come esclusione del tipo di intossicazione curata, laddove, al contrario, si è in presenza di una intossicazione che necessita di dosi importanti di antidoto per ottenere l'effetto atteso. Nelle intossicazioni caratterizzate da quadri clinici del tutto o parzialmente sovrapponibili per coinvolgimento di tossici appartenenti a una stessa classe di sostanze (es. intossicazioni da pesticidi esteri organo fosforici piuttosto che carbamati, ovvero da anticoagulanti orali di vecchia generazione piuttosto che dai più recenti superwarfarinici), il rilievo specifico dell'analita coinvolto gioca un ruolo di supporto anche in termini di programmazione della durata di somministrazione. Inoltre, il dato tossicologico, concorre ad ottimizzare la gestione della terapia in considerazione delle difficoltà nel reperire alcuni antidoti, il costo ed gli eventuali effetti collaterali degli stessi (es: terapia chelante per intossicazione da metalli). In alcuni casi, il contributo del laboratorio può riguardare anche il dosaggio dell'antidoto (es: etanolo e pralidossima), laddove sia stabilito un intervallo di concentrazione ematica efficace, ovvero concentrazioni potenzialmente tossiche dell'antidoto stesso. La terapia antidotica supportata dal dato di tossicologico è sicuramente un esempio di appropriatezza delle cure, tuttavia la difficoltà di disporre in tempi utili di questo dato fa sì che in molti casi si intervenga solo sulla base delle notizie anamnestiche, che spesso risultano inattendibili, e del quadro clinico, a volte generico per una corretta diagnosi di intossicazione. Anche nel caso di "successo" della somministrazione dell'antidoto, bisognerebbe accertare se effettivamente il decorso positivo sia dovuto alla cura, e non -come testimoniato dalla casistica del nostro Laboratorio- all'assenza del tossico.

INDEPENDENT PROGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE METFORMIN POISONING TREATED WITH ECRT: A RETROSPECTIVE STUDY

T. Valobra^{1,*}, G. Acquistapace^{1,2}, M. Rossi^{1,2}, A. Manelli¹, S. Paglia¹, G. Ricevuti²

¹AO Lodi - USC Pronto Soccorso Lodi Italy;
²Emergency Medicine School Pavia Italy

Corresponding Author: Tommaso Valobra, email:
 valobra@gmail.com

Background: Metformin is a biguanide anti-hyperglycemic agent that decreases insulin resistance. It's removed through renal mechanisms and its clearance is reduced in renal failure. Metformin ingestion should always be considered in the differential diagnosis of any patient with metabolic acidosis and increased lactate level. The main objective of the study is to identify a prognostic marker for metformin-intoxicated patients, useful to identify the level of intensity of care most suitable for this type of patients. **Methods:** A retrospective study on metformin-intoxicated patients treated in the Emergency Department (ED) of Lodi and Niguarda was conducted. 16 patients with lactic acidosis and acute renal failure treated with ECRT were included. Patients were divided for outcome (alive or dead at 15 days to ED access). **Results:** As historically documented, renal function, pH, lactate and metformin concentration well as age, co-morbidities and presenting access symptoms don't correlate with the short-term prognosis of our patients. Otherwise the monitoring of vital signs through New Early Warning Score (NEWS) is significantly associated with patient outcomes both to the access ($p=0.003$) and to the pre-dialysis evaluation ($p=0.0002$). Moreover, time elapsed between ED access and first gasanalysis (EGA) execution (defined for us as diagnosis time) inversely correlates with prognosis. Finally, the difference between first and second NEWS evaluation and the difference between time of ED access and first EGA execution significantly associate ($p=0.002$), showing that an early suspected diagnosis will positively affect patient clinical evolution, decreasing the possibility of adverse events. **Conclusions:** In metformin intoxication, the early diagnosis plays a particular importance. Our study confirms the correlation between the earliness of suspicion and prognosis, emphasizing the importance of the identification of lactic acidosis by EGA. A NEWS calculated on the first ED parameter greater than 7, similar to those documented in other clinical settings, significantly correlated with adverse prognosis in these patients. We also documented a linear relation between the increase of the first and last NEWS evaluation and the time elapsed before EGA, indirectly confirming how the diagnostic delay correlates with a worse prognosis. NEWS correlates significantly with the prognosis both at presentation and for evolution.

References

- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, et al: Metformin accumulation: Lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Feb;52(2):129-35.
- Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MH, Nanayakkara PW. Exploring the performance of the national early warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation*. 2015 May;90:111-5. doi: 10.1016.

- Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, Ricevuti G. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Department of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Oct;52(10):1489-97. doi: 10.1515/cclm-2014-0208.

UTILIZZO DI SCELETIUM TORTUOSUM E CANNABIS: EFFETTI CLINICI E IMPLICAZIONI ANALITICHE

A. Celentano¹, M. Morina^{1,2,*}, A. Masarin³,
 R. Borghini¹, I. Rebutti¹, M. Ferruzzi¹, F. Sesana¹,
 F. Davanzo¹

¹Centro Antiveleini di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Milano, Milano; ³Laboratorio di Biochimica-Settore Tossicologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Corresponding Author: Marco Morina, email:
 marco.morina@ospedaleniguarda.it

Introduzione: Lo Sceletium Tortuosum (ST) conosciuto anche come kanna, channa, kauwoed, kauwoed, nature's Prozac, è una pianta succulenta originaria del Sud Africa utilizzata come ansiolitico, anti-stress e anti-depressivo. Le proprietà psicoattive sono dovute alla presenza di alcaloidi nella parte aerea della pianta. Mesembrina, mesembrone e 4'-O-demetilmesembrone sono i più noti principi attivi presenti. L'alcaloide principale è la mesembrina la cui attività sembra esser legata all'inibizione della ricaptazione della serotonina. La pianta non è inserita nelle tabelle contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte a vigilanza, è quindi una "droga legale", acquistabile attraverso siti web dove viene commercializzata in forma di polvere, capsule, tinture, the, estratti secchi. Ciò potrebbe costituire un ulteriore rischio per la salute a causa della potente interazione sinergica osservata con altre sostanze psicotrope, in particolare la Cannabis Sativa (CS)¹. Scopo del seguente contributo è informare della comparsa sul mercato nazionale delle sostanze ad uso ricreativo mediante un caso clinico trattato dal Centro Antiveleini di Milano (CAV), evidenziando le possibili criticità derivanti anche dal suo utilizzo combinato a CS e declinando gli aspetti clinici e analitici. **Case report:** Nel mese di Giugno 2015, giunge al pronto soccorso (PS) dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda, un ragazzo di 16 anni in stato di agitazione psicomotoria, irrequietezza, dolori addominali, attacchi di panico, sintomi che si erano già verificati anche un anno prima. Il paziente riferisce anche l'uso quotidiano di cannabis. Si somministra lorazepam e viene affidato al neuropsichiatra. Due giorni dopo, il ragazzo in PS per peggioramento dello stato ansioso. Il ragazzo riferisce di aver fumato e sniffato, tre giorni prima, lo ST acquistato su internet. Lo screening tossicologico rileva la presenza del metabolita del THC nelle urine (>100 ng/mL), ma non viene evidenziato lo ST in quanto il Laboratorio è privo del relativo standard. **Discussione:** ST utilizzato in terapia come antidepressivo e ansiolitico in dosi di 50-100 mg/die provoca un sensibile miglioramento della sin-

tomatologia ansiosa e del tono dell'umore. Tuttavia, nelle prime tre ore dall'assunzione, limitatamente alla prima settimana di trattamento, si è rilevato un aumento dell'ansia. Inoltre, un potente sinergismo con Cannabis Sativa espone a gravi rischi di possibili flashback traumatici³. L'utilizzo contemporaneo di ST e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o delle monoamminoossidasi (MAO) è in grado di provocare risposte terapeutiche esagerate. Questo caso evidenzia come il continuo aumento delle smart drugs, in assenza degli standard, impedisce il riconoscimento di queste molecole. Di sicuro l'ingombro sterico dei gruppi sostituenti della molecola della mesembrina, impedisce una possibile reattività crociata con gli anticorpi utilizzati per evidenziare i metaboliti dei tetraidrocannabinoidi.

Bibliografia

1. Dipartimento del farmaco Istituto Superiore di Sanità: SmartDrugs seconda edizione.
2. Gericke N, Viljoen AM. Scelletium - a review update. *Journal of Ethnopharmacology* 119 (2008) 653-663.
3. Smith MT., Crouch NR *et al.* Psychoactive constituents of the genus Scelletium N.E.Br. and other Mesembryanthemaceae: a review. *Journal of Ethnopharmacology* 50 (1996) 119-130.

CAROTID THROMBOSIS ASSOCIATED WITH POLYDRUG USE: A CASE REPORT

G.F.M. Direnzo^{1,2}, D. Sabatini^{1,2,*}, C. Boccuccia², L. Antonilli², M.C. Grassi^{1,2}

¹*Emergency Toxicology and Poison Control Centre Unit, Umberto I Policlinico of Rome, Italy;* ²*Department of Physiology and Pharmacology and Drug Dependence Unit, Sapienza University of Rome, Italy*

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

Background: Drug abuse is one of the leading causes of cerebrovascular accident, with high incidence of morbidity and disability. Evidence so far established a causal relation between cocaine and amphetamine use and stroke. On the other hand, the role of other psychotropic drugs in the pathogenesis of stroke has yet to be unrevealed.¹ As other risk factors associated with thrombophilic diathesis, such as age, gender or anatomical anomalies, are likely to take part to the pathogenesis of stroke, is difficult to identify the specific role of drug use. **Clinical case:** A woman, 35 years old, was admitted at Emergency Department presenting left sensorimotor hemisyndrome. The patient referred subacute onset of paraesthesia and weakness, with a sudden worsening of the symptomatology following an intravenous injection of *speedball*. The patient was on methadone treatment for heroin addiction and she was currently taking a contraceptive therapy. She was an active smoker and she referred intranasal use of cocaine and free base cocaine smoking. Her family history was positive for cerebrovascular accident. The brain MR revealed an occlusion of the M2 segment of the right middle cerebral artery and an acute ischemic area. The

carotid Doppler ultrasound showed a floating thrombus in the right internal carotid that caused a stenosis with a 70% reduction of blood flow. Screening for cardiologic, autoimmune and thrombophilic risk factors was negative. Urine samples were screened for drugs of abuse using EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique). Given that the patient reported heavy drug use, she was also screened for the presence of heroin, cocaine and their metabolites in the hair through Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). The sample was collected from the vertex posterior area as close as possible to the scalp. Section analysis was performed with a hair segment of 14 cm length. The analysis revealed the presence of morphine in all hair segments. These levels of morphine in the hair are consistent with a mild opiate use.² Cocaine and its metabolites were not detected in any of the segments analysed. **Discussion:** Hair segment analysis through LC-MS/MS represents a reliable technique to identify exposure to drugs of abuse.³ In this case we found a mismatch between the laboratory findings (hair matrix analysis) and the clinical history of the patient. This mismatch makes it difficult to establish a causal role between cocaine use and stroke, moreover in this patient other risk factors for cerebrovascular accidents, such as smoking habit, familiarity and estrogenic therapy must be considered. In conclusion, patients with substance-related and addictive disorders (DSM-5) have risk factors for cerebrovascular diseases. In this frame, using specific techniques for detection of drugs and drugs metabolites in hair is critical for an accurate diagnosis. LC-MS/MS may be helpful to study the causal role played by drugs of abuse in the pathogenesis of cerebrovascular events.

References

1. Esse K *et al.*, 2011, *Brain Behav*, 1, 44.
2. Jurando C *et al.*, 2000, *Problem of Forensic Sciences*, 42, 137.
3. Cone EJ, 2001, *Forensic Sci Int*, 121, 7.

CLINICAL MANAGEMENT OF FOODBORNE BOTULISM POISONING IN EMERGENCY SETTING: THE ITALIAN CASE SERIES

D. Lonati^{1,*}, L. Flore¹, S. Vecchio¹, A. Giampreti¹, V. Petrolini¹, F. Anniballi², D. De Medici², C. Locatelli¹

¹*Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy);* ²*Department of Veterinary Public Health and Food Safety, National Reference Centre for Botulism, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

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

Objective: Evaluate clinical presentation characteristics of foodborne botulism (FBo) poisoned patients admitted in Emergency Departments (EDs) to obtain clinical data useful for emergency physicians to make clinical suspicion, diagnosis and early antidotal treatment. **Methods:** A retrospective analysis of cases of

FBo registered at Pavia Poison Control Centre (PCC) was performed during the study period (2007-2013). Implicated food, clinical presentation, latency between symptoms/ED-admission/treatment, clinical course, response to the antidotal administration and laboratory analysis data were analyzed. **Results:** 98 cases were studied (mean age 55,14±17,9; 53/98 male) and 17 outbreaks (involving more than 2 people) were registered. History was positive for consumption of vegetables (77%) and fish (16%) in water or oil, or meat conserve in 88.7%. In 81 cases (93,2%) causative food were home-made produced, in 4 cases were industrial and in 2 cases were ingested at restaurant. Most common symptoms reported at ED were dysphagia (55,1%) followed by ocular manifestations [diplopia (40%), accommodation troubles (32%), mydriasis (26%) ptosis (18%)] and xerostomia (35%). In three cases dysphagia was the unique neurological manifestation of the poisoning. Twenty-four patients (24%) required mechanical ventilation. Antitoxin was administered in 59 patients (60,2%), with an average of 63 hours after neurological symptoms onset and 26% were treated within 24 hours. In this group 7 patients (26%) required mechanical-ventilation (mean duration 13,6±5,6 days) (vs 53,8% in treated group after 24 hs; mean duration 21±15,5 days). Five adverse reactions were registered. Laboratory analysis confirmed the poisoning in 66,4% of cases; toxin type-B was the most common identified (83,6%). Serotype-A was isolated in 6 cases (12,2%): among these 83% required mechanical ventilation (p=0.004). Neurological permanent sequelae was registered in 1 case and 1 lethal case occurred. **Conclusions:** Botulism is a rare disease in which early correct diagnosis is difficult and may require a toxicological consultation. This intoxication represents also a medical challenge for the emergency physicians. Clinical presentation at EDs could be undefined, diagnostic procedures could be problematic and patients must be monitored because of dramatic respiratory failure. So, the PCC support is essential for the diagnosis and the management of poisoned patients (e.g. specific laboratory tests, antidotal treatment), and in the identification and surveillance of possible outbreaks.

SINDROME POST-INTERVALLARE DA INTOSSICAZIONE DA MONOSSIDO DI CARBONIO. APPLICAZIONE DELLA OSSIGENO TERAPIA IPERBARICA NEL PROTOCOLLO DI RECUPERO: CASE REPORT

D. Lo Pardo, D. Amedola, G. Senatore, A. Damiano, G. Pezzuti, N. Pugliese, G. Locatelli, N.M. Vitola*

A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona". Salerno

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

Introduzione: A distanza variabile da 4 giorni a 5 settimane da un'intossicazione da Monossido di Carbonio (CO) può instaurarsi la Sindrome post-Intervallare (SPI), caratterizzata da deficit neuropsichi-

ci, che in alcuni casi permangono in modo definitivo. L'intossicazione da CO necessita di uno specifico programma di follow-up. I test neuropsicometrici e la diagnostica per immagini costituiscono gli esami di scelta per la valutazione delle sequele neuropsichiatriche tardive. **Case Report:** Una donna di 45 anni sviluppa una grave SPI, caratterizzata da uno stato subconfusionale con rallentamento, alterazione della memoria a breve termine, agnosia, aprassia, distraibilità, tangenzialità, confabulazione e palese deterioramento cognitivo, sviluppo del discorso che tende alla disorganizzazione, incontinenza degli sfinteri e contrattura spastica prevalente agli arti inferiori, con impaccio motorio, incertezza nella stazione eretta e movimenti scoordinati. Al manifestarsi della SPI la paziente è stata sottoposta ad un trattamento integrato di multiple sedute di Ossigeno Terapia Iperbarica (OTI), associato ad un programma neuropsichico riabilitativo e di fisiokinesiterapia. In particolare, la paziente è stata sottoposta a 40 sedute in camera iperbarica a 2.5 ATA per 80 minuti, di cui le prime 18 una volta al giorno, quindi 10 sedute ogni due giorni e successivamente 8 sedute per due volte a settimana e ulteriori 4 una volta a settimana. **Risultati:** Il trattamento ha permesso un progressivo e pressoché totale recupero fisico-psichico, fino al momento della dimissione, quando la paziente apparirà tranquilla, lucida ed orientata nei parametri, disponibile alla relazione. Il miglioramento clinico è stato documentato all'EEG, alla RM Encefalo e ai test neuropsicometrici eseguiti in più riprese, quali il Mini Mental State Examination (MMSE), il test delle 15 Parole di Rey e l'al Frontal Assessment Battery (FAB). **Conclusioni:** L' OTI, integrata con la terapia riabilitativa, si è dimostrata utile nel recupero della SPI. Anche se si ritengono necessari ulteriori studi, l'Ossigeno Terapia Iperbarica può essere raccomandata nella Sindrome post-Intervallare da avvelenamento da Monossido di Carbonio.

CASE REPORT: INTOSSICAZIONE DA ALOPERIDOLO

D.V. Zotti*, G. Bontà, F. Campedel, L. Ceriani, F. Chiappini, A. Collidà, R. Colpani, M.S. Fernandez, F. Marino, R. Massolari, A. Roda, A. Zambruni, I. Zdravkovic, M.P. Saggese

Dipartimento Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'urgenza, Pronto Soccorso A.O.Mellino Mellini Chiari

Corresponding Author: Dora Valentina Zotti, email: dorazotti@tin.it

Introduzione: Gli antipsicotici di prima generazione nella pratica clinica vengono utilizzati soprattutto per il trattamento delle patologie psichiatriche (schizofrenia e mania). Il loro utilizzo è caratterizzato dalla comparsa di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e cardiaco. **Case Report:** Una donna di 36 anni affetta da disturbo d'ansia in terapia con alprazolam 0,5 mg 1 cp tre volte die e serenase 2 mg/ml 10 gtt la sera, giunge in Pronto Soccorso dopo circa 5 ore dall'assunzione di 3 flaconi di Aloperidolo per la comparsa di astenia, parestesie periorali e difficoltà nell'articolazione della parola. All'esame obiettivo:

paziente vigile, lucida, collaborante, azione cardiaca ritmica, normofrequente, murmure vescicolare normotrasmeso, obiettività addominale nella norma, non tremori agli arti, articolazione della parola resa difficoltosa dalla protrusione obbligata della lingua. Vengono immediatamente eseguiti un ECG, che mostra un ritmo sinusale e un intervallo QT nei limiti, esami ematochimici. Viene iniziata terapia con soluzione fisiologica 500 ml. Viene contattato il Centro Antiveneni di Pavia che consiglia: somministrazione di 20 g di carbone vegetale per os, idratazione, monitoraggio della frequenza cardiaca, ripetizione dell'ECG ogni 4 ore e eventuale somministrazione di benzodiazepine in caso di comparsa di convulsioni e sintomi extrapiramidali. Durante il colloquio con lo Psichiatra la paziente presentava crisi oculogire con deviazione obbligata dello sguardo a destra, contrattura del muscolo sternocleidomastoideo, crisi bucco linguale con apertura forza della mandibola e frequente protusione della lingua e opistotono. I parametri vitali rimanevano nei limiti di norma. Viene dunque iniziata terapia ev con 1 fl di diazepam 10 mg diluita in 100 ml di soluzione fisiologica ripetuta dopo circa 40 minuti per il persistere della sintomatologia. Al termine della seconda infusione si è assistito ad un miglioramento della sintomatologia. La paziente è stata successivamente ricovera in Medicina Interna per la prosecuzione del monitoraggio elettrocardiografico. **Discussioni:** Il caso clinico presentato mostra la comparsa di reazioni distoniche. Le manifestazioni cliniche di un avvelenamento da neurolettici possono essere determinate da sintomi a carico del sistema nervoso centrale, con manifestazioni extrapiramidali, o a carico del sistema cardiaco, con prolungamento dell'intervallo Qt. Una grave manifestazione dell'avvelenamento da neurolettici è la sindrome maligna neurolettica. Gli effetti extrapiramidali e la reazione distonica così come l'acatisia possono presentarsi a qualsiasi dosaggio. Il tempo di insorgenza dei sintomi può essere variabile, da qualche ora fino a 48 ore. Il trattamento consiste nella somministrazione di difenidramina (25 - 50mg ev negli adulti; 0,5-1 mg/kg nei pediatrici). La somministrazione di benzotropina (1-2 mg iv adulti; 0,05 mg/kg nei bambini > tre anni di età con reazioni severe) può essere di prima scelta o dopo fallimento con difenidramina. La risposta avviene spesso dopo alcuni minuti dall'infusione. In caso di iniziale insuccesso è possibile proseguire la terapia per due-tre giorni per prevenire eventuali recidive. In alternativa il trattamento consiste nell'utilizzo delle benzodiazepine (Lorazepam 1 -2 mg ev adulti; 0,05 mg/kg ev pediatrici).

Bibliografia

1. M.D. Jibson, First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects, Up to Date.
2. E.J.. Lavonas, First generation (Typical) antipsychotic medication poisoning, Up to Date.

USO DI CANNABIS IN GRAVIDANZA E ASTINENZA NEONATALE: UN CASO CLINICO

M. Gallo^{1,*}, G. Eleftheriou¹, R. Butera¹, I. Rebutti², L. Faraoni¹, G. Contessa¹, G. Bacis¹

¹Centro Antiveneni e Servizio di Informazione sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento di Bergamo, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Centro Antiveneni di Milano, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

Corresponding Author: Mariapina Gallo, email: mpgallo@hpg23.it

Introduzione: La cannabis è la droga più comunemente usata in donne in gravidanza con tasso di prevalenza tra il 3 e il 16% nei paesi occidentali. Il principio attivo della cannabis, Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) e i suoi metaboliti possono attraversare la barriera placentare e quindi accumularsi nel tessuto adiposo fetale.^{1,2} **Caso clinico:** Si riporta l'evoluzione clinica di un paziente nato da parto cesareo per difficoltosa progressione durante il travaglio alla 39^a settimana gestazionale. Durante la gravidanza non si era presentata alcuna complicanza. Alla nascita il neonato pesava 4.100 grammi e presentava APGAR score di 9 e 10 rispettivamente a 1 e 5 minuti. Dopo 13 ore comparivano tremori, ipertonia muscolare, ipereccitabilità, pianto acuto simile al grido. Il giorno seguente la sintomatologia si era attenuata ma la persistenza di tremori ha richiesto terapia con diazepam (0.5 mg/kg/die). Sono state escluse altre cause potenzialmente responsabili del quadro clinico incluse infezioni del SNC, sindromi metaboliche o genetiche. Gli esami ematochimici di routine sono sempre risultati nella norma. Dopo la comparsa dei sintomi la madre ha riferito uso quotidiano di cannabis da oltre 10 anni. La ricerca di sostanze d'abuso urinarie nel neonato ha confermato la presenza di cannabinoidi, mentre nei campioni ematici sono state riscontrate concentrazioni di 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH) pari a 17.2 ng/ml (cut-off 5 ng/ml) e THC inferiore a 1 ng/ml (cut-off 2 ng/ml). **Discussione:** Nel 16-29% dei soggetti adulti consumatori abituali di cannabis, alla brusca sospensione può comparire una sindrome da astinenza con agitazione, ansia, aggressività, insonnia e tremori. Occasionali case-report di manifestazioni astinenziali sono stati riportati anche in neonati le madri usavano abitualmente cannabis durante la gravidanza.² Nel neonato le manifestazioni cliniche dell'intossicazione per esposizione transplacentare e quelle dell'astinenza presentano elementi in comune rendendo difficoltoso distinguere i due quadri: la diagnosi differenziale tra intossicazione e astinenza neonatale è possibile solo mediante il dosaggio plasmatico dei cannabinoidi e dei metaboliti, come avvenuto nel caso in esame. Dopo 12-24 ore dall'ultima esposizione, le concentrazioni plasmatiche di THC e del metabolita attivo 11-OH-THC sono prossime o inferiori al limite di rilevabilità per effetto della clearance epatica e renale e per la compartimentalizzazione dei cannabinoidi nel tessuto adiposo; le molecole vengono quindi catabolizzate in THC-COOH, metabolita inattivo presente nelle urine per diversi giorni dopo la sospensione dell'esposizione.³ **Conclusioni:** Nonostante la grande prevalenza dell'uso di cannabis durante la gravidanza, i casi di astinenza neonatali riportati in letteratura sono estremamente scarsi. Questo verosimilmente è dovuto al fatto che il self-reporting viene omesso da parte della madre, dato

che l'uso di cannabis è illegale. Il caso clinico presentato suggerisce che in caso di sintomatologia neonatale neurologica di eziologia non chiara sia utile lo screening urinario delle droghe d'abuso nel neonato ed una eventuale conferma mediante dosaggio plasmatico del THC e dei metaboliti attivi.

Bibliografia

1. Little BB, VanBeveren TT. Placental transfer of selected substances of abuse. *Semin Perinatol.* 1996;20(2):147-53.
2. Fried PA. Marijuana use by pregnant women: neurobehavioral effects in neonates. *Drug Alcohol Depend* 1980; 6(6):415-24.
3. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*, 2007; 4(8): 1770-1804.

ACCIDENTAL INGESTION OF METHYLETHYLKETONE PEROXIDE COMPLICATED BY PNEUMOBILIA

A. Ieri¹, P. Cassetti², B. Barbon², S. Della Corte², F. Gambassi¹, P. Botti^{3,*}, A. Pistelli⁴, E. Masini^{3,4}, G. Mannaioni^{3,4}

¹SOD Centro Antiveneni, AOU Careggi, Firenze; ²DEA-Radiologia-Endoscopia, Ospedale di Monfalcone; ³Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze; ⁴SOD Tossicologia Medica, AOU Careggi, Firenze

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

Background: The ingestion of a caustic substance represents a common event which may result in serious injuries of gastrointestinal system. Severity of injury depends on the type of ingested substance, pH and ionic strength. Hydrogen peroxides are instable molecules, rapidly decomposed through an exothermic reaction. Methyleneethylketone peroxide (MEKP) is a colorless, odorless organic molecule used in industrial processes as a catalyst, in diluted solution (30-60%). The commercial product is diluted with 40% of dimethylphthalate for preventing explosion. It can undergo to spontaneous ignition or decomposition releasing molecular oxygen. When the substance is ingested, MEKP determines direct caustic injuries by oxygen free radical production. With metal ions, MEKP readily forms alkyl and/or peroxy radicals inducing lipid peroxidation of digestive tract and liver. Massive ingestion of MEKP may induce acute liver failure, which is the major cause of death. Finally, during decomposition, various organic acids are formed, e.g. formic acid, which induce acidosis and optic nerve damage. Symptoms of acute MEKP poisoning include gastro-intestinal bleeding, abdominal burns, necrosis, perforation of esophagus and stomach, severe metabolic acidosis, rapid hepatic failure, rhabdomyolysis and respiratory failure. **Case Report:** A 47 year old man presented to the Emergency Department of Monfalcone Hospital, after the ingestion of a liquid, in not labeled bottle mistaken for water, containing 60% MEKP and 40% dimethylphthalate. At the hospital admission, the patient suffered from a strong epigastric and chest pain. He was anxious, with a blood

pressure of 140/100 mmHg, a pulse rate of 77 beats/min, a core temperature of 37°C and, a peripheral oxygen saturation of 99%. No oral lesions were present but he experienced vomit and drool. Intravenous fluids, atropine 0.5 mg, metoclopramide 10 mg, morphine 10 mg, ranitidine 100 mg and pantoprazole 80 mg, followed by an infusion of 2 gr in 24 hours, were administered. Chest and abdomen CT-scan, performed after our Poison Control Center counseling, showed a massive pneumobilia associated with distension of jejunum-ileus for hydrogen peroxide production. Esophago-gastro-duodenoscopy was performed to assess the severity of the caustic injury. Esophageal mucosal edema (grading 1 Zargar' score), several necrotic areas in the stomach (grading 3a Zargar' score) were present; the duodenum revealed few scattered superficial erosions. The surgeon decided for a non operative management of pneumobilia and gastric injuries. The patient was intubated, transferred to an intensive care unit, two days later, an endoscopic control performed. Pneumobilia recovered in 6 days. The patient was discharged from the hospital after 15 days without any complication. **Discussion:** Pneumobilia, typically visualized as a large confluence of air located within the central portion of the liver, is a complication of procedure involving the biliary tract and, not frequently, of the ingestion of substances able to release oxygen free radicals in digestive paths, which produce distention of gastrointestinal and biliary tract. The case here reported presented a favorable outcome, presenting local damage but limited systemic effects, probably because he assumed a small quantity of the toxic substances; however, hydrogen peroxide can be lethal when ingested; the intoxicated patient should accurately followed for the risk of unexpected organ injury.

VIPER ENVENOMATION IN ITALY: CLINICAL COURSE, LABORATORY INVESTIGATIONS AND ANTIDOTE TREATMENT IN A 11-YEAR CASE SERIES (2002-2012) FROM PAVIA POISON CENTRE

A. Giampreti*, G. Melatini, D. Lonati, S. Vecchio, V. Petrolini, F. Chiara, M. Aloise, M. Crevani, C. Locatelli

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

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

Objective: Viper envenomation may be characterized by severe local/systemic symptoms with an estimated mortality up to 1%. Clinical and laboratory disorders and antidote administration are often debated.¹ Poisoning severity, laboratory alterations and antidote administration in viper-envenomed patients referred to Pavia-Poison-Centre (PPC) are described in order to evaluate predictable clinical and laboratory factors in viper envenomation management. **Methods:** All viper bitten patients referred to PPC from 2002-2012 were

retrospectively studied among those clinically followed until conclusive outcome. Clinical manifestations and evolution were evaluated according to a Grading-Severity-Score (GSS) (2). Laboratory parameters and antidote treatment were evaluated and related to GSS at acme. **Results:** During the 11-years study-period, 482 viper bitten patients were evaluated (age 44±23 years; male 65%). At hospital admission 43.2% presented only fang-marks (GSS0), 39% local edema (GSS1), 15.8% regional edema and/or mild systemic manifestations (GSS2), 2% severe local and/or systemic manifestations (GSS3). Among GSS0-admitted patients, 38/208 (18%) developed GSS≥1, and 10/208 (5%) needed antidote because developed GSS≥2. Among GSS1-admitted patients, 73/188 (38.8%) developed GSS≥2, and 59/188 (31.3%) needed antidote. Most GSS2-3 (63-100%) admitted patients received antidote. Among 482 patients, 170 (35%) remained dry bites and 312 (65%) developed envenomation. Systemic symptoms were mainly gastrointestinal (118/312; 38%), hemodynamic (37/312; 11.8%), neurotoxic (36/312; 11.5%) and local thrombosis (24/312; 8%). Seven patients presented hemodynamic shock and three presented splenic, myocardial, cerebral ischemia respectively. No fatal cases were registered. Mean time-onset of local manifestations from viper bite ranged 11.8-27.5 hours for mild-extensive edema respectively; gastrointestinal and hemodynamic disorders developed within 5-7 hours, neurotoxic effects appeared within 10.7±6.2 hours. Increase of leukocytes, d-dimer, INR and decreased thrombocytes and fibrinogen were statistically related with GSS≥2. Antidote was needed in 44% of symptomatic patients and administered with a mean time of 15.5 hours from viper bite. Most patients (76%) improved after antidote administration. In those (24%) where GSS≥2 was present within few hours from the bite already at hospital admission edema worsened despite antidote administration. **Conclusions:** Viper bite is a potentially serious event that requires immediate hospital care. GSS0-patients at hospital admission may worsen and require antidote within 12-24 hours after the bite. Leukocytosis and increased d-dimer are related with severe envenomation. Prompt antidote prescription is important and further administration may be evaluated in patients that present severe envenomation already at hospital admission.

References

1. Pozio E. *Trop Med Parasitol.* 1988 Mar; 39(1):62-6. 2. Audebert F *et al.* *Human and Experimental Toxicology* 1994; 13:683-88.

SUICIDE IN THE TIME OF INTERNET: A CASE OF VOLUNTARY INHALATION OF HELIUM GAS

D. Sabatini^{1,2,*}, S. Vecchio¹, A. Giampreti¹, P. Richelmi³, M.C. Grassi², C. Locatelli¹

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre - Toxicology Unit IRCCS Maugeri Foundation, Italy; ²Emergency Toxicology and Poison Control Centre Unit, Umberto I Policlinico of Rome,

Sapienza" University of Rome, Italy; ³Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy

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

Background: Over 800.000 people die due to suicide every year and there are many more who attempt suicide.¹ The Internet is a source of information on suicide and self-harm.² In recent times, web sites promoting the use of inert gas for suicide are available. In this frame, helium inhalation represents an emerging trend in suicide deaths.² **Clinical case:** We report a case of a 27 years old man that attempted suicide using a plastic bag containing helium, purchased in the Internet. The patient was found unconscious at home, with a plastic bag placed over the head connected with a helium gas cylinder by a tube. The plastic bag was immediately removed and the patient had completely recovery of consciousness. On admission at the Emergency Department, the Glasgow Coma Scale was 15 and the oxygen saturation was 72%. Electrocardiogram demonstrated sinus rhythm. Pulmonary Computed Axial Tomography was performed and showed an Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), confirmed by a PaO₂/FiO₂ values of 110. A treatment with continuous positive airway pressure was started. Oxygen saturation increased to 92%. The patient was moved to the Intensive Care Unit and he started intravenous administration of large spectrum antibiotics (fluoroquinolones) and corticosteroids. Since clinical conditions improved quickly and arterial blood gas was in normal range, as well as laboratory analysis, the patient was transferred to the Pneumology Department. ARDS was completely resolved, therefore the patient was discharged asymptomatic three days later. The patient referred that he had purchased online a special kit consisting of the so-called "suicide bag" (or "exit bag") filled with helium and a plastic tube. **Discussion:** Helium is an inert gas, odourless, colourless, and nonflammable. Helium is not toxic but it causes asphyxia and severe hypoxemia second to a pathogenic impairment of gas exchange. Loss of consciousness occurs almost immediately followed by death. Since asphyxia suicide by helium inhalation is a fast, no disfiguring and painless method of self-harm, it represents a serious emerging trend in suicide deaths. Evidence so far points to a role of the Internet as source of information and purchase about alternative modalities for suicide.² Moreover, as mentioned in this case report, "suicide kits" can be easily purchased online as well as the book "Final Exit" that describes drug dosage tables and the inert gas as a technique of 'self-deliverance'.^{2,3} In this clinical case, the patient survived, probably because the plastic bag was possibly misplaced. In conclusion this case highlights the novelty of intentional helium inhalation as a suicidal modality in the Italian reality.

References

1. http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en. Accessed Sept 15th, 2015.
2. Mok K *et al.*, 2015, *Aust N Z J Psychiatry*, 49, 697.

3. Humphry D, 2002, Final exit. The practicalities of self deliv-
erance and assisted suicide for the dying, 3rd edn. New York,
NY: Dell Publishing.

GRAVE INTOSSICAZIONE ACUTA DA SELENIO PER INCONGRUA ASSUNZIONE DI INTEGRATORE

G. Bacis¹, M. Gallo^{1,*}, L. Faraoni¹, G. Eleftheriou¹,
S. Marchesi², E. Bertocchi^{3,X}

¹Centro Antiveleli di Bergamo, AO Papa Giovanni
XXIII, Bergamo; ²Nefrologia, Seriate (BG); ³Terapia
Intensiva, NephroCare, Seriate (BG)

Corresponding Author: Mariapina Gallo, email:
mpgallo@hpg23.it

Introduzione: Il selenio (Se) è un elemento essen-
ziale in tracce con ruolo fondamentale in numerosi pro-
cessi metabolici. E' stato usato nei pazienti oncologici
per migliorare le condizioni nutrizionali e immuno-
logiche. L'apporto giornaliero raccomandato (RDA) per
gli adulti è di 50-200 mcg/die. Casi di intossicazioni
acute anche letali sono state descritte in letteratura con
dosi superiori a 5 mg/kg: scialorrea, alitosi agliacea,
nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, ematemesi,
tachicardia, aritmie cardiache, alterazioni epatiche e
renali, edema polmonare e cerebrale, convulsioni, coma
e arresto cardiaco.^{1,2} Dosi superiori a 3-30 mg/die in
cronico per 10 o più giorni possono determinare diar-
rea, astenia, perdita di capelli, dolori articolari, altera-
zioni ungueali (colorazione, perdita), nausea, cefalea.³
I livelli plasmatici normali sono nel range di 50-130
mcg/L, mentre livelli >2000 mcg/L sono potenzial-
mente letali. L'escrezione è soprattutto per via renale
(10-70 mcg/L). Presentiamo il caso di una grave
intossicazione acuta da selenio in una paziente psichi-
atrica per incongrua assunzione di integratore a base di
melatonina e selenio. **Caso clinico:** Donna di 67 anni in
terapia antipsicotica giungeva in PS per vomito, afasia
e nistagmo verticale. In anamnesi veniva riferita da
alcuni giorni assunzione di due integratori alimentari,
uno a base di acido alfa-lipoico e superossidodismutasi,
e l'altro costituito da melatonina e selenio. Sull'iniziale
ipotesi di ischemia cerebrale, eseguiva TC cerebrale che
non riscontrava alterazioni. Nelle ore successive com-
parivano: shock vasoplegico con deficit di contrazione
cardiaca da sostenere con amine, lieve acidosi lattica
(pH 7.24, lattati 8 mmol/L) rapidamente controllata con
infusione di sodio bicarbonato, raddomiolisi (CPK
8215), IRA (Creat. 2.7mg/dL) con oliguria, lieve
aumento delle transaminasi con allungamento del PT
(INR 2.5). Un lieve aumento della PCR (10 mg/dL, sali-
ta a 15 mg/dL dopo 5 giorni) e dei GB (24.000) indiriz-
zava anche verso l'ipotesi di uno shock settico, seppur
la procalcitonina inizialmente nei limiti di norma
aumentava a 80 ng/mL solo dopo 5 giorni. Il giorno
dopo, una attenta rivalutazione dell'anamnesi rilevava
che le dosi totali di melatonina e selenio assunte nei due
giorni precedenti il ricovero ammontavano rispettiva-
mente a 270 mg e a 68 mg (170 volte la RDA). Data
l'iniziale evoluzione verso la MOF e la scarsa compli-
ance della paziente si procedeva a sedazione e
intubazione e si iniziava l'emodialisi. I livelli plasmatici

del selenio all'ingresso risultavano essere di 2300
mcg/L, scesi a 1400 mcg/L dopo 4 giorni, mentre i liv-
elli urinari erano di 1600 mcg/L e, dopo 4 giorni, 650
mcg/L. Entrambi tornavano a livelli normali 11 giorni
dopo il ricovero. Dopo sei giorni la paziente veniva
trasferita in nefrologia per il persistere della IRA e sot-
toposta a emodialisi a giorni alterni fino alla completa
guarigione avvenuta dopo 8 settimane. Stante la con-
dizione psichiatrica non era stato possibile procedere
alla biopsia renale. **Conclusioni:** La sempre più diffusa
abitudine di utilizzare integratori alimentari, veicolata e
pubblicizzata soprattutto a mezzo internet (oltre un mil-
ione di riferimenti per il solo selenio), in assenza di cor-
rette indicazioni di medici o farmacisti, rende sempre
più frequente l'insorgenza di sintomatologia correlata a
intossicazioni acute o croniche. Solo una attenta raccol-
ta anamnestica può rendere evidente la diagnosi stante
la significativa e subdola variabilità sintomatologica.

Bibliografia

1. Barceloux D: Selenium. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:
145-72.
 2. Pentel P et al: Fatal acute selenium toxicity. J Forensic Sci
1985; 30: 556-62.
 3. MacFarquhar JK et al: Acute selenium toxicity associated
with a dietary supplement. Arch Intern Med 2010; 170(3):
256-61.
- X In memoria della Dr.ssa Ester Bertocchi, Medico
Rianimatore di elevata professionalità e umanità.

INTOSSICAZIONE DA STRAMONIO: NUOVE O VECCHIE DROGHE?

M.L. Maifreni*

Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale Cà
Foncello, Treviso

Corresponding Author: Maria Luisa Maifreni, email:
mlmaifreni@ulss.tv.it

Gli operatori del 118 vengono chiamati in una casa
privata dove si stava svolgendo un festino e trovano
nella tavernetta una ventina di ragazzi ventenni, alcuni
con malessere non ben definito e tre in stato di agi-
tazione psicomotoria (motivo per cui era stato allertato
il 118). Due ragazzi vengono accompagnati presso altri
ospedali per opportunità gestionale, mentre il paziente
che sarà da noi successivamente ricoverato è particolar-
mente agitato, allucinato, non comunica e deve essere
contenuto e sedato con midazolam 10 mg e diazepam
10 mg ev. All'arrivo alle 6.30 del mattino in Pronto
Soccorso il ragazzo è sedato, in respiro spontaneo;
localizza lo stimolo doloroso bilateralmente, non apre
gli occhi, non parla; la cute è rosea normotermica e nor-
mosudata; al torace non si segnalano rumori patologici;
toni cardiaci ritmici, lieve tachicardia (95R), pause
libere; addome ndp; arti inferiori simmetrici, non edemi
declivi. Non presenta segni di traumatismi acuti. Le
pupille sono midriatiche e poco reagenti alla luce.
Terminato l'effetto della sedazione iniziale per il
trasporto riprende ad essere agitato, aggressivo ed allu-
cinato; e tachicardico con FC 110 bpm. Si contatta il
Centro antiveleli che in base alla clinica ed alla anam-

nesi successivamente più definita sospetta l'intossicazione da Stramonio e consiglia la somministrazione di una fiala di fisostigmina ed ulteriore sedazione. Il paziente viene ricoverato in ambiente semintensivo, monitorizzato e sedato con propofol per circa 22 ore. Si segnala che durante le 24 ore di osservazione era presente midriasi bilaterale e tendenza alla bradicardia (sedazione o fisostigmina?). Il mattino seguente, dopo lo svezzamento da propofol, il paziente si presentava tranquillo, vigile lucido ed orientato, media midriasi reagente alla luce e non ricordava molto degli eventi della notte precedente. Veniva dimesso concordando un aggancio con SERT di competenza. Emergerà in seguito che i ragazzi avevano assunto una tisana di "stramonio" (*Datura Stamonium*): si erano documentati su internet ed avevano poi raccolto il giorno precedente nei campi vicino a casa dei fiori e dei semi di Stramonio per poi provare ad assumerlo come decotto, offerto ad una ventina di persone ad un festino in casa. I tre ragazzi che avevano manifestato sintomi particolarmente intensi erano quelli che ne avevano assunto in quantità maggiore ed erano anche quelli che avevano procurato lo Stramonio. Problematiche nella Gestione: 1) Capire di che sostanza si tratta, 2) Coinvolgimento e gestione di più persone, 3) Contatto con Centro antiveneni, 4) Sedazione con propofol in ambiente semintensivo, 5) "Nuove o vecchie" droghe?

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN E TOSSICOGENOMICA: UN CAMPO INESPLORATO MA POTENZIALMENTE FERTILE. L'ESEMPIO DELLA CIGUATERA CRONICA

A. Pasi^{1,*}, D. Lonati², T. Coccini³, I. Sbarsi¹, M. Guarene¹, M.C. Monti¹, C. Locatelli², M. Martinetti¹

¹Laboratorio di Immunogenetica, Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ³Laboratorio di Tossicologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia

Corresponding Author: Annamaria Pasi, email: A.Pasi@smatteo.pv.it

Introduzione: La ciguatera è una intossicazione alimentare causata dall'ingestione di alimenti di origine marina contaminati da una tossina, di origine batterica, nota come ciguatossina. La forma acuta classica è caratterizzata da sintomatologia gastroenterica e neurologica autorisolvibile nell'arco di breve tempo. Il 5% dei pazienti intossicati può tuttavia manifestare persistenza di disturbi neurologici: ciguatera cronica. Studi molto recenti di trascrittomico (Ryan JC, BMC Genomics, 2015) in soggetti affetti da ciguatera cronica, attribuiscono genericamente ai geni HLA di classe II un ruolo importante nell'eziopatogenesi. **Materiali e Metodi:** Attraverso il Centro Antiveneni di Pavia, che è il Centro di Riferimento Nazionale per lo studio di tale intossicazione, sono giunti alla nostra osservazione 10 casi che, per la rarità della malattia, sono un patrimonio

di grande valore: 9 pazienti erano affetti da ciguatera cronica e 1 dalla forma acuta. Si decide di studiare il polimorfismo genomico HLA di classe I e II mediante PCR-SSP e tecnologia Luminex. **Risultati:** 5/9 casi cronici erano DRB1*11,DQB1*03:01 positivi, 4/9 DRB1*04,DQB1*03:02 positivi e 3/9 DRB1*07, DQB1*02:02. L'unico caso di ciguatera acuta era DRB1*10:01,*14:04;DQB1*05,*05. Limitandoci ad osservare la classe II, colpisce l'alta frequenza di profili genetici caratteristici di patologie autoimmuni in soggetti del tutto privi di autoanticorpi: 8/10 pazienti avevano eterodimeri DQ di suscettibilità alla celiachia, 6/10 motivi di sequenza DRB1 artritogenici. Avendo a disposizione 1 caso di ciguatera acuta, che pur condivideva con i cronici la presenza di motivi DRB1 artritogenici, abbiamo valutato l'impatto delle molecole HLA classe I nella loro funzione di ligandi dei recettori KIR. Inaspettatamente abbiamo trovato che il paziente con la forma acuta era l'unico sprovvisto dei ligandi HLA-A e B dei KIR. **Discussione:** La ciguatera cronica è una malattia caratterizzata da una disregolazione del sistema immunitario. La struttura polieterea della ciguatossina risulta ingombrante se presentata nel contesto di una molecola HLA. Essendo lipofila è possibile che interferisca non tanto nel sito di legame con il peptide quanto con l'interazione con il TCR comportando un grande squilibrio dell'immunità. E questo la ravvicina a patologie autoimmuni notoriamente caratterizzate da risposta infiammatoria cronica delle quali proprio l'artrite reumatoide e la malattia celiaca sono il paradigma. Le differenze tra lo sviluppo di una forma acuta e cronica potrebbero correlare invece con l'assenza dell'inibizione delle NK mediata dagli epitopi HLA-A e B che permetterebbe una rapida clearance della tossina. Studi familiari si impongono per confermare la segregazione atipica HLA/KIR della suscettibilità alla forma cronica della ciguatera e molto utili potranno essere altri casi di forma acuta ma lo studio appena iniziato proietta in modo intrigante l'immunogenetica nel campo inesplorato della tossicogenomica.

RABBIT EXTRACTION FROM THE... BRIQUETTE?

A. Rigatelli¹, V. Costa², M. Zannoni^{1,*}, R. Gottardo³, D. Sorio³, G. Ricci¹, F. Tagliaro³

¹Emergency Department – AOUI Verona; ²Emergency Medicine Residency School – University of Verona; ³Forensic Medicine Department – AOUI Verona

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

Here we report an unusual case of intoxication. A female, aged 27y came in the ED with clonus, neck stiffness and lockjaw. Her vital parameters were BP 135/75 mmHg, FC 85 bpm, SatO₂ 98 % without oxygenation. After a few hours her brother, aged 13y entered in the Emergency Department (ED) for tongue oedema, dysphonia and general illness with sleepiness. Clonus, involuntary movements of the mouth with non-controlled tongue protrusion and drooling were also present. Vital parameters were BP 155/90 mmHg, FC

88 bpm, SatO₂ 98 % without oxygenation. First level blood samples were in range of normality for both brothers, no findings at Chest X-Ray and in Brain-CT scan. We discovered that also mother and dad feel mild illness, with sleepiness and headache in the last 24 hours. We asked then to the mother if were something unusual that can be assumed from family in the last 24 h, the result was that mother bring us a tetra-pak box of a fruit juice taken from Egypt by a family friend. Tryng to matching physical examination with clinical history, and in particular thinking about drooling, with neurology consultant, we hypothesized a cholinergic syndrome for something that could be contained in the juice, but both brothers had normal blood levels of cholinesterasis. Moreover symptoms were more similar even if not perfectly adherent to a rabbit syndrome instead. Rabbit syndrome is a rare group of symptoms caused by neuroleptic drugs and shows involuntary mouth movements on vertical plane without tongue involving. Juice sample was collected and sent to Forensic Medicine department, in our Hospital, for further analysis. In the mean time patients were hydrated and EKG and vital signs were monitored. Analysis performed by Forensic medicine department showed that the juice had massive dose of haloperidol inside. Nevertheless incomplete adherence to Rabbit Syndrome presentation can be explained by presence of lockjaw, typical of haloperidol over-dose. After three days of support therapy and monitoring vital function clinical manifestations come back to normality and brothers discharged at home. Remain still unknown how haloperidol at high levels was present in this fruit juice came from Egypt, indeed this question remain under investigation by Police.

DISFAGIA E TRISMA: UN INSOLITO CASO DI TETANO

A. Villa^{1,*}, M. Gregorio¹, F. Bassi², A. Perego¹, M.F. Donato², V. Galimberti², M.G. Bellotti², A. Cheldi²
¹UO Pronto Soccorso, AO Desio, Vimercate; ²UO Neurologia, AO Desio, Vimercate

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@aovimercate.org

Introduzione: Il tetano è attualmente considerato una malattia rara nel mondo occidentale, ma rimane un'importante causa di morte in gruppi di popolazioni a rischio quali i soggetti di età >60 anni e i pazienti immunocompromessi. A causa della rarità della malattia si potrebbe non avere sempre familiarità con la presentazione clinica e quindi sottostimare la diagnosi. Riportiamo un caso insolito per la sua storia naturale e la sua manifestazione. **Caso clinico:** Donna, 53 anni. La paziente lavora in un'impresa di pulizie ed ha recentemente pulito delle cantine, non riferisce ferite, né contatti con animali; non ha effettuato richiami della vaccinazione antitetanica dall'infanzia. Giunge in PS in seguito alla comparsa da alcuni giorni di sensazione dolorosa al cavo orale e alla lingua, con successiva comparsa di difficoltà ad alimentarsi per disfagia e trisma. Non febbre. All'esame obiettivo la paziente è vig-

ile, collaborante, apre con difficoltà la bocca e si apprezza la presenza di lesioni da Candida nel cavo orale; si osserva marcata rigidità della muscolatura assile del rachide cervicale e durante la visita manifesta episodi di irrigidimento doloroso a carico degli arti inferiori, soprattutto quando vi è uno stimolo tattile e un tentativo di mobilizzazione passiva degli arti; i riflessi osteo-tendinei sono vivaci agli arti superiori e vi è una spiccata iperreflessia a quelli inferiori. Fra gli esami ematochimici si evidenzia severa linfopenia (linfociti totali 433/mm³, CD4/CD8 2.59; ricerca di autoanticorpi positiva per Ab-antinucleo (viene posto il sospetto di sindrome di Sjogren). Gli esami strumentali radiologici hanno escluso lesioni neoplastiche. L'EMG mostra una sofferenza miogena diffusa compatibile con la diagnosi immunologica. Dopo 28 giorni di degenza viene dimessa con giudizio del fisiatra di buon recupero funzionale. **Discussione:** Il tetano tipicamente si manifesta con trisma, rigidità del collo, disfagia, opistotono, flessione degli arti superiori e estensione delle gambe; in particolare il trisma è frequentemente il sintomo iniziale sia nel tetano locale cefalico che in quello generalizzato. Non esistono test di laboratorio specifici e la diagnosi abitualmente è posta in base al quadro clinico. Nella nostra paziente il completo miglioramento della sintomatologia clinica ottenuto dopo somministrazione di Ig associato alla terapia antibiotica conferma la diagnosi di tetano con un criterio "ex adjuvantibus". Il tetano abitualmente insorge in seguito ad una lesione riconosciuta, ma in letteratura^{1,2} è riportato che nel 15-25% dei casi non vi è evidenza di una recente ferita. La paziente non ricordava lesioni contaminate, ma la professione a rischio praticata (impresa di pulizie) e soprattutto lo stato di immunodepressione (da patologia autoimmune) possono aver determinato l'insorgenza della malattia anche in seguito ad un banale e minimo contatto con le spore del Clostridium.

Bibliografia

1. Cook TM *et al.* Br J Anaesth 2001;87:477-487.
2. Gibson K *et al.* Can J Anesth 2009;56:307-315.

CRANIOVERTEBRAL JUNCTION INSTABILITY AS AN EXTENSION OF COCAINE-INDUCED MIDLINE DESTRUCTIVE LESIONS: CASE REPORT

C. Brembilla^{1,*}, L.A. Lanterna¹, E. Bombana², P. Gritti³, R. Trezzi⁴, G. Bonaldi⁵, C. Bernucci¹

¹Department of Neurosurgery, Pope John XXIII Hospital, Bergamo, Italy; ²Department of Infectious Diseases, Pope John XXIII Hospital, Bergamo, Italy; ³Department of Anesthesia and Intensive Care, Pope John XXIII Hospital, Bergamo, Italy; ⁴Department of Pathology, Pope John XXIII Hospital, Bergamo, Italy; ⁵Department of Neuroradiology, Pope John XXIII Hospital, Bergamo, Italy

Corresponding Author: Carlo Brembilla, email: carlinobrembo@gmail.com

With the increasingly widespread illicit use of cocaine, a broad spectrum of clinical pathologies related to this form of drug abuse is emerging. The most frequently used method of administration of powdered cocaine is intranasal inhalation, or "snorting." Consequently, adverse effects of cocaine on the nasal tract are common. Habitual nasal insufflations of cocaine can cause mucosal lesions. If cocaine use becomes chronic and compulsive, progressive damage of the mucosa and perichondrium leads to ischemic necrosis of the septal cartilage and perforation of the nasal septum. Occasionally, cocaine-induced lesions cause extensive destruction of the osteocartilaginous structures of the nose, sinuses, and palate and can mimic other diseases such as tumors, infections, and immunological diseases. In the literature currently available, involvement of the craniovertebral junction in the cocaine-induced midline destructive lesions (CIMDLs) has never been reported. The present case concerns a 44-year-old man who presented with long-standing symptoms including nasal obstruction, epistaxis, dysphagia, nasal reflux, and severe neck pain. A diagnosis of CIMDL was made in light of the patient's history and the findings on physical and endoscopic examinations, imaging studies, and laboratory testing. Involvement of the craniovertebral junction in the destructive process was evident. For neurosurgical treatment, the authors considered the high grade of atlantoaxial instability, the poorly understood cocaine-induced lesions of the spine and their potential evolution over time, as well as cocaine abusers' poor compliance. The patient underwent posterior craniovertebral fixation. Understanding, classifying, and treating cocaine-induced lesions involving the craniovertebral junction are a challenge.

References

1. European Commission: Flash Eurobarometer 233: Young people and drugs among 15-24 year-olds. Analytical report. Brussels: European Commission, 2008.
2. Silvestre FJ, Perez-Herbera A, Puente-Sandoval A, Bagán JV: Hard palate perforation in cocaine abusers: a systematic review. *Clin Oral Investig* 14:621-628, 2010.
3. Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U: Cocaine-induced midline destructive lesions - An autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 12:496-500, 2013.

INTOSSICAZIONI DA MONOSSIDO DI CARBONIO TRATTATE PRESSO IL CENTRO DI MEDICINA IPERBARICA DELL'OSPEDALE NIGUARDA: ANALISI STATISTICA E CONTRIBUTO DEI CENTRI ANTIVELENI

G.F. Panzavolta¹, M. Morina^{1,2}, F.S. Garuti³, R. Giacomello⁴, F. Davanzo^{1,*}

¹Centro AntiveleNI di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano; ²Dipartimento di Biologia Molecolare e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Milano; ³Centro di Medicina Iperbarica,

Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano; ⁴AAT-118 Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

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

Introduzione: Il monossido di carbonio (CO) è una delle cause principali di intossicazione accidentale, ma di difficile diagnosi poiché i sintomi riportati sono aspecifici. Le statistiche disponibili sono scarse, ma si stimano almeno 6000 intossicati/anno, mentre mortalità e morbilità non sono valutabili.¹ I Centri AntiveleNI (CAV) sono consultati frequentemente e la terapia d'elezione, nelle intossicazioni gravi, è almeno un ciclo di ossigenoterapia iperbarica (OTI). Scopo del presente contributo è analizzare l'attività del Centro di Medicina Iperbarica (CMI) dell'Ospedale Niguarda in merito ai casi d'intossicazione da CO, indagando quelli inviati dai Centri AntiveleNI lombardi. **Materiali e Metodi:** Sono stati analizzati i casi d'intossicazione da CO trattati dal Centro Iperbarico di Niguarda dal 1° Maggio 2014 al 31 Agosto 2015 ed è stata eseguita un'analisi sugli stessi. Inoltre sono stati integrati con quelli gestiti dal Centro AntiveleNI di Milano e inviati presso il CMI dell'Ospedale di Niguarda. **Risultati:** Nell'arco di 15 mesi il CMI di Niguarda ha trattato 125 pazienti. Per 37 pazienti (pari al 29.6% dei casi) era stato precedentemente consultato un Centro antiveleNI (n=30 CAV di Milano; n=7 CAV di Pavia). Il campione è costituito da 67 femmine e da 58 maschi con un picco di esposizione tra novembre 2014 e maggio 2015 pari al 97% (n.121). L'età media è di 34,8 anni (17 giorni - 84 anni). La popolazione del Nord Africa, dopo l'Italia (n.49), è la componente più rappresentata (n.44), seguita dall'Africa sub-sahariana (n.10). Per i minori nati in Italia da genitori stranieri è stata considerata la nazionalità dei genitori. Le fonti di monossido di carbonio individuate negli incidenti sono state nel 4% motore a scoppio; nel 44,8% scaldabagno/caldaia, nell'8,8% stufa, nel 29,6% bracieri, nel 4% incendio, nell'8,8% altro. La gravità dei sintomi secondo il Poison Severity Score (PSS) ha evidenziato assenza di intossicazione nel 4,5%, lieve nel 47,2%, moderata nel 11,5%, grave nel 31,5%, non valutato nel 5,3%. Alcuni pazienti, asintomatici, sono stati trattati con OTI in quanto appartenenti a gruppi di soggetti con carbossemoglobina elevata. I sintomi gravi rilevati sono stati: sincope (46), insufficienza cerebrale (8), rallentamento psicomotorio (5), sopore (4), precordialgia (4), cardiopalmo (4), convulsioni (3), disorientamento T/S (1). Per 8 soggetti con GCS=3 è stata necessaria assistenza anestesiológica durante il trattamento iperbarico. Si precisa che il supporto anestesiológico è disponibile solo nei centri iperbarici situati in strutture ospedaliere. **Conclusioni:** Le intossicazioni da monossido di carbonio sono una emergenza sanitaria spesso sottovalutata. La sintomatologia subdola e la difficile diagnosi clinica, associata a mancanza di dati epidemiologici certi, non permettono una stima precisa del fenomeno. La più stretta collaborazione tra Centri AntiveleNI, Centri Iperbarici e Pronto Soccorso garantisce non solo il riconoscimento dell'intossicazione, ma anche un adeguato e tempestivo trattamento indispensabile a garantire un abbattimento dei

costi di gestione delle possibili sequele derivanti da un suo mancato riconoscimento.

Bibliografia

1. M.E. Galli, G. Vezzani; Intossicazione acuta da CO: epidemiologia italiana. *Medicina Subacquea e Iperbarica* N. 2 - Giugno 2007.

INTOSSICAZIONE DA PSICOFARMACI DIAGNOSTICATA COME INTOSSICAZIONE DA MONOSSIDO DI CARBONIO: CASE REPORT DEL CENTRO DI MEDICINA IPERBARICA DELL'OSPEDALE NIGUARDA

G.F. Panzavolta¹, F. Garuti², M. Morina^{1,3}, F. Davanzo^{1,*}

¹Centro Antiveleeni di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano; ²Centro di Medicina Iperbarica, Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano; ³Dipartimento di Biologia Molecolare e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Milano

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

Introduzione: Nell'Ospedale Niguarda è presente il Centro di Medicina Iperbarica attivo sulle 24 ore per la gestione delle emergenze. La diagnosi di questa intossicazione da monossido di carbonio (CO) è estremamente difficoltosa, caratterizzata da sintomi clinici aspecifici oltre a elevati valori di carbossiemoglobina. Scopo di questa comunicazione è descrivere un caso di misdiagnosi di intossicazione da psicofarmaci in una paziente forte fumatrice, per la quale è stata posta invece diagnosi di un'intossicazione da CO. **Case report:** Paziente di 52 anni, genere femminile, forte fumatrice (10-20 sigarette/die da circa 20 anni) in terapia cronica con metformina, levotiroxina, flunarizina, clonazepam oltre a terapia ipocolesterolemizzante ed antiipertensiva. Dopo assunzione autonoma di clonazepam, comparsa di sopore per cui accesso in P.S. L'esame obiettivo evidenzia sopore risvegliabile su stimolo doloroso e presenza di midriasi bilaterale; i parametri vitali, l'elettrocardiogramma e la troponina risultano normali. La emogasanalisi evidenzia COHb 15.9%, pO₂ 56 mmHg, MetHb 0.8%, pCO₂ 44 mmHg, lattati 3.0 mmol/L. Viene quindi somministrato flumazenil 0,2 mg ev con miglioramento del quadro di sopore, ma permangono rallentamento psicomotorio e midriasi pupillare. Dopo circa 1h di O₂ terapia in maschera ad alti flussi, si controlla emogasanalisi che evidenzia COHb 10.6%, pO₂ 387mmHg, MetHb 1.0%, pCO₂ 47 mmHg, lattati 1.8 mmol/L. La misurazione della COHb nei famigliari è negativa. Ad una ulteriore indagine risulta che la benzodiazepina è stata assunta in cucina, lontano dai parenti, dove vi è una caldaia sempre accesa. Per il persistere dei sintomi e il valore elevato di carbossiemoglobina iniziale la paziente viene intubata per il trasporto all'Ospedale di Niguarda e la valutazione del medico iperbarista per l'eventuale indicazione ad OTI. Giunge alla valutazione intubata, in respiro spontaneo; dopo ulteriore somministrazione di 0,5 mg di flumazenil la paziente si sveglia, è reattiva e

quindi viene estubata. Dato il miglioramento clinico ed il rilevamento di valore COHb di 4.6%, la paziente non viene sottoposta a trattamento iperbarico in quanto si pone diagnosi di sospetta intossicazione da farmaci. Nel frattempo ad una più attenta ispezione domiciliare, si rinvennero 2 flaconi di diazepam e 1 di antidepressivi triciclici e la diagnosi di intossicazione da farmaci è confermata dagli esami tossicologici. **Conclusioni:** La sintomatologia dell'intossicazione da psicofarmaci può mimare, almeno in parte, i sintomi dell'intossicazione da CO. Inoltre è noto in letteratura che vi sia una forte prevalenza di forti fumatori nei pazienti affetti da patologie psichiatriche¹ e che nei forti fumatori sono stati riscontrati valori di COHb molto elevati (fino al 15%)². Un'attenta anamnesi farmacologica, la rilevazione di tabagismo compulsivo e l'andamento clinico dopo terapia specifica con l'utilizzo di antagonisti recettoriali specifici, usati con cautela, aiutano nella corretta diagnosi.

Bibliografia

1. Johnson, J., Ratner, P., Malchy, L., Okoli, C., Procyshyn, R., Bottorff, J., Groening, M., Schultz, A., Osborne, M.; Gender-specific profiles of tobacco use among non-institutionalized people with serious mental illness. *BMC Psychiatry* 10:2010.
2. Light A., Grass C., Pursley D., Krause J.; Carboxyhemoglobin Levels in Smokers vs Non-Smokers in a Smoking Environment. *Respir Care* 2007; 52(11):1576.

COMPARATIVE TOXICITY OF TITANIUM DIOXIDE IN NANOPARTICLE AND BULK FORM ON HUMAN CEREBRAL CELL LINES (ASTROCYTE-D384 AND NEURONAL-SH-SY5Y CELLS) AFTER ACUTE AND PROLONGED EXPOSURE

T. Coccini, C. Locatelli, V. Petrolini, A. Giampreti, D. Lonati, U. De Simone*

Laboratory of Experimental and Clinical Toxicology, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Division, IRCCS Maugeri Foundation, Scientific Institute of Pavia, Italy

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

Titanium dioxide (TiO₂) is a versatile compound and due to his high physical stability, anticorrosion and photocatalytic activity is broadly used in nanoparticle form: TiO₂NPs. TiO₂NPs based products include paints, varnishes and in self-cleaning surfaces in the construction industry and products for air purification. TiO₂NPs are among the nanomaterials that attract more attention in the public debate since TiO₂NPs containing products are constantly placed on the market and little is known about their possible impact on human health. Evidence exists indicating TiO₂NPs ability to enter the brain, thus representing a realistic risk factor for both chronic and accidental exposure with the consequent needs for more detailed investigation on CNS. In this study, a rapid and effective *in vitro* test strategy has been applied to determine the effects of TiO₂NPs (Ø 15 nm; anatase isoform) on human astrocytic (D384) and neuronal (SH-SY5Y) cells. Toxicity was assessed at different levels: mito-

chondrial function (by MTT), membrane integrity and cell morphology (by calcein AM/PI staining) after acute exposure (4-24-48 h) at doses from 1.5 to 250 mg/ml as well as growth and cell proliferation (by clonogenic test) after prolonged exposure (7-10 days) at sub-toxic concentrations (0.05-31 mg/ml). The cytotoxic effects of TiO₂NPs were compared with those caused by the TiO₂ bulk counterpart treatment. *Acute TiO₂NP exposure induced:* (i) dose- and time-dependent alterations of the mitochondrial function on D384 and SH-SY5Y cells with the effects starting at 31 (cell death: 25%) and 15 mg/ml doses (cell death: 22%), respectively, after 24 h exposure. SH-SY5Y were slightly more sensitive than D384 cells; (ii) cell membrane damage which occurred at 125 mg/ml after 24 h exposure in both cerebral cells. Semi-quantitative analysis evidenced a maximum decrease of cell viability (20%) on D384 and SH-SY5Y at 125-250 mg/ml after 48 h. Comparatively, the effects of TiO₂ bulk were less pronounced than those induced by nanoparticles in both cerebral cell lines. *Prolonged exposure indicated* that the proliferative capacity (colony size) was compromised at the extremely low TiO₂NP doses namely 1.5 mg/ml and 0.1 mg/ml for D384 and SH-SY5Y, respectively; cell sensitivity was still higher for SH-SY5Y compared to D384. Colony number decrease (15%) was also evidenced at ≥ 0.2 mg/ml TiO₂NP dose. Whereas, TiO₂ bulk treatment affected colony morphology only. TiO₂ internalization in SH-SY5Y and D384 cells was appreciated using light microscopy. These findings indicated that: (i) human cerebral SH-SY5Y and D384 cells exposed to TiO₂NPs were affected not only after acute but even after prolonged exposure at particularly low doses (≥ 0.1 mg/ml), (ii) *in vitro* critical doses (0.1-0.2 mg/ml) were comparable to literature brain Ti levels (ranging from 0.05 to 0.3 mg/ml) detected in lab animal intranasally administered with TiO₂NPs and associated to neurotoxic effects. In summary, the applied cell-based screening platform seems to provide effective means to initial evaluation of TiO₂NP toxicity on CNS. **Acknowledgements:** Italian Ministries of Health, Research and Education; and ENI S.p.A. Div. R&M.

POLYVINYLPIRROLIDONE-COATED IRON OXIDE NANOPARTICLES (PVP-Fe₃O₄NPs): TOXICOLOGICAL PROFILE ASSESSMENT ON BRAIN CELLS

U. De Simone*, C. Locatelli, S. Vecchio, V. Petrolini, A. Giampreti, T. Coccini

Laboratory of Experimental and Clinical Toxicology, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Division, IRCCS Maugeri Foundation, Scientific Institute of Pavia, Italy

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

Recently, magnetic iron oxide nanoparticles (IONPs) as magnetite (Fe₃O₄NPs), have attracted extensive interest due to their superparamagnetic physico-chemical 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). Fe₃O₄NPs can reach the central nervous system (CNS) independently of the route of administration: inhalation, intravenous or intraperitoneal. Considering the role of astrocytes in the iron (Fe) homeostasis and in protection of brain cells against metal toxicity, exposure to Fe₃O₄NPs may represent a risk due to possible iron ions release leading to a disruption of normal iron metabolism/homeostasis in brain: a characteristic hallmark resembling to that of several neurodegenerative disorders. In the present study, toxic effects induced by PVP-Fe₃O₄NPs (Ø 20 nm) were evaluated on two different cerebral cell lines (astrocyte-D384 and neuronal-SH-SY5Y) after 4, 24 and 48-h at increasing concentrations (1-100 µg/ml) by evaluating the following biological function: i) mitochondrial activity (by MTT assay); ii) cell membrane integrity (by Calcein-AM/PI staining); iii) cell morphology (using Phase-contrast microscopy); as well as intracellular PVP-Fe₃O₄NP accumulation (by Prussian blue staining). *Metabolic activity:* in D384 cells, PVP-Fe₃O₄NPs induced dose- and time-dependent alterations of mitochondrial function: 25-30% cell viability decrease was observed early (4h) at doses ranging from 25 to 100 µg/ml. The cytotoxic effect was more pronounced after prolonged exposure: 35-55% cell death after 24h (10-100 µg/ml) and 25-75% after 48h (1-100 µg/ml). SH-SY5Y cells were less susceptible to PVP-Fe₃O₄NPs than D384 cells: the mitochondrial function was affected only after 48h: 35-45% cell death at doses ranging from 10 to 100 µg/ml. *Membrane integrity:* No effect was observed in both CNS cell types at all dose levels tested and each time point considered. *Cell morphological evaluation:* D384 cells showed morphological alterations (roundish cells) at the highest doses tested (50-100 µg/ml) after 48h with the presence of intracellular electron-dense bodies. On the contrary, in SH-SY5Y no effect was observed on cell morphology at any PVP-Fe₃O₄NP concentrations tested (1-100 µg/ml) for each considered time point (4-48-h); electron-dense bodies were found mainly in medium culture. *Visualization of the internalized NPs:* PVP-Fe₃O₄NP accumulation in D384 and SH-SY5Y cells was dose- and time-dependent: blue spots in D384 were visible at ≥ 10 µg/ml after 4h and increased at higher doses (25-100 µg/ml), while in SH-SY5Y cells, they were detected at ≥ 25 µg/ml. These results indicate that: i) PVP-Fe₃O₄NPs alter mitochondrial function only, and astrocytes were more susceptible compared to neurons. Critical doses are: 25 µg/ml after 4h and 1 µg/ml after 48h for D384, while 10 µg/ml after 48h only for SH-SY5Y; ii) Fe accumulated in dose- and time-dependent manner mainly in astrocytes. In summary, molecular interactions of PVP-Fe₃O₄NPs 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), since there is the possibility that cellular IONPs overload may trigger adverse cellular responses by releasing Fe ions compromising the normal functions of CNS. **Acknowledgements:** Italian Ministries of Health, Research and Education; and ENI S.p.A. Div. R&M.

IN VITRO TOXICITY OF SILVER AND TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES AFTER ACUTE AND PROLONGED EXPOSURE ON HUMAN ASTROCYTOMA CELLS

U. De Simone*, C. Locatelli, D. Lonati, S. Vecchio, T. Coccini

Laboratory of Experimental and Clinical Toxicology, Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Division, IRCCS Maugeri Foundation, Scientific Institute of Pavia, Italy

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

Among the metal and metal oxide nanoparticles (NPs), silver (AgNPs) and titanium dioxide (TiO₂NPs) NPs represent two examples of nanomaterials currently attracting most attention in the public debate since their use is increasing fast in medical application (due to silver antibacterial properties) and consumer products such as disinfection of water/air, paints, building coverings (due to TiO₂NP photocatalytic activity). Experimental evidences show the ability of both these NPs to reach the CNS, accumulate and cause morpho-functional alterations. Astrocytes play a key role in brain metabolism and perform a variety of important functions including the brain protection against metal toxicity and oxidative stress; and pathogenic stimuli disturbing astrocytic function seem contributing to neurodegenerative diseases. An integrated *in vitro* test battery was applied for the initial screening of AgNP and TiO₂NP neurotoxicity assessment using human astrocyte cells (D384 cells). The cellular response was evaluated after acute-exposure (4-48-h; 1-100 µg/ml) with MTT assay (mitochondrial activity) and calcein AM/PI (cellular membrane integrity and cell morphology) and after prolonged-exposure (7 days; 0.5-25 µg/ml) with clonogenic test (cellular growth and proliferation). *Mitochondrial activity*: both NPs induced dose-dependent cytotoxic effects on D384, although AgNP was more potent. In particular, the effects of AgNPs were observed already after 4h (cell death: 25-85%, from 25 to 100 µg/ml), and were exacerbated after prolonged exposure (24-48-h) with 100% cell death at the higher doses (50-100 µg/ml). TiO₂NPs induced a decrease of cell viability (25%) at ≥25 µg/ml after 24h, with a maximum effect (45% cell death) at 100 µg/ml after 48-h. *Membrane integrity and cell morphology*: alterations induced by AgNPs were earlier and more pronounced than TiO₂NPs: membrane damage and cell morphology were altered by AgNPs after 4h at 50 µg/ml dose. The cytotoxic effects were exacerbated after 24 and 48h, as even shown by semi-quantitative analysis: 60-100% cell death after 24h and 95-100% after 48h at the higher AgNP doses (50-100 µg/ml). While TiO₂NP induced cellular alterations (loss of the star-shaped morphology) at 100 µg/ml after 24h. The semi-quantitative analysis evidenced 20% decrease of cell viability at 100 µg/ml after 48h. *Cell growth and proliferation*: D384 treated with low AgNP or TiO₂NP doses (0.5-25 µg/ml) showed dose-dependent reductions on number, size colony and morphology alterations. In particular, both

NPs induced morphology alterations at the lowest dose (0.5 µg/ml), while decrease of colony number was more pronounced for AgNPs (reduction: 25%-90% at 1-25 µg/ml) respected to TiO₂NPs (reduction: 15%-40% at 0.5-25 µg/ml). The present study demonstrated that AgNPs or TiO₂NPs cause cytotoxic effects in human astrocytes after acute and prolonged exposure. Critical doses (25 µg/ml after acute-exposure for both NPs, and 0.5 and 1 µg/ml after long-term exposure to TiO₂NPs and AgNPs, respectively) were comparable to brain levels of Ag and Ti detected in lab animals administered with AgNPs or TiO₂NPs and associated to CNS effects. This *in vitro* toxicity approach apparently showed to be a predictive tool as alternative method to *in vivo* procedures in line with regulatory requirements, limiting the use of laboratory animals. **Acknowledgements**: Italian Ministries of Health, Research and Education; and ENI S.p.A. Div. R&M.

EPATITE COLESTATICA DA 3,4-METILENEDIOSSIMETANFETAMINA: UN CASO CLINICO

M. Gallo*, G. Eleftheriou, G. Contessa, L. Faraoni, G. Bacis

USSD Tossicologia - Centro Antiveleeni, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corresponding Author: Mariapina Gallo, email: mpgallo@hpg23.it

L'MDMA, nota anche come ecstasy, è un derivato amfetaminico con attività allucinogena e psicotomolante. Generalmente assunta per os, è rapidamente assorbita con un picco entro 90 minuti e persistenza degli effetti fino a 4-8 ore. Viene metabolizzata a livello epatico, prevalentemente attraverso il CYP2D6, escreta per via urinaria.¹ Rappresenta una sostanza d'abuso molto diffusa tra la popolazione giovanile grazie ai suoi effetti empatogeni, euforizzanti e alla facile accessibilità economica. L'uso di MDMA determina effetti acuti di diversa gravità: tachicardia, ipertensione, aritmie, ipertermia, agitazione psicomotoria, sindrome serotoninergica, convulsioni, coma, edema cerebrale fino all'*exitus*. Sono stati descritti, inoltre, casi di epatotossicità con quadri clinici di lieve entità con transitori aumenti degli enzimi epatici fino a quadri di insufficienza epatica acuta con necessità di trapianto.² Descriviamo il caso di una grave epatite colestatica da MDMA. **Case report**: Paziente di 17 anni trasferito da altro ospedale dove era stato ricoverato per 5 giorni per epatite colestatica. All'ingresso presso il reparto di pediatria gli esami di laboratorio erano: AST 1388 U/L (vn 3-46), ALT 2827 U/L (vn 3-46), Bil tot 19.1 mg/dL (vn 0.2-1.2), Bil dir 15.7 mg/dL (vn 0-0.3), γGT 193 U/L (2-50), ALP 81 U/L (vn 40-140), LDH 862 U/L (vn 230-460), PT-INR 1.39, aPTT 1.68, acidi biliari 284.3 mcMol/L (vn 0-6), amilasi 58 U/L (vn 24-94). Sono state escluse tutte le cause di epatite virale, autoimmune e metabolica. I test sierologici sono risultati negativi per HBV, HCV, CMV, pregresse infezioni da HSV 1-2, toxoplasma, EBV. I valori di ceruloplasmina erano nella norma. All'ecografia addominale: fegato di volume

modicamente aumentato (diam long 15,5 cm) con margini regolari; non dilatazione vie biliari intra- ed extra epatiche; colecisti alitiasica. Approfondendo l'anamnesi, il paziente ha ammesso che 5 giorni prima dell'inizio della sintomatologia si era recato in discoteca e aveva assunto MDMA disciolto in una bevanda; ha affermato, inoltre, che era la seconda volta che ne faceva uso. Ha negato l'uso di altre sostanze psicoattive eccetto che per cannabis che utilizzava da circa due anni. Gli esami tossicologici urinari eseguiti presso il nostro ospedale, undici giorni dopo l'assunzione, sono risultati negativi per tutte le sostanze d'abuso eccetto che per i cannabinoidi. Il paziente è stato trattato con terapia di supporto. Sono stati monitorati gli indici di funzionalità epatica che hanno mostrato un progressivo miglioramento fino a completa remissione. Nel caso descritto l'intervallo tra l'assunzione e l'emivita del MDMA ha determinato la negatività degli esami tossicologici urinari. Sono in programma gli esami tossicologici sul capello per la conferma della sostanza d'abuso assunta. **Conclusioni:** L'uso di MDMA, sostanza d'abuso ampiamente popolare tra la popolazione giovanile, può determinare epatite acuta e/o insufficienza epatica con evoluzione potenzialmente letale, non correlata alla dose né alla frequenza d'uso. Nei casi di epatite acuta ad eziologia sconosciuta, soprattutto in pazienti di giovane età, l'uso di MDMA deve essere indagato approfonditamente. Inoltre, è opportuno tenere presente eventuali adulteranti epatotossici.

Bibliografia

1. Aitchison KJ, Tsapakis EM, Huez-Diaz P, Kerwin RW, Forsling ML, Wolff K. Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT. *J Psychopharmacol.* 2012 Mar. 26(3):408-18.
2. Carvalho M, Pontes H, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010 Aug. 11(5):476-95.

INGESTIONE DI CAUSTICI: STUDIO RETROSPETTIVO NELL'OSPEDALE DI TREVISO

M.L. Maifreni^{1*}, E. Herras²

¹Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, ULSS 9 Veneto, Treviso; ²Gastroenterologia, ULSS 9 Veneto, Treviso

Corresponding Author: Maria Luisa Maifreni, email: mlmaifreni@ulss.tv.it

Dal 2009 si è presentata in PS una media di 16 casi all'anno di pazienti sottoposti a EGDS per ingestione di caustici. Abbiamo analizzato la gestione delle intossicazioni da caustici dal 2012 al 2015 (62 casi) sottoposte a gastroscopia. Tutti i pazienti provenivano dal Pronto soccorso (circa 89000 passaggi anno); nel 67% erano di sesso femminile; nel 43% dei casi i pazienti erano stranieri; nel 45.1% dei casi l'intossicazione era volontaria con una prevalenza di stranieri (57,1%). Nel 75% dei casi è stato contattato il CAV di Pavia ed i pazienti sono stati sottoposti ad EGDS entro 6 ore nel 59.6% dei casi (entro 3 ore nel 51%). Nel caso di intossicazione da ipoclorito di sodio (48.3% delle ingestioni da caustici)

è stato somministrato sodio tiosolfato solo nel 39,2% dei casi. Il 74 % dei pz è stato gestito in Medicina d'Urgenza (50% ricoverati con una media di 5,9 gg di ricovero e 24 % dei pz gestiti in OBI). Il 17.7 % dei pazienti sono stati dimessi da Pronto soccorso mentre il restante 8% è stato ricoverato in altri reparti (rianimazione o pediatria). Il 27.4 % dei pazienti presentava maggior gravità alla Gastroscopia è stato sottoposto a NPT (CVC o Midline) in MGU. Solo due pazienti sono stati ricoverati in Rianimazione: uno è deceduto dopo 12 ore. La prima EGDS era negativa nel 27,4% dei casi, mentre quelle positive erano ZARGAR 1 = 71,1%; ZARGAR 2A =15,5%, ZARGAR 2B 11,1 %, ZARGAR 3B =2,2%. Tra i pazienti più gravi (17 pazienti, 27,4%) le sostanze assunte sono state ipoclorito di sodio (9 pz); perossido (3 pz) ed acido muriatico (1 pz deceduto). Tre pazienti (4.8%) hanno avuto sequele con successiva stenosi esofagea (tutti ZARGAR 2B; due con ingestione di perossido ed una con ingestione di idrossido + ipoclorito gel). L'ipoclorito di sodio è stato comunque la causa dell'intossicazione nel 48,3% dei casi totali (50% volontaria e 50%accidentale). **Conclusioni:** Abbiamo implementato negli ultimi anni la gestione di questi pazienti in osservazione breve intensiva OBI con la possibilità di una definizione rapida della gravità del paziente entro le 24 ore. La maggior parte dei pazienti intossicati viene ricoverata in Medicina d'Urgenza; nel caso di intossicazione da caustici vi è una esperienza decennale e negli ultimi anni vi è una maggior facilità della gestione della Nutrizione Parenterale Totale tramite il posizionamento di CVC o Midline in autonomia da parte del personale qualora ve ne fosse la necessità. Rapporto consolidato con l'equipe gastroenterologica con possibilità di EGDS h24 (presenza e reperibilità). Collaborazione con il CAV Pavia, interpellato nel 75% dei casi; solo nel 39% dei casi di intossicazione da ipoclorito è stato somministrato sodio tiosolfato per os. Prognosi peggiore per ingestione di perossido o acido muriatico; prevalenza di ingestione di ipoclorito di sodio. Lieve prevalenza degli stranieri nell'assunzione di caustici volontaria e prevalenza del sesso femminile.

TOSSICITÀ CUTANEA DA UNGUENTO ARTIGIANALE A BASE DI RANUNCULUS ACRIS L

E. Malavasi*, G. Ricco Galluzzo, S. Brambilla

Medicina e chirurgia d'accettazione e d'urgenza Pronto Soccorso - AZ. Ospedaliera Treviglio

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

Introduzione: L'utilizzo officinale delle piante si ritrova in tutti i sistemi terapeutici umani, da quelli più antichi e basati su osservazione ed empirismo, a quelli più sofisticati e con livelli di complessità teorica elevata, fino alla moderna biomedicina. Le piante, infatti, sono fonte di innumerevoli principi attivi e la fitoterapia è quella disciplina che le utilizza per la cura delle malattie o per mantenere il benessere psicofisico.¹ L'automedicazione utilizzando rimedi naturali è pratica

sempre più diffusa, sia sulla base di tradizioni antiche della medicina popolare sia per la convinzione che la medicina naturale sia meno tossica rispetto ai farmaci convenzionali.² **Caso Clinico:** Nel mese di agosto 2015, giungeva presso il nostro Pronto Soccorso (PS) un paziente (pz) di 80 anni che presentava flitteni e vescicole, come da ustione di 2° grado, al ginocchio e alla gamba destra. Il pz riferiva di aver applicato sulla cute, per circa 8 ore, un unguento da lui stesso preparato per alleviare la gonalgia insorta qualche giorno prima. Il preparato era a base di strutto e *piède di gallo*, una pianta selvatica da lui raccolta, sulla base di una tradizione popolare che, a suo dire, suggeriva l'utilizzo di tale pianta per i dolori articolari. Data l'assenza di sintomi sistemici e la normalità degli esami ematochimici, tranne una lieve leucocitosi neutrofila, il pz veniva medicato con garze grasse e dimesso con terapia antibiotica a domicilio. Il pz aveva portato in PS un campione della pianta utilizzata che, grazie alla collaborazione dell'orto botanico di Bergamo, è stata identificata come *Ranunculus acris L.* Al controllo in PS dopo 3 giorni, non erano intercorsi sintomi sistemici, persisteva lieve alterazione degli indici di flogosi ma si mantenevano nella norma la funzionalità renale e l'elettrocardiogramma. Il pz ha proseguito le medicazioni presso l'ambulatorio chirurgico senza complicazioni.

Discussioni e Conclusioni: Il *Ranunculus acris L.*, nome comune piè di gallina, è una specie di pianta che cresce in prati e incolti da 0 fino 1600 m. Tutti i ranuncoli hanno gli stessi principi attivi: una canfora (ranunculo) e un glucoside (ranuncolina) che si trasforma in protoanemonina, una sostanza irritante che causa vescicole e ulcere per contatto.³ L'ingestione provoca dolore e bruciore immediato alla bocca e alla gola, cui seguono vomito, diarrea, vertigini, alterazioni del ritmo cardiaco, alterazione funzionalità renale, sintomi respiratori e neurologici. Il semplice contatto cutaneo con la pianta non causa alcuna irritazione perché è il suo succo ad essere urticante. Nel caso clinico descritto, molto probabilmente, l'unguento oleoso, formatosi con lo strutto e il lungo contatto cutaneo, ha sciolto i principi attivi del ranuncolo e ne ha favorito l'assorbimento cutaneo causando un'importante dermatite con vescicole e flitteni. In letteratura non sono descritte proprietà terapeutiche dei ranuncoli, pertanto molto probabilmente la pianta utilizzata non era quella descritta nella tradizione popolare. La fitoterapia come uso razionale delle sostanze vegetali ha un riconosciuto ruolo di utilità anche nella medicina moderna, ma occorre ricordare che l'automedicazione con prodotti naturali va condotta in modo responsabile e non spontaneo, coinvolgendo sempre il medico.

Bibliografia

1. Kushe J. 1993 Methods Find Exp Clin Pharmacol.
2. Menniti-Ippolito F et al, 2012 Eur J Clin Pharm.
3. Olson. Intossicazioni acute, 2° ed, 2009.

IPOSODIEMIA GRAVE IN CORSO DI TERAPIA CON CARBAMAZEPINA: UN CASE REPORT

F. Marino*, D.V. Zotti, F. Campdel, L. Ceriani,

F. Chiappini, A. Collidà, R. Colpani, M.S. Fernandez, R. Massolari, A. Roda, A. Zambruni, M.P. Saggese

Dipartimento di Emergenza, Accettazione, Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliera "Mellino Mellini", Chiari (BS)

Corresponding Author: Francesco Marino, email: francescomarino1982@gmail.com

La carbamazepina è ampiamente utilizzata nella terapia delle epilessie, di alcune forme di nevralgia e come stabilizzante dell'umore. Il rischio medio di iposodiemia nei pazienti trattati è del 13% e non sembra correlato alla concentrazione plasmatica del farmaco; la tossicità si può manifestare a carico del tessuto cardiaco, nervoso, muscolare, con rischio di aritmie, insufficienza cardiaca acuta, sintomi neurologici e psichiatrici. Nel nostro dipartimento di emergenza-accettazione abbiamo diagnosticato e trattato un caso di grave iposodiemia sintomatica in corso di terapia con carbamazepina. Una donna di 74 anni, affetta da herpes simplex oculare sinistro complicato da nevralgia dell'emivolto, assume da circa un mese aciclovir (400 mg 5 volte/die), indometacina al bisogno e carbamazepina (200 mg 3 volte/die); la paziente inoltre è affetta da vasculopatia arteriosa polidistrettuale, in doppia terapia antiaggregante. Si presenta al Pronto Soccorso del nostro presidio ospedaliero per episodi ricorrenti di disorientamento spazio-temporale, associati ad instabilità posturale con frequenti cadute a terra e trauma cranico secondario. All'esame obiettivo: paziente sveglia, rallentata nell'eloquio, parzialmente orientata nello spazio e nel tempo, eupnoica, apiretica; non evidenza di segni neurologici acuti né alterazioni pupillari; edema perioculare sinistro; cute e mucose normoidratate, non edemi declivi, azione cardiaca ritmica, normofrequente (70 b.p.m.), obiettività toracica ed addominale normali; saturazione O₂ in aria ambiente 98%, P.A. 200/100 mmHg. Agli esami ematochimici: Hb 13,8 g/dl, leucociti 13.200/cc, piastrine 180.000/cc, creatinina 0,9 mg/dl, sodiemia 107 meq/l, potassemia 2,4 meq/l, cloremia 64 meq/l, glicemia 132 mg/dl, proteina C reattiva (PCR) 5,5 mg/l (v.n. <0,5), lattato 1,8 mmol/l. Alla TC encefalo non lesioni acute di tipo ischemico o emorragico; radiografia del torace nei limiti di normalità. Per il riscontro di iposodiemia grave si inizia infusione di soluzione fisiologica al 0,9% con supplementi di potassio. Si effettua il dosaggio della carbamazepina plasmatica, che risulta essere 11,7 µg/ml (v.n. in range terapeutico 6-12). Si induce inoltre la riduzione farmacologica della pressione arteriosa (clonidina 75 mg per via i.m.). A 12 ore dall'inizio della terapia infusiva il valore di sodiemia è 114 meq/l. La valutazione neurologica conferma la diagnosi di encefalopatia iposodiemica iatrogena (da carbamazepina) in corso di nevralgia erpetica oftalmica sinistra. La paziente viene quindi ricoverata presso la divisione di Medicina Generale del presidio per la prosecuzione delle cure, volte al ripristino di normali valori di sodiemia e al recupero dell'integrità neurologica, emodinamica e respiratoria. Il caso proposto illustra un effetto avverso non frequente ma ben noto della terapia cronica con carbamazepina. I fattori di rischio associati allo sviluppo di iposodiemia

rimangono ancora da chiarire. Alcuni studi hanno suggerito che un attento monitoraggio della terapia ed il dosaggio della sodiemia già a pochi giorni dall'inizio del trattamento possano evitare l'insorgenza di iposodiemia grave sintomatica.

ESPOSIZIONE A IDROCARBURI: ANALISI DI UNA CASISTICA DEL CENTRO ANTIVELENI DI FIRENZE NEL PERIODO 2005-2014

V. Mazzucco^{1,*}, P. Botti¹, F. Gambassi³, A. Missanelli², E. Masini^{1,2}, G. Mannaioni^{1,2}

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze; ²SOD Tossicologia Medica, AOU Careggi, Firenze; ³SOD Centro Antiveleeni, AOU Careggi, Firenze

Corresponding Author: Viola Mazzucco, email: violama9@gmail.com

Introduzione: Gli idrocarburi, composti organici costituiti prevalentemente da carbonio e idrogeno, hanno impiego come solventi in ambito industriale e domestico, talvolta utilizzati come sostanze d'abuso. Il presente studio analizza i casi venuti in contatto con il Centro Antiveleeni (CAV) di Firenze per esposizione ad idrocarburi, nel periodo gennaio 2005-dicembre 2014. Il tricloroetilene (C₂HCl₃), un idrocarburo alogenato, liquido, incolore e dall'odore caratteristico è la sostanza maggiormente implicata. Rapidamente assorbito, è responsabile di gravi danni d'organo a livello cardiaco, polmonare e cerebrale. Viene metabolizzato dal citocromo P450, con formazione di intermedi reattivi, responsabili di epatotossicità. **Metodi:** È stata valutata la documentazione di 94 pazienti che si sono rivolti al CAV di Firenze nel decennio 2005-2014, rilevando sesso ed età dei pazienti, prodotto implicato, modalità d'esposizione, gravità del caso e indicazioni terapeutiche fornite. **Risultati:** La casistica era composta da 94 pazienti, 40 (43%) maschi e 54 (57%) femmine, 27 (29%) di età inferiore a 8 anni, 67 (71%) adulti. L'esposizione è stata accidentale in 85 su 94 pazienti (90%), solo 9 (10%) hanno assunto il prodotto a scopo autolesivo. L'agente più comunemente implicato è il tricloroetilene (80%); idrocarburi alifatici, aromatici e miscele sono stati responsabili nel 9%, 1% e 10% rispettivamente. L'intossicazione si è verificata per ingestione nell'86% dei casi, per inalazione (12%), per via oculare (1%) o cutanea (1%). Nel 22% dei casi è stata sufficiente un'osservazione domiciliare; nel 3% una visita medica e nel 66% dei casi un accesso al Pronto Soccorso; 8 pazienti su 94 (9%) per la gravità del quadro clinico sono stati ricoverati presso la SOD di Tossicologia Medica. Ventun pazienti su 94 (22%) sono stati trattati per e.v. con cimetidina, N-acetilcisteina o glutazione ridotto; 31 pazienti su 94 (33%) sono stati trattati con olio di vaselina, per limitare l'assorbimento gastro-intestinale del tossico. La somministrazione di carbone vegetale attivato e la gastrolusi, non indicate nell'intossicazione da idrocarburi, sono state effettuate solo in 3 casi, giustificate dalla gravità dell'intossicazione e

dalla co-assunzione di altre sostanze. **Conclusioni:** La disamina della casistica evidenzia che l'esposizione accidentale è la causa maggiormente responsabile del contatto con il CAV, con un'alta percentuale (66%) di accesso al Pronto Soccorso; l'assunzione volontaria, pur meno frequente, è stata responsabile, in un terzo dei casi, di un quadro clinico di particolare impegno tale da richiedere un ricovero presso la SOD di Tossicologia dell'AOU Careggi, Firenze. La gravità dell'intossicazione è da imputare alle caratteristiche fisico-chimiche e tossico-cinetiche dei vari agenti implicati. La terapia antidotale attuata non ha subito variazioni negli ultimi 10 anni: cimetidina e N-acetilcisteina sono a tutt'oggi i farmaci di prima scelta; la prima, inibitore dell'isoforma 2E1 del CYP450 è indicata per rallentare il metabolismo del tricloroetilene e ridurre la formazione dell'eossido, responsabile della tossicità epatica, la seconda, contenente un gruppo tiolico, per contrastare la deplezione cellulare di glutazione ridotto e come scavenger dei radicali già prodotti.

Bibliografia

Lash LH, Chiu WA, Guyton KZ *et al.* Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity. *Mutation Res*, 2014, 762:22-36.

OCCHIO AL FIORE!

F. Manara, P. Vignola, A. Rigatelli, V. Costa, E. Zaccaria, M. Zannoni, G. Ricci*

Pronto Soccorso Borgo Trento, Polo Confortini, AOU Verona

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

Giunge alla nostra osservazione una giovane donna che, dopo aver avvertito una sensazione di corpo estraneo all'occhio destro, si rivolge al nostro Pronto Soccorso per una evidente midriasi. Al momento della visita, la paziente è vigile e collaborante, non si rilevano deficit neurologici, TA 152/81, FC 80, Sat.O2 99%. La midriasi è poco reagente, non vi è storia di traumi cranici, non viene riferito dolore oculare o nucale, non cefalea, nausea o vomito. Non apparenti deficit del CV, MOE conservati, ROT normoevocabili e simmetrici. Interpellato, il consulente neurologo consiglia esecuzione di TC encefalo e angioTC dei vasi intracranici. Anche tali esami sono negativi, a parte la persistenza di origine fetale dell'arteria cerebrale posteriore destra. La paziente viene quindi trattenuta in osservazione per 24 ore, nel timore di una patologia evolutiva neurologica. Anche nel corso dell'osservazione però la giovane donna rimane stabile, con midriasi cicloplegica perdurante. Durante una più approfondita raccolta anamnestica, emerge che la signora, nel pomeriggio, ha maneggiato a lungo fiori e piante nel proprio giardino. Nel dubbio di effetto fitofarmacologico, viene richiesta una consulenza tossicologica da cui emerge che la signora ha manipolato alcune piante di Brugmansia, a mani nude, sfregandosi poi l'occhio destro a causa di improvviso prurito. La Brugmansia arborea appartiene

alla famiglia delle Solanaceae. Si presenta come un piccolo albero o un arbusto perenne di altezza variabile dai 6 ai 15 metri. È volgarmente chiamata ‘trombone d’angelo’ o ‘tromba dei morti’. Il fiore, ha forma di campana, è di colore bianco-rosa con venature verdi ed ha una lunghezza di circa 6,5 cm. La Brugmansia arborea è una pianta nativa delle Ande, Ecuador centrale e Cile settentrionale, è generalmente una specie spontanea, a volte coltivata come ornamentale. L’intera pianta è tossica per la presenza di atropina, iosciamina e scopolamina: alcaloidi con effetti del tutto simili a quelli prodotti dalla *Datura stramonium*.¹ Tali alcaloidi sono i responsabili di una sindrome anticolinergica: L’assunzione di dosi elevate di Brugmansia arborea può rivelarsi estremamente pericolosa: oltre alla comparsa di tachicardia, secchezza delle fauci, ipertermia, alterazioni del visus causati dalla midriasi non reagente per azione cicloplegica. Possono comparire delirio, allucinazioni, convulsioni e nei casi più gravi coma e morte.² Nel nostro caso, fortunatamente, la Brugmansia ha esercitato un semplice effetto tossico “topico”, provocando un sintomo isolato e del tutto privo di pericolosità. Al di là dell’inusualità del caso clinico, vogliamo sottolineare il fatto che la signora è stata sottoposta ad esami anche potenzialmente pericolosi (reazioni allergiche da mezzo di contrasto), nonché a dosi elevate di radiazioni, oltreché costosi, quando in realtà una “semplice” consulenza tossicologica, unita ad una accurata anamnesi da parte del Medico di PS ha permesso di chiarire il quadro clinico.

Bibliografia

- Simona Pichini *et al.* SmartDrugs. Seconda edizione, 2010, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, pag.53.
 Brugmansia arborea in MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 162 expires 12/2014. ©2014 Truven Health Analytics Inc.

EVALUATION OF TWO DIFFERENT SCREENING ELISA ASSAYS FOR SYNTHETIC CATHINONES (MEPHEDRONE/METHCATHINONE AND METHYLENEDIOXYPYROVALERONE) WITH CONFIRMATORY LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY METHOD IN INTOXICATED PATIENTS

E. Roda^{1,*}, D. Lonati¹, E. Buscaglia¹, P. Papa², L. Rocchi², C. Locatelli¹, T. Coccini¹

¹Laboratory of Clinical & Experimental Toxicology and Poison Control Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Pavia, Italy;
²Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy

Corresponding Author: Elisa Roda, email: elisa.roda@fsm.it

Synthetic cathinones are a new trend in the recreational drug market and the paucity of human toxicological data combined with their widespread abuse generated great concern in the international scientific com-

munity. Inside the Italian National Early Warning System (NEWS), clinical urine specimens were collected from patients (n=202) admitted to the Emergency Departments (April 2011 - January 2013) and screening analyses were performed using two specific ELISA assays, targeting Mephedrone/methcathinone and MDPV (LOD 0.40 and 20.0 ng/ml, respectively). Data were then compared to determinations gained by LC-MS (LOD 5ng/ml). Results: (i) *Mephedrone/methcathinone*: 195/202 samples gave values <7 ng/ml by screening ELISA assay and tested negative by LC-MS. Seven specimens showed concentrations >16 ng/ml (above the upper limit of the standard curve) by screening immunoassay, and only 4 of them resulted positive by LC-MS; (ii) *MDPV*: 162/167 samples gave values ≤60ng/ml by screening ELISA and tested negative by LC-MS. Five samples showed concentration above the upper limit of the standard curve (>850ng/ml). Among these, 3/5 samples were confirmed positive by LC-MS (2 for butylone and MDPV, 1 for pentedrone and MDPV). These results emphasize a good overall match between data obtained by the two analytical methods, showing disagreement in few cases concerning positive results; no false negatives were detected by ELISA screening, suggesting the promising usefulness of this reliable tool as first approach in the emergency setting to rapidly detect synthetic cathinones, allowing the clinician to improve differential diagnosis, aiding real-time patient care and management.

CHRONIC INTOXICATION AFTER PROLONGED EXPOSURE TO MERCURY VAPOR: PREDICTIVITY AND SENSITIVITY OF LYMPHOCYTES MUSCARINIC RECEPTORS AS PERIPHERAL NEUROCHEMICAL MARKERS. A CASE REPORT

E. Roda^{1,*}, A. Giampreti¹, C. Locatelli¹, D. Lonati¹, V. Petrolini¹, S. Vecchio¹, A. Ronchi¹, P. Apostoli², T. Coccini¹

¹Laboratory of Clinical & Experimental Toxicology and Poison Control Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Pavia, Italy;
²Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, Occupational Toxicology and Industrial Hygiene Unit, University of Brescia, Italy

Corresponding Author: Elisa Roda, email: elisa.roda@fsm.it

Prolonged exposure to mercury vapor may result in clinical pictures of chronic poisoning. Chronic poisoning from mercury vapor inhalation, characterized by an initial flu-like syndromic picture followed by signs and symptoms affecting the respiratory, gastrointestinal, central and peripheral nervous system, is mainly reported in medical literature as a result of occupational exposure. Chronic exposure to mercury vapor is also possible in domestic/non occupational setting, as a consequence of breakage of devices containing mercury *e.g.* thermometers, barometers or sphygmomanometers. We report a case of chronic, non-occupational mercury poi-

soning due to prolonged mercury vapor exposure from a big broken barometer at home. A 72 year-old man (70 kg body-weight) presented to our Toxicology Unit with a 10-years past medical history of progressive neurological symptoms. The patient's occupational history was negative for previous exposure to metals. The patient referred the presence of a big broken barometer at his home, maintained near an heating source in his study-room during the last ten years. First toxicological evaluation confirmed the neurological picture previously reported, characterized by motor ataxia, increased motor tone, paresthesias and sensory deficits in-touch at inferior limbs. Neurophysiological tests revealed mild axonal sensory-motor polyneuropathy at superior/inferior limbs. A nuclear magnetic resonance, performed 5 years before, was negative for brain lesions. Blood (BHg) and urine (UHg) Hg levels at admission were 27 and 1.4 microg/L, respectively (normal values: BHg 1 - 4.5; UHg 0.1 - 4.5 microg/L). The same BHg and UHg levels measured after DMSA mobilization-test were 24.5 and 5.2 microg/L, respectively. Elemental-Hg and methyl-Hg were evidenced at BHg speciation. Parallely, neurochemical markers *i.e.* muscarinic receptors in lymphocytes (l-MRs) and monoamino oxidase B in platelets (p-MAO-B), investigated as potential surrogate markers of CNS parameters, have been radiochemically determined, evidencing (i) a significative increase in l-MRs, *i.e.* 205.43 femtomol/million lymphocytes (normal range: 8.0 - 16.0), and (ii) a normal platelet MAO-B activity *i.e.* 10.46 nanomol/mg prot/hr (normal range: 7.0 - 11.0). Two cycles chelating therapy with oral DMSA (2400 mg/die for 5 days followed by 1600 mg/die for 14 days) were administered and a gradual improving in clinical manifestations with a progressive reduction of BHg and UHg were obtained. A subsequent biomarkers assessment was performed on blood samples obtained after second chelating therapy (t_2). These determinations demonstrated (i) a marked reduction in l-MRs (24.89 femtomol/million lymphocytes), showing an evident tendency to normalize (normal range: 8.0 - 16.0), and (ii) an unaltered p-MAO-B activity (10.74 nanomol/mg prot/hr), displaying normal, unchanged value, compared to those measured at previous times (t_0 and t_1). In the present case, the strong l-MRs alteration, associated to clinical manifestations, and analytical data, together with patient's history, seems to be the first documented case in humans of a valuable application of sensitive biomarker, useful for (i) chronic elemental Hg-poisoning diagnosis and (ii) monitoring the chelation therapy efficacy.

REAZIONI AVVERSE A FARMACI: CASI RARI O CASI SOTTOSTIMATI?

A. Villa^{1,*}, C. Riva², G. Gallotta¹, A.M. Boschiero³, M. Sironi²

¹UO Pronto Soccorso - AO Desio - Vimercate; ²UO Farmacia - AO Desio - Vimercate; ³UO Medicina d'Urgenza - AO Fatebenefratelli, Milano

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@aovimercate.org

Introduzione: Negli ultimi anni sono aumentate le

segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (ADE) anche grazie a progetti di farmacovigilanza attiva. Riportiamo tre casi apparentemente rari o poco conosciuti dovuti a ADE. **Caso 1:** Uomo, 78 anni. In anamnesi: BPCO, cardiopatia ischemica, diabete, ulcera peptica (2007). Anamnesi Farmacologica (AF): pantoprazolo (40mg/die), furosemide, clopidogrel, metformina, amlodipina, bisoprololo. Giunge in PS per la comparsa di parestesie urenti e astenia agli arti inferiori. Risccontro di ipomagnesemia (0.84mg/dl; v.n. >1.73mg/dl). Sospensione di pantoprazolo e furosemide, normalizzazione con terapia sostitutiva e rapida regressione della sintomatologia. Le prime segnalazioni di ipomagnesemia secondarie a inibitori di pompa protonica (PPI) sono del 2006, da allora numerose ulteriori segnalazioni; il numero crescente di casi segnalati indica che questi pazienti potrebbero rappresentare la "punta di un iceberg". Si dovrebbe considerare l'PPI un possibile agente causale nell'ambito delle indagini di ipomagnesemia, soprattutto nei casi di terapia a lungo termine (≥ 1 anno) e/o con la somministrazione concomitante di altri farmaci che possono ridurre la magnesemia (diuretici o metformina). **Caso 2:** Donna, 70 anni. In anamnesi: ipertensione arteriosa, f.a. persistente, nefrectomia dx per ca renale, successivo risccontro di metastasi multiple. AF: warfarin, bisoprololo, furosemide, axitinib. Giunge in PS per la comparsa da alcuni giorni di cefalea, stato confusionale, dispercezioni visive, scarso controllo di valori pressori. Alla TAC encefalo presenza di aree di ipodensità in sede occipitale dx e parietale sospette per secondarismi, non confermate dalla RMN che evidenzia "alterazioni di segnale iperintense sottocorticali che interessano i settori posteriori con distribuzione simmetrica, riconducibili a PRES". La PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) è una sindrome clinico-radiologica caratterizzata da cefalea, vomito, disturbi visivi, confusione e risccontro alla RMN di aree iperintense in sede corticale parietale/occipitale e sottocorticale (= segni di edema). La combinazione di segni clinici, tipici reperti alla RMN e ipertensione sono fortemente suggestivi di PRES. Fra le cause di PRES numerosi farmaci, fra i quali i chemioterapici. L'axitinib è un inibitore dei recettori dei fattori di crescita vascolare endoteliale e l'ipertensione è un effetto avverso noto. La tossicità sull'endotelio causa edema vasogenico. Nel 2014 è stato descritto il primo caso di PRES indotta da axitinib. I medici dell'emergenza, i neurologi e gli oncologi dovrebbero aumentare l'indice di sospetto per tale sindrome così da intraprendere tempestivamente un adeguato trattamento. **Caso 3:** Donna, 72 anni. In anamnesi: recente ricovero per NSTEMI. AF: ticagrelor (da alcuni giorni), simvastatina, ASA, ramipril. Giunge in PS per la comparsa dalla sera precedente di "sensazione di affanno". Obiettività, parametri vitali, esami ematochimici, emogasanalisi, ECG e Rx torace nella norma. Gli antiaggreganti piastinici (in particolare il ticagrelor) sono stati associati in vari studi a dispnea non correlata ad insufficienza cardiaca, a cause polmonari e/o acidosi. L'adenosina dà un effetto "disпноizzante" mediante l'attivazione di vie afferenti vagali; il ticagrelor aumenta i livelli di

adenosina, contribuendo a questo effetto che è benigno, ma ancora poco conosciuto. La conoscenza di tale effetto permette di evitare di sospendere il ticagrelor. **Conclusioni:** I casi descritti potrebbero essere meno rari di quanto appare e potrebbero rappresentare una sottostima di eventi che, se conosciuti e ricercati, potrebbero risultare più numerosi.

REAZIONI AVVERSE NON SOLO A FARMACI: SOSTANZE NATURALI E INTEGRATORI

A. Villa^{1,*}, C. Riva², G. Gallotta¹, A.M. Boschiero³, M. Sironi²

¹UO Pronto Soccorso - AO Desio - Vimercate; ²UO Farmacia - Desio - Vimercate; ³UO Medicina d'Urgenza - AO Fatebenefratelli, Milano

Corresponding Author: Antonio Villa, email: antonio.villa@aovimercate.org

Introduzione: Il ricorso a prodotti di origine naturale e ad integratori è sempre più frequente. A livello di opinione pubblica e, talvolta anche fra gli operatori sanitari, è diffusa l'opinione che queste sostanze siano sostanzialmente innocue in quanto naturali. Nell'ambito di un'attività di farmacovigilanza, abbiamo registrato anche alcune reazioni avverse a sostanze naturali e a integratori. Riportiamo due casi significativi. **Caso 1:** Donna, 60 anni. In anamnesi: ipotiroidismo, dislipidemia. Anamnesi Farmacologica: tiroxina, pantoprazolo; da due mesi assume estratti di *Pleurotus Ostreatus* per dislipidemia. Per comparsa di mialgie esegue esami ematochimici con riscontro di CPK 1007 U/l (recentemente esami di routine con CPK 350 U/l). Viene sospesa la sostanza naturale e al controllo normalizzazione del CPK (350 U/l). Il *Pleurotus Ostreatus* è un fungo che possiede attività ipocolesterolemizzante poiché contiene notevoli quantità di lovastatina. La lovastatina, come altri inibitori HMG-CoA reductasi, può causare occasionalmente miopatia che si manifesta con dolore muscolare, astenia e aumentati livelli di CPK. Il rischio di miopatia e rhabdmiolisi è aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci (fra i quali l'omeprazolo) e dall'associazione con altre situazioni cliniche (fra le quali i disturbi della funzione tiroidea). **Caso 2:** Uomo, 25 anni. Giunge in PS per colica renale; esegue esami di routine con riscontro di uremia 45 mg/dl e creatininemia 2.12 mg/dl. Il paziente successivamente riferisce di avere assunto per via orale due giorni prima 10 g di creatina a scopo integrativo, dopo intensa attività sportiva. Nei giorni successivi si osserva normalizzazione della creatininemia. Dall'analisi della letteratura non ci sono protocolli di ricerca standardizzati che dimostrino una significativa assenza (o presenza) di effetti secondari all'uso di questo integratore. Un supplemento acuto di creatina di 20 g/die per 5 giorni ed un ulteriore dosaggio di mantenimento di 10 g/die (come suggerito dalle industrie produttrici) viene ritenuto sicuro ed eventualmente responsabile di effetti secondari minori; è però stato dimostrato che i livelli di creatininemia tendono ad essere aumentati per diverse ore in seguito all'introduzione esogena di creatina.

Poiché la creatina è un tripeptide (composto da 3 aminoacidi), è stato supposto che il supplemento orale di creatina possa determinare uno "stress renale". Non è stato però documentato che tali supplementi possano alterare marcatori rappresentativi di funzionalità renale (clearance dell'urea e della creatinina e escrezione urinaria di albumina). Malgrado ciò sono riportati in letteratura casi aneddotici di disfunzione renale insorta in seguito ad assunzione supplementare di creatina in pazienti con nefropatia sottostante. Sembra pertanto prudente utilizzare con cautela questa sostanza soprattutto quando assunta per lungo tempo. **Conclusioni:** Il sempre maggiore numero di persone che fa uso di prodotti di derivazione naturale e di integratori pone evidentemente l'esigenza di un attento monitoraggio per rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse. Poiché le reazioni avverse da prodotti di origine naturale non possono essere inserite nel sistema nazionale di farmacovigilanza gestito dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), l'Istituto superiore di sanità in accordo con l'AIFA e il ministero della Salute, ha organizzato e coordina un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a questi prodotti.

PROBLEMATICHE RELATIVE ALL'IDENTIFICAZIONE PRECOCE DI ABUSO E/O DIPENDENZA ALCOLICA

N.M. Vitola*

SSD di Tossicologia Clinica, A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

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

Introduzione: Il rischio di patologie alcool-correlate rappresenta tuttora un problema di salute pubblica tanto serio quanto, spesso, sottovalutato. Le forme di alcolismo estremo rappresentano solo la minima parte di un fenomeno certamente più vasto. E' la punta dell'iceberg e non, ovviamente, la parte sommersa, il mare magnum della moltitudine silenziosa di alcolisti privati, anonimi, sfuggenti, spesso del tutto integrati nel tessuto sociale. **Materiali e metodi:** Per l'individuazione dei soggetti che abusano nel consumo di bevande alcoliche sono stati di volta in volta indicati l'anamnesi alcolologica, la compilazione di questionari ad hoc (CAGE, MAST), l'alcolemia, alcuni comuni esami di laboratorio da soli o in associazione tra loro (γ GT, MCV, transaminasi e rapporto AST/ALT), la Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT), la diminuzione della monoamino-ossidasi (MAO) piastrinica ed il dosaggio dei radicali liberi. **Discussione:** L'anamnesi alcolologica, anche se accurata, difficilmente è in grado di ottenere informazioni aderenti alla realtà da soggetti spesso diffidenti e poco propensi a modificare le proprie abitudini alcoliche. Tra i questionari il CAGE, per la sua semplicità e rapidità di esecuzione conserva una sua validità per lo screening di vaste popolazioni, anche se i risultati per sensibilità e specificità sono ancora discordanti. Il dosaggio dell'alcolemia è più un indicatore diretto di consumo alcolico recente e non della sommatoria di tutti i consumi. Trova pertanto impiego essen-

zialmente nell'ambito della medicina legale e nel PS per la diagnostica differenziale. I *comuni esami di laboratorio* menzionati, rappresentano indici di danno e non di esposizione, mancano di sufficiente validità diagnostica e non sono specifici. La diminuzione della *monoamino-ossidasi (MAO) piastrinica* potrebbe essere un valido marker di abuso alcolico. Le metodiche di dosaggio, abbastanza complesse, ne limitano tuttavia un uso clinico su larga scala. La *Carbohydrate Deficient Tranferrin (CDT)* sembra rappresentare un marker biochimico particolarmente utile, ma può essere valutato ancora in pochi laboratori. Il

dosaggio dei radicali liberi necessita di ulteriori studi per stabilirne la sensibilità e la specificità, anche se sembra rispondere appieno ai requisiti di basso costo e di semplicità di esecuzione. **Conclusioni:** Non si dispone tuttora di un marcatore laboratoristico singolo ideale di abuso alcolico. Gli indicatori privilegiati dovrebbero essere quelli che prendono in considerazione i metaboliti o gli effetti dei metaboliti dell'alcol, per evidenziare l'esposizione al tossico più che il danno. Si auspicano ulteriori studi nella ricerca biochimico-clinica, per l'elaborazione di nuovi marker, che si avvicinino quanto più possibile al marker ideale.