

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

Atti dei Congressi
di Tossicologia
Clinica

2012-2017

Abstract Book



Antidotes in Depth

Atti dei Congressi
di Tossicologia
Clinica

2012-2017



Società Italiana di Tossicologia (SITOX)

Via Giovanni Pascoli, 3
20131 Milano

Tel. 02-29520311

sitox@comm2000.it
www.sitox.org

Antidotes in Depth

Atti dei Congressi
di Tossicologia
Clinica

2012-2017

INDICE

Antidotes in Depth 2012 <i>Pavia, 19-21 September 2012</i>	3
Antidotes in Depth 2013 <i>Pavia, 30 September - 2 October 2013</i>	41
Antidotes in Depth 2014 <i>Pavia, 18-20 June 2014</i>	75
Antidotes in Depth 2015 <i>Pavia, 23-25 September 2015</i>	99
Antidotes in Depth 2016 <i>Pavia, 21-23 September 2016</i>	127
Antidotes in Depth 2017 <i>Pavia, 20-22 September 2017</i>	149
Indice degli Autori	a

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2012

Pavia, 19-21 September 2012

Antidotes in Depth 2012

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 19-21 September 2012

IMAGING IN THE EVALUATION OF THE CAUSTIC LESIONS

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

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

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

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

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

FOCUS ON HYPOCHLORITE INGESTION

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

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

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

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

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

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

References

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

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

CAUSTIC SODA: EVOLUTION OF THE LESIONS AND SURGICAL APPROACH

S. Contini*

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Parma

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

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

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

References

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

LAVANDA GASTRICA: STATO DELL'ARTE

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

SOD Tossicologia Medica e Centro Antiveneni - AOU Careggi, Firenze

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

THERAPEUTIC ERRORS

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1.

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

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

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

Tabella 2.

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

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

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

Tabella 3.

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

Bibliografia

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

INTOSSICAZIONI DA ACCUMULO DI FARMACI

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

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

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

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

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

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

PROBLEMATICHE AVVERSE ACUTE DEI TRATTAMENTI DELL'ALCOLISMO

V. Petrolini*

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

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

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

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

CLINICAL RELEVANCE OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN ONCOLOGY

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

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

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

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

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

References

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

A CASE OF LITHIUM INTOXICATION: WHEN A MULTIDISCIPLINARY APPROACH WORKS

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

VIPER'S BITE POISONING

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

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

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

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

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

References

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

VENOMOUS MARINE ANIMALS OF THE MEDITERRANEAN

A. Lepore*, L Pennisi, I. Torchetti

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

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

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

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

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

References

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

RABIES DISEASE: AN UPDATE

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

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

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

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

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

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

References

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

IL PAZIENTE INTOSSICATO IN RIANIMAZIONE: STUDIO PROSPETTICO SU 118 CASI

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

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

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

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

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

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

DIOXIN TOXICITY IN HUMANS: 35 YEARS OF EXPERIENCE AT SEVESO

P. Mocarelli*

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

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

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

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

FOLLOW UP OF THE LONG TERM SEQUELAE IN CO INTOXICATION

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

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

AMIANTO E MESOTELIOMA MALIGNO: CASISTICA CLINICA

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

MORTALITY RELATED TO NEW SUBSTANCES OF ABUSE IN THE UK

J. Corkery*

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

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

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

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

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

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

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

References

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

NICOTINE ADDICTION: TREATMENT PERSPECTIVES

M.C. Grassi

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

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

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

FIBRILLAZIONE ATRIALE IN CORSO DI SINDROME ASTINENZIALE DA ALCOL

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

Tossicologia Medica e Centro Antiveneni - AOU Careggi - Firenze

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

References

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

INTOSSICAZIONE DA FANGOCUR: FANGO DI ARGILLA NATURALE ACQUISTATO IN INTERNET

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

ZIDOVUDINE OVERDOSE IN A NEWBORN

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

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

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

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

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

References

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

UN CASO CLINICO DI BOTULISMO IN UNA LATTANTE

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cutaneo, inalazione e ingestione di minime quantità possono determinare prevalentemente effetti irritativi locali. Ingestioni di elevate quantità possono determinare sintomi sistemici di tipo neuro-eccitatorio. **Obiettivo:** Descrivere un caso clinico caratterizzato da effetti neurotossici gravi in seguito ad ingestione accidentale di piretroidi in una paziente di 19 mesi di età. **Caso Clinico:** Una paziente di 19 mesi di età (12 kg di peso) viene trasferita d'urgenza in ospedale per la comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate. Alla valutazione in Terapia Intensiva la paziente presenta tachicardia sinusale (FC 130 bpm), miiosi bilaterale, convulsioni subentranti e coma; i restanti parametri vitali risultano nella norma. Ad un approfondimento della raccolta anamnestica i familiari riferiscono una possibile ingestione accidentale, alcune ore prima, di insetticida liquido "Formula Mayer Concentrato[®]" contenente piretroidi di tipo I (bifentrina 5%, esbiotrina 3%) e piperonil-butossido 7%. La paziente viene sottoposta ad intubazione oro-tracheale, supporto ventilatorio ed infusione di benzodiazepine. Il controllo delle convulsioni viene ottenuto mediante infusione fino a 18 mg/kg/ora di alte dosi di tiopentale sodico. La paziente viene inoltre sottoposta a decontaminazione del tratto gastroenterico mediante lavanda gastrica, somministrazione di carbone vegetale attivato e catartici. Il decorso clinico è caratterizzato da un progressivo recupero dello stato di coscienza durante le successive 72 ore, estubazione in sesta giornata e dimissione in dodicesima. Le analisi tossicologiche su campioni ematici a 9, 48 e 72 ore dall'ingestione rilevano bifentrina e piperonil-butossido in concentrazioni pari a 500 e 1640, 95 e 640, 40 e 165 nanogrammi/mL rispettivamente. Bifentrina, esbiotrina e piperonil-butossido vengono confermati anche in aspirato gastrico. **Conclusioni:** L'intossicazione acuta da piretroidi può essere caratterizzata da manifestazioni cliniche severe quali depressione centrale, convulsioni, paralisi muscolare ed edema polmonare ¹. Il piperonil-butossido, acaricida ad azione sinergica, è frequentemente presente nelle formulazioni a base di piretroidi ². Nel caso descritto, caratterizzato da effetti neurotossici gravi quali coma e convulsioni, il supporto intensivo, le procedure di decontaminazione e la somministrazione di benzodiazepine e tiopentale sodico ad alte dosi hanno permesso di trattare con successo tali effetti. Le analisi tossicologiche hanno confermato il sospetto anamnestico ed il quadro clinico, rilevando piretroidi nel sangue e nell'aspirato gastrico della paziente. L'intossicazione acuta da piretroidi, soprattutto nel paziente pediatrico, può essere caratterizzata da quadri clinici severi in cui il supporto ventilatorio, le procedure di decontaminazione ed il trattamento degli effetti neurotossici risultano fondamentali.

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

NON SI SCHERZA CON IL FUOCO...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction: Deficiency of glucose-6-phosphate

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

References

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

INTOSSICAZIONE ACUTA DA INALAZIONE ACCIDENTALE DI FOSGENE

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

INTOSSICAZIONE DA ORGANOFOSFORICI: CASO DI TENTATO SUICIDIO

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1.

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

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

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

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

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

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

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

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2013

Pavia, 30 September - 2 October 2013

Antidotes in Depth 2013

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 30 September-2 October 2013

NEW DRUGS OF ABUSE IN THE EMERGENCY SETTING: 2010-2013

C. Locatelli*

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

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@fsm.it

Number and severity of patients admitted to the Italian Emergency Departments (EDs) for intoxications due to New Psychoactive Substances of abuse (NPS) is unknown. Clinical diagnosis is difficult, and standard toxicological screenings may be inadequate for NPS-identification. These factors may contribute to underestimate this phenomenon and may have implication in the early diagnosis and clinical management. An observational study was conducted through the Italian EDs network referring to the Pavia Poison Centre (coordinating center for clinical-toxicological aspects of the National Early Warning System - NEWS) in order to identify the clinical features of NPS intoxications. Methods: In the period of the study (Feb 2010-Aug 2013), all the cases presenting a history of NPS consumption or atypical clinical pictures after drug abuse were (i) evaluated at admission, (ii) investigated for advanced toxicological analysis (biological specimen and products, if available), and (iii) clinically followed. Cocaine, opiates, cannabis, amphetamine-methamphetamine, MDMA, appetite-suppressants, LSD, medications and ethanol were excluded as common agents. Results: 1.723 patients were included in the study. The most common clinical manifestations were agitation/aggressiveness (43%), tachycardia (36%), hallucination/delirium (23%), mydriasis (22%), nausea/vomiting (16%) and coma (13%). Advanced lab investigations were performed in 604 cases (34%): the most frequent NPS were ketamine/methoxetamine (56), atropine/scopolamine (24), GBL/GHB (23), synthetic cannabinoids (22) and cathinones (11); frequently, the NPS were present in association with classical substances (mainly cannabis and ethanol). Conclusion: The network of EDs referring to a specialized poison center and to a laboratory for advanced toxicological analysis permits the identification of cases of NPS-poisonings all over the country. This large case series of NPS intoxications is useful also for regulatory actions aimed to the prevention and control.

THE NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM: UPDATE ON ACTIVITIES, RESULTS AND PROCEDURES

G. Serpelloni¹, C. Rimondo^{2,*}, C. Seri², T. Macchia³, C. Locatelli⁴, M. Cavallini², G. Valvo²

¹Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Rome, (Italy) www.politicheantidroga.it; ²National Early Warning System Project, Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Roma (Italy), www.allertadroga.it; ³Institute of Public Health, Drugs Department, www.iss.it; ⁴Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy), www.cavpavia.it

Corresponding Author: Claudia Rimondo, email: crimondo@dronet.org

Background: In compliance with European directives, the Department for Antidrug Policies (DPA) of the Italian Presidency of the Council of Ministers has activated in 2009, the National Early Warning System (N.E.W.S.) aimed on promptly identify any phenomena potentially dangerous for public health related to the appearance of new substances and new pattern of consumption, and to activate alert signals that involve those departments responsible for health protection.—The exchange of information on new drugs between the European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and the National Focal Point are collected and processed by the N.E.W.S. in a two directions communication channel: registration of notification from the EMCDDA and from the Italian Network of Collaborative Centers on new drugs circulating in Italy and/or Europe (input) and information sharing, including detailed technical and scientific data and recommendation when needed (output). **Methods:** Starting from 2009 the N.E.W.S. registers notification coming from the Italian Network of Collaborative Centers and from the European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction, on the identification of new drugs and related intoxication cases. Information collected (clinical, analytical) are shared with Collaborative Centers. Analytical standards are also distributed to improve the ability of laboratories to detect new drugs. **Results:** By September 2013 the N.E.W.S. Network involves 100 Collaborative Centres, distributed all over the Italian territory. Notifications of new molecules from these Centres and from the EMCDDA led to the registration of 287 new drugs into the N.E.W.S. database, including synthetic cannabinoids (84), cathinones (42), phenethylamines (60), tryptamines (8); PCP-like (3); azepane-like (7); piperazines (4). Intoxication cases registered in Italy were mainly related to synthetic cannabinoids (41), methoxetamine (15) and cathinones (8) consumption. These data led the Ministry of Health to include 19 new molecules and analogues into the list of controlled drugs in Italy. **Conclusions:** After 4 years of activities, the N.E.W.S. has achieved significant results. This include

the collaboration of clinical services that identify intoxication cases, along with the increased ability of the Collaborating Centres to identify new molecules due to the acquisition of reference standards and by sharing analytical data. This has increased the specificity and sensitivity of the N.E.W.S. contributing to contrast the diffusion of new drugs in Italy.

AVAILABILITY OF TOXICOLOGICAL ANALYSIS: A NATIONAL SURVEY RESULTS

C. Locatelli¹, E. Buscaglia^{1,*}, P. Papa², T. Coccini³, S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, D. Lonati¹, A. Giampreti¹, O. Maystrova¹, M. Mazzoleni¹, G. Serpelloni⁴, M. Leonardi⁵, V. Costanzo⁶

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia (Italy); ³Laboratory of Clinical Toxicology, IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Pavia, Italy; ⁴Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Rome (Italy) www.politicheantidroga.it; ⁵Italian Department of Civil Protection, Presidency of the Council of Ministers, Rome (Italy); ⁶Ministry of Health, National Health System, Rome (Italy)

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

Objective: To survey the availability of toxicological laboratories and analyses in the Italian National Health System, with special reference to the medical emergency setting; to improve the use of toxicological analyses for the appropriate diagnosis of poisoned patients; to facilitate the identification of analytical services and performed analyses all over Italy for the clinical management of poisoned patients, mostly through the creation of a "National Toxicological Analyses Database". **Methods:** In April 2012 a questionnaire was made available online and sent by post to the laboratories of all Italian hospitals, requiring information on the availability of more than 500 molecules that can be cause of poisonings and that are relevant for the diagnostic process. Several categories of potentially toxic agents have been investigated, with reference to chemicals (conventional and non-conventional agents), drugs, drugs of abuse, pesticides and natural toxins. **Results:** Completed questionnaires were received from 190 hospitals' laboratories; for every molecule, data on analytical methods, specimens, turnaround times and emergency availability were provided by participants. Preliminary data on all the Italian regions have been analysed. Among drugs, serum paracetamol analysis results available in 22 laboratories (15 of them on 24h basis), whereas digoxin in 141 (108 on 24h basis). Among chemicals, methanol determination is available in 6 laboratories (1 on 24h basis), serum ethylene-glycol in 2 (1 on 24h basis). Among drug of abuse, urinary and blood ketamine analysis is available in 4 laborato-

ries (not on 24h basis), methadone in 100 (75 on 24h basis), buprenorphine in 41 (15 on 24h basis). **Conclusions:** This survey allowed to become aware of toxicological resources in the analytical field all over Italy, to georeferentiate the laboratory and analysis availability, to identify areas for improvement and, possibly, to ameliorate the availability of toxicological tests for clinical departments, optimizing resources. The "National Toxicological Analyses Database" is the tool that allows the rapid identification of the available resources. **Acknowledgements:** Study carried out with the support of the Department of Civil Protection-Presidency of the Council of Ministers, of the Ministry of Health, and of the Italian Department for Antidrug Policies-Presidency of the Council of Ministers.

POSSIAMO CREDERE ALLE LINEE-GUIDA? DAL MONDO REALE ALLA LINEA-GUIDA: VALUTAZIONE CRITICA DI UNA LINEA GUIDA IN PRONTO SOCCORSO

C. Prevaldi*

Pronto Soccorso Presidio Ospedaliero di San Donà di Piave, ULSS 10 Veneto Orientale

Corresponding Author: Carolina Prevaldi, email: cprevaldi@fastwebnet.it

Un caso clinico reale di sincope fornisce lo spunto per una riflessione sull'applicabilità e validità in emergenza di una linea guida. La sincope è "una perdita di coscienza improvvisa con perdita del tono posturale. E' un frequente motivo di accesso nel dipartimento d'emergenza. Nonostante una migliore comprensione dei rischi e degli outcome, il consenso sull'approccio diagnostico e sulle scelte gestionali è ancora scarso. Questo perché è le cause che la determinano sono svariate, per la mancanza di studi definitivi, e non ultimo, per la mancanza di una terminologia standard per la descrizione del problema"¹ Secondo l'autorevole Institute of Medicine (IOM) che, nel 2011, ha pubblicato un report aggiornato di standard di riferimento per la compilazione delle Linee Guida (LG) dal titolo "Clinical Practice Guidelines We Can Trust", l'aderenza a questi standard garantirebbe la qualità delle LG, soprattutto riguardo l'affidabilità e l'integrità nell'elaborazione delle stesse². Purtroppo poco si sa sulla reale aderenza delle LG a questi criteri. A metà degli anni '90 si era valutato che l'adesione agli standard metodologici richiesti avveniva solo per il 50%. In un recente studio su un campione random di LG della National Guideline Clearinghouse, solo il 44,4% dei criteri richiesti erano soddisfatti, senza un miglioramento rispetto agli anni precedenti. I problemi sono: criteri variabili ed opachi, composizione di panel di esperti ristretta e con conflitto di interessi, mancanza di una revisione esterna. Sono poco rappresentate informazioni riguardo il conflitto di interesse, presenti in meno della metà delle l-g, (ove esplicitati coinvolgevano nel 71,4% dei casi i presidenti del comitato di lavoro, e nel 90,5% dei casi i vice-presidenti). La sola dichiarazione della esistenza di conflitto di interesse (disclosure) è comunque un rime-

dio insufficiente: è opportuno che i componenti del panel con conflitto di interessi non partecipino alla discussione o alla votazione sui temi che li vedono in causa; per acquisire le loro competenze potrebbe essere sufficiente un loro apporto scritto. Non vengono esplicitati i criteri di selezione del panel e dei processi di stesura. Un elemento centrale è quello della multidisciplinarietà: le Linee Guida elaborate da Società Scientifiche monospecialistiche rischiano di fornire raccomandazioni finalizzate a valorizzare il ruolo della loro specializzazione; il rischio è di centrare l'attenzione su una singola patologia, mentre nella pratica clinica i pazienti sono molto spesso multipatologici. I gruppi di lavoro includono solo raramente un esperto in scienza dell'informazione, pazienti o parenti di pazienti, come pure raramente vengono considerati abstract, lavori non di lingua inglese, e dati non pubblicati. Anche le divergenze di opinione fra i membri non risultano esplicitate, come pure vengono sempre esplicitati i benefici, ma non i potenziali rischi dell'applicazione delle LG. E' evidente da questa ricerca una scarsa aderenza agli standard IOM, senza alcuna tendenza al miglioramento negli ultimi due decenni.

Bibliografia

1. "The emergent causes of syncope are protean" (Rosen's 2013).
2. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med.* 2012;172 (21):1628-33.

PEDIATRIC CYANIDE POISONING: 2 CASE REPORTS

C. Lambiase³, P. De Rose², M. Di Nardo¹, D. Lonati⁴, N. Pirozzi¹, C. Cecchetti¹, C. Tomasello¹, M. Marano^{1,*}
¹DEA Intensive Care Unit, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; ²Child Neuropsychiatry Unit Department of Neuroscience, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; ³Sapienza University, Rome, Italy; ⁴Pavia Poison Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Italy

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

Smoke inhalation is a common cause of cyanide poisoning during fires. Cases of childhood exposure to cyanide are less frequent than in adult, but children may be more vulnerable. During a fire, carbon monoxide (CO) and hydrogen cyanide (HCN) are the major combustion products. High quantities of HCN are released, especially under pyrolyzing conditions at high temperatures and low oxygen content. HCN may be generated by burning synthetics such as polyurethane, plastics or natural materials such as wool, cotton, paper and wood¹. Cyanide induces oxidative cell death by binding to cytochrome oxidase and arresting cellular respiration with metabolic acidosis and high level of blood lactate. Factors that could render children more vulnerable than

adults to cyanide poisoning include higher respiratory rates, lower body mass, immature metabolic mechanism and high tissue oxygen request. In contrast to CO, there is no rapid detection method for HCN in blood and it takes time to obtain an analytical confirmation. Laboratory analysis can confirm the diagnosis, but treatment should start without waiting for the laboratory results. The use of blood level of cyanides is often unreliable because the half-life of HCN is about an hour and it quickly reduces *in vivo* blood, also this examination, which requires analysis of the hours, is not normally available in hospitals and only a few laboratories perform it in an emergency. The diagnosis should be based on an index of suspicion, on clinical history, high levels of blood lactate, increased mixed venous oxygen content and decreased oxygen consumption resulting in narrow arterio-venous oxygen differential. When cyanide toxicity from smoke inhalation is suspected prompt administration of antidotes are recommended². We describe the case of two sisters, victims of fire smoke inhalation during their burning house. They needed intensive care unit (ICU) management, administration of antidotes, hydroxycobalamin and sodium thiosulfate. Plasma lactate levels were after two hours from fire 11 mmol/L in the first girl and 15,5 mmol/L in the second one. Blood Cyanide levels were after four hours from fire 0,29 mg/L in the first girl and 0,258 mg/L in the second one. One girl died after cardiovascular and neurological complications due to the blocking of the mitochondrial respiration chain. Hyperbaric oxygen therapy were administered to the other one after 12 hours from fire. The girl was recovered in Pediatric Department for four days and she started a clinical follow up. She made cardiac evaluations including electrocardiography and echocardiography, and neurological evaluations including brain MRI, electroencephalography and neuropsychological testing. MRI made after 3 month showed small cavitations in the line between the thalamus and caudate nucleus. Neuropsychiatric evaluation made after 7 months later, identified an attention and language disorders, getting better during follow up.

References

1. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G *et al.* Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):2-9.
2. Geller RJ, Barthold C, Sakers JA *et al.* Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. *Pediatrics.* 2006; 118 (5): 2146-58.

INTOSSICAZIONI A BREVE INCUBAZIONE: QUANDO DIMETTERE?

A. Lepore*, L. Pennisi

Centro Antiveleli Azienda Ospedaliero - Universitaria OO.RR. Foggia

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

Introduzione: La voglia di riscoprire vecchie tradizioni, il semplice piacere di deliziarsi di questi frutti della terra o una nuova forma di hobby sempre più

ricorrente, fanno registrare ogni anno un notevole incremento delle intossicazioni da funghi ¹. Il 50% dei casi di intossicazione da funghi registrati dal CAV di Foggia è rappresentato da intossicazioni delle specie eduli; per la presenza di colonie batteriche o di sostanze chimiche (tossicità acquisita) o perché mangiati crudi ². Il restante 50% è dato da quelle specie potenzialmente tossiche, tossiche e nell'1% - 2% dei casi da quelle velenose. Solitamente ci si trova a dover gestire quelle che sono le Sindromi a Breve Latenza: Gastrointestinale, Muscarinica, Panterinica, Psicotropa, Coprinica, Paxillica e Nefrotossica. Secondo la nostra esperienza si presentano spesso con sfaccettature che in alcuni casi sono di difficile interpretazione come: Similitudine tra funghi commestibili e funghi tossici (Canterellus cibarius e Omphalotus olearius; Russula delica e Lactarius controversus o L. piperatus etc); Funghi contaminati (funghi sottolio, mal puliti, presenza di colonie batteriche); Via di assunzione (funghi fumati a scopo voluttuario); Presenza di altri contaminanti (ad es. alcool); Provenienza estera dei funghi (smart-shop). Le sindromi a breve latenza sono caratterizzate dalla comparsa precoce dei sintomi, solitamente subito dopo l'ingestione e non oltre le 4-6 ore, presentando un andamento benigno. In questi casi le micotossine provocano processi morbosi in grado di ledere, a vari gradi, la funzionalità normale di un organo o di un apparato senza una evidente lesione anatomica. La sintomatologia delle sindromi a breve latenza è conosciuta oramai da tempo, anche se in alcuni casi poco ancora si sa sulla natura delle sostanze responsabili delle manifestazioni clinico-tossicologiche ³. Nel gestire un paziente intossicato da funghi, bisogna essere sempre molto cauti. Di fondamentale importanza è il riconoscimento della specie fungina, anche se a volte non è possibile farlo nell'immediato; a ciò deve seguire una diagnosi la più accurata possibile per poter stabilire quello che sarà il decorso clinico del paziente, considerando il suo stato di salute prima dell'intossicazione, la presenza di patologie soprattutto a carico del sistema epatico e renale, e le eventuali terapie farmacologiche assunte. Ciò rende indispensabile la gestione da parte di più esperti del settore quali: tossicologo, rianimatore, farmacista e micologo. Raccogliendo tutti i dati e valutando man mano il decorso dell'intossicazione si può realmente stabilire quando un paziente è dimissibile. La precocità del sintomo rende possibile sia gli interventi curativi tempestivi. Non è possibile stabilire un lasso di tempo preciso, poiché tutto è in relazione alla naturale fisiologia umana.

Bibliografia

1. A. Lepore, L. Pennisi: I funghi del Gargano: tra usanze popolari e consumi. Progetto di prevenzione del CAV Foggia. Dic. 2012
2. Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol* 1993; 31 (12): 1513-40
3. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Ninth Edition, McGraw-Hill, 2011.

ARTHROPROSTHETIC COBALTISM: CLINICAL FEATURES, MANAGEMENT AND CHELATING THERAPY OF A 2012-2013 CASE SERIES FROM PAVIA POISON CONTROL CENTRE

A. Giampreti*, V. Petrolini, S. Vecchio, D. Lonati, A. Ronchi, 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: In recent years, safety concerns regarding metal on metal (MOM) hip prosthesis have been raised ¹. Local and systemic toxicity associated to cobalt-chromium containing metal hip alloy have been reported. However toxicological evaluation and clinical management concerning hip surgical revision and chelating therapy are still debated ². We report clinical features, surgical and chelating therapy of a case series of patients referred to Pavia Poison Control Centre (PPC). **Methods:** All patients with MOM hip prosthesis referred to PPC from April-2012 to August-2013 were retrospectively reviewed. Patients were assessed for sex, age, type of prosthesis, cobalt and chromium whole blood levels, clinical manifestations and management. **Results:** Twenty-one patients (mean age 62 years; 14 female) were studied. Type of hip prosthesis was characterized either by total (16/21) and resurfacing (5/21) systems. The manufacturer was known in 16 cases: DePuy was the most represented (11) followed by Zimmer (2), Wright (1), Lima (1), Stryker (1). Systemic toxic effects manifested in 4/21 patients with pericardial effusion (2 cases), heart failure associated to hearing-visual loss (1 case) and lower limbs polyneuropathy (1 case). Time onset of systemic manifestations ranged 2-6 years from MOM implantation: in three patients abrasive local metallosis was evidenced. In one patient MOM system was implanted after ceramic hip prosthesis fracture. Cobalt and chromium blood levels ranged from 50-352.6 mcg/L and 44-100 mcg/L, respectively. All the four patients underwent hip ceramic revision and metal levels normalized within 4-12 months after surgery. In one patient intravenous high dose chelating N-Acetyl-Cysteine was successfully administered for persisting high cobalt-chromium blood levels after surgical revision. In the remaining 17/21 cases no systemic toxic effects were reported and blood cobalt-chromium ranged 0.7-38 mcg/L and 0.1-18 mcg/L, respectively. **Conclusions:** Arthroprosthetic cobaltism may result in neuropathy, cardiomyopathy and hypothyroidism with late onset from prosthesis implantation. Clinical manifestations concerning prosthesis failure and/or systemic cobalt toxicity associated to rapid blood cobalt-chromium increase may represent key aspects either for surgical and toxicological follow-up and management of patients with MOM hip prosthesis.

References

1. Devlin JJ, Pomerleau AC, Brent J *et al*. Clinical features, testing, and management of patients with suspected prosthetic

- hip-associated cobalt toxicity: a systematic review of cases. *J Med Toxicol.* 2013; 9(4):405-15.
2. Brent J, Devlin JJ. Dilemmas about the toxicological consequences of metal-on-metal hip prostheses - What we do and do not know, and what we should do? *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(4):195-8.

INGESTIONE DI BATTERIE CORROSIVE IN ETÀ PEDIATRICA

S. Renna*, G. Villa

P.S. e Medicina d'Urgenza - DEA, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Corresponding Author: Salvatore Renna, email: salvatorerenna@ospedale-gaslini.ge.it

L'ingestione di corpi estranei (CE) è, insieme al soffocamento da cibo, tra le prime cause di morte tra gli incidenti che si verificano dentro le mura domestiche (Istituto Superiore di Sanità). Per quanto riguarda l'ingestione di batterie, specie quelle a bottone (Disk battery - DB) e, tra queste, quelle più recenti al litio (Lithium disk battery-LDB), il problema ha assunto connotati di estrema gravità, in considerazione dei gravi outcome correlati a tale ingestione. Nel 2010 sono state pubblicate su *Pediatrics* le nuove linee guida (LG) sulla ingestione di CE ed è imminente la pubblicazione da parte della Società Italiana di Gastroenterologia Pediatrica (SIGENP) di un fascicolo *ad hoc* (Ingestione di pile al litio: una svolta endoscopica-guida al management). **Aspetti epidemiologici:** I dati in letteratura evidenziano una serie di eventi correlabili con la gravità della ingestione: aumento delle ingestioni di DB di ogni tipo da parte della popolazione pediatrica: aa 1998: 2000 accessi; aa. 2010: 4800 accessi (National Electronic Injury Surveillance System - NEISS) incremento delle vendite di LDB (le più potenti DB: maggiore potenza, maggiore voltaggio, miglior rendimento energetico) le più pericolose) aumento della mortalità e di outcome invalidanti (4,4 volte in più rispetto agli aa 80) correlata ai primi due punti. E' possibile consultare il sito della National Capital Poison Center (NCPC sito web: www.poisson.org), sito di sorveglianza continuamente aggiornato. Al momento sono registrati 30 casi mortali (nel 2011 10 casi fatali). Nel 2010 in Italia 2 casi a esito fatale. **Caratteristiche e meccanismi lesivi delle pile a litio:** La pila è costituita da 2 poli (catodo + e anodo -) separati da un anello di plastica. All'interno ci sono gli elettroliti che generano corrente diretta e concentrata all'anodo. La capacità lesiva si esplica con più modalità: meccanica: le dimensioni favoriscono l'arresto in esofago; possibile necrosi da pressione elettrica: il concentrarsi della corrente al polo negativo determina una elettrolisi tissutale con generazione di idrossidi ad attività caustica (necrosi colliquativa tissutale). Le batterie con diametro di 20 mm hanno elevata capacità che favorisce la maggior produzione di idrossido. (Nota: le pile a litio correlate agli eventi più sfavorevoli sono quelle identificabili con un codice internazionale: CR2032: CR= composto chimico, il litio; 20 = diametro; 32 = spessore in decimillimetri). Chimica: non essendo corazzate esiste il rischio di split-

ting e quindi rilascio di sostanze tossiche. È un meccanismo che, in verità, interessa più le pile alcaline. Lo splitting può avvenire soprattutto a livello gastrico ove lo stazionamento più prolungato consente ai succhi acidi di sciogliere l'anello di plastica. **Pericolosità clinica della ingestione:** Già dopo 2 h - 2h e ½ si determinano lesioni gravissime (tab. 1). Attenzione: la rimozione endoscopica in urgenza della pila può avere esiti drammatici in quanto la pila spesso funge da "tappo" e la rimozione può dare luogo a un sanguinamento massivo. Inoltre la rimozione della pila non interrompe il danno elettrolitico che invece prosegue, determinando la necrosi tissutale (in letteratura: esito fatale dopo 18 gg dalla rimozione della pila). È possibile il determinarsi del danno anche con pile definite "esauste".

- > perforazione esofagea
- > fistola esofago-tracheale e esofago-aortica (→ emorragia fatale)
- > stenosi esofagea e tracheale
- > tracheomalacia
- > paralisi delle corde vocali per interessamento del nervo ricorrente
- > polmonite da aspirazione
- > empiema e ascesso polmonare
- > spondilodiscite

Tabella 1. Lesioni correlabili a ingestione di ldb intrappolata in esofago.

Gestione clinica: Il solo sospetto di ingestione autorizza e giustifica una condotta aggressiva. La presentazione clinica può essere varia, confondente e subdola: bisogna pensarci anche in presenza di anamnesi muta (tab. 2).

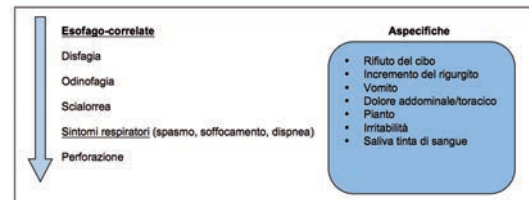


Tabella 2. Segni - sintomi suggestivi di CE.

La fascia di età inferiore ai 4 aa è quella più gravata da esiti sfavorevoli, così come la popolazione pediatrica con disturbi neuro-comportamentali. Di fronte a un dubbio di ingestione di CE o di sintomatologia correlabile (attenzione all'emorragia "sentinella") va subito eseguita indagine Rx torace e addome. Se presente CE tondeggiante: differenziare moneta da pila ("doppio contorno") individuare il polo negativo (determina lesione più rapidamente) rispetto alla mucosa (3N: Negative-Narrow-Necrotic: il polo negativo si identifica col minus (narrow) nell'Rx laterale. Documentata la presenza di LDB nell'esofago o nello stomaco bisogna essere subito operativi. E' indispensabile una gestione multidisciplinare (medico dell'urgenza, anestesista, radiologo, endoscopista, chirurgo toraco-vascolare). Da ricordare che è l'esofago l'organo critico: anche se la LDB è documentatamente presente in cavità gastrica, saranno le possibili lesioni esofagee (endoscopia) a orientare la condotta clinica. La differibilità (6-8 h) della procedura endoscopica riguarderà solo il bambino asin-

tomatico con batteria nello stomaco. Per quanto riguarda l'angioTC è la metodica più appropriata per definire i rapporti tra esofago e grossi vasi (à indicazione a procedura chirurgica). Viene indicato il percorso operativo del documento della SINGEP che ricalca sostanzialmente quello deliberato dal nostro Istituto nel 2011 (tab. 3) e il timing di rimozione (tab. 4).

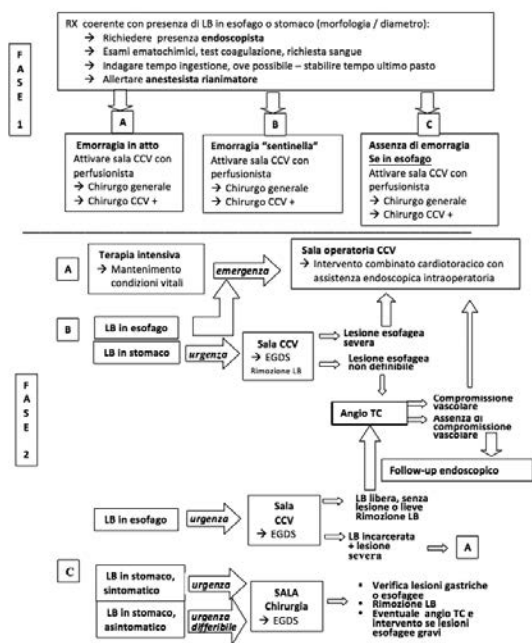


Tabella 3. Management operativo in caso di ingestione di LB.

Sede	Tipo CE	Timing rimozione
* Cricofaringeo Killian * Impatto su stenosi	Qualsiasi tipo	Emergenza regola delle tre S: Sì, Sempre, Subito
Esofago	Batterie, CE vulneranti, CE contenenti sostanze tossiche	Urgenza / Emergenza se batterie Litio → intervento chirurgico
Esofago	CE "innocuo" - sintomatico	Urgenza
Esofago	CE "innocuo" - asintomatico	Urgenza differibile di alcune ore, dopo ricontrollo RX
Stomaco	CE vulneranti o contenenti sostanze tossiche	Urgenza
Stomaco	Batterie	Urgenza differibile max 48 ore (suggerito trattamento con PPI) Se batterie Litio → max 6 ore
Stomaco	CE non vulneranti - paziente asintomatico	Elizione dimissione e primo controllo RX dopo 4 settimane se mancata espulsione
Duodeno	CE vulneranti	Urgenza
Duodeno	CE non vulneranti	Non indicata
Qualunque sede	CE contenenti piombo	Urgenza

Tabella 4. Timing rimozione endoscopica.

Bibliografia

Litovitz T, Whitaker N, Clark L. Preventing battery ingestions: an analysis of 8648 cases. *Pediatrics*. 2010; 125(6):1178-83.
 Litovitz T, Whitaker N, Clark *et al*. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics*. 2010;125(6):1168-77.
 Brumbaugh DE, Colson SB, Sandoval JA *et al*. Management of button battery-induced hemorrhage in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(5):585-9.
 Guidelines "Management of ingested foreign bodies and food impactions" *Gastrointestinal endoscopy* Vol 73, n. 6: 2011.
 "Ingestione di pile al litio: una svolta endoscopica" *SINGEP* 2013 in press.

CAPS FORMULATIONS OF DETERGENTS: IS THE RISK OF POISONING INCREASED?

F. Davanzo^{1,*}, M. Ferruzzi¹, F. Sesana¹, A. Celentano¹, G. Milanese¹, V. Dimasi¹, B. Giliotti¹, L. Settimi²

¹Centro Antiveleeni di Milano, A.O Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ²Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: Franca.Davanzo@OspedaleNiguarda.it

Objective: Until a few years ago, the only laundry detergents for washing machine available on the market were powders and liquids in bottle. Unit dose liquid laundry detergents (UDLD) were introduced in the European market in 2001 and in the USA market in 2012. In Italy UDLD were marketed for the first time in July 2010. The risk of corneal damage¹ and severe respiratory effects due to accidental exposure in young children was initially documented in a few European Countries. UDLD contain 15/32 mL of highly concentrated cleaning agents in water soluble membranes that easily dissolves with moisture, mainly saliva or the moist on hands. Analytical composition: anionic detergent (10-50%), non ionic detergent (10-20%), propylene glycol (10-20%); pH range: 7.5-9. The transparency of packaging, the bright colour and the softness of UDLD make them very attractive for children because they look like bonbons or toys. This study aims to determine if this new formulation and packaging of wash machines laundry detergent can increase the risk of accidental exposure, especially for young children.

Methods: For every case reported one or more telephone calls were made depending on the severity of the condition of the patient and his/her healing time. During the follow up we submitted a questionnaire about storage habits (positioning and box status). Finally if the caller was a parent, we reminded him/her to keep all household products out of the reach of children, especially UDLD, above all when in use. For every case reported we attributed the appropriated Poisoning Severity Score (PSS) according to its severity². **Results:** From 1 July, 2010 through 31 July 2013, the National Milan Poison Control Center (Milan PCC) handled 1490 toxicological enquiries about UDLD. Of these, 1396 were clinical cases of exposures to UDLD. Since its marketing in July 2010, clinical cases related to children under 5 years symptomatic, has had a sudden increase that has stabilized despite all the information campaign, until the packing was opacified which resulted in a drastic decrease of cases. Before to be able to affirm that this preventive measure is effective, one should be sure that all the packages on the market are opaque. **Conclusions:** UDLD accidental exposures pose a relevant public health issue and require adequate preventive measures. By analysing the cases we were able to better describe the exposure modality and to propose preventive measures which were implemented by manufacturers.

References

1. Fayers T, Munneke R, Strouthidis NG. Detergent capsules

- causing ocular injuries in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43 (4): 250-1
2. Persson H, Sjöberg G, Haines J *et al.* Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. *J Toxicology Clinical Toxicology* 1998; 36: 205-13.

LA FISOSTIGMINA NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME ANTICOLINERGICA CENTRALE

P. Botti^{1,*}, C. Pracucci², M.R. Quaranta², F. Orsini², A. Missanelli², A. Ieri², F. Gambassi¹

¹Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ²Tossicologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Corresponding Author: Primo Botti, email: bottip@aou-careggi.toscana.it

La Sindrome Anticolinergica Centrale (SAC) è un quadro clinico che si manifesta in seguito agli effetti tossici esercitati da numerose sostanze, naturali o di sintesi, in grado di superare la barriera ematoencefalica e di bloccare a livello del sistema nervoso centrale (SNC) i recettori muscarinici (M1, M2). Le sostanze ad attività anticolinergica sono numerose, e comprendono alcaloidi naturali contenuti nelle piante della famiglia delle Solanacee (atropina, scopolamina), e soprattutto molti farmaci quali i bloccanti neuromuscolari, bloccanti gangliari, antispastici, cicloplegici, antistaminici, antidepressivi triciclici, antipsicotici e antiparkinsoniani. Da sottolineare che tali sostanze sono abusate occasionalmente da giovani ed adolescenti per i loro effetti allucinogeni. Il quadro clinico della SAC, frequente ma raramente severo, include agitazione, disorientamento, allucinazioni, delirio, convulsioni; possibili, nei casi più gravi, la depressione del SNC fino al coma e la depressione respiratoria. Il quadro clinico della SAC può essere accompagnato o preceduto da segni e sintomi relativi sia agli effetti antimuscarinici periferici delle sostanze precedenti citate (midriasi, secchezza delle fauci, cute calda ed asciutta, ipertermia, tachicardia, ritenzione urinaria, rallentamento della motilità intestinale), sia agli effetti farmaco-tossicologici specifici di ciascuna sostanza su altri organi ed apparati. La diagnosi di SAC si basa sulla clinica e su un'attenta raccolta anamnestica, ed è sottostimata sia a causa della sua variabilità clinica, sia a causa della frequente difficoltà di correlare anamnesticamente i segni e i sintomi agli effetti avversi o tossici di un agente specifico, ponendo spesso problemi di diagnosi differenziale con altre patologie, in particolare psichiatriche e neurologiche. La terapia specifica della SAC si basa sull'impiego della fisostigmina salicilato, inibitore reversibile delle colinesterasi, che riveste il ruolo di antidoto. La sua struttura di amina terziaria ne permette il passaggio della barriera ematoencefalica, a differenza delle amine quaternarie neostigmina e piridostigmina, con una rapida risoluzione del quadro clinico e minimi effetti muscarinici periferici¹. Somministrata per via ev lenta ad un dosaggio di 1-2 mg nell'adulto e di 0.02 mg/Kg nel bambino in 5 minuti, può essere ripetuta dopo 30 minuti in mancanza di una adeguata risposta. La fisostigmina è stata diffusamente usata in passato in tossicologia clin-

ica per revertire gli effetti di numerosi farmaci e tossici ad azione anticolinergica, come ad esempio gli antidepressivi triciclici. Il potenziale rischio aritmogeno e pro-convulsivante dell'antidoto, impongono particolare attenzione al suo impiego soprattutto in casi di intossicazione da sostanze già di per sé neuro e/o cardiotoxiche, e per questo il suo uso clinico è stato ridimensionato negli ultimi, e riservato solo nei casi con sintomi e segni di SAC, con QRS e QT normali al tracciato ECG. In questi casi la sua efficacia si è dimostrata maggiore rispetto all'uso delle benzodiazepine.

Bibliografia

1. Mary Ann Howland: Antidotes in Depth Physostigmine Salicylate, In Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th Edition Copyright ©2006 McGraw-Hill, pp 795-798.

BODY PACKAGING E BODY STUFFING: REVISIONE DI UNA CASISTICA E PROPOSTA DI UN ALGORITMO GESTIONALE

F. Gambassi¹, L. Bertieri², M.R. Quaranta², I. Pacileo², M. Sili², B. Occupati², C. Smorlesi², P. Botti^{1,*}

¹Centro Antiveleni, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ²Tossicologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Corresponding Author: Primo Botti, email: bottip@aou-careggi.toscana.it

Le pratiche di body-packing e di body-stuffing, finalizzate al traffico di sostanze stupefacenti, rappresentano un problema sempre più emergente sia livello mondiale che nazionale. I rischi più gravi associati a tali pratiche includono sia l'intossicazione acuta da sostanze stupefacenti (packing e stuffing) che l'ostruzione intestinale (packing). Nel corso degli ultimi anni la mortalità e la morbilità da body-packing e stuffing sono progressivamente diminuite, sia per un management clinico più adeguato, sia anche in virtù di un miglior confezionamento delle sostanze che ha indirizzato i clinici verso un approccio più conservativo. Nel periodo compreso tra Gennaio 2000 e Agosto 2013 sono giunti alla nostra osservazione 82 pazienti con diagnosi di ingresso di sospetto packing (n 56) o stuffing (n 26). 74 pazienti hanno accettato di eseguire indagini radiologiche di conferma (Rx 12, TC 20, Rx + TC 42). Una volta ammessi in reparto i pazienti, sono stati sottoposti a monitoraggio dei parametri vitali e a somministrazione per via orale di polietilenglicole (PEG), oltre che alla verifica qualitativa e quantitativa degli recuperati (minimo di 1 ad un massimo di 199). Tutti i pazienti che hanno accettato (73/82) sono stati sottoposti a verifica radiologica del completamento dell'espulsione degli "ovuli o pacchetti", che è avvenuta in media dopo 27 h, con un minimo di 1 ed un massimo di 164. 11 pazienti (7 packers e 4 stuffers) hanno presentato segni e/o sintomi da intossicazione lieve-moderata trattata con sintomatici, mentre 2 pazienti hanno manifestato segni di intossicazione grave (1 da cocaina ed 1 da eroina). In tre casi è stato necessario l'intervento di rimozione chirurgica dei "pacchetti" (i 2 per intossi-

cazione grave ed 1 per ostruzione intestinale), mentre in 1 caso si è resa necessaria la rimozione per via endoscopica per mancato superamento del piloro da più di 5 giorni. L'occultamento intracorporeo di sostanze stupefacenti costituisce quindi tuttora un comportamento che può determinare un rischio evidente per la salute dei pazienti, i quali necessitano di un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare. Ad oggi non esistono linee guida o procedure standardizzate universalmente riconosciute, atte a delinearne la corretta gestione di questa tipologia di pazienti. I nostri risultati confermano l'appropriatezza di un approccio iniziale di tipo conservativo, rimandando un atteggiamento interventistico solo in casi di gravi complicanze (intossicazione da rottura degli "ovuli" o dei "pacchetti", ostruzione intestinale). Sulla base della nostra esperienza e della revisione della letteratura, proponiamo quindi un algoritmo gestionale allo scopo di ottimizzare il trattamento, la durata della degenza e la conferma della completa espulsione di quanto assunto ^{1,2,3}.

Bibliografia

1. Beckley I, Ansari NA, Khwaja HA *et al*. Clinical management of cocaine body packers: the Hillingdon experience. *Can J Surg*. 2009;52(5):417-21.
2. Booker RJ, Smith JE, Rodger MP. Packers, pushers and stuffers-managing patients with concealed drugs in UK emergency departments: a clinical and medicolegal review. *Emerg Med J*. 2009;26(5):316-20.
3. Mandava N, Chang RS, Wang JHn *et al*. Establishment of a definitive protocol for the diagnosis and management of body packers (drug mules). *Emerg Med J*. 2011;28(2):98-101.

UN CAFFÈ MOLTO AMARO...

F. Della Rocca¹, F. Pignatiello^{1,*}, M. Tucci², G. Casacanditella¹, D. Favretto²

¹Dipartimento di Emergenza Azienda Ospedaliera di Padova; ²SCTF. Struttura Complessa Tossicologia Forense e Antidoping Università degli studi di Padova

Corresponding Author: Francesca Pignatiello, email: aspidistria82@hotmail.it

Un pomeriggio verso le 16 giunge al Dipartimento di Emergenza (DE) di Padova accompagnato dal 118 il signor T.G.M., un uomo di 33 anni di nazionalità rumena vigile, ma confuso. Il paziente non parla italiano e non ricorda nulla di quanto accaduto nelle ultime ore; l'anamnesi viene quindi raccolta con l'aiuto della nipote. La donna riferisce che T.G.M è stato avvicinato verso le ore 12 da uno sconosciuto, col quale si allontanava per bere un caffè. Al ritorno, dopo circa mezz'ora, il paziente era molto confuso, non ricordava l'accaduto ed era stato derubato di tutti i suoi averi. Gli agenti di polizia intervenuti dichiarano che l'uomo era stato fermato per un normale controllo alle ore 13 e che in tale circostanza non presentava alterazioni dello stato di coscienza. In DE il paziente appare pallido, sudato, tachicardico; la pressione arteriosa e la saturazione di ossigeno sono normali. Il paziente è stuporoso, l'esame obiettivo neurologico evidenzia GSC 14, pupille isocriche isocicliche foto reagenti; non vi sono deficit di lato o dei nervi cranici; normali l'obiettività cardiopol-

monare e addominale, nè vi sono segni di trauma. L'anamnesi patologica remota è negativa né risultano terapie farmacologiche continuative. Gli esami ematochimici di routine sono nella norma e lo screening tossicologico clinico eseguito in urgenza, che comprende il dosaggio di benzodiazepine, carbamazepina, barbiturici, antidepressivi triciclici ed etanolo, è negativo. Contestualmente vengono eseguiti i prelievi ematici e la raccolta di urine per le analisi tossicologico-forensi. La TAC cerebrale è normale. Come terapia ex adjuvantibus viene somministrato flumazenil 1mg/10ml con rapido miglioramento del sensorio ma non dell'amnesia retrograda. Poco dopo il paziente si allontana spontaneamente dal DE. I risultati delle indagini tossicologico-forensi (screening tossicologico ad ampio raggio ovvero "general unknown analysis" con cromatografia liquida e spettrometria di massa ad alta risoluzione) mostrano presenza di zolpidem nei campioni ematici. La somministrazione a una vittima ignara di sostanze psicoattive per fini criminali (rapina, stupro, ecc) è ben nota, e va sospettata sistematicamente nei DE in tutti i casi di obnubilamento del sensorio o di amnesia senza ragione evidente. È interessante notare che l'uso di flumazenil, antagonista classico delle benzodiazepine, è stato efficace anche nel caso dello zolpidem, che pur non appartenendo alla classe delle benzodiazepine, agisce come potenziatore dell'attività del gaba interagendo con la subunità omega 1 del recettore GABA-A. Dal punto di vista analitico, si evidenzia il limitato campo di applicabilità/accuratezza diagnostica dei test rapidi (poc tests o test immunochimici).

SEVERE INTOXICATION AFTER CHRONIC ABUSE OF LIQUORICE: A CASE REPORT

F. Chiara^{1,*}, D. Lonati¹, G. Dolcini², M. Aloise¹, S. Negri³, C. Locatelli¹

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Department of Anesthesia and Intensive Care, Evangelical Hospital Genoa Voltri (Italy); ³Laboratory of Environmental Research Center, IRCCS Maugeri Foundation (Pavia)

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

Objective: Liquorice, derived from the root of *Glycyrrhiza glabra*, is available in various forms. It is a popular sweetener added to different food. To describe a clinical course of chronic hidden liquorice abuse, confirmed by quantitative determination of glycyrrhetic acid. **Case Report:** A 55 year-old woman presented to the ED for nausea, abdominal pain and vomiting started 1 week before. Medical history was negative for assumption of drugs. At first clinical evaluation the patient was apyretic and drowsy, BP 130/110 mmHg with normal HR and oxygen saturation in room air. ABGs revealed: PH 7.2, HCO₃ 12.1 mmol/L, PCO₂ 31 mmHg, PO₂ 94 mmHg, BE-14.7 mmol/L, K⁺ 1.2 mmol/L. The clinical course was characterized by:

metabolic acidosis, mild rhabdomyolysis (440 U/L), pancreatitis (α -amilases 763 U/L) and renal failure (creatinine 2.4 mg/dl). Abdominal ultrasonography was normal. First diagnosis of acute pancreatitis associated with severe hypokalemia and renal tubulopathy was made. The neurological conditions rapidly worsened and coma associated with tremors and muscle paralysis appeared. The woman required oro-tracheal intubation and mechanical ventilation. A severe bilateral weakness of proximal and distal muscles of all 4 limbs (symmetric flaccid paralysis) was present. At this time, her brother referred an assumption of herbal products since the last 20 years, comprehending laxative, diuretics, caffeine, metformin and appetite suppressant (such as amphetamine-like drugs). Moreover, the patient had taken 2 tablespoons of liquorice powder once a day since the last months. Specific treatments with potassium supplementation and CVVHDF were started. The complete clinical resolution of neurological complications was registered in 18 days. The blood levels of glycyrrhetic acid were 63 and 65 ng/mL at 4th and 7th hospitalization day, respectively. **Conclusions:** People consume liquorice because it is credited to possess healthy properties, and the potential hazards of overconsumption are ignored. In particular, chronic assumption of liquorice can cause symptoms similar to those of mineralocorticoid excess and suppression of the renin-aldosterone system. Patients with hypertension, hypokalemia and metabolic/neurological disturbances, require differential diagnosis procedures including advanced laboratory support to exclude liquorice intoxication.

ARRESTO CARDIACO DOPO ESPOSIZIONE ACUTA A γ -IDROSSIBUTIRRATO: CASE REPORT

I. Rebutti¹, L. Inghingolo², G. Milanese¹, F.M. Sesana¹, G. Panzavolta¹, R. Borghini¹, G. Di Lauro², F. Davanzo^{1,*}

¹Centro Antiveleni di Milano, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ²Servizio Anestesia Rianimazione, P.O. A. Cardarelli, Campobasso

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: Franca.Davanzo@OspedaleNiguarda.it

Introduzione: Il γ -idrossibutirrato (GHB) è sia un derivato amminoacidico presente in diversi organi, soprattutto nel SNC come precursore del GABA, sia un farmaco. È utilizzato, come sale sodico, a scopo terapeutico per la disassuefazione dall'alcool, come anestetico generale, nel trattamento di insonnia, nella catalessia, nella narcolessia, nella depressione. È assunto come anabolizzante, poiché incrementa la secrezione di GH (Growth Hormone). È impiegato a scopo ricreazionale o come "droga dello stupro". Negli USA dal 2000 è in Tabella 1 della Controlled Substances Act ed in Italia è inserito in tabella IV dal 2001. I suoi effetti possono sopraggiungere dopo circa 5-20 minuti dall'assunzione e durare per un tempo che varia dalle 1,5 alle 3 ore. L'utilizzo a basse dosi, causa euforia e aumentata socialità, con senso di benessere, rilassatezza, aumento della sensazione tattile e del desiderio sessuale. I postumi dell'ingestione sono caratterizzati da nausea, vertigini,

confusione mentale e quasi totale assenza di ricordi che riguardino il periodo d'azione del GHB; dà origine a dipendenza fisica e psicologica. Il GHB nel SNC agisce come agonista dei recettori GABA (B) e GHB con azione depressiva, ma ha effetti simpatico mimetici sul sistema cardiovascolare. Si descrive un caso di arresto cardiaco dopo ingestione di GHB a scopo suicidiario. **Case report:** Nel luglio 2013 una donna di 37anni dichiara di aver ingerito, a scopo autolesivo, 30 compresse da 2 mg di clonazepam, non confermato dagli esami tossicologici (metodo EMIT), e 7 flaconi da 10 mL di sale sodico dell'acido 4-idrossibutirrato al 17,5%. La paziente giunge in PS in stato soporoso dopo circa 2ore dall'evento. Il quadro clinico è caratterizzato da Glasgow Coma Scale 8, bradicardia sinusale (FC 40 r), complicata successivamente dall'esordio di BAV 2° grado tipo 1, quindi BAV completo, seguito da arresto cardiaco. Supportate le funzioni vitali e infusa isoprenalina, vi è una pronta ripresa del ritmo sinusale. La paziente è ricoverata in rianimazione in VAM assistita, con l'infusione di isoprenalina (3 giorni) e propofol (5 giorni). In 5a giornata la paziente è vigile, discretamente collaborante, con circolo stabile, è estubata e trasferita in psichiatria. **Discussione:** Oltre all'azione depressiva sul SNC, il GHB induce risposte cardiovascolari che comportano una attivazione delle vie simpatiche centrali, con meccanismi che non sono ancora ben determinati^{1,2,3}. I recettori GHB sembrano mediare selettivamente l'attività cardiaca con una ampiezza e durata apparentemente analoghi a quelli di altri simpatico mimetici (cocaina e metamfetamine) noti per la loro cardiotoxicità. Data la diffusione del GHB nell'utilizzo ricreativo e terapeutico, ci sembra di estrema importanza considerare la comparsa di alterazioni del ritmo cardiaco ad evoluzione drammatica.

Bibliografia

1. Chin RL, Sporer KA, Cullison B *et al.* Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med.* 1998;31(6):716-22.
2. Hicks AR, Kapusta DR, Varner KJ. Mechanisms underlying the sympathomimetic cardiovascular responses elicited by gamma-hydroxybutyrate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44(6):631-8.
3. Mason PE, Kerns WP 2nd. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med.* 2002; 9(7):730-9.

ROLE OF EXTRACORPOREAL ELIMINATION TECHNIQUES IN METFORMIN POISONING: A REVIEW OF THE LITERATURE

R. Zoppellari^{1,*}, G. Felisatti¹, G. Dallochio¹, S. Petrini¹, S. Bortolazzi¹, S. Bianchi², P. Diana², E. Fabbri¹

¹UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ²Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

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

Objective: Metformin-related acidosis is a potentially lethal condition in both poisoning and therapeutic

use. We review the literature to evaluate the role of extracorporeal elimination techniques in cases of metformin-associated lactic acidosis involving acute renal failure. **Methods:** Cases of metformin overdose, in which an extracorporeal elimination technique was performed and metformin was measured, were reviewed using MEDLINE database. **Results:** Eight studies were identified. The elimination techniques used were: hemodialysis ^{1,2,3,4}; continuous veno-venous hemodialysis ^{4,5,6}; continuous veno-venous hemodiafiltration ^{7,8}. The amount of metformin removed was reported in only three studies ^{4,5,8}. Nguyen ⁴ calculated a high metformin percentage removal (60%) simply using its serum concentration pre and post hemodialysis; nevertheless this calculation is questionable. Barrueto ⁵, in a poisoning by ingestion of 20 g, calculated the amount of metformin removed (3465 mg) by multiplying serum concentration, clearance and time of continuous veno-venous hemodialysis. Zoppellari ⁸ measured the amount of metformin removed in the ultrafiltrate and documented a small removal (1068 mg) in a case due to therapeutic use but in a setting of renal failure. **Conclusions:** There have been no clinical trials comparing therapeutic techniques in metformin overdose. In case reports, the clinical benefit of extracorporeal elimination techniques is to restore an acceptable acid-base status and to remove the drug. Nevertheless, owing to the small removal of the drug itself, the real benefit of elimination techniques is particularly due to the correction of the drug's resultant severe lactic acidosis.

References

1. Seidowsky A. *et al.* Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37(7): 2191-6.
2. Dell'Aglio D. *et al.* Metformin overdose with a resultant serum ph of 6.59: survival without sequelae. *J Emerg Med*, 2010; 39 (1): e77-80.
3. Lacher M. *et al.* Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 362-5.
4. Nguyen H-L., Conception L. Metformin intoxication requiring dialysis *Hemodial Int* 2011; 15: S68-71.
5. Barrueto F. *et al.* Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *Clin Toxicol* 2002; 40: 177-80.
6. Giuliani E. *et al.* ph 6.68-surviving severe metformin intoxication. *QJ Med* 2010; 103: 887-90.
7. Orban J.C. *et al.* Metformin-associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy. *Ann Fr Anesth Rean* 2003 (22): 461-5.
8. Zoppellari R. *et al.* A case of cardiac arrest related to therapeutic use of metformin: clinical and toxicological aspects. *Clin Toxicol* 2013; 51: 365-6.

A FATAL MYOCARDIAL DAMAGE DUE TO ZINC PHOSPHIDE INTENTIONAL INGESTION

F. Marino^{1,*}, M. Salvetti¹, A. Bazza¹, M. Rossi², M.L. Muiesan¹

¹*Emergency Medicine Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, Università degli Studi of Brescia; 23rd Department of Internal Medicine, Spedali Civili, Brescia*

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

Introduction: Zinc phosphide (Zn₃P₂) is a non-anticoagulant rodenticide, worldwide available. Ingestion may be accidental although its use in suicide or homicide attempts has been reported. The main target organs of its active metabolite phosphine (phosphorus trihydride) are heart and lungs. **Case report:** A 69-year-old man, with type 2 diabetes, ischemic heart disease, a bipolar disorder and previous chronic alcohol abuse and suicide attempts, drunk 2 liters of wine and unspecified amount of diluted zinc phosphide after an argue with his wife and after 1 hours he was admitted to the Emergency Department. At admission he was lethargic, confused, with a Glasgow Coma Scale score of 15/15; physical examination showed hypotension (BP 80/40 mmHg), a normal heart rate (60 bpm), oxygen saturation 98% with O₂ by mask at 3 liters/min; cardiac, thoracic and abdominal physical examination were normal. The first electrocardiogram showed sinus rhythm, no ST-T alterations and a first degree atrio-ventricular block. Arterial blood gas analysis revealed a mild metabolic acidosis and acute respiratory failure (pH 7.3, pCO₂ 33 mmHg, pO₂ 51 mmHg, HCO₃ 17 mEq/l, lactate 4.9 mmol/l), associated to a slight elevation of hepatic enzymes (aspartate aminotransferase 107 IU/l, alanine aminotransferase 81 IU/l). Blood alcohol concentration was 253 mg/dl. The patient underwent a gastric lavage, administration of activated charcoal and gastro-intestinal decontamination. Adjunctive therapy consisted in fluid support and esomeprazole i.v. Two hours later he was admitted to the Emergency Medicine Unit for vital parameters monitoring. After one hour a sudden onset of severe bradycardia (37 bpm) and hypotension (BP 70/45 mmHg) was recorded, followed by a rapid worsening of clinical conditions (loss of consciousness, bradypnea). A 12-leads ECG showed ST-elevation in V1-V3, III and aVF, ST-depression in V4-V6, I and aVL leads, with third-degree atrio-ventricular (AV) block. Patient's ECG during worsening of clinical conditions, showing ST-elevation in inferior leads and 3rd degree AV block. In few seconds bradycardia went into asystole and the patient had cardiac arrest. Cardiopulmonary resuscitation's manouvers were started immediately and repeated for 30 minutes, epinephrine i.v. was administered and defibrillation was performed; at 4 AM the patient died probably by the direct cardiac damage, 6 hours after zinc phosphide ingestion.



Figure 1.

Conclusions: Zinc phosphide is a highly toxic poison that causes life-threatening complications by its active metabolite phosphine. Despite prompt and supportive treatment, zinc phosphide poisoning-induced cardiac, respiratory and metabolic damages are associ-

ated with a high risk of death. No antidote or specific therapy or management of this potentially life-threatening poisoning are actually available.

References

1. AA.VV. - Zinc Phosphide / Phosphine Technical Fact Sheet 2011, National Pesticide Information Center (NPIC) – Oregon State University web pub.
2. Proudfoot A. - Aluminium and zinc phosphide poisoning – *Clinical Toxicology*, 2009, 47: 89-100.
3. Shah V. *et al.* - Severe myocardial depression in a patient with aluminium phosphide poisoning: a clinical, ECG and histopathological correlation – *Indian J Crit Care Med*, 2009, 13: p. 41-43.
4. Sogut O. *et al.* - Acute pulmonary edema and cardiac failure due to zinc phosphide ingestion – *The Journal of Emergency Medicine*, 2011, vol.40, n.6: p. e117-e118.

GRAVE INTOSSICAZIONE DA POLIFARMACI

M.L. Maifreni*, B. Vanzo, L. Scaldaferrì, M. Peta, M. Dinelli

Pronto Soccorso, Medicina D'urgenza, Rianimazione, Servizio Psichiatrico Ospedale Ca' Foncello Treviso Ulss 9 Veneto

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

Viene accompagnata dal 118 una donna di 61 anni trovata in coma (GSC3) a casa dalla figlia che aveva lasciato circa sei ore prima la madre in buona salute. All'anamnesi diabete, pregresso ictus talamico con recupero completo e pregresso tentativo di suicidio con ricovero in Rianimazione. Vengono ritrovati a terra i blister vuoti dei seguenti farmaci: perindopril 4 mg (16 cp); Gardenale 100 mg (60 cp); clomipramina 75 mg (80 cp); amlodipina 10 mg (42 cp); lorazepam 2,5 mg (90 cp); Tranqurit 5mg/ml (3 flaconi); Brufen 600 mg (30 cp); atorvastatina 40 mg (8 cp); Cibalgina (6 cp). La paziente viene intubata e presenta grave acidosi metabolica con lattati elevati. Il CAV di Pavia consiglia gastroscopia che viene effettuata con rimozione di 45 pastiglie. Viene sottoposta a gastrolusi, decontaminazione con carbone vegetale e catartico. Viene segnalato che la dose di anafanil è a dosaggio letale (dosaggio triciclici =1253). Inizia infusione con insulina, glucosata, amine (noradrenalina e dopamina) e ricoverata in rianimazione dove continua supporto aminico a dosaggio sovrassaturato per la persistente ipotensione ed inizia infusione continua di glucagone e CVVH. La paziente nei giorni successivi sviluppa polmonite ab ingestis con successiva difficile gestione del supporto ventilatorio (ventilazione meccanica invasiva e poi non invasiva). Prosegue la terapia dapprima in Medicina d'urgenza - terapia semintensiva e quindi viene successivamente trasferita presso il servizio psichiatrico per presa in carico.

TREATMENT OF BORIC ACID POISONING IN TWO INFANTS WITH CONTINUOUS VENOVENOUS HEMODIALYSIS

S. Pedicelli³, S. Picca², F. Stoppa¹, D. Perrotta¹,

E. Pasotti¹, C. Cecchetti¹, N. Pirozzi¹, M. Marano^{1,*}

¹DEA Intensive Care Unit, IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy; ²Department of Nephrology and Urology, Dialysis Unit, "Bambino Gesù" Children's Hospital, Institute for Scientific Research (IRCCS), Rome, Italy; ³"Tor Vergata" University - IRCCS "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy

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

Boric acid poisoning in children is a relatively frequent single-substance intoxication mainly concerning children <5 years of age (2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report). After oral ingestion, boric acid is rapidly absorbed and distributed in tissues (low distribution volume), with highest concentrations occurring in brain and liver. It is excreted in urine with a mean half-life of 21 hours. Symptoms appear after several hours mainly represented by gastrointestinal disorders, dehydration, erythrodermic rash and neurologic signs. In severe cases, death may occur several days after the onset of symptoms, resulting from neurological complications, renal failure and shock. Treatment consists in rapid elimination of the adsorbed substance and dialysis is part of the available depuration modalities. We report two cases of boric acid intoxication after accidental ingestion of water saturated solution Both patients were treated with CVVHD. Case 1: 5.5kg, three-month infant, referred to our PICU after 9 hours from accidental ingestion of 3.6 g of boric acid. Moderate dehydration, tachycardia, tachypnea and anuria. After rehydration and persistent oliguria, CVVHD was started 14 hours after toxic ingestion. CVVHD was performed for 36 hours, with elimination of 767.4 mg of boric acid in the dialysate (kd mean: 20.8 ml/min) and a decrease in serum boric acid levels from 257 to 2.1 mcg/ml. Case 2: 3.5 kg, 40-days old, transferred to our PICU 12 hours after last ingestion of boric acid, wrongly administered in the milk for 3 consecutive meals (approximately 9 g) in the previous 24 hours. Two episodes of vomiting, moderate dehydration with acidosis. Rehydration, and urine output increase. At admission to our hospital: hydrated, irritable and tachycardic. In this case, CVVHD was started approximately 21 hours after the last meal and it was continued for 38 hours with a boric acid elimination in the dialysate of 213.9 mg (kd mean: 15.1 ml/min) and a reduction of blood levels from 171.6 to 4 mcg/ml. In both cases it was not possible to determine the total amount of boric acid excreted by urine. However, the contribution of dialysis to acid boric elimination is to be considered elevated, given the high clearance. Both patients were discharged from the PICU in 7th and 9th day of hospitalization without important clinical problems. In conclusion, CVVHD is a suitable and efficient depuration modality in infants intoxicated with boric acid.

PYRIDOXINE IS STILL USEFUL IN ISONIAZID POISONING?

M. Aloise, V. Petrolini, E. Cortini, D. Lonati, M. Mazzoleni, G. Scaravaggi, S. Vecchio, A. Giampreti, C. Locatelli*

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

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@fsm.it

Objective: Acute isoniazid intoxication may require antidotal treatment with pyridoxine. In a survey aimed at evaluate the antidotes availability in the Italian NHS, pyridoxine resulted present in 30% of the EDs. Moreover, intravenous pyridoxine formulation has been interrupted in 2013 in Italy, and this aspect could complicate the hospitals' antidote supply. A retrospective analysis (2007-2012) of cases referred to Pavia-PCC was performed in order to evaluate the need for antidotal treatment in isoniazid poisoning. **Methods:** All cases were assessed for: age, medical history, ingested dose, co-ingestants, accidental or intentional intoxication, clinical manifestations, treatment, availability of pyridoxine, and outcome. **Results:** Twenty-seven patients (1-39 years; 33% ≤5 years) were included: group 1 – accidental poisoning 6/27 patients (1-36 years; dose ingested 8-20 mg/kg) and group 2 – intentional poisoning, 21 patients (78%; 12-39 years; dose ranging from 4 to 300 mg/kg, mean dose 74.25±72.85 mg/kg). Co-ingestants (clarithromycin, paracetamol, fluoxetine, methadone, hyoscine, sobrerol) were referred in 7 cases of the group 2. Major toxicity (seizures) manifested in 1/6 patient of the group 1 and in 10/21 patients of the group 2: seizure appeared within 2 hours after ingestion in both groups. In total twenty patients (20/27; 74%) received antidotal treatment (in 9 cases as preventive treatment, before seizures appearance): pyridoxine was administered in 2 of the group 1 in dose of 3-7 grams, and in 18 cases (86%) of group 2, in dose of 1.2–15 grams. Three patients of the group 1 (3, 16 and 21 y-o) presented symptoms (vomiting and seizures) despite ingestion of a non-toxic dose (4-12 mg/kg). **Conclusions:** Seizures frequently and rapidly complicate isoniazid poisoning, and for this reason treatment with pyridoxine should be started empirically also in asymptomatic patient. In our experience some patients had symptoms in spite of a non-toxic dose ingested (history-based). Pyridoxine is an inexpensive and safe antidote that should be promptly available in adequate amount in every ED.

EMORRAGIA INTRACRANICA POST-TRAUMATICA IN CORSO DI TERAPIA CON DABIGATRAN

A.M.R. Billeci, M. Pesenti Campagnoni*

Medicina d'Urgenza e Accettazione, Ospedale Regionale della Valle d'Aosta U Parini, Aosta

Corresponding Author: Massimo Pesenti Campagnoni, email: mpesenti@ausl.vda.it

Un uomo di 75 anni, in terapia con dabigatran per FA, giunse in Pronto Soccorso per sincope con caduta a terra e conseguente trauma cranico. La TC cerebrale mostrò un ematoma sottodurale, focolai lacero-contusivi frontali, emorragia subaracnoidea, frattura composta occipitale. L'assetto emocoagulativo mostrava un minimo incremento dell'aPTT con aPTTr 1,54. Fu ricoverato in Medicina d'Urgenza per l'osservazione intensiva. La sincope venne interpretata come vasovagale. Non fu intrapresa terapia medica per contrastare l'effetto anticoagulante, fu sospeso il dabigatran e si attese l'esaurimento del suo effetto. Il quadro clinico rimase "fortunatamente" invariato e il controllo radiologico mostrò una graduale riduzione di spessore della falda ematica sottodurale e dell'ESA. Tutto è bene quel che finisce bene? E se l'ematoma avesse richiesto l'evacuazione chirurgica in urgenza? E se l'ESA fosse peggiorata? E se ci fossimo trovati nella necessità di antagonizzare il dabigatran? Qual era in quel momento l'attività anticoagulante del farmaco? I cumarinici richiedono periodici controlli di laboratorio, mentre i nuovi anticoagulanti orali (NAO) appaiono più maneggevoli e altrettanto efficaci. Emerge, però, una difficoltà nella gestione delle urgenze emorragiche in corso di trattamento. In questo caso, il farmaco è il Dabigatran (emivita plasmatica 12-14 ore, effetto massimo 2-3 ore dopo somministrazione, eliminazione prevalentemente renale). Il Pradaxa® è stato approvato dalla Commissione Europea per la prevenzione dell'ictus in soggetti con FA nonvalvolare ed almeno un altro fattore di rischio per ictus. Lo studio RE-LY ha dimostrato come Dabigatran, alla dose di 110 mg due volte/die, non sia inferiore a Warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in soggetti con FA, con rischio minore di emorragie. La dose di 150 mg due volte/die è invece più efficace nel ridurre il rischio di ictus ischemico/emorragico, morte vascolare, emorragie intracraniche, sanguinamenti totali, mentre la prevalenza di sanguinamento maggiore non differiva da quella registrata con Warfarin. Gli anticoagulanti comportano un aumentato rischio di emorragia. Per cumarinici ed eparina il deficit coagulativo si corregge con un antidoto (Vit. K, plasma fresco e complesso protrombinico per Warfarin; Protamina per Eparina), fra i NOA solo per Rivaroxaban lo si può correggere mediante complesso protrombinico concentrato, inefficace invece per Dabigatran. Le difficoltà cominciano già in fase diagnostica. Quali test di laboratorio ci permettono di verificare lo stato coagulativo nei pazienti in NOA? In un recente Documento sull'utilizzo di dabigatran a cura della FCSA e della Siset viene sottolineato come per dabigatran non siano richiesti test di laboratorio e adeguamenti posologici. La misura dell'attività anticoagulante potrà essere indispensabile in caso di complicanze emorragiche e trombotiche, chirurgia d'elezione e in urgenza, procedure invasive, sovradosaggi in pazienti fragili. Necessita una valutazione di laboratorio prima dell'inizio della terapia, per i quali sono già disponibili test dedicati, ma non largamente disponibili. Per dabigatran potranno utilizzarsi il tempo di trombina diluito o il tempo di ecarina. Consigliati sempre emocromo, funzionalità renale e aPTT. I laboratori analisi delle Regioni Valle d'Aosta e Piemonte stanno portando

a termine un documento di proposta applicativa per uniformare il comportamento diagnostico sul territorio. Non vi sono attualmente linee guida specifiche per la gestione delle complicanze emorragiche in corso di NOA. Consigliati comportamenti basati sulle conoscenze disponibili ma che necessitano di revisione.

REAZIONI AVVERSE DA ANTIAGGREGANTI E ANTITROMBOTICI IN PRONTO SOCCORSO

E. Caravaggio¹, R. Cammarata¹, D. Baselica^{1,*}, G.L. Guido², M.L. Savi¹, R. Santi³, I. Casagrande²

I.S.C. Farmacia Ospedaliera A.O. "Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria; ²Dipartimento di Emergenza e Accettazione A.O. "Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria; ³Centro Emostasi e Trombosi. A.O. "Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

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

Introduzione: Le ADR (Adverse Drug Reaction) sono un problema sociale ed economico di grande rilevanza. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un nuovo farmaco concessa dall'autorità regolatoria (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) non preclude l'eventuale insorgenza di rischi considerati gravi, riconducibili a tale specialità medicinale durante la pratica clinica futura. Nell'ambito del progetto MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi a Farmaci in Pronto Soccorso), è stata rilevata una maggior frequenza di accessi al Pronto Soccorso a causa di reazioni avverse da antitrombotici rispetto ad altre categorie farmacologiche. Gli antiaggreganti/anticoagulanti costituiscono una categoria di farmaci molto in uso in ambito cardiovascolare. La terapia anticoagulante orale (TAO) è molto utilizzata nella pratica clinica e le fasce di età più elevate e i pazienti in politerapia sono quelli a maggior rischio di ADR^{1,2}. **Materiali e metodi:** Dal primo Aprile 2012 al primo Giugno 2013 sono stati analizzati gli accessi al Pronto Soccorso (PS) del DEA di secondo livello dell'A.O. "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria", in rapporto agli eventi avversi riconducibili a farmaci tra cui gli antiaggreganti/anticoagulanti. Tra le ADR segnalate le emorragie rappresentano quelle più frequenti e gravi. Esse sono state classificate seguendo le indicazioni della Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FSCA) (Tabella 1 e 2). **Risultati:** Le ADR complessivamente rilevate sono state 409 (1% degli accessi). Di queste 206 erano riconducibili ad antitrombotici. Le ADR gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione del paziente sono state 85 mentre le restanti 121 erano di minore gravità, con dimissione del paziente. Le fasce d'età maggiormente interessate sono state quelle tra i 40-64 anni (23 casi), quelle tra i 65-80 anni (102 casi) e oltre gli 80 anni (81 casi). Le ADR gravi si sono verificate soprattutto nella fascia d'età tra i 65-80 anni (40 casi). I Principi Attivi maggiormente coinvolti sono stati: warfarin (86 casi), ac. acetilsalicili-

co (66 casi), l'associazione ASA/clopidogrel (14 casi) e clopidogrel (9 casi) (Grafico 1).

EMORRAGIE MAGGIORI	NUMERO ADR
RIDUZIONE ACUTA DI HB	18
MELENA	13
EMORRAGIA INTRACRANICA	13
EMATEMESI	4

Tabella 1.

EMORRAGIE MINORI	NUMERO ADR
EMORRAGIA (DA TRACHEOSTOMIA 1- POST TRAUMATICA 5 - CONGIUNTIVALE 3 - POST CHIRURGICA 1 - CAVO ORALE 2 - EMOTTISI 3 - GENGIORRAGIA 4)	19
EMATURIA	31
EMATOMA TESSUTI MOLLI o MUSCOLARE	13
EPISTASSI	62
METTORRAGIA	4
RETTORRAGIA	22

Tabella 2.

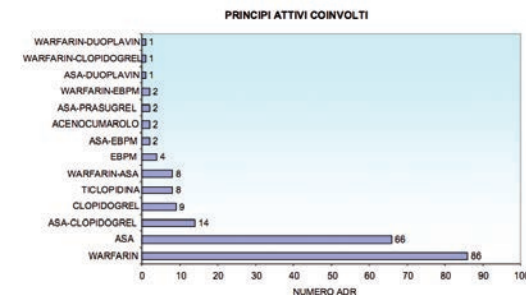


Figura 1.

Discussione: Dalla casistica esaminata il numero di avventi avversi da acido acetilsalicilico (66 casi) si avvicina a quello del warfarin (86 casi). Alcuni pazienti con emorragia avevano un valore di INR compreso nel range richiesto per la patologia. L'età avanzata costituisce una variabile molto importante. Da sottolineare il numero considerevole di pazienti con emorragia intracranica. **Conclusioni:** Questa analisi dimostra come sia importante che i medici e gli infermieri acquistino sempre più consapevolezza dell'importanza della segnalazione degli effetti avversi da farmaco. Questo lavoro sottolinea ancora una volta il ruolo strategico del Pronto Soccorso nell'individuare le ADR e quindi la necessità di incentivare tutte le forme possibili di collaborazione tra chi opera nell'urgenza e i farmacisti ospedalieri. Il risultato sarà quello di una gestione più consapevole e sicura del farmaco a tutto vantaggio per il paziente.

Bibliografia

- Kaufman MB, Alberto NA, Bailey DS. Bleeding associated with antiplatelet agents and warfarin therapy in the Emergency Department. Arch Intern Med. 2011; 171(12):1126.
 Shehab N, Sperling LS, Kegler SR *et al.* National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. Arch Intern Med 2010; 170: 1926-33.

INTRAVENOUS LIPID EMULSION IN SEVERE QUETIAPINE ACUTE OVERDOSE. CASE REPORT

M. Zannoni^{1,*}, S. Puglisi², E. Formaglio², A. Rigatelli², C. Tobaldini², G. Ricci¹

¹*Clinical Toxicology Unit, Emergency Department, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Italy);* ²*Postgraduate School of Emergency Medicine, University of Verona (Italy)*

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

Quetiapine is an atypical antipsychotic drug approved for the treatment of schizophrenia, bipolar disorder. It is increasingly used because quetiapine has been considered safer than other antipsychotics. Quetiapine overdose is associated with sedation, hypotension, sinus tachycardia. A severe overdose can lead to cardiovascular collapse and death. On the other hand the severity of the effects in quetiapine overdose are not associated with plasma concentration of the drug or with the ingested dose. Intravenous lipid emulsions (ILEs) have been used as sources of calories and essential fatty acids in parenteral nutrition patients. More recently, ILEs have been reported to successfully treat local anesthetic systemic toxicity. They are used for emergency treatment of toxicities caused by a wide range of lipophilic drugs, too. A 62-year-old woman, known at the Psychiatric Unit for personality disorder, was admitted to our emergency department because she was suspected of having ingested toxic quantities of multiple drugs. She was found unconscious by her husband at home together with empty boxes for an estimated dosage of quetiapine 36 grams, amoxicilline 6 grams, pipemidic acid 4 grams and lorazepam 0.100 grams. At ED arrival she was unconscious, unresponsive at pain, flaccid, miotic, bradypnoic. BP was 85/45 mmHg, ECG revealed SR 104 BPM, incomplete right bundle block, QRS 100 msec, QTc 526 ms. Blood test pointed out: hypokaliemia (2,78 mmol/L), pH 7,37, pO₂ 89 mmHg, pCO₂ 47,5 mmHg, sat O₂ 98,5%. After airway protection, the patient was decontaminated by gastric lavage and endoscopy and then active charcoal 1 g/kg followed by 0.5 g/Kg every 4 hours was administered. In the meantime 2,000 ml cristalloid and 300 mEq NaHCO₃ followed by 100 ml of 20% lipid emulsion were infused. The patient showed a rapid progressive improvement of the neurological status allowing extubation and spontaneous breathing after a few hours. The ECG improved with SR 80 BPM after 7 hours and normalization of QTc (459 msec) in 12 hours. The patient was transferred to Psychiatric Unit the day after to ED admission. The present case confirms the effectiveness of intravenous lipid emulsion in the treatment of TCA-induced cardiotoxicity in high risk clinical conditions such tachycardia with QTc prolongation is. Moreover we had to manage a rare but severe quetiapine poisoning. Quetiapine is widespread used in clinical setting but there is a lacking of information about its toxicity in case of overdose. ILEs infusion can reduce the incidence of intubation and shorter duration of stay in the intensive care unit as in our case. ILEs may be

life-saving in case of severe quetiapine poisoning and have to be taken in account to the treatment for cardiovascular instability resulting from quetiapine poisoning. In our experience we had only little of cases in which ILEs were necessary. However we observed effectiveness of the treatment with rapid normalization of the ECG abnormalities and stabilization of the clinical picture, without any adverse reaction, in all the cases. ILEs play an important role in the management of lipid-soluble-drugs overdose poisoning. We recommend its early use in case of a potential fatal risk due to lipophilic drugs acute intoxication.

UN FANTASMA DEL PASSATO: SATURNISMO PROFESSIONALE

M. Petracca, F. Scafa, R. Boeri, D. Flachi, M. Stancanelli, S.M. Candura*

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università di Pavia & Unità Operativa di Medicina del Lavoro 1, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia

Corresponding Author: Stefano Candura, email: stefano.candura@fsm.it

Nel corso del '900 l'esposizione occupazionale a piombo (Pb) ha occupato un posto di preminente interesse tra le problematiche considerate da medici del lavoro, igienisti ed autorità preposte. Nei decenni si è assistito ad una netta diminuzione dei livelli di esposizione, cui ha corrisposto una progressiva riduzione della frequenza e gravità dei quadri clinici. In Italia, relativamente alla prevenzione delle patologie da Pb, si è sviluppata una cultura molto avanzata che ha permesso di ottenere risultati ottimali. Il saturnismo, tuttavia, anche se oggi di rara osservazione nei paesi industrializzati, rappresenta un problema attuale nel resto del mondo¹. Descriviamo cinque casi d'intossicazione in lavoratori occupati presso impianti per il riciclo di batterie e altri materiali piombiferi (seconda fusione del Pb). Un paziente lavorava in Italia, mentre gli altri quattro erano impiegati, con diverse mansioni, presso due impianti in Cina. Tutti hanno segnalato cattive condizioni igieniche sul posto di lavoro con importante esposizione a fumi e vapori di Pb. Due casi hanno presentato coliche addominali accompagnate da vomito (uno mostrava orletto gengivale di Burton). Tali episodi hanno richiesto ospedalizzazione e, in un caso, era stata proposta laparotomia esplorativa nel sospetto di addome acuto chirurgico. Gli altri tre casi hanno sofferto di dolore addominale ricorrente. Quattro casi presentavano anemia normocromica, normocitica, associata in tre casi a reticolocitosi; in due era presente iperuricemia e in uno punteggiatura basofila degli eritrociti. La diagnosi è stata confermata dal riscontro di elevate piombemia (Pb-B) e piomburia (Pb-U) e dall'alterazione degli indicatori d'effetto (ALA-D: acido δ-amino-levulinicoideidratasi eritrocitaria; ALA-U: acido δ-amino-levulinico urinario; porfirine urinarie; zinco-protoporfirina eritrocitaria: ZP) (tab. 1). L'esposizione è stata interrotta e i pazienti sono stati sottoposti a cicli di chelazione

(EDTA) con graduale miglioramento clinico, accompagnato da normalizzazione degli indicatori biologici. I casi indicano che l'intossicazione professionale da Pb (fantasma del passato) può occasionalmente "apparire" nell'odierna pratica clinica. In particolare, periodi temporanei di lavoro in paesi in via di sviluppo possono essere causa di saturnismo "d'importazione".

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Età (anni)	47	40	35	54	35
Esposizione Pb (mesi)	30	7	5	13	4
Tempo dall'ultima esposizione (settimane)	28	6	9	5	11
Eritrociti (10 ⁹ /µL) (normale: 4.5 + 6.3)	3.58	3.8	4.9	4.2	4.3
Emoglobina (g/dL) (normale: 14 + 18)	11.40	12.7	15.2	13.3	13.8
Ematocrito (%) (normale: 38 + 52)	32.20	37.3	43.9	38.3	40.4
Volume corpuscolare medio (fL) (normale: 77 + 91)	89.90	90.5	89.5	89.3	89.9
Reticoliti (%) (normale: 0.5 + 1.5)	6.9	1.9	1.0	1.8	1.3
Pb-B (µg/dL)*	148	76	60	38	16
Pb-U (µg/24 hr)**	120	81	74	101	25
ALA-D (U/L) (normale: > 25)	3	1.5	10	12	34
ALA-U (mg/dL) (normale: < 0.45)	8	0.76	0.77	0.16	0.20
Uroporfirine (µg/24 hr) (normale: < 20)	167	37	21	15	17
Coproporfirine (µg/24 hr) (normale: < 100)	1820	614	117	108	80
ZP (µg/dL) (normale < 40)	258	275	236	163	121

*L'intervallo di riferimento (5°-95° percentile) per lapopolazione italiana è 1.1 + 3.0 µg/dL (3). In Italia, il limite legale per i lavoratori esposti è 60 µg/dL (action level 40 µg/dL). L'indice biologico d'esposizione (BEI) ACGIH è 30 µg/dL.
** Intervallo di riferimento (5°-95° percentile) per la popolazione italiana: 0.01 + 2.00 µg/L.

Tabella 1. Aspetti temporali dell'esposizione a Pb, e principali risultati degli esami ematologici e tossicologici, al primo ricovero.

L'anamnesi lavorativa e le analisi tossicologiche sono fondamentali per differenziare l'intossicazione saturnina da numerose malattie chirurgiche o internistiche che possono presentare simile sintomatologia².

Bibliografia

1. Alessio L, Cortesi I, Materzanini P *et al*. One century of studies on lead poisoning in papers published in *La Medicina del Lavoro*. *Am. J. Ind. Med.* 2000; 38: 361-367.
2. Howarth D. Lead exposure. Implications for general practice. *Aust. Fam. Phys.* 2012; 41: 311-315.
3. Società Italiana Valori di Riferimento. Terza lista dei valori di riferimento per elementi, composti organici e loro metaboliti. Siena: SIVR, 2011.

WHEN FOLK MEDICINE HARMS: 4 PEDIATRIC CASES FOLLOWING INGESTION OF LAURUS NOBILIS INFUSION

E. Cortini, F. Chiara, V. Petrolini, S. Vecchio, A. Giampreti, C. Locatelli*

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

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@fsm.it

Objective: The *Laurus nobilis* is an evergreen plant, commonly known as Laurel or Bay-tree, growing wild along the Northern shores of the Mediterranean Sea. In popular Italian tradition, the Laurel has a wide therapeutic use: the extracts appear to possess digestive, antispasmodic, antiseptic, expectorant, diuretic, emmenagogue, antirheumatic properties. The leaves are used to add flavor to food and to make infusion, syrups, liqueurs. They are exploited by Iranian traditional medicine to treat epilepsy, neuropathy, parkinsonism, hemorroids, mycosis. In Italy, in Sicily above all, it is given to infants, because credited to relieve colic. We describe four cases of *Laurus nobilis* intoxication in pediatric patients. **Clinical cases:** Four pediatric case came to the attention of Pavia Poison Center. Case 1. A 2.5-month-old infant was given a daily dose of highly concentrated Laurel decoction for 2 weeks. He presented with regurgitation, drooling, vomiting, tremors, muscle laxity in the head, irritability. Case 2. A Sicilian grandmother gave her 15-day-old grandchild Laurel infusion: he became hyporeactive, hypotonic, and necessitated immediate admittance to the ED. Case 3. A 4-month-old infant presented with regurgitation, difficulty breathing, hyporeactivity after ingesting a Laurel infusion for colic. Case 4. An infusion of Laurel caused lethargy in a 45-day-old infant. All the 4 cases were resolved after a short period of clinical observation, without giving any specific pharmacological therapy.

Conclusions: Main component of the Laurel leaves is an essential oil comprising: cineol, linalool, geraniol, eugenol, methyleugenol, phellandrene, apinene, eucalyptol. These molecules are responsible of Laurel side effects because of their low molecular weight, volatility at room-temperature, lipophilia: they can, therefore, overcome the blood brain barrier, giving rise to confusional state and neurological disorders. Pharmacological studies demonstrate the anesthetic, muscle-relaxant, anticonvulsant, thus CNS depressant, activity of cineol, linalool, eugenol and methyleugenol, which, at high concentrations, can cause drowsiness and dyskinesias. According to recent literature, underlying the CNS depressant action of terpenes of Laurel is the modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. The infusion of Laurel, therefore, should not be administered in infancy: there are not evident beneficial effects and toxicological risk is concrete.

ACUTE METFORMIN INTOXICATION: 2012 EXPERIENCE OF EMERGENCY DEPARTMENT OF LODI, ITALY

G. Acquistapace^{1,2,*}, M. Rossi^{1,2}, M. Garbi², P. Cosci³, C. Canetta⁴, A. Manelli¹, P. Picconi¹, M. Bignamini¹, G. Ricevuti²

¹Servizio di Pronto Soccorso e Accettazione, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi; ²Università degli Studi di Pavia, Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Pavia; ³U.O. Nefrologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi; ⁴Servizio di Pronto Soccorso e Accettazione, Azienda Ospedaliera di Melegnano, Vizzolo Predabissi (MI)

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

Background: Metformin is a biguanide antihyperglycemic agent that decreases insulin resistance, decreases hepatic gluconeogenesis, and enhances peripheral glucose uptake by muscle and adipose cells¹. Metformin is removed through renal mechanisms and its clearance is reduced in renal failure¹. Metformin ingestion should always be considered in the differential diagnosis of any patient with a metabolic acidosis and increased lactate level. Hemodialysis is an efficient method to treat metformin intoxication and correct the metabolic abnormalities; CVVH should only be considered in patients who are too hemodynamically unstable to tolerate hemodialysis². **Case reports:** Patient 1 > A 63-year-old man with type 2 diabetes mellitus presented to Emergency Department (ED) of Lodi (Italy) for tachycardia and dyspnea. He also reported diarrhea for 10 days. Initial investigations revealed a wide anion gap metabolic acidosis with hyperlactatemia and hypoglycemia (54 mg/dl). Sodium bicarbonate was administered intravenously, as well as dextrose for hypoglycemia, and the patient was transferred to the Intensive Care Unit (ICU) for further management. Quickly hemodynamic condition of the patient became unstable, up to bring endotracheal intubation. Blood tests showed a serum creatinine of 8.3 mg/dl and a metformin concentration of 41 mcg/ml (normal value <4 mcg/ml). CVVH was performed with partial improvement of blood gas analysis parameters. Despite this hypotension worsened, becoming unresponsive to norepinephrine. The patient continued to deteriorate until the death occurred 24 hours after the access in ED. Patient 2 > A 76-year-old man with type 2 diabetes mellitus presented to Emergency Department (ED) of Lodi (Italy) for dyspnea. He referred a recent surgery for amputation of the fifth phalanx of the left foot following osteomyelitis. On examination he was lethargic and disoriented. Initial investigations revealed a wide anion gap metabolic acidosis with hyperlactatemia and severe hypoglycemia (20 mg/dl). Blood tests showed a serum creatinine of 10,46 mg/dl and a metformin concentration of 15,7 mcg/ml (normal value <4 mcg/ml). Sodium bicarbonate was administered intravenously, as well as dextrose for hypoglycemia, and the patient was treated with urgent hemodialysis session for 4 hours. The day after a new hemodialysis was performed, with a complete normalization of the serum concentration of metformin. In a month his renal function improved until normalization. **Conclusions:** In both cases presented, beyond the different severity and different therapeutic approach, while it is clear the genesis of intoxication from metformin (powered by acute renal failure), less obvious was the etiology of acute renal damage responsible of metformin accumulation. Among the etiological hypotheses we may be supposed a damage by renal hypoperfusion or, according to some theories, a direct toxic effect of metformin itself. In particular, for the first patient, we can also hypothesize interstitial nephritis exacerbated by levofloxacin, prescribed to the patient upon admission, after surgery.

References

1. Cavallo-Perin P, Bluffi E, Estivi P *et al*. The hyperlactatemic effect of biguanides: a comparison between phenformin and metformin during a 6-month treatment. *Riv Eur Sci Med Farmacol*, 1989; 11: 45-49.
2. Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodialysis International*, 2011; 15: S68-S71.

ERRORE DA VIOLAZIONE DELLE PROCEDURE

G. Ferrandu¹, E. Caravaggio², I. Casagrande^{1,*}

¹Dipartimento di Emergenza. AO" Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria; ²S.C. di Farmacia Ospedaliera. AO" Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

Corresponding Author: Ivo Casagrande, email: icasagrande@ospedale.al.it

Caso clinico: S.M. donna di 79 aa. Viene trasportata dall'ambulanza del sistema dell'emergenza territoriale 118 in Pronto Soccorso per astenia, ematomi ed ecchimosi cutanee diffuse e dolore intenso al ginocchio sinistro. La signora è affetta da molte patologie quali leucemia linfatica cronica, fibrillazione atriale, cardiomiopatia dilatativa con marcata dissincronia da BBsx con recente impianto di ICD biventricolare. Inoltre è affetta da diabete mellito di tipo 2 con neuropatia secondaria e vasculopatia periferica grave. Permangono gli esiti di una pregressa neoplasia mammaria. Assume una terapia polifarmacologica costituita da β-metildigossina, bisoprololo, furosemide, omeprazolo, sodio valproato, metformina, allopurinolo, letrozolo e dabigatran. Il dabigatran, farmaco inibitore diretto della trombina, era stato inserito recentemente in terapia, 110 mg due volte al giorno, in sostituzione del warfarin (5 mg/die) per la comparsa di ematomi cutanei spontanei diffusi. La paziente aveva iniziato da 10 giorni ad assumere il warfarin, a dosaggio superiore rispetto all'abituale, dopo una sospensione di qualche giorno per permettere l'impianto dell'ICD. All'esame clinico si evidenziano ematomi cutanei multipli diffusi, in particolare alla coscia, gamba e dorso del piede di sinistra. Inoltre era presente un'ematoma della tasca, sede dell'ICD. La gamba sinistra era dolorabile e l'articolazione del ginocchio fissa per dolore, per cui il medico curante aveva prescritto FANS per os. Gli esami ematochimici eseguiti in Pronto Soccorso evidenziavano Hb 8,5 g/dL, Piastrine 214.000/ mcL. aPTT 120" e INR 4,89", creatinina 0.93 mg/dL La concentrazione dell'albumina sierica era di 2,8 g/dL. Proteinuria non significativa. Un'ecografia eseguita d'urgenza evidenziava versamento articolare, probabile espressione di emartro. Un esame emocromocitometrico risalente a 20 giorni prima evidenziava valori di Hb nel range di normalità. A questo punto è stata approfondita la storia clinica da cui risultava che l'assunzione di dabigatran era stata fatta il giorno dopo la sospensione di warfarin senza verifica dell'INR. Era quindi evidente che ci trovavamo di fronte ad un errore procedurale di prescrizione terapeutica che aveva portato alla somministrazione degli effetti da warfari e dabigatran. In considerazione del fatto che non sembrava ci fosse un evi-

dente sanguinamento in atto la paziente non è stata trattata con complesso protrombinico ma è stata somministrata vitamina K 10 mg per via venosa, sospensione di dabigatran e mantenimento di diuresi elevata. Successivamente la paziente è stata ricoverata in ambiente medico da cui è stata dimessa dopo 12 giorni con diagnosi di anemizzazione da ematomi spontanei multipli con voluminoso ematoma della tasca del pace-maker ed emarto del ginocchio sinistro da sovradosaggio dicumarolico in associazione ad inibitore diretto della trombina (dabigatran). Durante il ricovero c'era stata la normalizzazione dei valori di aPTT, PT e parziale risalita dei valori di emoglobina. **Commento:** Il caso si presta ad alcune interessanti considerazioni. Un farmaco di nuova introduzione come è il caso di dabigatran, soprattutto se può determinare degli effetti collaterali importanti, deve essere ben conosciuto dal medico prescrittore e soprattutto si devono rispettare le modalità di somministrazione¹. Nel nostro caso la prescrizione e successivamente la somministrazione erano avvenute senza aver rispettato i giorni di sospensione e senza verificare che INR fosse < 2", come da scheda tecnica. Questo mancato rispetto della procedura ha causato un iniziale aggravamento del quadro clinico della paziente anche se, all'arrivo in Pronto Soccorso, era stabile emodinamicamente e senza apparente sanguinamento in atto. Molto importante è inoltre aver presente il quadro clinico del paziente, l'età e le interazioni farmacologiche. Sempre in questo caso l'anziana signora aveva una concentrazione di albumina di 2.8/dL, il che doveva far pensare ad una difficoltà di sintesi epatica. Questo spiegherebbe sia il sovradosaggio di warfarin sia il lento rientro dell'INR dopo la sua sospensione. Infatti all'ammissione in Pronto Soccorso l'INR era di 4.89" anche se warfarin era stato sospeso da qualche giorno.

Bibliografia

1. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436-50.

INTOSSICAZIONE ACCIDENTALE CON FIORI DI ACONITO: CASE REPORT

F. Davanzo^{1,*}, M.L. Colombo², C. Falciola¹, V. Dimasi¹, G. Damiani³, J. Manetta³, G. Braga³, V. Roasio⁴

¹Centro Antiveleleni di Milano. A.O. Ospedale Niguarda Ca'Granda. Milano; ²Dip. Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino; ³A.O. Spedali Civili di Brescia; ⁴Area Urgenza ed Emergenza, A.O. Spedali Civili di Brescia

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: Franca.Davanzo@OspedaleNiguarda.it

Introduzione: *Aconitum* spp è un vegetale che appartiene alla famiglia delle Ranunculaceae¹. Le intossicazioni con questo vegetale si verificano solitamente in primavera in quanto i giovani germogli sono scambiati con quelli della cicorbita alpina [*Lactuca alpina* (L.) o asparago di monte tempo identificato come *Aruncus dioicus* (Walter) Fernald ed attualmente

come *Aruncus vulgaris* Raf.]. È estremamente velenoso per la presenza di alcaloidi, tra i quali l'aconitina che oltre ad essere presente in tutte le parti della pianta, è estremamente concentrata nelle radici. Dopo l'ingestione, i sintomi compaiono rapidamente, entro 10-20 minuti: inizialmente formicolio alle mucose della bocca, alle dita delle mani e dei piedi, quindi sudorazione, brividi, scialorrea, nausea, vomito, in seguito le parestesie diventano generalizzate, cui seguono bradi-tachiaritmie fino alla fibrillazione ventricolare e all'arresto cardio-respiratorio. Non esiste alcun antidoto e l'intossicazione può essere mortale. **Case report:** Il CAV di Milano è consultato dal SUEm118, a fine agosto 2013 per un uomo di 63 anni del peso di 86 kg, altezza 185 cm che viene soccorso dopo aver ingerito circa 40 fiori appartenenti ad un vegetale non meglio identificato durante una passeggiata nelle Prealpi lombarde. Il soggetto, che abitualmente "consuma fiori", dopo l'ingestione presenta parestesie alla bocca, salivazione intensa, nausea e malessere, giunge in ospedale in evidente stato di agitazione, pallido, bradicardico, ipoteso, con presenza di aritmie cardiache che rapidamente evolvono in due episodi di tachicardia ventricolare. Supportate le funzioni vitali e decontaminato, recupera l'attività cardiaca, ma viene ricoverato in rianimazione. Sviluppa rhabdomiolisi. I fiori ingeriti sono stati documentati fotograficamente sul luogo dell'ingestione e inviati al CAV per il riconoscimento: "... piante appartenenti ad *Aconitum napellus* L., famiglia Ranunculaceae". **Discussione:** Il caso presentato fa emergere una volta di più come le persone, indipendentemente dal grado di istruzione, abbiano in realtà una fiducia estrema nei prodotti naturali e nelle piante in particolare. A riprova di ciò, i parenti del paziente hanno riferito come egli non si fosse limitato al consumo di 1 o 2 fiori, ma ne avrebbe ingerito più di 40. In questo caso, soltanto il sollecito intervento del SSUEm 118 associato al supporto offerto dal Centro Antiveleleni, ha consentito un precoce identificazione della gravità della situazione. Il soccorso e il rapido trasporto in una struttura ospedaliera adeguata associate alla professionalità degli operatori del P.S., hanno permesso un esito favorevole dell'intossicazione che poteva avere un esito drammatico².

Bibliografia

1. Enrico Banfi, Maria Laura Colombo, Franca Davanzo *et al.* Piante velenose della flora italiana nell'esperienza del Centro Antiveleleni di Milano, 2011.
2. Franca Davanzo, Miaglia Sergio, Perego Sandro *et al.* Plant poisoning: Increasing Relevance, a Problem of Public Health and Education. North-western Italy, Piedemont region, *J. Pharm. Sci. & Res.*, Vol. 3(7), 2011, 1338-1343.

INTOSSICAZIONI DA LITIO IN PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA: FATTORI PRECIPITANTI, GESTIONE ED ESITI. L'ESPERIENZA DEL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO. ANNI 2009-2012

G.F. Panzavolta¹, A.F. Stella^{1,2}, A.M. Tomoiaga¹, P. Severgnini^{1,3}, G. Milanese¹, I. Rebutti¹, J. Georgatos¹, F. Davanzo^{1,*}

¹Centro Antiveleni di Milano, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ²Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia medica dell'Università degli Studi di Milano, Milano; ³Dipartimento di scienza e alta tecnologia dell'università dell'Insubria, Varese

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: Franca.Davanzo@OspedaleNiguarda.it

Introduzione: Il litio carbonato è considerato il farmaco di prima scelta, anche nelle più recenti linee guida, per il trattamento del disturbo bipolare¹. Nella pratica quotidiana, l'uso del litio è associato a frequenti episodi di intossicazione a causa della stretta finestra terapeutica: infatti è stimato che un avvelenamento da litio si possa verificare dal 75% al 90% dei pazienti in terapia cronica². Scopo di questo lavoro è analizzare, utilizzando richieste di consulenza telefonica giunte al Centro Antiveleni di Milano (CAV) negli anni 2009-2012, le circostanze, la gestione e l'esito nei casi per i quali non si sono registrati errori di assunzione e/o gestione del farmaco. **Materiali e metodi:** Sono stati quindi selezionati dall'archivio del CAV di Milano i casi clinici relativi al trattamento cronico; è stato eseguito il follow-up per raccogliere dati demografici, clinici e di laboratorio; inoltre sono state considerate eventuali associazioni con altri farmaci per analizzare eventuali interazioni con il litio carbonato, possibili concause d'intossicazione, trattamenti e esiti. La gravità dei quadri clinici è stata classificata secondo la scala di Hansen e Amdisen. **Risultati:** Dall'archivio sono stati estratti 352 casi di esposizione a litio carbonato nel quadriennio 2009-2012. Sono state considerate solo le esposizioni croniche sintomatiche o con valori di litio sopra il limite massimo terapeutico (V.N. 0,7-1,2 mmol/L). Di questi 155 casi il 14,2% (N=22) erano asintomatici; il 44,5% (N=69) presentava sintomatologia lieve caratterizzata da nausea, vomito, tremori, astenia od iperreflessia; il 33,5% (N=52) sintomatologia moderata caratterizzata da sopore, rigidità, ipertonìa ed ipotensione; il 7,7% (N=12) sintomatologia grave caratterizzato da coma, convulsioni e collasso cardiovascolare: in 5 l'esito è stato infausto. **Conclusioni:** Le intossicazioni da carbonato di litio in pazienti in terapia cronica sono una quota rilevante dei casi che il CAV di Milano gestisce che coinvolgono il litio carbonato. Molto spesso sono associate a patologie che precipitano il quadro d'intossicazione, in particolare quelle che coinvolgono l'apparato gastroenterico. E' opportuna quindi un'adeguata informazione al paziente soprattutto sui sintomi o terapie che deve segnalare al curante e un continuo monitoraggio del paziente da parte del curante. Si rileva inoltre che nella gestione dell'intossicazione in PS sia somministrato, ai pazienti con una clinica compatibile con una intossicazione, il carbone attivato in polvere nonostante le chiare evidenze della sua incapacità decontaminante³, mentre vi sia una diffidenza nell'utilizzo della emodialisi associata/preceduta da una diuresi forzata vera nei casi gravi in cui vi era questa indicazione.

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. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 1988 3:1 (18-32).
3. Gaudreault P. Activated charcoal revisited. *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2005 6:2 (76-80).

FOGLIE ESSICcate DI ORTENSIA, HYDRANGEA SP: NUOVA DROGA CON EFFETTI PSICHELICI OPPURE UN RECUPERO DAL PASSATO?

F. Davanzo^{1,*}, C. Falciola¹, R. Borghini¹, M. Bissoli¹, M. Ferruzzi¹, A. Travaglia¹, P. Severgnini^{1,2}, M.L. Colombo³

¹Centro Antiveleni di Milano. A.O. Ospedale Niguarda Ca'Granda. Milano; ²Ambiente Salute Sicurezza – Università degli Studi dell'Insubria Varese; ³Dip. Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

Corresponding Author: Franca Davanzo, email: Franca.Davanzo@OspedaleNiguarda.it

Fra le nuove droghe emergenti di origine naturale, si sta diffondendo l'abitudine ad utilizzare le foglie essiccate delle ortensie *Hydrangea* sp. Le ortensie sono piante ornamentali molto diffuse, dal costo contenuto e che producono un'elevata quantità di biomassa fogliare. La parte della pianta maggiormente ricca di principi attivi è costituita dalle radici, tuttavia anche le foglie, facilmente disponibili, contengono una discreta quantità di principi attivi capaci di procurare allucinazioni e dispersezioni. Le ortensie sono piante tossiche per l'uomo e per gli animali per la presenza di cumarine, relativi glicosidi, e di glicosidi cianogenetici¹. Tuttavia da qualche anno si sta diffondendo, soprattutto fra gli adolescenti, la "moda" di fumare foglie essiccate di ortensia. Il risultato è quasi immediato: euforia e allucinazioni; tuttavia il quadro clinico non è sempre gestibile dal soggetto che ne fa uso e stanno aumentando i casi di giovani che - in stato confusionale - vengono accompagnati alle strutture ospedaliere di emergenza. Secondo le dosi assunte l'effetto assomiglia a quello indotto dal tetraidrocannabinolo, uno dei principi attivi della Cannabis, che quindi a una ricerca nei liquidi biologici può risultare negativo. Fumare fiori e foglie delle ortensie causa inizialmente sintomi gastrointestinali e in seguito respiratori, fino alla comparsa di tachicardia, stordimento, confusione e agitazione. Ad alte dosi la liberazione di acido cianidrico porta ad una possibile morte per blocco della respirazione cellulare (comunicazione personale Kurt Hostettman, Università di Losanna e di Ginevra, Svizzera). Va comunque ricordato che, anche se l'uso delle foglie essiccate di ortensia sembra essere una "nuova moda" proveniente dal Nord Europa, in realtà da tempo le ortensie erano ritenute piante con effetti psichedelici^{2,3}. Potrebbe quindi trattarsi di un ritorno a vecchi riti o abitudini assopite. Le conseguenze derivanti dal fumo delle foglie di ortensia, possono essere gravi, soprattutto se il quadro clinico non fosse ben inquadrato all'accesso al Pronto Soccorso. Per meglio valutare il fenomeno sul territorio

italiano e dare nello stesso tempo opportune indicazioni ai sanitari, la Presidenza del Consiglio nell'aprile del corrente anno ha emanato sotto forma di Pre-Allerta una "Informazione sanitaria interna di libero accesso" sulla possibilità di richieste di soccorso al sistema emergenza/urgenza da parte di soggetti che hanno utilizzato ortensia per via respiratoria a scopo di abuso. Dalla revisione delle richieste di consulenza ricevute dal Centro Antiveneni di Milano relativamente al periodo 2008-2013 sono stati identificati 50 casi di intossicazione cui 40 riferiti all'uomo e 10 ad animali: l'anamnesi raccolta, anche successivamente con il follow up, non dà notizie su un utilizzo a scopo di abuso della *Hydrangea* sp. Non si può però escludere che si siano verificati casi di esposizione misconosciute.

Bibliografia

1. Moro PA, Assisi F, Cassetti F *et al.* Toxicological hazards of natural environments: Clinical reports from Poison Control Centre of Milan. *Urban Forestry & Urban Greening*. Volume 8, Issue 3, 2009, Pages 179-186.
2. <https://mysticways.wiki.zoho.com/Legal-Herbs-and-Chemicals-with-PSYCHOACTIVE-PROPERTIES.html> (ultimo accesso 3 settembre 2013).
3. Gahlinger PM. *Illegal Drugs: A Complete Guide to Their History, Chemistry, Use and Abuse: A Sagebrush Medical Guide* (Sagebrush Medical Guides) 2004.

ALUMINUM PHOSPHIDE POISONING

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera^{1,2}, M.L. Farina¹

¹Poison Control Center, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; ²Poison Control Center, IRCCS Fondazione Maugeri and University of Pavia, Italy

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

Introduction: Aluminum phosphide (ALP) is a widely used insecticide and rodenticide; poisoning because of ingestion is common in some countries and it has a high mortality. The toxicity of metal phosphides is due to phosphine formed when ingested phosphides come into contact with gut fluids. **Case report:** A 26-year-old female was admitted to the hospital for severe diarrhea, nausea and vomiting. The patient had an unremarkable medical history and she had denied drug or alcohol abuse. Symptoms started few hours before admission and the relatives reported that she ingested unknown quantity of unknown rodenticide. Gastric lavage was performed and 50 grams of activated charcoal were administered. Her mental status and ventilator effort deteriorated and the patient was intubated, mechanically ventilated and admitted to the intensive care unit. Severe hypotension with systolic blood pressure of 60 mmHg, metabolic acidosis (pH 7.11, HCO₃ 9.4, pCO₂ 24.5, base excess -20.2) and high levels of lactic acid (19.3 mmol/L) suggested a possible cyanide intoxication. Hydroxocobalamin 5 g was administered as an intravenous infusion over 15 minutes with no clinical improvement. Meanwhile, the unknown rodenticide ingested by the patient was identified as Celphos (aluminum phosphide 56%). Inotropic support with dopamine 20 mcg/kg/min and norepinephrine 20

mcg/min and bicarbonate infusion of 2 mEq/kg were continued but the patient eventually died 10 hours after admission. **Discussion:** Phosphine causes non-competitive inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase¹. Several clinical pictures have been described in ALP poisoning but the most common and lethal manifestation is circulatory failure; moreover severe hypotension on presentation is more common in patients who do not survive². There is no specific antidote for ALP poisoning.

References

1. Singh S, Bhalla A, Verma SK *et al.* Cytochrome-c oxidase inhibition in 26 aluminum phosphide poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(2):155-158.
2. Proudfoot AT. Aluminum and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(2):89-100.

HEPATOTOXICITY ASSOCIATED WITH ACUTE IRON OVERDOSE: AN ATYPICAL CASE

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera^{1,2}, G. Contessa¹, L. Faraoni¹, M. Gallo¹, G. Bacis¹, M.L. Farina¹

¹Poison Control Center, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Poison Control Center, IRCCS Fondazione Maugeri and University of Pavia

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

Introduction: Hepatotoxicity associated with acute iron exposure is unusual with only sporadic reports of adult cases and different individual response to similar iron serum levels. We report a case of severe hepatic injury in an adult who required liver transplantation. **Case report:** A 21-year-old woman was admitted into the ICU department for liver transplantation consequent of an unknown origin fulminant hepatitis complicated by coagulopathy and encephalopathy. She was negative for viral hepatitis markers, serum antibodies for autoimmune diseases were undetectable and ceruloplasmin and α -1 antitrypsin levels were within the normal limits. One hour before surgery she reported a 1050 mg ingestion or more of ferrous sulfate for suicidal propose, 48h before admission, with only mild gastrointestinal symptoms and with no symptoms of hypovolemic shock. Fifty hours after self poisoning, serum iron concentration was 335 mcg/dl (normal range 55-150) and serum transaminase were 200 times the upper limit of the reference range. Abdominal radiographs and CT scan were negative for radiopaque pills. Intravenous infusion of desferrioxamine and N-acetylcysteine were started at a rate of 15 mg/kg/hour for 12 hours and 12.5 mg/kg/hour for 24 hours, respectively. After 24 hours of treatment, serum iron levels decreased to 151 mcg/dl but hepatic function was not stabilised and renal failure (serum creatinine levels of 3.68 mg/dl) and thrombocytopenia (platelets account of 38 x 10³/mm³) occurred. Five days after admission the patient underwent to liver transplantation. Hemodialysis continued for 45 days. Thereafter, a progressive clinical improvement with normalisation of laboratory results was observed and the patient was discharged 60 days after iron poisoning with no symptoms and normal laboratory values.

Conclusions: Hepatotoxicity caused by iron poisoning is distinctly rare in adults and serum iron levels do not appear to correlate well with risk of hepatotoxicity^{1,2}. In cases reported in available literature, hepatotoxicity occurred in a patient with serum iron concentration of 1700 mcg/dl 12 hours after iron ingestion but it was absent in other patients with much higher levels of iron^{3,4}. In our case report a severe toxic hepatitis was present despite mild gastroenteric symptoms and relatively low serum iron levels. Therefore, in some cases of iron overdose hepatotoxicity could be a toxic response not related to the degree of acute iron overload.

References

1. Daram SR, Hayashi PH. Acute liver failure due to iron overdose in an adult. *South Med J.* 2005;98(2):241-4
2. Magdalan J, Zawadzki M, Sozanski T. Fulminant hepatic failure in woman with iron and non-steroidal anti-inflammatory drug intoxication. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(8):1106-11.
3. Robertson A, Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24(11):559-62.
4. Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(7):721-6.

LA SINDROME COMPARTIMENTALE DA RABDOMIOLISI NELLE INTOSSICAZIONI ACUTE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

F. Gambassi^{1,*}, I. Orsini², V. Mazzucco², M. Sili², A. Totti², A. Missanelli², A. Ieri², A. Pistelli²

¹Centro Antiveleli, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²SOD di Tossicologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Corresponding Author: Francesco Gambassi, email: gambassif@aou-careggi.toscana.it

Introduzione: La Sindrome Compartimentale (SC) è una condizione che si sviluppa quando la pressione interstiziale all'interno di un compartimento muscolare inespansibile aumenta a tal punto da superare la pressione di perfusione tissutale, causando sofferenza ischemica fino alla necrosi delle strutture interessate. Clinicamente si manifesta con uno o più tra questi segni e/o sintomi, noti nel mondo anglosassone come le "5 P": Pain, Paresthesias, Paralysis, (solitamente tardiva), Pulselessness, Pallor. La SC rappresenta una temibile complicanza della rhabdmiolisi che peraltro si verifica frequentemente in corso di intossicazione acuta. **Caso clinico:** Un uomo di 31, con storia di politossicodipendenza, si presenta spontaneamente in un Pronto Soccorso cittadino riferendo abuso di eroina e cocaina per via endovenosa circa 12 ore prima, con successiva perdita di coscienza, e di avere avvertito al risveglio dolore all'arto superiore sinistro. All'esame obiettivo vengono rilevate tumefazione dello zigomo e della zona sovraorbitaria di destra, dell'emitorace e dell'arto superiore sinistro. L'Rx dell'arto superiore sinistro esclude fratture in atto, e gli esami ematici (CPK 32427 U/L, K⁺ 4.7 mEq/L, Creatinina 1.35 mg/dL, LDH 1567 U/L, Mioglobina 16000 ng/mL) risultano suggestivi per rhabdmiolisi in atto. Trasferito dopo 8 ore presso la SOD di Tossicologia AOUC, viene trattato con terapia anti-

dolorifica, monitorizzato e sottoposto a diuresi forzata alcalina. A distanza di 14 ore dall'ingresso in reparto e 36 dall'evento, per il progressivo aumento dell'edema e della sintomatologia dolorosa, il paziente viene sottoposto ad un ecocolordoppler dell'arto superiore sinistro che risulta suggestivo per iniziale SC. Il paziente viene quindi trasferito nella SOD di Ortopedia/Chirurgia della Mano dove esegue intervento di fasciotomia, con indicazione all'esecuzione di sedute di ossigenoterapia iperbarica quotidiane fino alla dimissione. Il paziente è stato dimesso in tredicesima giornata. Ad un controllo ambulatoriale a distanza di due mesi dall'intervento permane ipostenia dell'arto superiore sinistro. **Conclusioni:** La SC da rhabdmiolisi è una grave condizione che complica non raramente le intossicazioni acute da farmaci e/o sostanze d'abuso^{1,2}. Solitamente la causa è rappresentata dalla compressione muscolare che si verifica nei periodi di prolungata immobilità. Numerosi farmaci e tossici (come la cocaina e l'eroina) possono inoltre avere un effetto miotossico diretto, contribuendo al danno³. Se non riconosciuta tempestivamente ed adeguatamente trattata, la SC determina un danno permanente del tessuto muscolare e delle fibre nervose. La prolungata ischemia può portare infatti alla sostituzione del muscolo scheletrico con tessuto fibroso anelastico ed evitare quindi in una contrattura permanente dell'arto con deficit sensitivi e stenici irreversibili (Sindrome di Volkmann). Emerge quindi in questi casi la necessità di un fattivo approccio multidisciplinare al fine di una corretta gestione clinica.

Bibliografia

1. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009; 67:272.
2. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005; 9 (2):158-69.
3. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *J Emerg Med.* 2000; 19 (1): 51-6.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CONSIDERAZIONI SULL'AFFIDABILITÀ DEI TEST TOSSICOLOGICI DI SCREENING ESEGUITI SU CAMPIONI A VALENZA MEDICO-LEGALE PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA SAN CAMILLO FORLANINI

G.M. Lagravinese*, F. Mineo, M. De Vita

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini Roma-U.O.C Biochimica Clinica

Corresponding Author: Giovanni Michele Lagravinese, email: glagravinese@scamilloforlanini.rm.it

Il lavoro mostra i risultati di uno studio condotto presso il Laboratorio di Biochimica Clinica dell'A.O. San Camillo-Forlanini di Roma, su pazienti del pronto soccorso (P.S.) per i quali vi era stata la richiesta di accertamenti tossicologici sulla base degli art. 186 e 187 del Nuovo Codice della Strada (C.D.S). Lo studio prende in esame i 737 campioni sottoposti a catena di custodia nel quadriennio 2009-2012. I pazienti sono stati suddivisi per fasce d'età e per sesso valutando l'incidenza settimanale e le fasce orarie dei giorni in cui vi

era una maggiore richiesta di analisi tossicologiche. Delle sostanze rilevate invece, sono state studiate la tipologia e l'incidenza. Le analisi di screening sono state eseguite mediante strumentazione Advia Chemistry System (Siemens). Abbiamo dosato, oltre all'alcolemia, i cataboliti urinari di barbiturici, amfetamine, oppiacei, benzodiazepine, cocaina e cannabinoidi¹. I risultati mostrano, una maggiore incidenza di accertamenti su soggetti maschi con età compresa tra i 18 ed i 25 anni, nelle ore notturne del fine settimana. La maggioranza delle positività è stata riscontrata nell'abuso di alcool che presenta come la cocaina, una diffusione più omogenea nelle fasce d'età prese in considerazione; per i cannabinoidi è emerso invece un abuso soprattutto nei giovani con età compresa tra i 18 ed i 25 anni. Al progressivo aumento negli anni, delle richieste dei dosaggi tossicologici non è risultato, ai nostri test, un corrispettivo aumento delle positività. Si è voluto verificare, pertanto, se questo dato fosse imputabile all'utilizzo di nuove sostanze non rilevabili con le nostre metodiche di screening^{2,3}. Per approfondire questa problematica è stata intrapresa una collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità al fine di verificare con GC-MS, l'attendibilità dei risultati emersi dai test di screening. Sono stati analizzati random, 64 campioni di urina positivi e negativi non più sottoposti a regime di catena di custodia per decorrenza dei termini di conservazione. Alcuni campioni negativi ai test di screening, sono risultati positivi ai cataboliti della Ketamina, della Metamfetamina, della MDMA e sono state riscontrate nuove positività alla cocaina date dall'aver rilevato metaboliti non identificati dalle nostre metodiche. Prendendo in considerazione soggetti afferenti al P.S., questo lavoro ha cercato di fornire dati epidemiologici riguardanti una parte di popolazione "non preparata" ai controlli tossicologici. Dallo studio emergono anche alcune perplessità sui test di screening, date in particolare dallo spettro limitato di sostanze rilevabili che incrementa la possibilità di falsi negativi che, non essendo soggetti ad analisi di conferma, invalidano l'attendibilità della procedura medico-legale.

Bibliografia

1. R. Borriello, M. Caligara, M. Chiarotti *et al.* Linee guida per i laboratori di analisi delle sostanze di abuso in campioni biologici. *Boll. Farmacodip. e Alcolis.*, XXV (1-2) 2002.
2. Sadeg N, François G, Petit B *et al.* Automated liquid-chromatographic analyzer used for toxicology screening in a general hospital: 12 months' experience. *Clin Chem.* 1997;43(3):498-504.
3. Hwei-Ru Lin; Ahai-Chang Lua. A Fast Gc-Ms Screening Procedure for Ketamine and its Metabolites in urine Samples. *Journal of Food and Drug analysis*, Vol. 13, No. 2, 2005, Pages 107-111.

INTOSSICAZIONE DA SOMMINISTRAZIONE INTRATECALE DA BACLOFENE

F. Mariani, L.V. Ferrario, M. Fortunato, E. Gatti, C. Piani, M. Carlucci, A. Marinosci*

Unità Operativa Pronto Soccorso IRCCS Ospedale San Raffaele Milano

Corresponding Author: Marinosci Alessandro, email: marinosci.alessandro@hsr.it

La somministrazione intratecale di Baclofene mediante un sistema di infusione di pompa programmabile si è rivelata un metodo efficace nel controllo della spasticità severa¹. Il sovradosaggio può provocare depressione centrale, ipotonia muscolare, confusione mentale, depressione respiratoria e convulsioni². Riportiamo il caso clinico di una paziente di 63 anni che si presenta al nostro Pronto Soccorso per comparsa dal mattino di vomito e progressivo rallentamento sino ad uno stato di sopore. La paziente è portatrice di pompa di infusione intratecale di Baclofene posizionata dopo intervento di derivazione ventricolo peritoneale in seguito ad emorragia subaracnoidea. All'ingresso la paziente si presenta soporosa ma risvegliabile, rallentata. L'emogasanalisi iniziale eseguita in ossigeno-terapia a basso flusso rivela un quadro di acidosi respiratoria con ipercapnia (pCO₂ 62.5) mentre gli esami di laboratorio evidenziano ipersodiemia 154 mmol/L. L'indagine TC dell'encefalo mostra, oltre alla presenza del catetere per derivazione, gli esiti malacici del pregresso sanguinamento, un diffuso ampliamento dei solchi corticali e modico ampliamento degli spazi subaracnoidei biemisferici come da presenza di piccole falde di igroma, non iperdensità emorragiche, non lesioni di aspetto recente. Le condizioni cliniche della paziente peggiorano progressivamente fino a uno stato di coma. Dopo parere neurochirurgico e neurologico si esegue un prelievo di liquor dalla valvola che esclude l'ipotesi di un interessamento meningeo (liquor limpido, incolore, proteine 74 mg/dL, 0 cellule nucleate) e una angio RM che evidenzia normale pervietà dei principali rami arteriosi. Nel sospetto quindi di intossicazione da Baclofene, si spegne temporaneamente la pompa di infusione intratecale, assistendo quindi ad un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche della paziente con un recupero della vigilanza. In conclusione, la diagnosi dell'intossicazione da Baclofene si è basata essenzialmente sull'anamnesi e sulla clinica della paziente. In corso di somministrazione intratecale è possibile l'instaurarsi di coma con perdita dei riflessi e necessità di supporto ventilatorio³. Il ricorso precoce alla sospensione dell'infusione intratecale del farmaco ha permesso nel nostro caso, una regressione completa della sintomatologia evitando sia il trasferimento della paziente in Terapia Intensiva, sia la comparsa di altre manifestazioni di tossicità.

Bibliografia

- Ghafoor VL, Epshteyn M, Carlson GH *et al.* Intrathecal drug therapy for longterm pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(23):2447-61.
- Shirley KW, Kothare S, Piatt JH Jr *et al.* Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22(4):258-61.
- Dalton C, Keenan E, Stevenson V. A novel cause of intrathecal baclofen overdose: lessons to be learnt. *Clin Rehabil.* 2008;22(2):188-90.

HETEROGENEOUS MANAGEMENT OF TETANUS RISK IN TRAUMATIC WOUNDS AMONG DIFFERENT HOSPITALS

C. Prevaldi^{1*}, E. Salvatico², A. Guiotto², F. Domenichini¹, G. Buffolo¹, F. Laterza¹

¹U.O.C. di Pronto Soccorso, ULSS n. 10 Veneto Orientale; ²U.O.C Farmacia Ospedaliera, ULSS n. 10 Veneto Orientale

Corresponding Author: Carolina Prevaldi, email: cprevaldi@fastwebnet.it

Abstract: Unscheduled tetanus prophylaxis (UTP) used in the emergency room (ER) in patients with wounds is erroneous in 40% of cases. Recent studies have shown that the management of tetanus infection risk is heterogeneous. Only 54% of the physicians recorded for each patient informations about the characteristics of the wound and the tetanus immunization history and only 1.5% of the physicians correctly adhere to guidelines on tetanus prophylaxis and immunization practices in traumatic wound management. This study evaluated the heterogeneity in use of tetanus vaccines and antitetanus serum in Emergency Departments (EDs) of three non-academic acute care public hospitals of an Italian North-East public health agency named ULSS 10-VENETO ORIENTALE. **Methods:** In order to measure the heterogeneity of management of tetanus risk in traumatic wounds we compared the consumption of serum and vaccine in each ED, related to the total number of accesses to every ED in 2010/11. Also the different ratios between serum and vaccines consumption have been evaluated. **Results:** The consumption and also the serum to vaccines doses ratios were highly heterogeneous. **Conclusions:** Our results show that management of tetanus risk in traumatic wounds is highly heterogeneous from one hospital to another, although being part of the same health agency. Our data so confirm similar data found in literature and the need of widely accepted protocols for management of UTP in ED.

UN CASO DI BOTULISMO INFANTILE TRATTATO CON SIERO EQUINO ANTITOSSINA BOTULINICA

D. Sabatini¹, L. Papetti², D. Lonati³, F. Anniballi⁴, E. Properzi⁵, M.C. Grassi^{6,*}

¹Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, "Sapienza", Università di Roma; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, "Sapienza", Università di Roma; ³Centro Antiveneni di Pavia, Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCSS Fondazione Maugeri; Pavia; ⁴Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma; ⁵Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza", Università di Roma; ⁶Tossicologia d'Urgenza, Centro Antiveneni Umberto I, Policlinico di Roma e Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, "Sapienza", Università di Roma

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

Il botulismo infantile è una sindrome neuroparalitica, che colpisce i neonati sotto l'anno di età ed è caratterizzata da costipazione, difficoltà di suzione, progressiva debolezza e difficoltà respiratoria. La malattia è provocata dall'azione delle tossine botuliniche prodotte nel lume intestinale da microrganismi del genere *Clostridium* (*C. botulinum*, *C. baratii*, *C. butyricum*) che vengono ingeriti o inalati sotto forma di spora^{1,2}. Nel Dicembre 2012 il Centro Antiveneni (CAV) dell'Umberto I, Policlinico di Roma, fu contattato dal reparto di pediatria dello stesso Ospedale per un paziente di 5 mesi, ricoverato per: ipotonia, stipsi, difficoltà nella suzione, strabismo, ptosi palpebrale e dispnea. Il lattante era al secondo ricovero in un mese e veniva alimentato per via enterale. Trasferito, un mese prima della nostra osservazione, dall'Ospedale di Colferro all'Umberto I per ipotonia e sonnolenza, veniva dimesso in settima giornata per risoluzione del quadro clinico e programmato follow-up neurologico dopo 10 giorni per ulteriore definizione diagnostica. Il bambino in buone condizioni di salute fino all'età di tre mesi, aveva iniziato a presentare difficoltà nella suzione, stipsi e sonnolenza una settimana dopo la somministrazione di vaccino esavalente. Al follow-up il paziente venne nuovamente ricoverato per stipsi e difficoltà nella suzione. Il sospetto clinico di botulismo fu posto dopo che la madre riferì che il bambino aveva assunto miele. Vennero prelevati i campioni fecali e inviati insieme al residuo di miele al CNRB dell'ISS per la ricerca dei Clostridi produttori di tossine botuliniche e loro tossine. I test diagnostici confermarono il sospetto clinico di botulismo dimostrando la presenza di *C. botulinum* tipo A nei campioni fecali. Il miele risultò negativo. Su indicazione del CAV dell'Umberto I e in accordo con il CAV di Pavia, al paziente fu somministrato Siero Equino Antitossina Botulinica (Botulismus-Antitoxin Behring - Novartis) (infusione 10 ml/kg in 120') e trasferito nel reparto di terapia intensiva perinatale. Dopo 48 ore dalla somministrazione del siero le condizioni generali apparivano migliorate con lieve ripresa della motilità spontanea degli arti superiori. Il paziente fu trasferito nel reparto di pediatria dopo ulteriori dieci giorni e, dopo quattro settimane dalla somministrazione del siero il quadro clinico generale appariva sostanzialmente risolto, persistevano lieve ptosi, strabismo e ipotono assiale. Il caso descritto: i) evidenzia la difficoltà della diagnosi di botulismo infantile, sindrome rara e ancora poco conosciuta, caratterizzata da sintomi sovrapponibili a quelli di altre patologie e con esordio subclinico, ii) sottolinea l'importanza di un'accurata formazione e informazione dei medici, in particolare pediatri e tossicologi, iii) ribadisce che il siero antitossina botulinica equino può essere utilizzato con successo nel trattamento del botulismo infantile; iv) conferma che il consumo di miele non rappresenta il veicolo principale di spore di Clostridi produttori di tossine botuliniche, e che, presumibilmente anche in questo caso, il veicolo più accreditato sia la polvere (dei vestiti del padre, operaio edile).

Bibliografia

1. Fenicia L, Anniballi F. Infant Botulism. Ann Ist Super Sanità. 2009; 45(2):134-146.

2. Lonati D *et al.* Progetto Italia-Usa: "Rare Diseases" - Infant Botulism (2007-2009). Atti del Congresso "Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies", 180-192.

MORSO DI VIPERA IN UN BAMBINO TRATTATO CON SIERO ANTIOFIDICO ETEROLOGO

D. Sabatini¹, F. D'Ippoliti², D. Tortoli³, M.C. Grassi^{3,*}

¹Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, Sapienza" Università di Roma; ²Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Sapienza" Università di Roma; ³Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveleeni, Umberto I, Policlinico di Roma "Sapienza" Università di Roma

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

Il morso di vipera è tra i più frequenti avvelenamenti da animali in Italia. Le vipere appartengono al genere Viperidae, che comprende molte specie, di cui quattro presenti in Italia e in Europa (Vipera Aspis, Vipera ammodyte, Vipera berus, Vipera ursinii). La sintomatologia è variabile, con segni e sintomi sia locali sia sistemici e l'evoluzione del quadro clinico dipende dalla quantità, dalla composizione del veleno e dallo stato fisiologico del paziente ¹. Nell'Aprile 2013 il Centro Antiveleeni (CAV) dell'Umberto I, Policlinico di Roma è stato contattato dal Pronto Soccorso Pediatrico dello stesso ospedale per un bambino di nove anni ricoverato, in seguito a morso di vipera sul versante volare della falange distale del dito medio della mano sinistra, mentre raccoglieva asparagi in campagna. All'esame obiettivo il bambino si presentava lucido, orientato, eunoico e con parametri vitali nella norma. L'esame clinico della zona colpita mostrava lesione tipica da morso di vipera per la presenza di due forellini distanziati di circa un cm. La falange era edematosa con cianosi e ecchimosi e il dito era dolente. Gli esami di laboratorio (emocromo, coagulazione, funzionalità epatica e renale) risultavano nella norma e veniva impostata profilassi antibiotica con amoxicillina e acido clavulanico. Il CAV consigliava osservazione clinica, laboratoristica e rilevamento delle circonferenze di mano, polso, avambraccio e braccio con rivalutazione ad intervalli giornalieri costanti. Nelle ore successive l'edema si estendeva al dorso della mano, con assenza di sintomi sistemici. In seconda giornata si riscontrava un peggioramento del quadro clinico: l'edema, accompagnato da ecchimosi, era diffuso all'intero braccio con linfoadenopatia ascellare. L'edema del dito appariva duro, con discromia cutanea riferibile ad iniziale necrosi. I successivi reperti di laboratorio evidenziavano iniziali alterazioni sia della coagulazione, con innalzamento del valore del d-dimero (598 ng/ml), sia dei leucociti. Veniva richiesto videat di chirurgia vascolare per il trattamento della lesione. Data la rapida evoluzione del quadro clinico, si decideva di somministrare al bambino Siero Antiofidico Eterologo (VIEKVIN[®], Torlak) (una fiala, 5ml/ev). Durante il ricovero il d-dimero, dopo un progressivo aumento (1234 ng/ml in terza giornata), iniziava a decrescere e rientrava nella norma in quinta giornata (462 ng/ml), così come le circonferenze del-

l'arto. Prima della dimissione venivano richiesti videat ematologico e cardiologico, risultati negativi, e ecografia addominale che non evidenziava interessamento della milza. Il quadro clinico descritto e la possibile insorgenza ritardata di manifestazioni neurologiche con esiti permanenti, descritte in pazienti con sola sintomatologia locale ², hanno suggerito di somministrare l'antidoto anche in assenza di sintomi sistemici.

Bibliografia

1. TBST (Toxicological Basic Support and Therapy) - Argomenti di Tossicologia clinica d'urgenza - IRC, Barelli A *et al.*, Italian Resuscitation Council, 2010.
2. Lonati D, *et al.* Evidenze cliniche e sperimentali dell'effetto neurotossico del veleno di vipera: dati preliminari. Giardini Naxos (ME), 16° Congresso SITOX, 2012.

L'IPOGLICEMIA DA INSULINA. UN PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA IN PRONTO SOCCORSO

A. Villa^{1,*}, A.M. Boschiero¹, B. Penzo¹, E. Galfrascoli², G. Muserra²

¹U.O. Medicina d'Urgenza, A.O. Fatebenefratelli, Milano; ²U.O. Farmacia, A.O. Fatebenefratelli, Milano

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

Introduzione: Precedenti studi hanno dimostrato che pazienti con ipoglicemia non complicata potevano essere trattati con successo a domicilio senza trasporto in PS. Presentiamo i dati di un osservatorio in PS di eventi avversi (EA) da farmaci. **Materiali e metodi:** Dall'ottobre 2006 al dicembre 2012 abbiamo registrato 139 casi giunti in PS per un'ipoglicemia da insulina (glicemia ≤ 70 mg/dl). Abbiamo registrato ora di arrivo e di dimissione, glicemia all'arrivo e durante la permanenza in PS, modalità di dimissione. Una glicemia > 95 mg/dl era considerata criterio sicuro per la dimissione del paziente. **Risultati:** Il campione rappresenta il 6% degli EA registrati e il 20% degli EA gravi. Età media 63 ± 19 anni, 60% maschi. Dopo appropriata terapia e tempo mediano di permanenza in PS di circa 4 ore, 21 pazienti (15%) venivano ricoverati (2 deceduti durante la degenza), 34 (25%) hanno rifiutato l'osservazione o la proposta di ricovero e 84 sono stati dimessi (27% entro 4 ore). Non vi erano differenze fra i trattamenti insulinici (a rapida o lunga durata d'azione). Nei pazienti trattenuti in osservazione in PS la glicemia è stata più volte ricontrollata. Malgrado un trattamento appropriato, nelle ore successive, nel 20% di questi pazienti sono stati osservati 3 tipi di eventi: 1 transitoria risalita della glicemia (non > 95 mg/dl) con una ricaduta a bassi valori; 2 lenta costante salita della glicemia senza raggiungere nelle ore di osservazione valori superiori a 95 mg/dl; 3 soddisfacente risalita della glicemia (> 95 mg/dl) con una ricaduta nelle ore successive a valori di ipoglicemia. **Conclusioni:** I nostri dati mostrano che la maggior parte dei pazienti con crisi ipoglicemiche possono essere dimessi dopo appropriata terapia, però dopo un tempo di osservazione prolungato. L'osservazione di eventi quali persistente ipoglicemia o ricaduta dei livelli di glicemia durante l'osservazione

in PS giustifica un atteggiamento prudenziale nei confronti di questi pazienti.

L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELLE PSEUDOCOLINESTERASI NELL'INTOSSICAZIONE ACUTA DA ORGANO FOSFORICI

A. Lepore^{1,*}, P. Raimondo², L. Pennisi¹, G. Cinnella², M. Dambrosio²

¹Centro Antiveleni, Azienda ospedaliero-universitaria OO.RR. Foggia; ²Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Foggia

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

Introduzione: L'Intossicazione da Organofosforici (OP) rappresenta una emergenza, considerato che le statistiche più recenti parlano di circa 250 mila morti all'anno a livello mondiale ¹. Foggia è la provincia pugliese dove più frequenti sono i casi di intossicazione da fitofarmaci, ciò è dovuto al fatto che ancora oggi l'agricoltura rappresenta l'ambito occupazionale più diffuso. La scarsa conoscenza della composizione chimica dei fitofarmaci usati e in alcuni casi il non uso dei dispositivi di protezione individuali (DPI) aumentano i casi di intossicazione da esposizione. Dalla statistica sui pazienti seguiti dal Centro Antiveleni degli Ospedali Riuniti di Foggia - nel periodo compreso tra Gennaio 2010 ed Agosto 2013 - si rileva una percentuale del 20% di soggetti esposti a fitofarmaci, di cui il 26.5% ad OP. I pazienti intossicati avevano un'età media di 49.5 anni e la maggior parte di essi risulta essere di nazionalità sudafricana. Nel 60% dei casi l'esposizione è stata accidentale e nel 20% dovuta ad ingestione volontaria a scopo autolesionistico e il restante 20% non nota (Fig.1). L'esposizione inalatoria, rilevata nel 62% dei casi, è motivata dalla presenza di venti, da esposizioni dovute al non rispetto dei tempi di rientro nei campi trattati, dall'inalazione nella fase di allestimento del prodotto e da esposizioni accidentali. Il Centro Antiveleni e la Rianimazione hanno lavorato sinergicamente nella gestione delle intossicazioni. Il ricovero in terapia intensiva si è reso necessario nel 60% dei casi, mentre nel 35% è stata sufficiente l'osservazione in pronto soccorso e nel 5% il paziente è stato seguito a domicilio con follow-up a distanza di 4 ore (Fig 2). Va sottolineato che l'ospedalizzazione è decisa in base al tipo di tossico, al suo indice terapeutico, alla dose assunta ed alla via di esposizione. **Presentazione del caso clinico:** A seguito dell'uso e dell'esposizione a fitofarmaci, un uomo di 21 anni, originario del Gambia, è stato trasportato dai medici del presidio mobile di Emergency presso il PS della Nostra Azienda, dove il medico di turno ha immediatamente contattato il nostro CAV. Il paziente lamentava epigastralgia, peggiorata dall'assunzione di alimenti, non alterazioni di alvo e diuresi, non presenza di vomito o febbre, né salivazione e sudorazione profusa. Dall'esame obiettivo il paziente risultava vigile e orientato nello spazio e nel tempo. Esame obiettivo neurologico: nella norma, GCS 15,

pupille isocicliche, isocoriche e normo-fotoreagenti, con instabilità posturale e nella deambulazione, astenico. Esame obiettivo toracico: MV fisiologico, non rumori aggiunti. Esame obiettivo addominale: addome piano, trattabile, dolente alla palpazione profonda in epi-mesogastrio, normotimpanico, peristalsi valida, Segni di Murphy, Giordano e Blumberg negativi, ernia ombelicale riducibile. Assenza di edemi declivi, mucose asciutte.

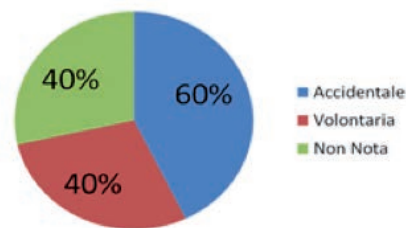


Figura 1. Tipologia di Esposizione.

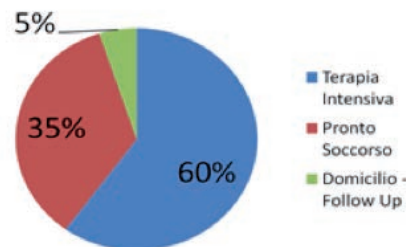


Figura 2. Tipologia di Ricovero.

È stato reperito un accesso venoso periferico ed uno centrale, si è ritenuto fornire supporto con ossigenoterapia. Effettuato un prelievo arterioso emogasanalitico si rilevano i seguenti risultati: pH 7.42, pCO₂ 40, pO₂ 95, Na⁺ 140, K⁺ 3.8, Cl 106, Glu 115, Lac 0.9; tHb 14.1, BEecf 1.4, BE(B) 1.3, HCO₃⁻(c) 25.9, HCO₃ std 25.9. **Trattamento ed outcome:** A seguito dell'inquadramento diagnostico da parte del personale del Centro Antiveleni, il paziente è stato trasferito in Rianimazione, dove è stato ricoverato per 5 giorni. Dopo aver monitorizzato il paziente (SpO₂, Pressione Invasiva, ECG, PVC, Bilancio Idrico) ed effettuato la routine completa di esami all'ammissione, il paziente è stato sottoposto ad una visita cardiologica. All'ECG viene rilevato bradicardia sinusale a frequenza di 45 bpm con sopraslivellamento di ST da V1 a V5, onda T negativa monosede. All'esame ecocardiografico viene evidenziato ventricolo sinistro di normali dimensioni e spessori parietali, con funzione contrattile globale e segmentaria conservata. Come da protocollo, si è provveduto nell'immediato alla somministrazione di atropina ev, seguita da somministrazione di pralidossima in infusione continua. Durante la degenza del paziente in Rianimazione, sono stati somministrati i seguenti farmaci: Antra, Furosemide, Atropina e Prolidossima. Particolare attenzione negli esami è stata data al monitoraggio seriale dell'ECG e delle pseudoco-

linesterasi. È stato effettuato anche trattamento sintomatico e di supporto, che ha permesso la completa guarigione del paziente. **Discussione e conclusioni:** Gli OP sono inibitori delle colinesterasi in grado di causare intossicazioni sia acute che croniche. La loro azione è mirata alla inibizione, tramite legame covalente, dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE)², presente a livello sinaptico e nelle emazie e parte attiva delle trasmissioni dei segnali nervosi. Inoltre gli OP agiscono anche sulle butirilcolinesterasi, note anche come pseudocolinesterasi.

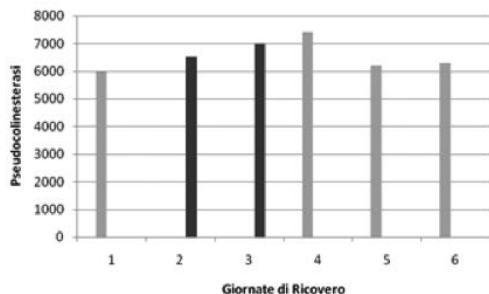


Figura 3. Livelli di Pseudocolinesterasi.

Bloccando l'enzima AChE, si ha un accumulo dell'acetilcolina sia nei recettori nicotinici sia in quelli muscarinici e nel SNC, con conseguente effetto tossico di tipo: 1) nicotinico con fascicolazione e tremore muscolare fino a paralisi muscolare con conseguente morte; 2) muscarinico (vomito, diarrea, addominalgia, miosi, broncospasmo, salivazione e sudorazione profusa); 3) effetti sul SNC (agitazione, convulsioni e coma). Gli esami laboratoristici compresi nel protocollo del nostro CAV prevedono controllo della riduzione dell'attività delle pseudocolinesterasi e quella dell'acetilcolinesterasi, elettroliti, glicemia, BUN, funzionalità epatica e renale, EGA, EGC e monitoraggio elettrocardiografico, Rx Torace. Essendo stata chiarita la causa dell'intossicazione fin dall'arrivo del paziente, sono stati da subito somministrati i trattamenti antidotici³, come da protocolli condivisi: atropina (0,5- 2 mg ev con raddoppio della dose ogni 4-5 min. fino a scomparsa dei segni muscarinici⁴) e pralidossima (con funzione rigenerante della funzionalità enzimatica, nella dose di 1-2g in bolo seguita da una infusione continua per almeno 24 ore dalla scomparsa dei sintomi). A ciò va affiancata anche la decontaminazione che prevede lavaggio delle aree esposte dell'interessato con acqua e sapone e rimozione dei vestiti contaminati. In casi in cui la diagnosi di intossicazione acuta da organo fosforici è più difficile per mancanza di elementi chiari o dichiarazioni dello stesso paziente, si consiglia di valutare la conferma dell'ipotesi attraverso dosaggi seriati dei valori dell'acetilcolinesterasi. La validità del loro utilizzo è stata confermata dalla più recente letteratura^{5,6}, purtroppo le difficoltà pratiche ed economiche relative al suo dosaggio fanno propendere verso il monitoraggio delle butirilcolinesterasi plasmatiche o pseudocolinesterasi⁷ (Fig. 3), eseguite di routine in tutti i laboratori. L'attività delle pseudocolinesterasi risulta utile per

il rapido screening iniziale ma trattandosi di enzimi dotati di un elevato grado di polimorfismo genico, potrebbero – in relazione al fitofarmaco utilizzato – mancare di sensibilità e/o specificità. La diagnosi di avvelenamento da organofosfati si deve quindi basare essenzialmente su una valutazione clinica, a cui far seguire esami di laboratorio, come acetilcolinesterasi, le fosfatasi alcalina, idrolasi organofosforiche e tirosinasi⁸. Sono dunque necessari ulteriori studi per validare l'utilizzo delle pseudocolinesterasi, ma i loro trend aprono ad interessanti riflessioni sul loro utilizzo e sulla loro utilità.

Bibliografia

- Carey JL, Dunn C, Gaspari RJ. Central respiratory failure during acute organophosphate poisoning. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):403-10.
- Hobbiger F. The inhibition of acetylcholinesterase by organophosphorus compounds and its reversal. *Proc R Soc Med.* 1961; 54:403-5.
- Balali-Mood M, Saber H. Recent advances in the treatment of organophosphorus poisonings. *Iran J Med Sci.* 2012;37(2):74-91.
- Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of current recommended regimens of atropinization in organophosphate poisoning. *J Med Toxicol.* 2014;10(2):143-7.
- Lionetto MG, Caricato R, Calisi A *et al.* Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:321213.
- Cander B, Dur A, Yildiz M *et al.* The prognostic value of the Glasgow coma scale, serum acetylcholinesterase and leukocyte levels in acute organophosphorus poisoning. *Ann Saudi Med.* 2011 Mar-Apr;31(2):163-6.
- Araoud M, Neffeti F, Douki W *et al.* Factors influencing plasma butyrylcholinesterase activity in agricultural workers. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69(2):159-66.
- Van Dyk JS, Pletschke B.; Review on the use of enzymes for the detection of organochlorine, organophosphate and carbamate pesticides in the environment. *Chemosphere.* 2011;82(3):291-307.

PATTERN OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES USE OF YOUNG PEOPLE IN ROME

E. Malavasi^{1,2}, D. Sabatini^{1,2,*}, M. Aceto¹, C. Schepisi^{1,2}, M.T. De Luca¹, S. De Pirro¹, A. Badiani^{1,2}

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

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

Introduction: Consumption of New Psychoactive Substances (NPS) among the young is an increasing phenomenon in the European countries. Web is the main source of information about NPS as well as an emerging marketplace for NPS trade. The aim of this study was to investigate patterns of NPS use among young Italian population. **Methods:** 314 subjects (18-30 years) with use of other drugs beside alcohol or cannabis were recruited using a "snowball" approach. Interviewers were administered to investigate set, setting, source of information and purchase of NPS and others substances of abuse. **Results:** Cocaine (73%) is the most widely used substance of abuse, followed by

MDMA (64%) and hallucinogens (54%); 36% of subjects reported drug use experienced more than five substances of abuse and 20% of subjects reported polydrug use. A total of 19% used NPS, among which Psychoactive Plants and Salvia Divinorum were the most used (14%). Few people reported use of GHB (3%), Mephedrone, 2C-B, Synthetic Cannabinoids (1%). The main motivation driving use of drug was curiosity (71%). Most subjects (82%) used drug abroad (Netherlands 77%, Spain 38%, Czech Republic 35%). While web is the most popular source of information (71%), only 2,2% of people bought drugs in Internet. 31% of drugs purchased in the Smart Shops were NPS. **Conclusions:** These data show that the majority of the young in our sample used more than one substance of abuse. However, NPS use is present in a minority of subjects. Psychoactive substances are mainly purchased in the smart shop while internet is needed to acquire and share information about these new substances.

BERILLIOSI: CASO CLINICO. QUANDO I LIMITI NON TUTELANO TUTTI

C. Pagella¹, R. Boeri¹, G. Brunetti², A. Balestrino², N. Tedeschi¹, F. Scafa¹, S.M. Candura^{1,*}

¹Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università di Pavia & Unità Operativa di Medicina del Lavoro I, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia; ²Unità Operativa di Pneumologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia

Corresponding Author: Stefano Candura, email: stefano.candura@ism.it

Il berillio (Be) è un metallo alcalino, di colore grigio scuro, con caratteristiche fisico-chimiche simili all'alluminio; le sue leghe sono impiegate nelle industrie aeronautica, bellica, nucleare ed elettronica. È dotato di tossicità diretta (per elevati livelli espositivi) ed indiretta (agendo come aptene). L'attuale TLV-TWA posto dall'ACGIH è $2\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'inalazione di concentrazioni elevate ($>25\mu\text{g}/\text{m}^3$) ha effetti irritanti le mucose, fino alla polmonite chimica. La IARC classifica il Be come agente cancerogeno (polmone) gruppo I¹. La berilliosi è una malattia cronica granulomatosa causata dall'esposizione a Be metallico o suoi sali, anche a livelli inferiori al TLV-TWA. La patogenesi è immunologica: cloni di linfociti T CD4⁺ sostengono una reazione di ipersensibilità cellulo-mediata, secernendo citochine pro-infiammatorie Th1, in risposta a peptidi endogeni (plexina A) modificati dal legame con il metallo. La diagnosi si basa sui seguenti criteri²: anamnesi d'esposizione; quadro radiologico d'interstiziopatia nodulare; riscontro istologico di granulomi non caseificanti; presenza di Be nelle matrici organiche; evidenza di ipersensibilità al Be. La berilliosi è una malattia rara: nella letteratura scientifica italiana sono stati descritti solamente 4 casi dal 1935 ad oggi³. Descriviamo il caso di un operaio di 58 anni, non fumatore, in precedenza esposto a Be in industrie svizzere: produzione di munizioni (4 anni), produzione di leghe

speciali (10 anni). I primi sintomi risalgono al 2004: astenia, tosse stizzosa, dispnea ingravescente, artralgie, febbre serotina. In base al riscontro di segni radiologici d'interstiziopatia nodulare, incremento dell'ACE e granulomatosi epatica, fu inizialmente diagnosticata sarcoidosi, trattata con cicli di corticosteroidi e immunosoppressori. Successivamente, la progressione del quadro clinico-radiologico, e l'esito positivo per Be dei test immunologici (trasformazione linfocitaria in vitro, prove epicutanee), indussero a modificare la diagnosi (berilliosi), e a riconoscere l'origine professionale della malattia (ente pubblico assicurativo svizzero). Il paziente è stato recentemente ricoverato presso il nostro Istituto con finalità riabilitative (ulteriore peggioramento della sintomatologia, con dispnea notturna e per modici sforzi) e medico-legali (rivalutazione della capacità lavorativa residua). La HRTC mostra progressione dell'interstiziopatia con fibrosi e adenopatie mediastiniche, mentre le prove di funzionalità respiratoria documentano insufficienza respiratoria di media gravità, soprattutto restrittiva (CV=3,29 L: 68% del valore teorico atteso). È stata reimpostata terapia steroidea per os (metilprednisolone 16mg/die) ed ossigenoterapia notturna, con miglioramento soggettivo. Il soggetto è stato certificato idoneo solo per attività lavorative sedentarie. Il caso indica che la berilliosi può presentarsi, sia pur eccezionalmente, nella pratica clinica attuale, ponendo complessi problemi diagnostico-differenziali (con la sarcoidosi ed altre interstiziopatie), per dirimere i quali è indispensabile un'accurata anamnesi occupazionale. Il corretto inquadramento diagnostico – a sua volta – è fondamentale ai fini prognostici, terapeutico-riabilitativi e medico-legali.

Bibliografia

1. Jakubowski M & Palczynski C. Beryllium, in Handbook on the Toxicology of metals (Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L eds.), Elsevier - Academic Press, Copenhagen, 2005, cap. 21.
2. Williams WJ. Diagnostic criteria for chronic beryllium disease (CBD) based on the UK registry 1945-1991. *Sarcoidosis* 1993; 10: 41-43.
3. Contini S, Mattioli G, Berretta F, Bergamaschi A, Sullo F, Spigo A, Verniano P, Amicosante M. La berilliosi in Italia: un caso di "sarcoidosi" sotto la soglia di esposizione. *Med. Lav.* 2006; 97: 592-596.

ACUTE INTOXICATION CASES RELATED TO METHOXETAMINE CONSUMPTION IN ITALY: CLINICAL AND TOXICOLOGICAL EVIDENCES

G. Serpelloni^{1,*}, C. Rimondo², C. Seri^{2,3}, M. Cavallini², T. Macchia⁴, C. Locatelli⁵, P. Papa⁶, P. Botti⁷

¹Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Rome (Italy); ²National Early Warning System Project, Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, Roma (Italy); ³Department of Public Health and Community Medicine, Unit of Forensic Medicine, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Institute of Public Health, Drugs Department; ⁵Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy);

⁶Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia (Italy); ⁷Poison Control Centre of Florence, Careggi University Hospital

Corresponding Author: Giovanni Serpelloni, email: g.serpelloni@governo.it

Introduction: According to European directives, in 2008 the Department for Antidrug Policies of the Italian Presidency of the Council of Ministers activated the National Early Warning System (N.E.W.S.) aimed at monitoring new psychoactive substances and at implementing actions to prevent health consequences related to their consumption. Among new drugs registered, methoxetamine was identified in seized materials and was related to acute intoxication cases notified by the poison control centers in Pavia and Florence. **Methods:** Methoxetamine was identified and confirmed by LC-MS/MS and/or GC-MS in blood and/or urine of 12 intoxicated patients. **Results:** From 2011, 13 methoxetamine acute intoxication cases were registered by the N.E.W.S. (1 case in 2011; 9 cases in 2012, 3 cases in 2013, including 9 males, 4 females; age 16-38 years old). Main clinical findings observed at admission to the hospital were: psychomotor agitation (7/13); mydriasis (6/13); confusion (6/13); tachycardia (4/13); hallucinations (3/13); stupor/coma (3/13); hypertension (2/13); amnesia (2/13). Identification of methoxetamine consumption was confirmed analytically in blood and/or urine of 12 of the patients. **Conclusions:** The awareness of the availability of methoxetamine on the Italian territory and on the web and its identification in clinical cases, analytically confirmed, led to an alert at national level to warn health units, emergency departments, laboratories and law enforcement and be ready to activate response measures to face the phenomenon. Afterward, the Ministry of Health included methoxetamine into the list of controlled substances and activated contrast measures to stop its sale in Italy.

ANTIDOTES SUPPLY IN EMERGENCY FROM PAVIA POISON CONTROL CENTRE

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

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Pharmacy, IRCCS Maugeri Foundation, Pavia, Italy

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

Objective: Antidotes can play a critical role in the management of poisoned patients. In Italy, one of the planned Poison Centre function is monitoring antidotes demand and managing antidotes stockpile to ensure their prompt availability in emergency setting. The antidotes supply by the Pavia Poison Control Centre (PCC) to the Emergency Departments (EDs) of the National Health System is evaluated. **Methods:** A retrospective analysis of antidote supply in emergency for human

poisonings from 1st January 2007 to 15th November 2012 was conducted. Antidotes mobilization for treatment of animals or preventive stocking (hospitals, industries, other settings) were excluded. **Results:** 151 cases (20 different antidotes) of supplying in emergency were registered. Thirty-nine mobilizations were related to fomepizole 1.5 g (min/max, 1-9 vials), 15 calcium gluconate gel (3-21 tubes), 15 N-acetylcysteine (6-50 vials), 12 Viper-Fab-antivenom (2-6 vials), 12 digoxin-immune-Fab (2-12 vials), 10 glucagon (30-100 vials), 7 pralidoxime (60-400 vials), 7 succimer (15-180 capsules), 5 physostigmine (1-20 vials), 4 Ca-EDTA (1-20 vials), 4 hydroxocobalamin (2-3 kit), 4 penicillamine (100-200 capsules), 4 activated charcoal (3-10 bottles), 4 ethanol (30-50 vials), 2 PEG400 (2 flacons), 2 sodium thiosulfate (50-100 vials), 2 levocarnitine (15-20 vials), 1 atropine (50 vials), 1 cyproheptadine (2 vials), 1 pyridoxine (18 vials). In 45% of cases, antidotes were provided for immediate administration (availability in 30 minutes). The antidote was supplied in other Italian regions in 47% of cases. Most antidotes were mobilized for ethylene glycol/methanol, fluoridric acid, mushrooms, digoxine, betablockers and viper bite poisonings. **Conclusions:** The 45% of the emergency supply activity involved antidotes that should be available in EDs within 30 minutes, and the 20% regarded antidotes not registered in Italy. The 80% of the supplied antidotes was sent directly from the Pavia PCC stockpile, whereas in 20% of cases the PCC moved antidotes from other hospital stockpiles recognized through the "national antidotes data-base" (www.cavpavia.it). This data-base, working since 2005, represent an unique operating system that permits to manage and optimize all the national hospital stockpiles of antidotes. The results point out the critical role of Pavia-PCC in early mobilization of antidotes for timely management of acute poisoned patients in Italy.

ENERGY DRINKS ABUSE AMONG YOUNG PEOPLE: EXPERIENCE OF THE PAVIA POISON CONTROL CENTER

C. Locatelli¹, D. Lonati^{1,*}, S. Vecchio¹, F. Chiara¹, E. Buscaglia¹, A. Giampreti¹, V. Petrolini¹, C. Rimondo², C. Seri², G. Serpelloni²

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Department of Antidrug Policy-Presidency of the Council of Ministers, Rome, Italy

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

Objective: The energy drinks abuse among young people, also in combination with alcohol or other substances, is a worrying and growing concern in Europe and United States. The energy drinks, generally non alcoholic, contains mainly caffeine (80-200 mg) and other substances such as taurine, guarana, ginseng, yerba mate, ginko biloba, creatine, L-carnitine, glucuronolactone, sugars, antioxidants, vitamins.

Consumers are often unaware of the potential health hazards. The aim of the study was to describe all cases of energy drinks abuse referred to the Pavia Poison Control Center (PPC) and the clinical effects presented in these intoxications. **Methods:** A retrospective analysis of all cases of acute poisoning related to ingestion of energy drinks in the period between 1 January 2007 and 30 June 2012 referred to the PPC was performed. Age, medical history, any co-assumed substance and clinical picture were evaluated. **Results:** Twenty-four cases were included (20 male; mean age 26.5 years). In 12 cases, the energy drink was ingested with abuse purpose, in combination with alcohol (7/12) and other drugs of abuse (4/12). In other 6 cases the energy drink has been used with stimulant aim, in 4 cases with a suicidal purpose (together with medications) and accidentally in 2 cases (children aged 6 and 7 years). The symptoms most frequently presented at admission were: psychomotor agitation (46%), tachycardia (33%), vomiting (25%), palpitations (21%) and gastric pain (17%). Other reported signs of intoxication were mydriasis, confusion, drowsiness, hallucinations, delirium, fainting, high blood pressure, nausea, tremors, dyspnea, fever, flushing, headache, malaise, rhabdomyolysis, myoclonus, diaphoresis and motor incoordination. All patients fully recovered in a few hours with the exception of a young woman who died, after developing acute heart failure, and that was suspected to take slimming products, caffeine in large amounts and beta blockers. **Conclusions:** The abuse of energy drinks should be suspected in patients, especially young people, who presented to the emergency departments with agitation and tachycardia. The ingestion may be associated with the abuse of alcohol and drugs of abuse. **Acknowledgements:** Study performed with the grant of Department of Antidrug Policy, 2012.

SMOKE ON THE WATER

A. Marinosci*, A. Borri, F. Motta, S. Mauri, M.V. Taglietti, M.V. Lavorato, F. Furlan, M. Spessot

Unità Operativa Pronto Soccorso IRCCS Ospedale San Raffaele Milano

Corresponding Author: Marinosci Alessandro, email: marinosci.alessandro@hsr.it

Descriviamo il caso di una paziente di 22 anni condotta presso il nostro PS per evento sincopale. La paziente non aveva precedenti anamnestici di rilievo. L'evento sincopale era avvenuto dopo ortostatismo e digiuno prolungato con sintomi prodromici: annebbiamento visivo, acufeni, sensazione di "vuoto epigastrico", quindi perdita di coscienza con conseguente caduta a terra senza trauma in quanto era stata sorretta dagli astanti, rapida ripresa della coscienza. Alla valutazione in Pronto Soccorso la paziente si presentava vigile, lucida; i parametri vitali risultavano nella norma (PA in clinostatismo e ortostatismo 120/70 FC 100r SatO₂ 98% in aa), riferiva cefalea, l'obiettività cardio-toraco-addominale risultava nella norma. Si eseguivano esami di laboratorio emocromo, funzionalità epatica e renale,

marker di miocardiocitolisi, test di gravidanza) che risultavano nella norma, all'emogasanalisi riscontro di elevati livelli di carbossiemoglobina (21.25%). Si registrava un tracciato elettrocardiografico che non evidenziava alterazioni di tipo ischemico, aritmie o blocchi atrio-ventricolari. Posta diagnosi di intossicazione da monossido di carbonio si iniziava O₂-terapia al 100% in reservoir. La paziente veniva re-interrogata sulle attività svolte e i luoghi frequentati prima dell'evento sincopale; riferiva di aver fumato del narghilè chiusa nella sua automobile. Si contattava il servizio di Medicina Iperbarica che, alla luce dell'assenza di sintomi neurologici e di gravidanza in atto, non poneva indicazione a terapia con camera iperbarica ma prosecuzione della terapia con ossigeno al 100% in reservoir. Dopo 12 ore di osservazione si assisteva a normalizzazione della carbossiemoglobina e si dimetteva la paziente in buone condizioni generali, asintomatica. Il narghilè (o pipa ad acqua) è uno oggetto per fumare tabacco proveniente dalle regioni orientali del bacino mediterraneo e dalla penisola arabica (vedi figura 1).

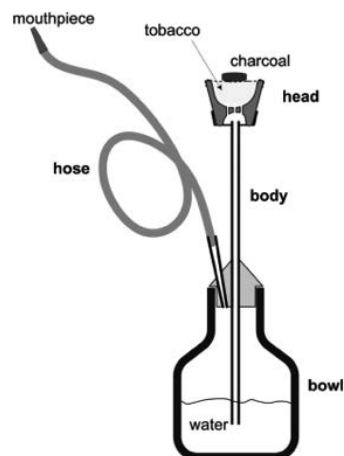


Figura 1. Figura schematica di un narghilè, i cui componenti sono la testa, il serbatoio d'acqua e il tubo flessibile. Il tabacco è collocato sul vertice, e il carbone ardente è posto al di sopra di esso, solitamente separati tramite un foglio di alluminio forato. Quando l'utilizzatore inizia ad aspirare attraverso il boccallo (mouthpiece), i fumi provenienti dal carbone ardente passano sul tabacco e vengono convogliati fino al serbatoio d'acqua, e da lì al tubo flessibile fino al boccallo dove vengono inalati. (Foto e didascalia da Cobb CO et al, 2012).

Negli ultimi anni si è osservato un aumento di consumatori di narghilè nei paesi occidentali in particolare tra gli adolescenti e i giovani adulti. L'acqua contenuta nel narghilè filtra solo una minima quantità delle sostanze nocive presenti nel fumo di tabacco, contrariamente a quanto si pensi. Il fumo proveniente dal narghilè è meno irritante per le vie aeree superiori rispetto al fumo di sigaretta, pertanto i fumatori di narghilè tendono a inalare i vapori per periodi prolungati e ad ingenti volumi per singola aspirazione, il risultato è una maggiore concentrazione di monossido di carbonio rispetto a quelle riscontrate tra i fumatori di sigaretta. Inoltre all'interno della pipa ad acqua è presente del carbone utilizzato per bruciare il tabacco,

questo contribuisce ad aumentare sensibilmente le concentrazioni di monossido di carbonio nei vapori inalati. In letteratura sono presenti 6 segnalazioni intossicazione da monossido di carbonio nei consumatori di narghilè, i medici di pronto soccorso devono essere consapevoli della associazione tra intossicazione da monossido di carbonio e fumo di narghilè nella valutazione di un evento sincopale in pronto soccorso^{1,2,3}.

Bibliografia

1. Cobb CO, Sahmarani K, Eissenberg T *et al.* Acute toxicant exposure and cardiac autonomic dysfunction from smoking a single narghile waterpipe with tobacco and with a "healthy" tobacco-free alternative. *Toxicol Lett.* 2012;215(1):70-5.
2. Cavus UY, Rehber ZH, Ozeke O *et al.* Carbon monoxide poisoning associated with narghile use. *Emerg Med J.* 2010 May;27(5):406.
3. La Fauci G, Weiser G, Steiner IP *et al.* Carbon monoxide poisoning in narghile (Water Pipe) tobacco smokers. *CJEM* 2012 Jan; 14(1):57-9.

DATA EVALUATION FROM SYNTHETIC CANNABINOIDS SCREENING IN URINE BY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY AND IN BLOOD BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

E. Roda^{1,*}, C. Locatelli², D. Lonati², A. Valli³, L. Rolandi³, T. Coccini⁴

¹University of Pavia, Department of Clinical-Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Toxicology Unit, Pavia Italy; ²Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ³Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy; ⁴Laboratory of Clinical Toxicology, IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Pavia, Italy

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

Referred to as 'spice', several new drugs, advertised as herbal blends, have appeared on the market in the last few years, in which the synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 were identified as major active ingredients. Due to their reported cannabis-like effects, synthetic cannabinoids have gained much attention among young people and many European countries have banned these substances. With respect to the continuous emergence of these new substances on the market since 2008, the development of reliable methods for the detection of these drugs including their respective metabolites in biological fluids have become essential. Inside the National Early Warning System (NEWS) Project - Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers, in which the Pavia Poison Centre (IRCCS Salvatore Maugeri Foundation) is the National Coordinating Centre for clinico-toxicological aspects, the Laboratory of Clinical Toxicology (IRCCS Salvatore Maugeri Foundation) carried out screening analysis in urine sample using an enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) kit (RANDOX

Laboratories Ltd), and the Laboratory of Analytical Toxicology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation of Pavia analysed the correspondent blood samples with a LC-MS screening method. The ELISA assay was used for the detection of synthetic cannabinoids and their metabolites in urine while LC-MS method was performed on blood for the detection of 21 parent synthetic cannabinoids based on the availability of certified references standards. The study was conducted on a total of 171 clinical biological specimens, collected from patients admitted to the national EDs, from April 2012 to April 2013. Out of a total of 171 urine samples tested with ELISA, 147 exhibited JWH values ≤ 5 ng/ml, and the LC-MS blood analysis resulted negative (LOD 0.2 ng/ml); 24 samples gave urine concentration values > 7 ng/ml. Among these, 16 blood samples resulted positive for at least one synthetic cannabinoid; 8 samples were negative. Cannabinoid screening performed on two different matrices with two different analytical methods revealed disagreement in 8 cases. Causes can be different: (i) pharmacokinetic aspects (ii) different target of two methods (parent drugs/metabolites in urine vs parent drugs in blood), (iii) possible cross reactivity of ELISA method with no-synthetic cannabinoid substances. (Supported by National Early Warning System (NEWS) Project - Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers).

UN CASO DI TOSSICITÀ DA DABIGATRAN

M. Crevani^{1,*}, C. Aggiusti², L. Giacomelli³, E. Cortini¹, F. Chiara¹, M. Aloise¹

¹Centro Antiveneni di Pavia, Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri e Università degli Studi, Pavia; ²Reparto di Medicina, AO Mellino Mellini, Chiari (BS); ³Pronto Soccorso, AO Mellino Mellini, Chiari (BS)

Corresponding Author: Marta Crevani, email: marta.crevani@fsm.it

Introduzione: Negli ultimi anni sono state immesse sul mercato nuove molecole con attività anticoagulante somministrabili per via orale. Di queste il dabigatran agisce come inibitore diretto, competitivo e reversibile della trombina, sia nella sua forma libera che nella forma legata al coagulo ematico. L'apixaban e il rivaroxaban agiscono invece come inibitori diretti del fattore X attivato. Caratteristica comune di questi farmaci è la maggiore maneggevolezza terapeutica rispetto al warfarin: avendo infatti bersagli di azione precisi e un profilo farmacocinetico facilmente prevedibile si ritiene che non necessitino di monitoraggio dell'effetto terapeutico. In caso di sovradosaggio e di accumulo non sono ad oggi disponibili antidoti in grado di contrastarne direttamente l'effetto: le indicazioni prevedono l'immediata sospensione del farmaco, la somministrazione di complesso protrombinico concentrato ed eventualmente di fattore VIIa ricombinante, oltre agli interventi necessari per arrestare o tamponare le emorragie pericolose per la vita. **Caso clinico:** Un paziente di 84 anni si presenta in Pronto Soccorso alla sera per ematuria ed emorragia congiuntivale. I dati anamnestici

comprendono fibrillazione atriale cronica, labile compenso cardiaco e due pregressi interventi per aneurisma dell'aorta addominale, l'ultimo dei quali subito un mese prima. Il paziente seguiva una terapia cronica con warfarin, sospesa una settimana prima di quest'ultimo intervento; otto giorni prima dell'accesso in ospedale era stata intrapresa terapia con dabigatran 110 mg due volte al giorno. All'ingresso in ospedale i suoi esami mostrano INR 17, aPTT>500 sec, PLT 222.000/ml, Clearance della creatinina 30 ml/min, creatinina 2 mg/dl. Nonostante la somministrazione di plasma fresco congelato iniziata precocemente, l'ematuria diviene più intensa e compare epistassi. La mattina successiva i parametri emocagulativi sono parzialmente migliorati (INR 7.86, aPTT>500 sec, creatinina 2.32 mg/dl) e dopo 28 ore dall'ingresso in Pronto Soccorso anche le condizioni cliniche migliorano, con arresto del sanguinamento. Quando il paziente viene dimesso, due giorni dopo, i suoi parametri sono INR 1.56, aPTT 50 s. A una raccolta anamnestica approfondita è stato possibile escludere un'incongrua assunzione di farmaci (es. sovradosaggio di dabigatran e concomitante assunzione di warfarin). **Discussione:** Per quanto l'elevata specificità d'azione e il profilo farmacocinetico del dabigatran e degli altri nuovi anticoagulanti rendono questi farmaci più maneggevoli rispetto ai warfarinici, la loro somministrazione può comportare comunque complicanze emorragiche. Per la loro elevata escrezione urinaria, la compromissione della funzionalità renale può determinarne accumulo e richiede infatti adeguamento posologico. Una clearance inferiore a 30 ml/min, quale quella del paziente descritto, costituisce una controindicazione assoluta alla somministrazione di questo farmaco. E' pertanto plausibile pensare che in questo paziente si sia verificato un accumulo di dabigatran che abbia comportato gli effetti descritti. L'assenza di terapia antidotica specifica rende questi casi di complicata gestione nella fase acuta, che richiede necessariamente la somministrazione di fattori della coagulazione. Dal punto di vista diagnostico, non esistono test affidabili per stimare la gravità dell'effetto anticoagulante del dabigatran: i parametri emocoagulativi quali aPTT, PT (INR) e TT perdono specificità all'aumentare delle concentrazioni ematiche di dabigatran, dimostrandosi poco utili in caso di sovradosaggio o accumulo. Pertanto in questo caso infatti i valori riscontrati dal nostro paziente non erano indicativi della reale situazione coagulativa. Il test più specifico in grado di fornire una stima quantitativa delle concentrazioni ematiche del farmaco, tempo di Ecarina, non è attualmente disponibile nella quotidiana pratica clinica. Questi nuovi farmaci pertanto rappresentano un problema di gestione in urgenza sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. La disponibilità dei frammenti anticorpali anti-Dabigatran, ad alta affinità, potrà migliorare la sicurezza di questi farmaci, anche in caso di overdose o di accumulo.

INTOSSICAZIONE DA MONOSSIDO DI CARBONIO: UN VECCHIO PROBLEMA PER UNA NUOVA POPOLAZIONE

M. Aloise, V. Petrolini, D. Flachi, G. Tasso, S. Vecchio, D. Lonati, A. Giampreti, F. Chiara, C.A. Locatelli*, C. Rognoni, L. Manzo

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

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@fsm.it

Il monossido di carbonio (CO) è la causa più frequente di intossicazione accidentale nei paesi industrializzati. Le fonti sono spesso dispositivi difettosi o non idonei utilizzati per riscaldare ambienti domestici. Indisponibilità di mezzi e sottovalutazione del pericolo possono aumentare il rischio di intossicazione. Negli ultimi anni la quantità di cittadini di origine straniera intossicati da CO è aumentata. **Obiettivo:** Valutare la distribuzione delle intossicazioni di CO tra la popolazione di origine italiana e quella immigrata per valutare le eventuali differenze tra i due gruppi. **Metodi:** Analisi retrospettiva dei casi gestiti dal Centro Antiveleni di Pavia nel biennio 2010-2011 di intossicazione da CO accidentale e accertata. Sono stati valutati i dati relativi al paziente, tra cui la sua origine geografica, la fonte di esposizione, il quadro clinico e il trattamento effettuato. La gravità clinica è stata definita in base al grading in 4 classi riconosciuto dalle società scientifiche di medicina d'urgenza e medicina iperbarica (1-4 dalla più lieve alla più grave). Il confronto tra gruppi è stato effettuato con il test del chi-quadrato e il test di Mann-Whitney. **Risultati:** Sono stati inclusi 618 casi di intossicazione di CO accertata, di cui 283 (45.79%) pazienti di origine straniera (gruppo A) e 279 (45.14%) pazienti di origine italiana (gruppo B); per 56 casi (9.06%) non è stato possibile evincere il dato dalla revisione delle cartelle cliniche. Il rapporto maschi e femmine è risultato 0.76 nell'intera casistica, senza significative differenze tra i due gruppi (rispettivamente 0.70 e 0.83). L'età media è risultata 24.6 (DS 24.3) nel gruppo A e 40.2 (DS 17.8) nel gruppo B ($p < 0.0001$). Tra i 21 pazienti di età superiore a 80 anni, uno solo era di origine straniera, mentre tra i 40 bambini di età inferiore a 3 anni, 33 erano di origine straniera. Il 91 % del gruppo A e l'84% del gruppo B sono stati coinvolti in intossicazioni multiple ($p=0.018$). Tra le fonti di esposizione, quelle maggiormente riscontrate sono state impianti di riscaldamento difettosi (26.4% gruppo A, 73.6% gruppo B), stufe (60.5% gruppo A; 39.5% gruppo B) e bracieri (68.67% gruppo A, 31.32% gruppo B). Nella casistica sono presenti 16 pazienti in gravidanza (9 gruppo A, 4 gruppo B, 3 di origine non nota). Tra i pazienti per i quali è stato possibile definire la classe di gravità, il 20.5% aveva intossicazione di grado 1, il 29,12% di grado 2, il 23.62% di grado 3 e il 26% di grado 4. Quattro pazienti erano deceduti. Non è stata riscontrata una distribuzione significativa del livello di gravità tra i due gruppi. Il trattamento in camera iper-

barica è stato effettuato in 418 pazienti (68% dell'intera casistica); di questi 186 (44.5%) erano del gruppo A, 191 (45,7%) del gruppo B e 41 di origine non nota. **Discussione:** La percentuale di pazienti intossicati di origine straniera è elevata se rapportata alla quantità totale di cittadini immigrati residenti. Questo gruppo di pazienti ha un'età media più bassa ed è più spesso coinvolto in intossicazioni multiple. Le intossicazioni da CO che coinvolgono i cittadini immigrati sono causate frequentemente da uso di mezzi di riscaldamento impropri (es. bracieri), gli intossicati di origine italiana sono più spesso coinvolti per malfunzionamento di impianti a norma. Il rischio di intossicazione da CO è quindi più elevato nella popolazione immigrata anche se la natura retrospettiva della nostra analisi non ci consente di riportare questo rischio al grado di integrazione o alle condizioni socio-economiche. La frequente presenza di barriere linguistiche richiede un adattamento degli strumenti valutativi usualmente utilizzati per l'inquadramento clinico/anamnestico sia nella fase acuta che nella valutazione delle sequele a lungo termine, nei bambini come negli adulti.

BENZOFURY POISONING THAT MIMICS A MENINGOENCEPHALITIS/SEPTICEMIA

C. Locatelli^{1,*}, D. Lonati¹, E. Buscaglia¹, S. Vecchio¹, A. Giampreti¹, V. Petrolini¹, F. Chiara¹, M. Aloise¹, E. Cortini¹, P. Papa², A. Valli², L. Andreoni², C. Rimondo³, C. Seri³, G. Serpelloni³

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Laboratory of Analytical Toxicology - Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ³Department of Antidrug Policy-Presidency of the Council of Ministers, Rome, Italy

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@fsm.it

Objective: Benzofury is a new-recreational drug of abuse (NRDA) that may contain benzofurans, pipradrol derivatives (or its precursor) and caffeine. At present toxicological information is scarce; the main mechanism is considered similar to MDMA/MDA. We describe a case whose initial clinical presentation mimicked an infectious disease. **Case report:** A 40 year-old man, with history of hypothyroidism and HIV infection was brought to the ED for severe psychomotor agitation, confusion and disorientation. At physical examination mydriasis, profuse sweating, tachycardia (167 beats/minutes), hyperthermia (39.2°C), diffuses clonus and severe agitation were observed. Laboratory analysis revealed leukocytosis (11.81 10³/μL), creatinine 1.61 mg/dL, total-bilirubin 4.82 mg/dL, α-amylases 318 U/L, LDH 505 U/L, CK 493 U/L, myoglobin 388 ng/mL. EKG revealed a supraventricular tachycardia; chest radiograph, contrastographic cranial-MRI as well as cerebrospinal analysis were normal; cranial CT-scan showed aspecific and irregular widespread areas of hypodensity in cortical-subcortical left parieto-occipital, in right parietal and in parasagittal vertex region.

Meningoencephalitis/septicemia was initially suspected and the patient was treated with fluids, midazolam, propofol, ceftriaxone and acyclovir. The peak of LDH 532 U/L, CK 3961 U/L and myoglobin 2029 ng/ml was registered 12 hours after ED admission when the patient was awake, afebrile and referred the assumption (every weekend since 18 months) of a legal product named "benzofury" bought on the web. The patient needed 3 days treatment with benzodiazepine. Standard urine test was positive for MDMA and amphetamine. The analysis of the product used revealed presence of APB-isomers and 4-MEC. Only APB-isomers was detected in blood (302 ng/mL) and urine (14600 ng/mL) samples. At chromatographic confirmation amphetamine and MDMA were negative. **Conclusions:** The NRDA represents a challenge for emergency physicians. The clinical pictures of this case mimicked other diseases and only the false positivity for MDMA/amphetamines in urines allowed the suspicion of an intoxication by NRDA. The network between Pavia-PCC, toxicological laboratories and EDs inside the National Early Warning System plays a key role on the early identification, correct diagnosis and specific clinical management of severe case of poisoning by NRDA. **Acknowledgements:** Study carried out with a grant of the Department of Antidrug Policy, 2012.

CHELATING THERAPY WITH INTRAVENOUS HIGH DOSE N-ACETYL-CYSTEINE FOR COBALT RELEASE FROM METAL ON METAL HIP REPLACEMENT: A FIRST CASE REPORT

A. Giampreti^{1,*}, D. Lonati¹, S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, V. Basso², F. Zerbini², A. Ronchi³, L. Chiovato², L. Manzo¹, C. Locatelli¹

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Unit of Internal Medicine and Endocrinology, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Italy; ³Laboratory of Environmental and Toxicology Testing, IRCCS Maugeri Foundation, Pavia, Italy

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

Objective: To report a case of significant cobalt (Co) and chromium (Cr) release from metal on metal (MoM) total hip replacement where intravenous high dose N-acetyl-cysteine (NAC) has been performed to treat high Co-Cr blood levels. **Case report:** A 75-year-old-male patient underwent bilateral total hip prosthesis with a ceramics-on-ceramics (CoC) implant in 1999. In 2006 left ceramic head broke after an accidental fall and MoM Co-Cr alloy hip arthroplasty revision was performed. In May 2011 the patient complained of local hip pain, asthenia and 2 cyst-like nodules on the medium third of the left thigh. In July 2011 abrasion of the left metal head with local metallosis was diagnosed and a CoC revision was performed. Echocardiogram revealed a dilated left ventricle with diffuse hypokinesia (EF 32%; n.v. >55%) associated to pericardial exudate and increased pulmonary pressure (43 mmHg; n.v.

15-28 mmHg). Thyroid tests and electromyography resulted normal. Co-Cr serum level before MoM explantation resulted 352.6 (n.v. <0.9) and 67.85 (n.v. <0.5) mcg/L respectively; they reduced to 49.3 and 51.7 mcg/L respectively six months later. In October 2012 high Co-Cr blood levels (46.5 and 77.1, respectively) persisted and a chelation with intravenous high dose NAC (150 mg/kg bolus followed by 300 mg/kg/day for 5 days) was performed: this treatment dropped serum concentrations to about 51% and 40% of the pre-chelation levels, respectively. Currently the patient present a stable condition associated with episodic dyspnoea and a clinical picture of moderate heart failure. **Conclusions:** Cobaltism can result in deafness, blindness, peripheral neuropathy, cardiomyopathy and hypothyroidism. General medical community are unaware that patients with MoM bearings are at risk for cobaltism and scientific literature lack of shared data concerning treatment of cobalt poisoning from MoM hip release. Chelation therapy for Co release from MoM implant has been described only with EDTA and DMPS^{1,2}. In our case blood Co-Cr persisted elevated after 15 months from MoM explantation, and NAC infusion resulted effective and safe in reducing Co-Cr serum levels. This first case of Co-chelation with NAC appear promising.

References

1. Rizzetti MC, Liberini P, Zarattini G *et al.* Loss of sight and sound. Could it be the hip? *Lancet.* 2009; 373(9668):1052.
2. Pelcova D, Sklensky M, Janicek P *et al.* Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: clinical features and outcome. *Clin Toxicol (Phila).* 2012; 50(4):262-5.

SYNTHETIC CO-CAINE AS LEGAL COCAINE HIDES SYNTHETIC CANNABINOIDS

C. Locatelli¹, D. Lonati^{1,*}, E. Buscaglia¹, S. Vecchio¹, A. Giampreti¹, V. Petrolini¹, F. Chiara¹, M. Aloise¹, E. Cortini¹, P. Papa², L. Rolandi², L. Rocchi², C. Rimondo³, C. Seri³, G. Serpelloni³

¹Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia (Italy); ²Laboratory of Analytical Toxicology - Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ³Department of Antidrug Policy-Presidency of the Council of Ministers, Rome, Italy

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

Objective: Synthecaine is a slang term that seems to originate from “Synthe-tic” and “Co-caine” and is available from on-line market as legal cocaine. Web-sources describe synthecaine as a mixture of dimethocaine/camfetamine; EMCDDA report notified dimethocaine and 3-(p-fluorobenzoyloxy)tropane (pFBT). We describe a case of referred abuse of synthecaine (containing a synthetic cannabinoids) identified through the Italian N.E.W.S. of Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of Ministers. **Case report:** A 20 year-old man, with a history of cannabis and cocaine abuse, were admitted to the ED about 6 hour after sniffing an unknown amount of a whitish powder named “synthecaine”, bought on the web as “legal cocaine”. On admission the patient presented excitatory behavior, xerostomia, chest pain, dyspnoea, tachycardia (150 beats/minutes) and hypertension (160/80 mmHg). Blood glucose (160 mg/dL) and CK (860 U/L) resulted elevated. Body temperature, oxygen saturation on room air, complete blood count, serum electrolytes, cardiac enzymes, EKG and coagulation parameters were normal. The patient was successfully treated with intravenous fluids and diazepam 10 mg and discharged asymptomatic 12 hours after. GC-MS of the purchased substance identified benzocaine, MAM-2201 and sugars. Toxicological analysis of biological samples revealed the presence of MAM-2201 (11 ng/ml) and benzoilecgonine (137 ng/mL) in blood and cocaine and benzoilecgonine in urine (using GC-MS); opiates, methadone, amphetamines, MDMA, THC, ethanol and benzocaine resulted negative. **Conclusions:** Our experience revealed that synthecaine may contains mainly MAM-2201 and benzocaine. MAM-2201 is an analog of AM-2201 a potent synthetic cannabinoid which binds the CB1 and CB2 receptors with high affinity (K_i = 1.0 and 2.6 nM, respectively). MAM-2201 has never been identified in Italy. Actually, no human pharmacotoxicological data are available for MAM-2201 and the toxic effect should be related to AM-2201 (under law control in Italy from May 2011). On the basis of these cases and the increasing evidence of the availability of synthecaine on Internet, clinicians should be aware of potential severe toxicity of synthetic cannabinoids mixed to benzocaine in patients presenting to the ED. **Acknowledgements:** Study carried out with a grant of the Department of Antidrug Policy, 2012.

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2014

Pavia, 18-20 June 2014

Antidotes in Depth 2014

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 18-20 June 2014

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

G. Biggio*

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

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

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

INTOSSICAZIONE GRAVE DA ASPIRAZIONE DI OLIO PER IL CORPO

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

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

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

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

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

DEFERASIROX SERIOUS ADVERSE REACTION: CASE REPORT

M. Marano^{1,*}, M. Pisani², B. D'Auria⁵, C. Cecchetti¹, B. Goffredo³, M. Di Nardo¹, F. Deodato⁴, N. Pirozzi¹

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

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

Deferasirox (Exjade[®]) is an oral iron chelator useful in patients requiring frequent blood transfusions. We report the clinical case of a 3 years old child (12 kg weight) affected by Major Thalassemia that during the deferasirox (DFR) therapy developed hyperchloraemic metabolic acidosis, transient hyperammonemia and coma. **Clinical case:** When the child was 2 years old she started 500 mg/die DFR therapy (41 mg/kg/die). In the following months she developed behavioral changes, weight loss, vomit, metabolic acidosis, transaminases increase, and fever. The child was treated with a symptomatic therapy consisting in rehydration and antibiotics. At 3 years old because of continuous vomit, worsening level of consciousness up to stuporous state, lockjaw and myoclonus she was moved to intensive care unit (ICU). At the admission these were the laboratory tests results: ammonemia 741 mcg/dl, hyperchloraemic metabolic acidosis, pH 7.19, Na⁺ 142 mmol/L, K⁺ 3.9 mmol/L, Cl⁻ 122 mmol/L, BE -17 mmol/L, HCO₃⁻ 11 mmol/L. Total Bilirubin 1.19 mg/dl, phosphorus 2.6 mg/dl, aPTT 54.6 sec, glucose 36 mg/dl. Lactates were normal. The cerebral CT scan was normal. In order of a probably urea cycle alteration the first therapy was arginine and sodium benzoate infusion. Persisting metabolic acidosis and developing oligo-anuria she started continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) treatment. The urinary organic acids showed an increase of following acids: lactic, 3OH butyric, pyruvic, citric, succinic and fumaric. She also had glycosuria, proteinuria, hemoglobinuria and ketonuria. Plasmatic acylcarnitines and aminoacids were normal. Ammonemia became normal after 20 hours the admission in the ICU. Also the urinary organic acids, in the following days, were in a normal range that led us to exclude a metabolic disease. We also excluded an hemolytic uremic syndrome because of the absence of any hemolytic signs and any schistocytes, and normal LDH. Any sepsis marker was altered. After two weeks, the clinical conditions improvement characterized by diuresis restart with CVVH interruption and by normal level of consciousness allowed the extubation and the movement from ICU to the pediatric department. DFR recommended dose is 20-25 mg/kg/die when plasmatic ferritin is >500 mcg/ml. Some other author suggests that 30 mg/kg/die or more could be necessary to obtain iron homeostasis. The European Medicines Agency (EMA) indicates an

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

References

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

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

F.A. Aversa*

VII Reggimento Difesa NBC "Cremona", Civitavecchia, Roma

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

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

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

PRE-HOSPITAL USE OF ANTIDOTE IN ACUTE POISONING

V. Danel*

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

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

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

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

References

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

INTOSSICAZIONE DA SAXITOSSINA: PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE E LABORATORISTICHE

A. Lepore*, L. Pennisi

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

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

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

Tossicità acuta della SXT nel topo LD₅₀	- Via i.v. 2,4 - 3,4 µg/Kg - Via i.p. 11,6 µg/Kg - Per os. 260 - 263 µg/Kg
---	--

Tabella 1. Tossicità acuta della SXT.

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

IDROGENO SOLFORATO: RISCHIO E TOSSICITÀ

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

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

Natura, caratteristiche e dimensioni del problema: l'idrogeno solforato (H₂S) a temperatura ambiente è un gas incolore, più pesante dell'aria, ha un caratteristico odore di uova marce (percepibile solo a concentrazioni ambientali molto basse < 1 ppm) e a 30 ppm viene persa la sensibilità olfattoria; è altamente liposolubile e infiammabile ed altamente tossico. È usato o prodotto in molti processi industriali: distillazione e raffinamento del petrolio, industria conciaria e cartaria, produzione di fibre tessili sintetiche, vulcanizzazione della gomma, procedimenti di asfaltatura ed impermeabilizzazione ed altro ancora. H₂S si produce anche naturalmente durante la decomposizione batterica di materiale organico contenente zolfo e può quindi esalare da fognie, concimi organici, pozzi abbandonati o depositi di sostanze organiche, animali o vegetali, in preda a processi di putrefazione. Negli ultimi anni, H₂S, prodotto artigianalmente a partire da prodotti domestici, è diventato in Giappone una importante causa di mortalità suicidiaria. Caratteristiche tossicologiche: H₂S è rapidamente assorbito e inibisce la A3 citocromossidasi mitocondriale (analogamente al cianuro) con blocco della fosforilazione ossidativa e conseguenti ansiosità istotossica, metabolismo anaerobio, acidosi lattica. I tessuti più vulnerabili sono quindi quelli a più alta richiesta di ossigeno. Altri meccanismi tossicologici, come l'iperpolarizzazione neuronale o l'effetto inibitorio diretto sui centri midollari del respiro, sono invocati per rendere ragione dell'evoluzione talora immediatamente letale di molti casi di esposizione. Clinica: solo pochi atti respiratori in presenza di H₂S ad alta concentrazione possono determinare repentina perdita di

coscienza (knockdown effect), paralisi respiratoria, coma, convulsioni, morte. Concentrazioni più basse determinano irritazione cutanea, cheratocongiuntivale ed irritazione delle prime vie aeree inizialmente, a cui possono seguire lesioni del tratto basso respiratorio con tosse, dispnea, edema polmonare. Il perdurare dell'ipossiemia e dell'anossia tissutale può produrre, nei sopravvissuti, lesioni ischemiche o ridotta performance cardiaca e cerebrale con possibilità di sequele post-anossiche. Trattamento: le caratteristiche tossicologiche di H₂S impongono una scrupolosa osservazione delle regole inerenti la protezione dei soccorritori in zona rossa (addestramento, DPI ad alta protezione, autorespiratore). I soccorritori devono ricordare l'obbligo di indossare l'autorespiratore quando non sono note la percentuale di ossigeno ambiente e/o la presenza quali/quantitativa di inquinanti aerei. La rimozione delle vittime dalla zona rossa deve essere immediata, la decontaminazione in caso di esposizione alla sola forma gassosa non è necessaria e il rischio di contaminazione secondaria assente (per la sola esposizione a gas). La terapia di base e di supporto respiratorio e cardiocircolatorio, come da protocolli ALS, deve essere intrapresa prima possibile e rappresenta il cardine del trattamento. Il ruolo dell'ossigenoterapia iperbarica è discussa e quello antidotale del sodio nitrito in infusione venosa (monitorando la MetHbemia) ha presupposti di base razionali ma un basso grado di evidenza di migliorare l'evoluzione clinica e la prognosi.

Bibliografia

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

EXPERIMENTAL EVIDENCE OF MULTI-ORGAN TOXICITY INDUCED BY SYNTHETIC CANNABINOIDS

M. Marti^{1,2,3,*}, A. Ossato¹, A. Vigolo¹, C. Trapella^{3,4}, C. Serri⁵, C. Rimondo⁵, G. Serpelloni⁵

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

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

K2 or Spice products became popular in 2008 as drugs of abuse¹ and are illegally marketed for their psychoactive effects similar to those produced by cannabis.² These "herbal" preparations contain varying

amounts of different synthetic cannabinoids (SCBs) that showed high affinity for CB1 and CB2 receptors. Although assumed by many teens and first time drug users to be a "safe" and "legal" alternative to marijuana, many recent reports indicate that SCBs create a serious public health issue due to medical and psychiatric toxicities^{3,4} that seems not associated with the primary psychoactive component of marijuana, Δ⁹-tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC). In particular, seizures, hyperreflexia, myoclonias and cardiac toxicity appear to be the main "atypical" side effects observed in emergency rooms.^{3,4} In the present preclinical study we evaluated the pharmacotoxicological effects in mice of JWH-018 and 5F-AKB48, 5F-ADBINA 5F-PB 22, three novel fluorinated SCBs, recently seized in the Internet market. SCBs were studied using a battery of behavioral tests widely used in studies of "safety-pharmacology" for the preclinical characterization of new molecules.⁵ In order to compare the behavioral and pharmacological effects induced by SCBs in mice we used as a reference compound the Δ⁹-THC (Dronabinol®). We demonstrated that all SCBs reproduced the typical cannabinoid "tetrad" in mice characterized by hypolocomotion, catalepsy, hypothermia and acute analgesia. A significant effect is observed in the inhibition of the visual and auditory sensory reflex. In fact, SCBs (5F-PB 22 ≥ JWH-018 > 5F-ADBINA ≥ 5F-AKB48) inhibited more readily and with greater effectiveness than THC visual and auditory sensory responses of the mouse. Moreover, the effects are long lasting and persist beyond the 5 hours of observation. The compounds also alter the sensorimotor responses in reply to tactile stimuli (corneal, vibrissae, pinnae reflex), although less intensively compared to those observed on visual and auditory reflexes. Regarding the main neurological effects, it is interesting to note that the administration of SCBs (5F-PB 22 > 5F-AKB > JWH-018) induced myoclonus, hyperreflexia and seizures in mice. These effects were prevented by the systemic administration of the selective CB-1 receptor antagonist AM 251 (1-6 mg/Kg). Moreover, SCBs (5F-AKB ≥ JWH-018 ≥ 5F-PB 22) induced relevant long-lasting (up to 5 hs) cardio-respiratory changes characterized by deep bradycardia (heart rate reduction of about 50 %) alternated with episodes of tachyarrhythmias and tachycardia. The administration of atropine partially (2 mg/Kg) or completely (5 mg/Kg) reverted the bradycardia induced by SCBs, while the administration of amiodarone (5 mg/kg) blocked tachyarrhythmias. Cardiac effects were accompanied by bradypnea (breathing rate reduction of about 50 %) and mild reduction in SpO₂ (SpO₂ reduction of about 25 %). It's interesting to note that the SCBs deeply reduce both the heart and breathing rate, while the THC only affects the heart rate but doesn't reduce the breathing. This highlights the extreme danger of these compounds when taken together with other substances/drugs that depress the respiratory functions. For the first time the present study reproduced in the mouse model the "atypical" side effects induced by SCBs in humans as seen in emergency rooms, and it strengthens the pre-clinical evidence on the health hazard represented by SCBs. Acknowledgments. This

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

References

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

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

L. Cirella*

SVSeD, Clinica Mangiagalli, Milano

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

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

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

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

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

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

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

LE INTOSSICAZIONI DA METADONE E DA BUPRENORFINA

M.C. Grassi*

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

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

La dipendenza da oppioidi è una malattia cronica a elevata morbilità e mortalità e l'introduzione del metadone (1965)¹ e della buprenorfina (1995) ha reso possibile il trattamento degli eroinomani. I principali interventi farmacologici sono trattamenti sostitutivi con agonisti degli oppiacei che si attuano somministrando dosi costanti ovvero decrescenti del farmaco (terapia di mantenimento o di divezzamento). Il metadone, composto sintetico, agonista dei recettori oppioidi, esplica la sua azione principalmente a livello dei recettori mu ed è utilizzato al fine di stabilizzare l'occupazione di tali recettori, normalizzando il rilascio di dopamina e il tono del sistema oppiatergico. Il metadone si differenzia dall'eroina per la farmacocinetica: buona biodisponibilità per via orale, emivita lunga, somministrabile in singola dose giornaliera. Il buon assorbimento per via orale permette l'abbandono della pratica della somministrazione endovenosa, sopprime l'astinenza da oppiacei, diminuisce il "craving" per l'eroina e ne limita gli effetti euforizzanti e di rinforzo. Nella maggioranza dei soggetti dosi di metadone superiori a 50 mg/die sono necessarie per raggiungere gli effetti desiderati. Il trattamento metadonico a dosaggi inadeguati può comportare la contemporanea assunzione di eroina, poiché è soppressa la sintomatologia astinenziale, ma non sono eliminati gli effetti dell'eroina². La buprenorfina, è un oppioide semisintetico altamente lipofilo e derivato dalla tebaina, ha un'attività di agonista parziale dei recettori mu oppioidi con elevata affinità di legame ma limitata attività intrinseca per i recettori mu (effetto ceiling) e debole antagonista dei recettori k. La bassa velocità di dissociazione dal recettore mu ha reso la buprenorfina una valida alternativa al metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi. L'overdose da metadone è imputata alle nuove formulazioni in sciroppi che hanno sostituito il "classico" metadone

(1mg/ml) con il metadone concentrato (5 mg/ml) causa di decessi in bambini che hanno assunto accidentalmente il farmaco, mal custodito, affidato ai familiari. Le morti per buprenorfina sono state attribuite a un suo "misuso" per via endovenosa (assunzione e.v. di compresse polverizzate) o alla coassunzione di farmaci sedativi-ipnotici. L'uso del naloxone, farmaco antagonista dei recettori oppioidi, valido nella overdose da metadone, è dibattuto nella overdose da buprenorfina. Il naloxone, infatti, è risultato efficace in alcune "overdoses" da buprenorfina alla dose di 0.4-0.8 mg^{3,4}, risultati in contrasto con studi controllati vs placebo effettuati in volontari che non dimostrano un miglioramento della depressione respiratoria dopo somministrazione di 1 mg di naloxone⁵; altri studi, condotti in volontari, dimostrano che solo naloxone in bolo (2-4 mg) seguito da un'infusione di 4 mg/ora risultano efficaci nella depressione respiratoria indotta da 0.2-0.4 mg di buprenorfina entro 40-60 minuti⁶. Un ulteriore studio, infine, evidenzia come la depressione respiratoria causata da un'elevata assunzione di buprenorfina non migliori in seguito a dosi di 0.4-0.8 mg di naloxone e attribuisce questo risultato sia alla cinetica della buprenorfina con lenta dissociazione dai recettori sia alla rapida eliminazione del naloxone, suggerendo quindi di somministrare naloxone in infusione continua al fine di contrastare la depressione respiratoria⁷.

Bibliografia

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

INTOSSICAZIONI DA PARACETAMOLO: PROTOCOLLI A CONFRONTO

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

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

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

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

cazione negli ultimi 5 anni. Il trattamento adeguato e tempestivo con N - acetilcisteina (NAC) è in grado di evitare lo sviluppo di insufficienza epatica grave anche nei casi intossicazioni severe ed è pertanto indispensabile e indifferibile per tutti casi a rischio di epatotossicità secondo il nomogramma di Rumack- Matthew¹.

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

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

Tale trattamento è indicato anche in casi di esposizioni a dosi inferiori a quelle considerate abitualmente tossiche² o in presenza di livelli plasmatici inferiori a quelli considerati a rischio nel nomogramma di Rumack-Matthew, in quei soggetti che presentano una maggior probabilità di sviluppare danni epatici a causa di epatopatie preesistenti, consumo abituale di induttori farmaco-metabolici (alcol, carbamazepina, barbiturici, oppiacei etc) e/o condizioni che predispongono alla deplezione di glutazione quali HIV, fibrosi cistica, disturbi alimentari, malnutrizione. Anche in presenza di anamnesi muta o dubbia (coingestioni di farmaci depressori del SNC, pazienti non collaboranti od inattendibili, etc.) nell'impossibilità di raccogliere informazioni certe su dosi e tempi di assunzione, è necessario porre in essere un comportamento analogo a quello consigliato per i pazienti a rischio. La terapia antidotica è raccomandabile anche in quei casi di assunzioni sovratraumatiche ripetute a rischio per danno epatico² o in cui l'incertezza sulla durata, la frequenza o le dosi di farmaco assunte non escludano tale possibilità. Per esperienza del CAV di Milano, la somministrazione di NAC per via endovenosa secondo il protocollo di Prescott³ è sicura ed efficace e preferibile alla somministrazione per os, più difficilmente praticabile, soprattutto nei bambini, per la frequente induzione di vomito protratto. L'infusione della dose di attacco di 150 mg/kg di peso corporeo in un tempo leggermente più lungo (1, 30 - 2 h) ha ridotto significativamente, secondo la nostra esperienza, la frequenza di reazioni avverse di tipo anafilattoide ed è pertanto, a nostro parere, preferibile rispetto allo schema tradizionale.

Bibliografia

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

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

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

C. Ialongo^{1,*}, M. Marano², G. Noce¹, P. Bertucci¹, V. Ottaviano³, A.F. Mozzi¹, C. Furnari³, S. Bernardini¹

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

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

Background: Midazolam (MDZ) is a benzodiazepine (BDZ) whose short half-life makes it a drug considered to be particularly safe for sedation during labor and delivery. Although pharmacokinetics (PK) of MDZ and its active hydroxylated metabolite (1-OH-MDZ) are well characterized, as well as their ability to pass through the placenta¹, some physiopathological conditions may lead to unexpected effects in the newborn. **Case report:** A 1-day old newborn, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit because of prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot (TOF), showed an unexplainable restless and irritable behaviour despite good general conditions and cardiocirculatory compensation. Toxicological examination of urine collected about 24 hours after birth resulted positive for BDZ (>1000 ng/mL, cut-off 500 ng/mL), and gas chromatographic/mass spectrometric analysis confirmed the presence of 1-OH-MDZ at 9.688 µg/mL, with no trace of MDZ. A second urine sample collected approximately 1 month after showed negativity either at the immunometric screening (<30 ng/mL) and at the GC-MS analysis for both MDZ and 1-OH-MDZ. **Discussion:** Even if the patient's mother reported to have received sedation for pain relief during labor, the chemical analysis raised some questions about the nature and the modality of the intoxication. Particularly, the first issue was about which drug was transferred to the newborn and how this happened. Considering when the first urine sample was collected, and basing on the effect of hydroxylation on the diffusion of drugs through the blood-placenta barrier, we supposed that it was MDZ¹ to pass almost exclusively, with subsequent conversion to 1-OH-MDZ by the baby's liver. The second issue concerned the reason why the newborn had such a level of 1-OH-MDZ excreted (9,668 µg/mL), which was thought to reflected a past plasmatic load well above than what reasonably predictable². In this regard we guessed that the shunted circulation caused an unexpected change in the MDZ/1-OH-MDZ PK, probably lowering the volume of distribution (VD) as observed with other drugs³. Notably, when a drug has a small VD, as in case of MDZ and 1-

OH-MDZ which are both below 2 l•kg⁻¹ in children, any of its further reduction can produce a disproportionate increase of the plasmatic level up to cause an intoxication. In TOF children a lower body clearance of drugs due to a reduced renal disposition was not described³, and this may be relevant because 1-OH-MDZ, which retains almost entirely the activity of its precursor MDZ, is excreted only as a glucuronide conjugated, which is conversely only minimally active. Therefore, since we assayed urine samples after enzymatic hydrolysis with glucuronidase, we were not able to appraise the actual ability of baby's liver to detoxify the active metabolite, and thus to assess if the root cause of intoxication was the MDZ (which is not excreted as such) or rather the 1-OH-MDZ. **Conclusions:** Due to scarcity of published data concerning MDZ's PK in newborns with TOF and other hemodynamic abnormalities, and considering the evidences here reported, further investigations should be performed to assess the safety of sedative drugs in mothers delivering babies with a diagnosed cardiac defect.

References

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

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

D. Lonati¹, F. Chiara^{1,*}, G. Scaravaggi¹, V. Basso², L. Chiovato², C. Locatelli¹

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

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

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

ingested dose (up to 160 mg/kg) FOM (15 mg/kg, 1.5 mL diluted with 10 mL normal saline) was 2 minutes i.v. bolus administered. Five minutes after FOM administration the patient presented respiratory failure, cyanosis and tachycardia. Arterial blood gas showed respiratory acidosis and non-invasive ventilation support (FiO₂ 30%) was started. Echocardiography showed acute right heart failure with signs of systemic venous congestion (PAPs=71mmHg; right ventricular diameter 53 mm). Diuretic, low molecular weight heparin and morphine were administered. One hour later the clinical condition rapidly improved, arterial blood gas ameliorated, a reduction of systemic venous congestion was reported in a subsequent echocardiography and non-invasive support was stopped after 24 hours. No sequelae has been registered. Methanol in the blood sampled 3 hours after ingestion was 4 mg/dL (non-toxic concentration). **Conclusions:** In this case MetOH blood levels were not rapidly available and FOM i.v. bolus was administered considering patient's critical condition, and the estimated MetOH dose ingested. Cardio-respiratory effects registered after FOM concentrated bolus (15% in 2 minutes) resulted more severe than mild reactions registered for less-concentrated slower-infused formulations (2.5% in 5 minutes).¹ In our case supportive treatment was associated to a complete recovery within the first 24 hours. Pyrazole and its derivatives have shown in animal studies vasodilating effects that could be involved in hemodynamic disorders due to concentrated/rapid FOM administration. A less concentrated and a slower i.v. infusion need to be considered to avoid potentially severe hemodynamic disorders after FOM administration.

References

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

A CASE OF AMANITA POISONING COMPLICATED BY PANCREATITIS

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

Toxicology Unit and Poison Control Center – AOU Careggi, Firenze

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

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

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

References

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

DANGEROUS PALYTOXIN EXPOSURE FROM A BOILING CORAL

E. Cortini^{1,*}, D. Lonati¹, M. Aloise¹, F. Chiara¹, M. Crevani¹, V. Petrolini¹, S. Vecchio¹, A. Giampreti¹, M. Mazzoleni¹, E. Buscaglia¹, A. Tubaro², C. Locatelli¹

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

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

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

fort (Table 1). Within 2 hours (5 hours after the end of exposure) they were admitted to a local ED. During the clinical observation the father suffered from vomiting (treated with fluids) and the baby from fever (39°C, treated with paracetamol). Biochemical investigations revealed just a moderate leukocytosis (15.96 10³/μL) regarding the father. Symptoms resolved after 12 hour and the patients were discharged after 48 hours. A recent follow-up noticed a complete resolution of clinical features and the absence of late respiratory manifestations (such as asthma-like symptoms or bronchial inflammation and bronchoconstriction). Biological samples, corals and some aquarium water were collected for specific analysis. Firts determinations on corals confirmed the clinical suspicion, based on the clinical criteria for PLTX poisoning (Table 1), and underlined massive concentrations of PLTXs. **Conclusions:** Clinical history, symptoms and lab confirmation for PLTX permit to make the diagnosis of poisoning from the boiling coral in both patients. The baby, particularly, experienced fever and upper respiratory tract irritation. In our experience, the clinical manifestations resolved completely without late complications. In literature, asthma-like symptoms or bronchial inflammation lasting 1 to 3 months and requiring prolonged corticosteroid treatment are reported.^{2,3} Considering the concrete risk of intoxication, aquarists working with zoanthis should be warned about the potential danger of PLTX inhalation/dermal/ocular exposure.

References

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

G. Acquistapace^{1,2,*}, M. Rossi^{1,2}, A. Manelli¹, L. D'Agostino¹, R. Spagliardi³, M. Bignamini¹, M. Buvoli¹, G. Ricevuti²

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

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

Clinical Case 1: DG, a 40 year old man, presented himself at our ED reporting mental confusion. He reported in anamnesis a Bipolar Mood Disorder, his therapy was carbolithium (overall dose of 900 mg). During the visit, the patient's speech was slightly confused and his answers were delayed and unclear. A complete blood analyses reported a first carbolithium level of 1.99 mmol/L. Activated carbon and magnesium sulphate through nasogastric tube (NGT) was administered, no tablets' fragments were observed in the gastric washout fluid. The patient was referred to our Short Intensive Observation, where intravenous therapy with proton pump inhibitors was administered with 2500 ml of saline solution in 24 hours. The level of consciousness remained unchanged. After a first decrease in carbolithium concentration (6 hours after ED access, 1.53 mmol/L), values increased again (12 hours after ED access, 1.71 mmol/L); considering arrhythmia development risk the patient was referred to the Cardiology Unit. **Clinical Case 2:** FR, a 80 year old woman, was referred by her daughter to our ED for a language slowdown. She reported in anamnesis a Bipolar Mood Disorder, his therapy was carbolithium (overall dose of 600 mg). During the visit, no neurological signs were reported, brain TC was negative for lesions. A complete blood analyses showed carbolithium level of 1.83 mmol/L. The patient was referred to our Short Intensive Observation, where intravenous therapy 2500 ml of saline solution in 24 hours was administered. The level of consciousness remained unchanged. A second blood analyses, performed to 16 hours from ED, showed a decrease in carbolithium concentration (1.25 mmol/L). As from psychiatrist advice, the patient was discharged. **Discussion:** Lithium is used widely in the treatment of manic-depressive psychosis. The relationship between serum lithium concentration and symptoms (often absolutely non-specific or possibly correlated to the first psychiatric diagnosis) depends on the type of poisoning. Chronic poisoning is relatively common because the therapeutic index of lithium is low: it is 0.6-1.2mEq/L, measured 12 h after the last lithium dose¹ (Table 1). Until now, in the Emergency Department (ED) setting, a 12-h level is impractical, and serial lithium levels are in an attempt to establish a trend in the serum lithium concentration.²

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

Table 1. Timing of Lithium

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

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

References

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

INGESTIONE MASSIVA DI QUETIAPINA A RILASCIO PROLUNGATO: CASO CLINICO

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

HEROIN OVERDOSE AND RAISE OF TROPONIN

S. Pagano^{1,*}, D. Prati², G. Ricci³

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

Corresponding Author: Salvatore Pagano, email: salvatore_pagano@icloud.com

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

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

References

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

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

S. Ussai^{1,2,3,*}, F. Barbone², G. Giagnorio³, A. Giordano^{1,4,5}

¹Sbarro Health Research Organization, Center for Biotechnology, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, USA; ²Department of Hygiene and Clinical Epidemiology, University Hospital of Udine, Italy; ³Department of Emergency and Disaster Medicine, ASS² 'Isontina', Italy; ⁴Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" – IRCCS – Naples, Italy; ⁵Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Italy

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

Introduction: Substance addiction, as defined by the DSM-IV, is indicated by the presence of at least 3 of the following criteria in the last 12 months: tolerance, rebound, use of drug despite harm, loss of control, attempts to cut down, salience, reduced involvement¹. Substance Abuse and Mental Health Services Administration reported that in 2004 benzodiazepines (BDZ) were the most widely abused prescription medications. With the 100 million prescriptions written for pills each year in the US, this has become a real epidemic problem. One of the greater phenomena related to long-term BDZ use is withdrawal syndrome: a cluster of symptoms emerging when a person who has developed a physical dependence undergoes dosage reduction/discontinuation. Recent studies revealed that incidence of BDZ withdrawal syndrome in selected patients referred for specialist treatment may be 100%². It may be crucial to monitor outpatients that manage independently BDZ. In this case report, authors discuss the possibility to keep track in real-time, by an innova-

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

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

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

References

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

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

G. Taioli¹, A. Rigatelli^{1,*}, G. Turcato¹, G. Zerman², M. Zannoni^{2,3}, G. Ricci^{2,3}

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

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

The Authors present a case of colchicine poisoning

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

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

A. Rigatelli^{1,*}, R. Codogni¹, E. Peron¹, M. Zannoni^{2,3}, G. Ricci^{2,3}

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

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

The Authors describe two case of hydrocarbons ingestion for suicidal purpose. The first case concerns a caucasian male, aged 19, arrived in ED at 8:44 am because of ingestion of 200 mL of turpentine almost 2 hours before with suicidal purpose. Personal history was free from relevant pathologies or others events. Known abusual use of THC. In ED the patients was sleepy (GCS 14), a little bit uncooperative, but with nothing in particular at examination. From the nasogastric tube positioned in ED was aspirated 110 mL of milky fluid with mucus and blood. The patient was treated with PPI / H₂ inhibitors, for gastric protection, and N-acetylcysteine 10 gr (150 mg/Kg) in the first 90' and 3.5 gr every 4 hours for at least 3 days. Airways protection, in case of worsening of Glasgow Coma Scale, and monitoring hepatic function, renal function and acid-base balancing, in case of acid diarrhoea, were

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

DIHYDROCODEINE AND BREAST FEEDING: A CASE REPORT

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera¹, F. Davanzo², M.L. Farina¹

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

²Poison Control Centre of Milan, Niguarda Cà Granda Hospital, Milan, Italy

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

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

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

References

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

USO DI NEUROLETTICI IN GRAVIDANZA E NECESSITÀ DI POLITERAPIA

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

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

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

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

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

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

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera¹, G. Contessa¹, G. Bacis¹, C. Gandolfi², M.L. Farina¹

¹Unità Struttura Semplice Aziendale Tossicologia Clinica - Centro Antiveleli, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Servizio Igiene degli

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

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

Introduzione: La sindrome sgombroide è una delle più comuni ichtiotossicosi ed è ben noto il ruolo causativo dell'istamina. L'istamina viene formata nelle prime fasi di deterioramento del pesce, se mantenuto in condizioni di temperatura non idonee, per decarbossilazione dell'istidina ad opera dell'istidin-decarbossilasi che si trova in alcune specie batteriche. La correlazione tra i livelli dell'istamina e la gravità dei sintomi è stato oggetto di discussione da parte di vari autori ma i dati non sono concordanti. **Caso clinico:** Otto pazienti di età compresa tra i 26 e 45 anni si sono presentati in Pronto Soccorso (PS) a distanza di 2 ore dal consumo di filetti di tonno in una mensa. Tutti i pazienti riferivano l'insorgenza (dopo 30 minuti dal consumo del pesce) di arrossamento del volto, nausea, vomito e tachicardia. Tali sintomi si erano già attenuati all'arrivo in PS e sono completamente regrediti nelle 6 ore successive, dopo terapia con clorfenamina 10 mg i.m. e metilprednisolone 40 mg e.v. I pazienti sono stati dimessi dopo 6 ore di osservazione, completamente asintomatici. A seguito di approfondimenti sulla filiera alimentare, è risultato che a) il tonno era stato pescato nell'oceano indiano, b) esportato in Spagna dove veniva congelato, c) acquistato da una ditta importatrice Italiana che dopo averlo scongelato preparava confezioni in porzioni monodosi, d) infine distribuito. Le indagini della guardia igienica hanno messo in evidenza nel filetto di tonno cucinato in mensa livelli di istamina di 2470 mg/kg di alimento, mentre in altre porzioni l'istamina era assente. **Discussione:** Dal 1987 è stata riportata una diretta correlazione tra livelli di istamina e gravità di sintomi in caso di consumo di pesce contenente istamina >200 mg/kg di alimento, ma sono stati descritti anche sintomi lievi in pazienti che avevano consumato pesce con livelli di istamina <50 mg/kg¹. I risultati di altri autori invece, non hanno alcuna relazione tra le concentrazioni di istamina e la gravità delle manifestazioni cliniche². In effetti, anche ai livelli di istamina più alti riportati in letteratura (da 8210 mg/kg a 10000 mg/kg di alimento), la sintomatologia era varia, da lieve arrossamento del volto fino a edema della lingua, e la quantità di istamina presente nell'alimento era variabile anche in sezioni ravvicinate dello stesso pesce³. Una possibile spiegazione dell'intossicazione da istamina è quella che coinvolge l'isomero cis dell'acido urocanico, derivato dell'istidina per azione dell'enzima istidasi, che stimola la degranolazione dei mastociti aumentando la liberazione di istamina endogena, la quale si sommerebbe all'istamina esogena consumata con il pesce alterato⁴. **Conclusioni:** La determinazione dei livelli di istamina alimentare nei casi di intossicazione da sindrome sgombroide potrebbe confermare la diagnosi della sindrome, di sintomatologia peraltro tipica. Diventa invece improbabile la correlazione tra livelli di istamina e sintomatologia presentata, data la variabile quantità di istamina nell'alimento e la possibile azione dell'istamina endogena unitamente alla suscettibilità individuale.

Bibliografia

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

SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AFTER CANNABIS INHALATION: DESCRIPTION OF A CASE

R. Silenzi¹, M. Pisani^{2,*}, M. Marano², A.M.C. Musolino², U. Raucci², D. Lonati³

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

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

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

References

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

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

U. De Simone^{1,2,*}, C. Locatelli¹, F. Sfolcini¹, S. Vecchio¹, V. Petrolini¹, A. Giampreti¹, L.J. Ramirez-Cando³, T. Coccini¹

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

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

Recently, magnetic iron oxide nanoparticles (IONPs) have attracted extensive interest due to their superparamagnetic physicochemical properties in the biomedical (*i.e.* brain-targeted drug or gene delivery, magnetic resonance imaging, contrast agents) and industrial fields (*i.e.* audio speakers, position sensing). Engineered IONPs can reach the brain after intravenous, intraperitoneal or inhalation administration. At present, only few studies have evaluated the IONPs safety on CNS. In the present study, iron oxide nanoparticles-coated with polyvinylpyrrolidone (PVP-Fe₃O₄NPs; Ø 20 nm; zeta potential: -39.9 mV; spherical morphology) were tested on two different cerebral cell lines (astrocyte-D384 and neuronal-SH-SY5Y cells) by evaluating the following biological function: i) mitochondrial activity; ii) cell membrane integrity; iii) cell morphology; as well as intracellular PVP-Fe₃O₄NPs accumulation. These endpoints were evaluated at different PVP-Fe₃O₄NPs concentrations (1-100 µg/ml) and time of exposure (4-24-48 h). *Metabolic activity evaluated by MTT.* In D384, mitochondrial function was altered in a dose-dependent manner: 25-30% cell viability decrease was observed early (4-h) at doses ranging from 25 to 100 µg/ml. The cytotoxic effect was more pronounced after prolonged exposure: PVP-Fe₃O₄NPs induced 35-55% cell death after 24-h (10-100 µg/ml) and 25-75% after 48-h (1-100 µg/ml). SH-SY5Y were less susceptible than D384: cytotoxicity was observed after 48-h only with 35-45% viability decrease (from 10 to 100 µg/ml). *Cell membrane integrity evaluated by double fluorescence staining with Calcein-AM/PI.* No effects were observed in both CNS cell types at all dose levels tested and each time point considered. *Cell morphological evaluation by Phase-contrast images.* Cell pictures of D384 did not show morphological alterations up to 24-h, morphological changes (roundish cells) were observed after 48-h at PVP-Fe₃O₄NP doses of 50 and 100 µg/ml. Notably, visible electron-dense bodies (indicative of PVP-Fe₃O₄NP presence) were evidenced inside of the D384 cells, while, in SH-SY5Y cells, were present in medium cul-

ture only. Similarly to D384, SH-SY5Y cell morphology was not altered up to the highest tested dose (100 µg/ml) after 4-24 h and up to 50 µg/ml after 48-h. The abundant presence of electron-dense bodies blinded live cell images at 100 µg/ml. *Visualization of the internalized NPs by light microscopy after Prussian blue staining.* D384, fixed on petri dish, displayed a dose- and time-dependent intracellular accumulation of nanoparticles: blue staining spots starting at 10 µg/ml after 4-h and increased at higher doses (25-100 µg/ml). PVP-Fe₃O₄NP intracellular accumulation was more pronounced after longer exposure times (24-48 h). Substantially less intracellular blue spots were found in PVP-Fe₃O₄NP-exposed SH-SY5Y cells, they were more evident extra-cellularly. These results indicate that (i) PVP-Fe₃O₄NPs alter mitochondrial function only, and (ii) D384 are more susceptible compared to SH-SY5Y. Critical doses are: 25 µg/ml after 4-h and 1 µg/ml after 48-h for D384 cells; while 10 µg/ml after 48-h only for SH-SY5Y. Considering the astrocytes role in the iron homeostasis and in protection brain cells from toxic metals, molecular interactions of PVP-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). **Acknowledgements:** study supported by Italian Ministries of Health, Research and Education; and CARIPLO Foundation-Rif. 2011-2096.

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

U. De Simone^{1,2,*}, C. Locatelli¹, D. Lonati¹, M. Rossi¹, I. Condello¹, L. Manzo^{1,2}, T. Coccini¹

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

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

Although in the last few decades, titanium dioxide nanoparticles (TiO₂NPs) have attracted extensive interest due to their use in wide range of applications (paints, printing ink, rubber, paper, car materials, cleaning air products, cosmetics, sunscreens, pharmaceuticals, biomedical ceramic and implanted biomaterials, sterilization), their influences on human health are still quite uncertain and less known. Recent *in vivo* and *in vitro* studies started to evaluate the CNS toxic effects based on the evidence that TiO₂NPs across the blood-brain barrier (BBB) and reside in CNS. Cultures of SH-SY5Y human neuroblastoma and D384 human astrocytoma cells have been used to assess cellular TiO₂NPs effects by measuring mitochondrial metabolism (using MTT assay), membrane integrity and cellular morphology (by calcein-AM/PI staining and Phase-contrast

microscopy). Increasing concentrations (1.5 - 250 µg/ml) of TiO₂NPs (anatase isoform, Ø 15 nm; white, spherical morphology, purity 99%, specific surface area 240m²/g) were investigated at three different time points (4-24-48 h). *MTT data:* D384 and SH-SY5Y did not show mitochondrial functional alteration after 4-h exposure to any of TiO₂NP dose levels tested, while dose-dependent mitochondrial activity impairment occurred after prolonged exposure (up to 48-h). Cell viability decrease of 20-55% was evidenced for D384 cells at doses ranging from 31 to 250 µg/ml, and 30-60% for SH-SY5Y cells at doses from 15 to 250 µg/ml after 48-h exposure: higher susceptibility was observed for the SH-SY5Y compared to D384. *Cell Membrane integrity and morphology evaluated by calcein AM/PI staining:* both cerebral cell lines were not affected by TiO₂NP treatments for doses up to 62 µg/ml at each considered time point (4-24-48h). At the highest doses (125-250 µg/ml), both CNS cells displayed morphology alterations and viability decrease (after 24 and 48-h exposure) as also indicated by semi-quantitative analysis (about 20% mortality). Additional evaluation of cell morphology by *phase-contrast microscopy*, indicated no alterations in both cell lines after exposure to TiO₂NP concentrations up to 31 µg/ml. Notably, TiO₂NP precipitates in the culture medium were observed at doses ≥62 µg/ml which covered cell surface: this phenomenon (not appreciable in fluorescence images) totally masked the light microscopy cell visualization of SH-SY5Y cells, while cell morphology alteration could have been appreciated for D384 (*i.e.*, roundish-shaped instead of star-shaped cells). The present findings indicated that mitochondria are the main target of TiO₂NP in both SH-SY5Y and D384 cell lines since they were affected at low doses (15 and 31 µg/ml, respectively) after 24-h exposure. At higher concentrations, the TiO₂NP precipitates may have also contributed to the occurrence of mitochondrial dysfunction and cell morphology alteration. This study demonstrated, for the first time, that titanium doses comparable to those found in the brain of animals intranasally administered with TiO₂NPs and responsible to cause oxidative stress, overproliferation of glial cells, tissue necrosis and hippocampal cell apoptosis (Ze et al, J. Biomed Mater Res A, 2014,102A: 470-478), were able to alter specific cellular pathways in different human cerebral cell types even after short term exposure. **Acknowledgements:** study supported by Italian Ministries of Health, Research and Education; and CARIPLO Foundation-Rif. 2011-2096.

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

G. Serpelloni¹, C. Rimondo^{1,*}, C. Seri^{1,2}, M. Cavallini¹, S. Strano Rossi³, F. Bortolotti², R. Gottardo², G. Musile², F. Tagliaro²

¹National Early Warning System, Department for Antidrug Policies - Presidency of the Council of

Ministers, Roma (Italy), www.allertadroga.it;
²Department of Public Health and Community
 Medicine, Unit of Forensic Medicine, University of
 Verona, Verona, Italy; ³Institute of Legal Medicine,
 Catholic University of Sacred Heart, Rome (Italy)

Corresponding Author: Claudia Rimondo, email:
crimondo@dronet.org

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

CARCINOMA RENALE E MESOTELIOMA PERITONEALE DOPO ESPOSIZIONE AD AMIANTO

R. Boeri¹, F. Scafa^{1,2}, C. Teragni³, Y. Chen⁴,
 S.M. Candura^{1,2,*}

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

Corresponding Author: Stefano Candura, email:
stefano.candura@fsm.it

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

plasie maligne dell'adulto. Colpisce prevalentemente il sesso maschile nel sesto e settimo decennio di vita. Le conoscenze sulla sua eziopatogenesi sono limitate. Fattori di rischio accertati includono predisposizione genetica, fumo, obesità e ipertensione arteriosa. Inoltre, alcuni Autori hanno trovato un'associazione con l'esposizione ad alcuni tossici industriali, tra cui l'amianto. Il mesotelioma maligno è un tumore "raro" e assai aggressivo, che origina dalle cellule mesoteliali delle sierose (pleura, peritoneo, raramente pericardio e tunica vaginale del testicolo). È più frequente tra i maschi, ma negli ultimi trenta anni la sua incidenza è aumentata in entrambi i sessi. L'amianto è il principale fattore causale del mesotelioma, considerato come tumore "marker" di esposizione a questo minerale. La malattia insorge in media dopo 40-45 anni dall'inizio dell'esposizione, generalmente dopo che la stessa è cessata da anni o decenni. Descriviamo il caso di un uomo di 76 anni, ex-fumatore, iperteso in trattamento farmacologico, che aveva lavorato in età giovanile (22-29 anni) nell'industria del cemento-amianto (come modellatore di lastre e addetto alla miscelazione). Per dolore al fianco il paziente è sottoposto ad esami radiologici con riscontro di estesa lesione sostitutiva ai due terzi superiori del rene sinistro. Eseguita nefrectomia sinistra, con linfoadenectomia para-aortica. Diagnosi istologica di carcinoma renale a cellule chiare, discretamente differenziato, senza superamento della capsula propria. Dopo circa un anno laparoscopia esplorativa per dolore addominale ingravescente, con evidenza di estesa infiltrazione neoplastica del peritoneo e dei visceri. L'esame istopatologico dei campioni biotipici porta alla diagnosi di mesotelioma maligno bifasico (epiteliomorfo e fusocellulare), poco differenziato. Sottoposto a tre cicli di chemioterapia con carboplatino ed etoposide, interrotta per comparsa di tossicità ematologica. Successivo rapido deterioramento delle condizioni generali fino all'exitus. L'autopsia dimostra ascite e subtotale infiltrazione neoplastica "a corazza" della parete addominale, con esteso interessamento di fegato, milza, intestino, rene e surrene (a destra). Gli esami istologici e immunohistochimici sui campioni autoptici confermano la diagnosi di mesotelioma maligno bifasico. Non evidenza di ripresa della malattia neoplastica renale. L'insorgenza di carcinoma renale e mesotelioma peritoneale nello stesso paziente è del tutto eccezionale, con un unico caso riportato in letteratura¹. L'associazione con mesotelioma pleurico è pure assai rara, con cinque casi sinora descritti, in soggetti con pregressa esposizione ad amianto^{2,3}. Queste osservazioni potrebbero essere casuali. Tuttavia, è ipotizzabile che le due neoplasie possano condividere alcuni aspetti eziopatogenetici. Un possibile ruolo dell'amianto nell'induzione del carcinoma renale è suggerito, oltre che da alcuni studi epidemiologici, dall'osservazione che fibre di tale materiale possono raggiungere l'apparato urinario anche dopo esposizioni di modesta entità⁴.

Bibliografia

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

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

UNA PERSONA INSOSPETTIBILE

M.L. Maifreni^{1,*}, L. De Mattia²

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

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

Il signor TM di 36 anni viene trovato dalla moglie al mattino del 29 novembre a letto soporoso, non reattivo e con respiro russante. Chiama il 118 che trova il paziente con un GCS di 7 (E1 V1 M5) e senza segni di deficit neurologici in atto (Sat 100% con 6lt/min di ossigeno). Accompagnato in Pronto Soccorso, all'esame obiettivo le pupille sono miotiche, fotoreagenti, non rigor e Babinsky negativo. Tac cerebrale urgente negativa. Temperatura 36°. Rx torace: "velatura pleuro-parenchimale basale destra". L'ega dimostra una acidosi respiratoria pH 7.18, pCO₂ >60. La moglie riferisce che il paziente aveva cefalea e malessere con febbricola da tre giorni e che la sera prima ha assunto oltre alla abituale terapia con lansoprazolo e paroxetina anche lorazepam 2 mg e ketoprofene. All'anamnesi pregressa ulcera duodenale sanguinante, trauma della strada con fratture agli arti inferiori, sindrome ansioso depressiva. Ricoverato in Rianimazione verso le 8.45 con diagnosi di coma e viene somministrato flumazenil con lieve transitorio miglioramento del GCS. Ossigenoterapia di supporto, respiro spontaneo. Eseguiti esami: emocolture, campione urinario tossicologico (benzodiazepine, oppiacei, cannabinoidi, antidepressivi triciclici, cocaina), e risultano alterati: GB 20.390; troponina I 0.23, mioglobina 166, amilasi 359, creatinina 1.63, ast 140, alt 91; procalcitonina 10.7, BNP 1205. ECG onda t neg sede inferiore. Ecocardiogramma: "diffusa e severa ipocinesia quasi acinesia a livello apicale inferiore con FE 25-28%. Cavità dx discretamente dilatate con cinetica ventricolare ridotta. Aneurisma del setto interatriale con evidenti shunt sx - dx (DIA tipo O.II°). Segni di stasi viscerale. Segni di lieve insufficienza mitralica. Alle ore 11 il paziente è vigile, collaborante, non ricorda l'accaduto; alle 16.30 è sonnolento ma facilmente risvegliabile.

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

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 an 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 Traslationale - 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 unveiled.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 normotrasnesso, 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. Casseti², 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 plasmati-

ci 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 Antiveneni 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 Antiveneni (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 Antiveneni 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 Antiveneni 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 antiveneni (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 Antiveneni, 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 (\varnothing 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 μ g/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 μ g/ml. The cytotoxic effect was more pronounced after prolonged exposure: 35-55% cell death after 24h (10-100 μ g/ml) and 25-75% after 48h (1-100 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/ml after 4h and increased at higher doses (25-100 μ g/ml), while in SH-SY5Y cells, they were detected at ≥ 25 μ g/ml. These results indicate that: i) PVP-Fe₃O₄NPs alter mitochondrial function only, and astrocytes were more susceptible compared to neurons. Critical doses are: 25 μ g/ml after 4h and 1 μ g/ml after 48h for D384, while 10 μ g/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 Antiveneni, 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 psicostimolante. 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 (ranunculolo) 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, oltretutto 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. Riscontro 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 riscontro 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 riscontro 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.

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2016

Pavia, 21-23 September 2016

Antidotes in Depth 2016

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 21-23 September 2016

BLU DI METILENE

S.M. Signoretti*, M.S. Milella, M.C. Grassi

Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveneni, Policlinico di Roma Umberto I - Sapienza Università di Roma

Corresponding Author: Susanna Signoretti, email: susanna.sig@tiscali.it

Il blu di metilene è un colorante tiazinico della classe degli eterociclici aromatici che, a temperatura ambiente, si presenta come un solido cristallino e, disciolto in acqua, assume una intensa colorazione blu scuro¹. È disponibile in fiale da 10 ml all'1% (100 mg/10 ml). Trova impiego in diversi campi: colorante in ambito medico ed alimentare, antisettico delle vie urinarie e disinfettante, tracciante per la mappatura del linfonodo sentinella, nelle procedure endoscopiche e per i test di tenuta delle suture chirurgiche, e attualmente è in corso di studio nel trattamento dell'ansia. È utilizzato, inoltre, nel trattamento dell'encefalopatia indotta da ifosfamide, anche se il meccanismo d'azione non è noto. Come antidoto è classificato in A1 dall'IPCS (International Programme on Chemical Safety), disponibile entro 30 minuti e di efficacia ben documentata per il trattamento della metaemoglobinemia. La metaemoglobina (MetHb) è una forma di emoglobina (Hb) nella quale il Ferro dell'eme è ossidato in forma ferrica (Fe⁺⁺⁺) invece della normale forma ferrosa (Fe⁺⁺). La forma ferrica dell'eme non può legare e trasportare ossigeno determinando ipossia tissutale. Le cause sono molteplici: congenite o acquisite da aumentata formazione di MetHb da parte di vari agenti esogeni. Il quadro clinico varia in funzione della percentuale di MetHb presente e si manifesta con segni di ipossia prevalentemente a carico dell'apparato cardiovascolare e del SNC². Il trattamento antidotico è necessario sia quando il valore della MetHb è >30%, sia in caso di sintomi di ipossia cardiaca o cerebrale. Se preesistono anemia, malattia coronarica, recenti interventi chirurgici, sepsi e tutte le condizioni di aumentata richiesta metabolica, il trattamento antidotico va effettuato indipendentemente dai valori di MetHb. L'attività antidotica del blu di metilene è conseguente all'effetto catalizzatore delle reazioni ossidoriduttive con trasformazione della MetHb a Hb. Per la funzione antidotica è necessaria un'adeguata quantità di G6PD che genera NADPH. Il blu di metilene a basse concentrazioni, attraverso la MetHb-reduttasi e l'NAPDH, è ridotto a blu di leucometilene che, a sua volta, riduce la MetHb a Hb; ad alte concentrazioni esplica attività ossidante sull'Hb, convertendola in MetHb, analogo effetto si ha in caso di deficit di G6PD. La posologia è 1-2 mg/Kg sia nell'adulto sia nel bambino, somministrato endovena, lentamente, puro o diluito, in 5-30 minuti. La diluizione consente di ridurre il dolore locale da infu-

sione. La riduzione dei valori di MetHb si osserva entro 30-60 minuti. Se i sintomi persistono e la MetHb permane a valori >30% può essere somministrata una seconda dose. In assenza di risposta bisogna considerare deficit di G6PD o MetHb reduttasi. Dosi eccessive, ≥ 7mg/Kg, possono causare metaemoglobinemia. Si possono verificare effetti collaterali aspecifici quali: sudorazione, nausea, dolori addominali, cefalea, vertigini, tachicardia. Per l'uso in gravidanza è stato assegnato dall'FDA alla categoria C del rischio. L'allattamento deve essere sospeso per 8 giorni dopo il trattamento con blu di metilene, soprattutto nel prematuro. Controindicazioni assolute all'uso del blu di metilene sono: favismo e ipersensibilità nota al prodotto; mentre il deficit di metaemoglobina reduttasi, la grave insufficienza renale, la metaemoglobinemia da nitriti nell'intossicazione da cianuri costituiscono controindicazioni relative³. La scorta minima suggerita per i Centri Antiveneni è 10 fiale da 100 mg.

Bibliografia

1. Goldfrank's, Toxicologic Emergencies, 2010.
2. Olson KR. Intossicazioni acute, 2° ediz. 2009.
3. Micromedex Solutions Truven Health Analytics.

THE USE OF SODIUM THIOSULFATE IN THE INGESTION OF SODIUM HYPOCHLORITE

G. Ricci*, M. Zannoni, V. Costa, G. Turcato

Emergency Department, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Regional Poison Centre Verona

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

Materials and methods: To study the effectiveness of sodium thiosulfate in the ingestion of caustic were evaluated 100 patients admitted at Emergency Department by ingestion of sodium hypochlorite solution from January 2009 to August 2016. In 68 subjects the contact occurred by accident, while in the remaining 32 the exposure to the substance was found to be associated with suicidal intent. All patients were subjected to supportive therapy and endoscopic examination performed at admission and after 12 and 36 hours after ingestion. In subjects in which the ingestion of the substance was accidental, the amount of sodium hypochlorite was found to be 10-30 ml and at a rate not exceeding 5%. In cases of intentional exposure, the patients ingested 50-100 ml of hypochlorite, in 27 at a concentration of 5% and of 15% in 5 cases. 75 patients underwent only supportive care, decision given the small amount of the substance allegedly ingested. Of these, at endoscopy performed, 13 had gastric and esophageal

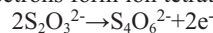
lesions from mild to severe, 9 significant edema of the mucosa and esophageal stenosis, 3 patients were perforated. In 25 subjects sodium thiosulfate in oral suspension was administered, presumably at the same dosage of sodium hypochlorite ingestion: in 17 cases, intervention was timely and was achieved within 30 minutes of ingestion, in 8 cases between 30 and 90 minutes ingestion. Endoscopy examination subsequently carried out in 17 cases in which the administration of sodium thiosulfate was within 30 minutes, the local symptoms was very low: the patients complained only moderate pain on swallowing and chestburn. Above all, at the follow up controls, performed until six months after the event, there were no significant sequelae. As for the 8 patients who received the antidote from 30 to 90 minutes, in 5 the amount of sodium hypochlorite was found to be ingested 50-80 ml of 5%: in these cases discrete erythema of the oropharyngeal mucosa and oesophageal or mild edema of the upper portion of the esophagus was detected and required medical supportive therapy, in 3 cases the amount of sodium hypochlorite ingested was greater than 100 ml of 15% and this required the placing of a stent in emergency temporary and a follow-up endoscopic surgery of esophageal dilatation.

Discussion: *Sodium hypochlorite* Is the salt of sodium 's hypochlorous acid. Its chemical formula is NaClO. A solution to about 5% sodium hypochlorite in water is known as bleach or chlorine, yellow, with a characteristic pungent smell. Pure is a salt pentahydrate ($\text{NaClO} \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) that melts at about 18°C and is particularly unstable. Frictional or heating at temperatures above 35°C may decompose in a violent way. Precisely for this reason it is never marketed and used pure, but used in water solution at concentrations generally not exceeding 25%. As the salt of a strong base with a weak acid, imparts an alkaline reaction to water. Because of oxidant action, sodium hypochlorite solutions are used primarily as bleaching agents and disinfectants. Sodium hypochlorite is a bactericidal, sporicidal one, a fungicide and a viroicide. In solution it is commonly used for routine cleaning washable surfaces. In commerce, it is possible to find solutions with concentrations ranging from 3 to 7%, but for industrial purposes solutions to 15% are also obtainable. The toxicity of the substance is linked to its corrosive properties on skin and mucous membranes: the colliquative necrosis caused by hypochlorite cause saponification of fats and proteins with rapidly penetrating burns, thrombosis of tissue and consequent deficient circulation that contribute to the damage of mucosa and esophageal muscle layer and a high risk of perforation of the esophagus and stomach. The severity of burns is associated with the contact time, pH and the amount ingested. The symptoms may occur immediately or even delayed by several hours. Life-threatening injuries can occur even for exposure less than one minute. Injuries caused by caustic substance evolve in three stages: 1. Inflammatory state: occurs in the first 4-7 days, and is characterized by edema, erythema, vascular thrombosis and necrosis with a peak around 48h. 2. Granulation State: from 4 to 7 days. It begins with the proliferation of fibroblasts and collagen synthesis. In this phase, there is the maximum

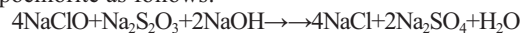
risk of perforation. 3. State of scarring: from 3 weeks to several years. Formation of fibrous tissue at various times with results in stenosis. Burns induce drooling mouth, pain, dysphonia, and dysphagia: an examination of the oral cavity can show erythema, edema, ulceration and necrosis. The pain can be intense, but also absent, because deep burns can destroy the nerve endings in the mucosa and produce anesthesia. The non-oral involvement does not exclude esophageal or gastric injury. Esophageal symptoms include drooling, odynophagia, retrosternal pain and tenderness in the neck, with "sniffing position", hematemesis. Epigastric pain, vomiting and heartburn may occur in case of burns of stomach. The more serious local complications are certainly perforation and digestive hemorrhage. These may occur immediately after the assumption or later. The perforation can develop spontaneously due to necrosis of the wall even 12 hours after taking the drug, particularly if alkaline, though it is more frequently caused by iatrogenic endoscopies performed in the wrong time. The esophageal perforation is indicated by an increasing severity of pain, often with respiratory distress. The bleeding is more common in patients taking acid substances, and occurs between the 7th and 15th day in the fall of scabs. In addition to local complications, we must remember the systemic damage: respiratory failure is common and can be caused by edema of the glottis, the direct action of caustic on the respiratory system caused by the inhalation, the formation of tracheoesophageal fistula or by the development of aspiration pneumonia. The bacterial and fungal infection are frequent by translocation to the digestive tract to the mediastinum or peritoneum without perforation. In severe cases, more often in the presence of acute complications, the disease can 'move towards a multi-organ systemic involvement (MOF), where for a multifactorial renal failure (reabsorption of toxins, effect of bacterial toxins, relative hypovolemia), it can bind a liver failure and respiratory distress syndrome (ARDS) and a DIC, which often result in death. Deep burns, especially if large or circumferential, may be followed by fibrosis with stricture formation and obstruction of the esophagus. Endoscopy, performed preferably within 12-24 hours after ingestion in all symptomatic patients, documents the anatomical site and often the severity of the injury. *Sodium thiosulfate* The redox reactions are occurring simultaneously, in which the oxidation of a compound and the reduction of another. In these reactions involved substances or elements, respectively, oxidizing and reducing agents that is able to absorb or give up electrons to the substance you want to reduce or oxidize, respectively. Each oxidation reaction, therefore, runs parallel to a reduction reaction, and a reduction reaction to oxidation. The hypochlorite ion (OCl^-) is an oxidizing agent in acid solution and we have:



Thiosulfate ion ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) is a reducing agent, yielding electrons form ion tetrathionato ($\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$) in acid solution.



In the body, sodium thiosulfate reacts with sodium hypochlorite as follows:



Practically, the administration of sodium thiosulfate at a dose equal to the amount of hypochlorite allegedly ingested (since the two substances equimolar), the chemical reaction leads to the formation of sodium sulfate and sodium chloride (common salt), both substances completely harmless for the patient. The treatment of caustic esophageal lesions and / or stomach is still a problem not easily solved due to the difficulty of classifying patients into risk groups. From the epidemiological point of view it is clear that the accidental ingestions are generally less serious than those voluntary and usually caused by alkaline substances, which, being odorless, colorless, tasteless and are often stored in inappropriate containers occasional, lend themselves more easily to 'error. Also from our experience, like those expressed in the literature, it appears that the disease is expressed in three stages. An initial acute phase of the first hours after ingestion, in which our attention should be aimed at preventing the spread or evolve in injury complications, perforations and / or bleeding, which may impair the patient's life. The second, characterized by the repair of lesions caused by caustic and finally the third which is expressed even after years in scar stenosis. We agree with the literature that endoscopy is the gold standard to define the therapeutic approach and that this examination should be performed early to minimize the risk of iatrogenic complications. In our experience all patients underwent the examination within the first hour. We must say, however, that in all patients seen by us urgently, to better define the evolution of the disease was performed, with care, endoscopic control after a few days without any complications related to the exam. We believe it is important to monitor the progress of the lesions and the onset of complications such as fungal superinfection, to act quickly on them. Endoscopy, associated with clinical and laboratory data, can highlight those patients requiring quoad vitam, of a surgical emergency. As noted in the literature, even in our cases, the alkaline nature of substances have caused damage mainly located esophagus. This does not appear dependent on the non-alkali neutralization due to gastric acidity, but rather the physical state of being predominantly viscous substance that tends to stay in the esophagus.

Conclusions: While the ingestion of sodium hypochlorite are not satisfied in the statistics of urgency, it is true that the use of sodium thiosulfate is simple and free from risk of side effects. In practice, the only contraindication to its use is linked to the possibility of esophageal perforation. If used a short time after the ingestion of sodium hypochlorite (no later than 30 minutes), sodium thiosulfate seems to be able to block the mechanisms that induce tissue colliquative necrosis. This, in combination with appropriate supportive therapy, can significantly improve patient outcome. The limitations of the procedure are related to its low palatability and unpleasant smell due to the presence of sulfur; this obstacle can be circumvented by administration, particularly in children, of the substance together with fruit juice. Not recommended, instead, its administration via nasogastric tube: as the action of sodium thiosulfate is in contact with the hypochlorite, the insertion

of a probe would focus the action of the substance only in the stomach, "bypassing" the esophageal mucosa that, as we have seen, is the most affected by alkali injury.

IL BICARBONATO DI SODIO COME ANTIDOTO

F. Gambassi^{1,*}, A. Ieri¹, F. Gori², A. Del Vecchio²

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

Corresponding Author: Francesco Gambassi, email: gambassif@aou-careggi.toscana.it

Il bicarbonato di sodio (NaHCO₃) è diffusamente impiegato come farmaco nell'uomo, spesso in situazioni di emergenza-urgenza. L'effetto farmacologico per via endovenosa inizia dopo 15 minuti dalla somministrazione, la durata di azione è 1-2 ore e il suo volume di distribuzione è il doppio di quello dei fluidi del compartimento extracellulare ed aumenta in caso di acidosi. L'NaHCO₃ riveste un ruolo cruciale come antidoto non specifico nel trattamento di varie intossicazioni acute, diverse fra loro dal punto di vista del meccanismo farmaco-tossicologico, esercitando il suo effetto farmacologico mediante molteplici meccanismi di azione. Allo stato attuale, tuttavia, le evidenze scientifiche per il suo impiego come antidoto sono fondate non su studi clinici randomizzati e controllati, ma su evidenze emergenti dalla sperimentazione animale, su case reports e series nell'uomo, e su consensus di esperti in materia. L'NaHCO₃ è comunemente impiegato, nelle intossicazioni da xenobiotici cardi tossici (antidepressivi triciclici, antiaritmici di classe IA e IC, cocaina) che agiscono come bloccanti i canali del sodio a livello delle cellule del miocardio. In numerose case series relative ad intossicazioni acute da xenobiotici bloccanti i canali del sodio, sia in età adulta che pediatrica, l'NaHCO₃ si è dimostrato in grado di correggere il ritardo di conduzione atrio-ventricolare (QRS >100 msec, BBD), la tachicardia a complessi larghi e l'ipotensione indotta, mediante due distinti meccanismi di azione: 1) aumento del gradiente trans-membrana del sodio (azione sodio-dipendente) e 2) aumento della frazione non-ionizzata e più liberamente diffusibile, rispetto a quella ionizzata, responsabile per larga parte (90%) dell'effetto di blocco dei canali del sodio, dello xenobiotico (azione pH-dipendente). L'NaHCO₃ svolge un efficace effetto antidotale nelle intossicazioni da salicilati, fenobarbital, metotretato, erbicidi clorofenossici, clorpropamide, per alterazione della distribuzione ed aumento dell'eliminazione degli xenobiotici; alcoli tossici, come il metanolo ed il glicole etilenico, per correzione dell'acidosi metabolica indotta dai prodotti del loro metabolismo e facilitazione della loro eliminazione renale; metformina, per correzione dell'acidosi metabolica; gas clorurati per un'azione neutralizzante; mezzi di contrasto, per un'azione protettiva a livello renale del danno da radicali liberi e dimercapolo per la riduzione della tossicità renale indotta dai metalli non legati al

chelante. Altri impieghi del NaHCO₃ come farmaco, largamente diffusi ma controversi in quanto la sua efficacia non è universalmente condivisa, sono la raddomolisi, l'acidosi metabolica lattica, la resuscitazione cardiaca e la cheto-acidosi diabetica. L'NaHCO₃ è disponibile in soluzioni all'8,4 % (1 M; 1 mEq/mL), 4,2% (0,5 mEq/mEq/mL), formulazione pediatrica e 1,4% (0,12 M; 0,66 mEq/mL). La somministrazione di NaHCO₃, non è indenne da rischi associati, quali l'alcalosi, l'ipernatremia, l'ipopotassiemia, l'ipocalcemia ed il sovraccarico di liquidi, per cui la somministrazione in pazienti affetti da cardiopatia congestizia, insufficienza renale severa, edemi da ritenzione di sodio, richiede particolare attenzione. Nell'intossicazione acuta da salicilati l'iniziale alcalosi respiratoria è spesso accompagnata da alcalosi metabolica, per cui in questa fase la somministrazione di bicarbonato non indicata. Il bicarbonato di sodio è comunque un antidoto efficace di priorità 1, ampiamente disponibile e di basso costo e non dovrebbe mancare in nessun presidio di primo soccorso.

ON THE NEUROTOXICITY OF TWO ITALIAN VIPER VENOMS

M. Pirazzini^{1,*}, G. Zanetti¹, C. Montecucco^{1,2}, C. Locatelli³, D. Lonati³, O. Rossetto¹

¹Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Italy; ²National Research Council Institute of Neuroscience, University of Padova, Italy; ³Pavia Poison Center and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Italy

Corresponding Author: Marco Pirazzini, email: marcopiraz@gmail.com

Venomous snakes in Europe are essentially restricted to the vipers of the genus *Vipera*, which is characterized by many subfamilies (*V. berus*, *V. ammodytes*, *V. ursinii* and *V. aspis*). From the clinical point of view, viper snakebites are generally characterized by local symptoms (pain, edema, swelling and in some case local necrosis) accompanied by systemic effects such as gastrointestinal manifestations, chest pain, hypotension, and coagulopathy. Neurological implications are rarely reported in Italy and France. Within the limitations linked to the retrospective determination of the biting species, neurologic complications are associated to *V. aspis*, but not to *V. berus* bites. We report here a molecular and toxicological investigation of *V. aspis* and *V. berus* venoms aimed at defining their neurotoxic profile. We determined the electrophoretic pattern of the two venoms, finding that both display bands around 14 kDa, typical of snake phospholipases A₂ (PLA₂). Accordingly, we investigated PLA₂ activity in vitro, finding both venoms capable to hydrolyze phospholipids. However, only *V. aspis* venom generates "neuron bulges", the hallmark of PLA₂-neurotoxins activity in primary cultures of neurons. For the *in vivo* analysis we injected the venoms in the mouse hind limb, and then evaluated the NMJ functionality by mean of electro-

physiological measurements on soleus muscle. Consistently with the experiments on neuron cultures, we found that the venom from *V. aspis* causes paralysis, as assessed by the lack of evoked junction potentials and muscle twitch. At variance, the venom of *V. berus* induced a huge hemorrhagic effect, but did not hinder neither evoked potentials nor the capability of muscle to twitch. The immunohistochemical analysis of the same muscles with pre- and post-synaptic markers, showed that *V. berus* venom does not cause evident morphological alterations, while *V. aspis* venom produces major damages both to muscle fibers and to motor axon terminals. We also tested the neutralizing activity of an antiserum, routinely used as antidote. Using immunoblotting, we found that the antiserum similarly recognizes the majority of components found in both venoms, but, surprisingly, it poorly protects from *V. aspis* venom *in vivo*. Collectively, our results show that the venom of *V. aspis* displays both myotoxic and neurotoxic activity, reconcilable with its PLA₂ activity. At variance, *V. berus* venom, even though equipped with an active PLA₂ cause neither evident myotoxic nor neurotoxic activity.

LABORATORY ANALYSIS: CORRECT CLINICAL INDICATIONS IN ACUTE INTOXICATIONS

V. Danel*

SAMU, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes et Université Grenoble Alpes, France

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

Before describing the different steps which may lead to laboratory analysis in acute poisonings, some short comments must be done previously. Clinical examination must precede any toxicological analysis: whenever a toxidrome is obvious and whenever it matches medical history and clinical examination, no toxicological analysis is needed in most cases. Routine biological analysis is very often more important than toxicological analysis. In most cases, initial supportive treatment aims at correcting vital and biological abnormalities; in some rare cases, specific treatment depends on toxicological analysis. Some simple biomarkers may be of great help to confirm poisonings and/or to assess poisoning severity, such as COHb with carbon monoxide, lactate with cyanides, etc. Systematic detection of most medicines and drugs in blood or urine by using immunoassays is useless in most cases. Blood dosage is rarely needed; it must have a real impact on the way treatment is carried out. However, caution must be taken whenever paracetamol poisoning is suspected: a blood dosage must be done when in doubt. Most analysis should be done in blood in which there is a better correlation between concentration and immediate or potential severity. Urine analysis may help sometimes as it gives information on the 24-48 previous hours' drugs consumption or when blood elimination occurs rapidly. Toxicological analysis by using chromatographic techniques in blood or urine is useful in those

cases when neurological symptoms remain unexplained, when a state of coma has no known origin, when a circulatory failure has no explanation, and each time medical history is completely unknown. In those situations, the clinician and the biologist must take the time to talk together to better assess the case they are looking after. The limits of every technique must be discussed. The different steps we propose are the followings. 1. Is a toxidrome clearly identified? Routine biological analysis and ECG are all that is needed in the vast majority of cases. Blood dosage is needed for the following substances only: carbamazepin, chloroquine, digoxin, glycol ethylene, iron, lithium, methanol, paracetamol, phenobarbitone, salicylates, theophylline, thiopentone, valproic acid. 2. As mentioned above, a thorough toxicological analysis must be done whenever vital symptoms remain unexplained, by using up to date chromatographic techniques often coupled with mass spectrometry. The same applies when no toxidrome can be identified. 3. Paracetamol blood dosage must be done whenever medical history is unclear and each time a drugs association is suspected. 4. Blood and urine samples must be kept sometimes on a routine basis. They may be helpful later in some cases and for different purposes.

References

1. Bartoli M, Bery C, Capolaghi B, Danel V, Delahaye A, Desch G *et al.* Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie dans le cadre des intoxications graves. *Ann. Fr. Med. Urgence* 2012; 2: 414-428.
2. Bartoli M, Eysseric H, Danel V. Analyse toxicologique et intoxication aiguë. *Spectra Biologie* 2014; 207: 59-66.

LABORATORY TOXICOLOGICAL ANALYSIS: ANALYTICAL ASPECTS

P. Papa*, L. Rocchi, L. Rolandi, M. Di Tuccio, A. Valli

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Laboratorio di Tossicologia Analitica Pavia, Italia

Corresponding Author: Pietro Papa, email: p.papa@smatteo.pv.it

The mission of the clinical toxicology laboratory is the detection, identification and measurement of xenobiotics in biological specimens to help in the diagnosis, prognosis, treatment and prevention of poisoning. The diagnosis of poisoning is often based only on clinical assessment and case history, but the analytical data is the only mean to evidence the intoxication and its severity. Because of cost constraints, existing technology and staffing problems, it is impractical for any clinical laboratory to provide a full range of toxicological analyses.¹ Often analytical difficulties cause controversial judgment about the role of toxicology laboratory; the recommendations for toxicological analyses to support intoxicated patient are highly dependent on the availability of toxicology tests.² In analytical toxicological practice, two different approaches are used: the direct determination of a potentially involved compound (targeted analysis) or screening procedures for a

distinct drug class or a wide variety of different compounds (multi-targeted and untargeted analysis). Immunoassays are available for targeted analyses of drugs and screening of drugs of abuse; enzymatic tests are available for ethanol and GHB. Immunoassays, being rapid and highly automated, are often used in intoxications cases, but they have limitations in sensibility and specificity, and anyway, they cover a limited number of xenobiotics. The Toxicology Laboratory of Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia provides toxicological tests for 205 different analytes potentially responsible for poisonings (drugs, classic drugs of abuse, new psychoactive substances of abuse, pesticides, industrial compounds), but in emergency situations, only 20 tests (9 %) are executable with immunochemical techniques. In 2015, the laboratory received 2344 requests for toxicological analyses in suspected acute intoxications and immunoassays were applied in 1336 cases: 1229 cases of suspected intoxications by classic drugs of abuse (53 %) , and 107 (4%) by other compounds (drugs). The other analytical technique that is widely used in specialized toxicological laboratories is hyphenated chromatography consisting of either high-performance liquid chromatography or gas chromatography coupled to detectors such as a diode-array or mass spectrometer. These techniques can be used for targeted, multi-targeted and untargeted analyses, being useful in qualitative and quantitative analysis of a wide range of compounds. Our toxicology laboratory use chromatographic methods for the determination of 182 analytes (89 % of the total), and in 2015, about 789 (34 % of the total) request for toxicological analyses were performed with this techniques; among these requests, about 300 were for serum/plasma determination of antidepressants (tricyclic ADP, SSRI) and benzodiazepines that can be correctly quantified only with chromatographic methods not with immunoassays. Other xenobiotics, as neuroleptics methanol, ethylene glycol, metformin, colchicine, and new psychoactive drugs of abuse have been detected in chromatography, the only technique suitable for these analytes.^{3,4} Compared with immunochemical techniques, chromatography requires a specifically trained technical staff, the turn around time is longer and the costs are higher. These quantitative methods have similar properties to the classic therapeutic drug monitoring (TDM) methods using hyphenated chromatographic methods: these methods may be usefully applied to intoxication cases. In general, in order to mitigate the toxicological analytical problems and maximize the value of analytical data is important: 1) the communication between clinician and laboratory. 2) a close agreement between the laboratory and poisons centers which provide i) informations about the epidemiology of poisoning ii) a guide for the choice of appropriate tests to the clinical situation, iii) inform clinicians about the existence of a specialized analytical service. 3) the organization of a regional/national analytical toxicological service for complex and less frequently needed analyses.

References

1. Flanagan RJ, Developing analytical toxicology services: principles and guidance.2005, ipc@who.int.

2. Wu A H B, McKay C, Broussard L A, Hoffman R S, Kwong T C, Moyer T P, Otten E M, Welch S L, Wax P. 2003, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem* 49(3):357-379.
3. Papa P, Rolandi L, Rocchi L, Valli A. Diagnosi analitica d'urgenza per overdose da farmaci, sostanze d'abuso e altri composti in laboratori dedicati. 2012, XVI Congresso Nazionale Società Italiana Tossicologia(SITOX). http://congresso.sitox.org/archivio/2012//congresso_abs_view.php?id=137
4. Lonati, D., Buscaglia, E., Papa, P., Valli, A., et al., 2014, MAM-2201 (analytically confirmed) intoxication after "synthacaine" consumption, *Annals of Emergency Medicine*. 64, 6, p. 629-632.

MAJOR POISONINGS. CARBON MONOXIDE AND CYANIDE

F.J. Baud*

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, SAMU de Paris, Necker University Hospital; Paris Poison Control Centre, Fernand Widal University hospital; University Paris Diderot

Corresponding Author: Frederic J Baud, email: baud.frederic@wanadoo.fr

Astronomic observations resulted in the hypothesis that carbon monoxide (CO) and hydrocyanic acid (CN) belong to the class of prebiotic substances. Prebiotic substances include substances that existed in the Universe before life has started to exist. CO and CN have molecular weight within the same range of about 28 and 27 g/mol, respectively. However, CO is extremely stable at ambient pressure and temperature. The stability of CO results in the lack of metabolism in mammals. CO is absorbed through and acts within numerous organs while being eliminated as unchanged CO. In humans breathing ambient air containing 21% of oxygen, the elimination half-life of CO in expired air is about 4 hours. In contrast, CN is highly unstable and results in spontaneous polymerization without stabilizers. This intrinsic reactivity of CN is considered as one of the prerequisite for having generated life on the Earth. Actually, CN is spontaneously metabolized to inactive forms, merely thiocyanate (SCN⁻) at a rate of 0.017 mg CN/Kg/min by four pathways including two enzymatic pathways: i) the thiosulfate-cyanide transulfurase (rhodanese), ii) the β mercaptopyruvate-cyanide transulfurase, and two non-enzymatic pathways involving the spontaneous covalent binding with endogenous molecules including i) cysteine to 2-Imino-thiazoline-4-carboxylic acid which is an inactive metabolite, and ii) hydroxocobalamin to form cyanocobalamin, the active form of vitamin B12. Both chemicals are volatile at room temperature. Both gases exhibit physiological activities at low concentrations and belong to the class of gaseous neurotransmitters. Both gases exhibit a high affinity to the reduced form of the ferric ion in various enzymes, including cytochromes, transporters, including hemoglobin, and hemoproteins, including myoglobin. These features suggest that signs and symptoms induced by carbon monoxide and cyanide might be sim-

ilar. A rough overview would result in such a conclusion. However, mono-intoxications with CO or CN clearly evidence this assumption does not hold true. This discrepancy is far more evident if the toxicodynamics of the signs and symptoms is taken into account. CO needs hours to cause organ failures meanwhile CN needs only minutes. CO merely causes transitory loss of consciousness and cardiac ischemia. CN causes the rapid onset of deep coma and immediately causes alteration in vital functions, including cardiovascular shock and even cardiac arrest, deep lactic acidosis inducing hyperpnea followed by the rapid onset of long-lasting apnea. Lactic acidosis caused by CO is mild^{1,2} in the order of magnitude of less than 8 mmol/l while lactate levels are greater than 8 mmol/l in 80% of cyanide poisonings. As a matter of results, there are strong discrepancies regarding specific treatments. While oxygen, normobaric and/or hyperbaric, still stands the antidotal treatment of CO poisoning. Oxygen is of limited efficiency, if any, in cyanide poisonings which requires additional antidotal treatments, including hydroxocobalamin, sodium thiosulfate, and amyl nitrite to detoxify CN in the body. Owing to the progressive decline in CO poisonings,³ the most frequent cause results from smoke inhalation produced in, residential fires. Awareness and preparedness of emergency physicians are required to treat appropriately fire victims suffering from CO or CN or CO and CN poisonings.

References

1. Cervellin, G., et al., Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. *Clin Biochem*. 2014. 47(18): p. 298-301.
2. Dogan, N.O., et al., Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? *Hum Exp Toxicol*. 2015. 34(3): p. 324-9.
3. Hampson, N.B., US Mortality from Carbon Monoxide Poisoning 1999-2014: Accidental and Intentional Deaths. *Ann Am Thorac Soc*, 2016.

ORGANOPHOSPHATES INTOXICATIONS

R. Zoppellari*, I. Farinelli

UO Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

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

In the developing world organophosphorus (OP) poisoning is a potential candidate of mortality in comparison with infectious diseases due to its unregulated, easy availability as an agricultural pesticide. Some powerful organophosphates are chemical warfare agents.¹ OP inhibit acetylcholinesterase (AChE), which results in accumulation of acetylcholine (ACh) at autonomic and some central synapses and at autonomic postganglionic and neuromuscular junctions. As a consequence, ACh binds to, and stimulates, muscarinic and nicotinic receptors, thereby producing characteristic features.² Routes of exposure are: inhalation, ingestion and through contamination of skin, conjunctivas or mucosas. Parenteral poisoning is exceptional.¹ Clinical

manifestations of OP poisoning are the acute cholinergic syndrome, the delayed polyneuropathy and the intermediate syndrome.² The variations in the acute toxicity of OP are the result of their different chemical structures and rates of spontaneous reactivation and aging.¹ The “aging” may occur by partial dealkylation of the serine group at the active site of AChE; recovery of AChE activity requires synthesis of new enzyme in the liver.² The acute cholinergic syndrome is characterized by signs and symptoms classified into muscarinic (vomiting, diarrhea, abdominal cramping, bronchospasm, bronchorrea, miosis, salivation, bradycardia), nicotinic (muscle fasciculations, cramping, weakness, respiratory muscle paralysis, mydriasis, tachycardia, hypertension) and central nervous system effects (excitability, lethargy, agitation, seizures, coma, death).¹ The common cause of death is respiratory failure.¹ Relapse after apparent resolution of these symptoms is termed intermediate syndrome. This involves the onset of muscle paralysis affecting particularly upper-limb muscles, neck flexors, and cranial nerves some 24-96 hours after OP exposure and is often associated with the development of respiratory failure. OP-induced delayed neuropathy results from phosphorylation and aging of at least 70% of neuropathy target esterase. Cramping muscle pain in the lower limbs, distal numbness, and paresthesiae are followed by progressive weakness, depression of deep tendon reflexes in the lower limbs and, in severe cases, in the upper limbs.² The diagnosis of OP poisoning is based on the patient's history, clinical presentation and laboratory tests. The activity of two enzymes may be measured to confirm a diagnosis of OP poisoning. These are red-cell AChE and plasma butyrylcholinesterase. Both are surrogates for AChE activity in the CNS and peripheral nervous system, but the erythrocytes AChE is more specific as a marker of OP exposure.³ All cases of OP poisoning should be dealt with as an emergency and all patients with more than minor symptoms should be admitted to a critical care unit as quickly as possible. The therapeutic combination of oxime, atropine, and diazepam is well established experimentally in the treatment of OP poisoning. Atropine competes with ACh for a common binding site on the peripheral muscarinic receptor, antagonizing its action in producing increased tracheobronchial and salivary secretions, bronchoconstriction and bradycardia. The pyridinium oximes reactivates AChE inhibited by OP, thus allowing ACh to be hydrolyzed in the usual way and resumption of normal cholinergic neurotransmission. Diazepam may also be of benefit by reducing anxiety, restlessness and muscle fasciculation, suppressing seizures and reducing morbidity and mortality when used in conjunction with oxime and atropine.²

References

- Zoppellari R. Antidotal therapy and intensive management of organophosphate poisoning. In: (proceedings) Recent Issues in Clinical Toxicology Antidotes in Depth, Pavia 10-12.7.2000, p. 55-63.
- Vale A, Lotti M. Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning. *Handb Clin Neurol.* 2015;131:149-68.
- King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015 Feb;33(1):133-51.

LA PRESCRIZIONE NELL'ANZIANO COME ELEMENTO CRITICO PER TOSSICITÀ

E. Limido*, S. Casati, C. Bassino, C. Prete, D. Tettamanzi, M. Frigerio, M. Casartelli, D. Sala

U.O. Medicina Generale – Ospedale Sant'Antonio Abate di Cantù – ASST Lariana Como

Corresponding Author: Eugenio Limido, email: eugenio.limido@asst-lariana.it

Il reparto di medicina interna ha subito negli ultimi trent'anni una rivoluzione epocale. Negli anni '80 giovani medici curavano con pochi farmaci pazienti affetti da una singola patologia acuta con l'obiettivo della guarigione. L'evoluzione scientifica, farmacologica e tecnologica ha esaltato le specialità per diagnosticare e curare meglio patologie sempre più nuove e specifiche. I pazienti sono sopravvissuti ed invecchiati (così come i medici che li curavano) e gli anziani sono la fascia di popolazione in maggiore crescita. Oggi medici meno giovani curano pazienti anziani, fragili, spesso isolati socialmente, ed esposti a rischi di politerapia che raramente guariscono e frequentemente tornano ad essere ricoverati. In questi pazienti spesso la cura oltre che alla malattia è diretta ai sintomi e al conforto. Il termine politerapia (polypharmacy) si riferisce all'assunzione contemporanea di più di 5 o 10 farmaci e tale fenomeno coinvolge il 20-35% dei pazienti fra i 75 e gli 85 anni. Le possibili conseguenze di una politerapia sono, naturalmente, reazioni avverse ai farmaci, interazioni farmacologiche, prescrizioni inappropriate, cascate prescrittive ma anche ricoveri ospedalieri, mortalità, decadimento cognitivo e incremento dei costi. Il farmaco potenzialmente inappropriato o PIM è un farmaco in cui il rischio di un evento avverso prevale sul beneficio clinico atteso, in particolare quando esiste evidenza a favore di una terapia alternativa più sicura per la stessa patologia. Esistono criteri espliciti (Beers', STOPP) ed impliciti (MAI, POM) per individuare e riconoscere i PIMs. Ciascuno di essi ha vantaggi e limiti e richiede tempo per essere applicato. L'appartenenza o meno di un farmaco a un PIM non vuol dire né che il farmaco non sia necessario né che possa essere utilizzato in tutta sicurezza. Tutti i test descritti sono indicatori di processo e non di risultato ed è quindi difficile dimostrare vantaggi di outcome clinico. Nulla infine sostituisce l'analisi circostanziata della complessa situazione clinica del singolo paziente e il giudizio clinico. Ottimizzare la terapia farmacologica nel paziente anziano è una vera sfida per il clinico. Obiettivo prioritario dovrebbe essere identificare i casi in cui il farmaco perde il proprio ruolo di cura per essere esso stesso danno o malattia, tendere sempre ad un approccio multisistemico del paziente, tenendo conto dei cambiamenti legati all'età, della comorbilità, delle disabilità, della politerapia ed integrando i fattori psicologici, socio-economici e le preferenze personali. Perché la politica della de-prescrizione sia efficace, essa deve entrare nella pratica

clinica quotidiana, accettata dai pazienti, dai medici e dai famigliari come parte integrante della “best practice”. Le decisioni terapeutiche debbono essere basate anche su età biologica ed anagrafica, aspettanza di vita, obiettivi terapeutici e anche su di un'equità distributiva delle risorse. La collaborazione fra le diverse figure professionali è indispensabile, particolarmente quando avviene un passaggio di cura. L'aiuto di strumenti informatici e di raccomandazioni deve essere stemperato in un approccio olistico, multiprofessionale e soprattutto di buon senso che tenga conto anche dei valori e bisogni del paziente. Solo questo approccio potrà spostare la nostra attenzione dal farmaco, dal medico, dalla clinica, dalla farmaco-economia verso il paziente.

POPULATIONS FACING CHEMICAL WEAPONS IN THE MIDDLE-EAST. THE MÉDECINS SANS FRONTIÈRES EXPERIENCE

F.J. Baud*

Referent toxicologist at MSF, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, SAMU de Paris, Necker University Hospital; Paris Poison Control Centre, Fernand Widal University hospital; University Paris Diderot

Corresponding Author: Frederic J Baud, email: baud.frederic@wanadoo.fr

The use of chemical weapons during the Iran-Iraq war in the mid-eighties was evidenced. The third Gulf war started in 2003, as a preventive war based on the alleged assumption by the USA government of likelihood use of mass destruction weapons by the Iraqi army. No evidence if any supported the use of chemical weapons during the war by itself. More recently, in July 2012, at the beginning of the civil war, “Syria manufactured and stockpiled chemical weapons”, President Bachar El Assad said. At this time, a number of MSF structures were involved in various area in Syria to support civilians owing to the collapse of the National Health System. Owing to the recent past, the threat related to chemical weapons was considered highly credible. MSF considered mandatory to address this threat. On March 2013 a task force attempted at building a contingency plan Entitled “Chemical weapon threat in the Syrian context.” The contingency plan aimed at addressing the following issues 1) To increase awareness and preparedness of the staff of medical structures toward chemical weapons. Indeed, the effects of chemical weapons, even if life-threatening, are limited in time as well as the area contaminated by, 2) To inform on how to protect the staff and in case of exposure how to decontaminate and treat casualties, 3) To provide knowledge to the staff allowing facing chemical casualties, emphasizing on decontamination, triage and use of selected antidotes. All the participants agreed that MSF staff will never attempt at going into a known contaminated area except for being part of the bombing area. Among the NRBC risk, the Task Force had to focus on chemical weapons. Even, in the limited area of chemical weapons, there are a great variety of agents. In

March 2013, we agreed that the risk assessment should be limited to three classes of chemicals, including choking (asphyxiant) gases, organophosphorus, and sulfur mustard. Among the different scenarios, we included a MSF structure being in an area targeted by chemical weapons. Therefore, the head of mission should have relevant information to perform at the scene of the attack the risk assessment to determine whether the best protection of the staff should be either confinement in the hospital or escape of protected care givers. We selected equipment that should be easily used by untrained individuals. Owing to this major limitation we selected escape hood for protection of the head, neck and respiratory airways, either personal protective suits or lighter equipment including aprons and clothes with long sleeves with gloves and boots. Gas masks were limited to care givers involved in the decontamination process. Dry as well as wet decontamination were both considered. Dry decontamination can be performed without any delay using flour while wet decontamination needs a number of facilities including large quantity of water, files to treat men and women separately, time for shower each casualty. Noteworthy, dry and wet decontamination have to be considered as complementary. A major issue was to advise as early as possible after exposure undressing, complete undressing in men, partial in women while putting contaminated clothes in plastic sealed bags. Previous experience showed this single measure able to prevent transfer of contamination to care givers. Stockpiling antidotes included atropine and pralidoxime. Reactive Skin Decontamination Lotion was not recommended for general population. A particular attention was paid to supportive treatments including, airway suction, oxygen supply, bronchodilators, and steroids either nebulized or IV. Till now, MSF had to face numerous exposure to liquid chlorine, a few attempts with organophosphates but the most deadly, killing thousands of people the 23rd of August 2013, and the last but not the least sulfur mustard attacks. Factors of vulnerability in the civilian population included low-weight children, women, and elderly.

AMORE TOSSICO: ANALISI RETROSPETTIVA DI TRE ANNI DI AGITI TOSSICOLOGICI AUTOLESIVI ATTRIBIBILI A PROBLEMI SENTIMENTALI

P. Botti^{2,*}, F. Gambassi¹, A. Pistelli¹, C. Canzani¹, A. Mocarini¹, E. Masini^{1,2}, G. Mannaioni^{1,2}

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

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

Premessa: Il suicidio è la decima causa di morte negli Stati Uniti d'America, e fra questi le intossicazioni autolesive rappresentano la terza causa (2.1/100.000 abitanti)¹. Le intossicazioni deliberate autolesive (IDA) a scopo suicidiario rappresentano, nel

2013, il 10,5% di tutti gli interventi dei Centri Antiveneni Americani, gravate dal 31,7% di mortalità². Nella nostra esperienza i problemi sentimentali sono una delle cause più importanti di IDA. **Obiettivi:** Lo scopo di questo lavoro è stato quello di investigare gli aspetti epidemiologici, demografici e clinici di questo peculiare argomento tossicologico. **Metodi:** È stata esaminata una serie consecutiva di n. 252 pazienti ammessi nella SOD di Tossicologia Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi dal 1 Gennaio 2012 al 31 Dicembre 2014 con diagnosi di IDA (8,9% di tutte le intossicazioni acute). Abbiamo analizzato tutta la documentazione clinico anamnestica e di laboratorio, compresa la valutazione psichiatrica laddove presente. I pazienti privi di valutazione psichiatrica, considerata essenziale per focalizzare le cause e le tematiche psicologiche sottostanti al tentato suicidio, sono stati esclusi dallo studio. **Risultati:** Solo 157 (62,3%) su 252 pazienti sono stati sottoposti ad accurata e talora ripetuta valutazione psichiatrica. Le IDA correlabili a problemi sentimentali erano 39 (24,8%). L'età media era del 42,9% (range: 16-78 anni) con un rapporto maschio/femmina di 1 a 2,6. L'assunzione di farmaci era la noxa ampiamente prevalente (87%) seguita dall'ingestione di caustici (8%) e dall'inalazione deliberata di monossido di carbonio (5%). La coorte di pazienti con assunzione di farmaci è stata divisa nelle seguenti categorie: singolo psicofarmaco (59,3%), ingestione di diversi farmaci psicoattivi (31,5%), farmaci non psicoattivi (12,5%), ingestione di farmaci psicoattivi insieme ad altri (9,1%). La durata media dell'ospedalizzazione è stata di 3,9 giorni (range: 1-22 giorni). Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza sequele. Le cause psicologiche dell'IDA che i pazienti hanno confermato allo psichiatra erano: pura delusione amorosa (28,2%), delusione amorosa come fattore contribuente o precipitante (25,6%), separazione o divorzio ((20,5%), violenze subite dal partner o abuso (12,8%), abbandono da parte del/della partner (7,6%) e morte del/della partner (5,1%). **Conclusioni:** Le IDA attribuibili a problematiche sentimentali, talora sottaciute, rappresentano una delle cause più frequenti di intossicazione acuta e sono attuate principalmente con assunzione di quantità incogrua di farmaci. In questi casi, il tossicologo, e soprattutto lo psichiatra, hanno il compito di indagare compiutamente il substrato biologico e psicopatologico del paziente, poiché ideazione suicidiaria, IDA e suicidio portato a termine possono essere parte di un *continuum* prognosticamente insidioso. L'amore è un fenomeno biologico e il fallimento di un rapporto amoroso può avere effetti disastrosi.

Bibliografia

1. <http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/suicide-datasheet-a.pdf>.
2. Mowry GB et al: Clin toxicol, 2014; 52:1032-283.

A VOLUNTARY INTAKE OF RODENTICIDE: A CASE REPORT

L. Barutta^{1,2}, G. Bergese¹, F. Corsini¹, D. D'Arrigo¹, S. Franco¹, E. Pizzolato^{1,2,*}, M. Versiero¹, G. Lauria¹

¹Emergency Medicine Department, Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo, Italy; ²School of Emergency Medicine, University of Turin, Italy

Corresponding Author: Elisa Pizzolato, email: eli.pizzolato@gmail.com

A 52-year-old male came to our Emergency Department complaining about faintness, dizziness and multiple downfalls. He was diagnosed with bipolar disorder, on antidepressant therapy. He denied assuming of any other drug or substance of abuse. Medical examination showed hypotension, tachycardia and fever; many bruises were detectable on his body. Neurologic examination was normal, except for tendency to fall backward. Laboratory tests showed a serious anaemia with normal sized RBC and very prolonged PT-INR and aPTT. An abdomen CT scan was performed because of a large gluteal hematoma, but no inner bleeding was found; The CT brain showed a minimal subdural hematoma, no need of neurosurgery treatment. The patient was given a blood transfusion with RBC, fresh-frozen-plasma (FFP) and vitamin K₁. He was admitted in hospital and daily blood tests were performed: hemoglobin levels stabilized, but PT-INR and aPTT stayed prolonged. Several days after admission, the patient claimed voluntary ingestion of "rat poison"; then rodenticide *brodifacoum* was found in his blood sample. Oral phytonadione 10 mg TID was administered with progressive PT-INR and aPTT normalization; the patient was eventually discharged with witnessed daily phytonadione 10 mg and weekly analysis of PT-INR and aPTT. *Brodifacoum* is the most potent of the second generation anticoagulants (so-called "superwarfarin" agents, long-acting anticoagulants rodenticides-LAARs) because of its 100-fold increase in potency over warfarin. Toxicity usually occurs by ingestion. *Brodifacoum*, as well as warfarin, inhibits vitamin K₁ 2,3-epoxide reductase, preventing carboxylation of vitamin K₁-dependent coagulation factors II, VII, IX and X into active clotting factors. It causes prolonged inhibition of vitamin K-dependent coagulation factors due to its long half-life time (56-69 days) when compared to warfarin (15-58 hours), because of its enterohepatic cycling and high lipophilic properties, with liver accumulation. Clinical features are mucosal and skin bleeding, muscle and intracranial hemorrhages. Because warfarin also inhibits VIT. K₁ activity-dependent of anticoagulant proteins C and S, a transient hypercoagulable state may occur with "paradoxical" thrombosis. Current guidelines recommend early treatment with FFP and vitamin K₁; recombinant activated factor VII and prothrombin complex concentrate (PCC) are good alternatives in order to decrease infusion volume and to avoid transfusion allergic reaction. Effective vitamin K₁ start dose is not clearly stated: from 0.1-3mg/kg (3-4 daily doses) to 500-800 mg/die. It can be given orally, subcutaneously or intravenously. Serious bleeding require intravenous administration; for long-term treatment (from several months to one year) the oral route is the first choice. In addition to vitamin K₁ therapy, phenobarbital may increase hepatic elimination of *brodifacoum*; lipid emulsion infusion

enhances redistribution of the drug away from storage organs (liver, mainly), and cholestyramine (bile acid binding resin) is also used in order to increase fecal excretion.

References

1. King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus Med Rev* 2015;29:250-8.
2. Feinstein DL, Akpa BS, Ayee MA, *et al*. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1374:111-22.

SMOKING, BATHING AND ...VOMITING. OVERLOOKED CANNABIS TOXICITY?

M. Berri¹, E. Squillari¹, B. Di Marco¹, N. Brondino¹, A. Goggi², F. Pavone², E. Farinella², P. Politi¹, M. Rocchetti^{1*}

¹Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Italy; ²Department of Mental Health, ASST of Pavia, Italy

Corresponding Author: Matteo Rocchetti, email: rocchetti.matteo@gmail.com

Case report: Male, 22 years old. History: Fabry disease treated with agalsidase-alfa, self-interrupted since six months. In this period, after several access in the A&E for vomiting and compulsive hot bathing and several negative investigations the patient was referred to outpatient psychiatric service for support. In this period he received a diagnosis of major depression with psychotic symptoms and was treated with sertraline 50 mg plus paliperidone 3 mg. Recurrent use of cannabis was known since the first contact. In January 2016, he was admitted to the psychiatric ward due to hypochondriac anxiety, social withdrawal and cachexia resulting from vomiting of unknown origin, associated with hot bathing/showering (max 20/day) to relieve the symptoms. The patient also had a pilonidal abscess with hyperpyrexia. At a first examination the clinical picture was characterized by anxiety, depressed mood and slow thinking. Recent cannabis use was confirmed by urinalysis. During the hospital stay paliperidone has been increased, sertraline suspended, and mirtazapine and levosulpride has been introduced, the abscess has been treated and a nutrient supplementation has been set. Furthermore, a complete abstinence from cannabis was possible. In twenty days, the patient reached a complete remission of nausea and vomiting, with no further need of soothing behavior as warm showering. He also reached a small weight gain and overall improvement of his mental state. Three months later, he was admitted again, due to recurrence of the same symptomatology after a cannabis relapse, while the prescribed drug therapy was regularly taken. During the ten days of hospitalization the paliperidone has been interrupted; an electrolyte imbalance, due to the recurring vomiting, has been successfully treated. Finally, a new period of abstinence has been obtained with complete remission of symptoms. Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS)

was first recognized in 2004¹, diagnostic criteria have been recently proposed after an observational study with retrodiagnosis of CHS². Despite a growing number of published case reports, and quite evocative symptoms, this syndrome is likely underdiagnosed. We performed a systematic search on Web of KnowledgeTM for any clinical data on CHS. Only case reports and case series have been retrieved. Overall 117 clinical cases descriptions were found and analyzed (male 71%, mean age 29,68). 70,9% received a diagnosis of CHS after more than one year from symptoms onset, (misdiagnosis lasted in mean 3,7 years). Compulsive hot bathing had a serious impact in almost half of these patients. Several patient received a psychiatric diagnosis for the abnormal behavior (7) or along the extenuating course of the condition (13). Despite the large number of treatment used, the only definitive therapy appeared to be cannabis use cessation. The pathophysiology and epidemiology of the syndrome are still unknown and surprisingly under-investigated. Late diagnosis may conduct to a very low quality of life (with irrepressible vomiting and bathing behavior) along with many hospitalizations, many unrequired exams, wrong therapies and surgical procedures.

References

1. Allen JH *et al*. *Gut*. 2004;53(11):1566-1570.
2. Simonetto DA *et al*. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):114-119.

THYROTOXICOSIS AND ANORECTIC PILLS: A CASE REPORT

M.S. Milella*, S.M. Signoretti, O. Staltari, M.C. Grassi
Emergency Toxicology and Poison Control Centre Unit, Policlinico Umberto I - "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

Corresponding Author: Michele Milella, email: michele.milella@gmail.com

Iatrogenic thyrotoxicosis is a potentially fatal medical emergency. Excess of thyroid hormones potentiate the adrenergic activity at cardiovascular, gastrointestinal, and neurological level. Sinusal tachycardia, anxiety, agitation, headache, nausea and emesis are typically observed, with arrhythmia, hyperthermia, psychosis and seizures in more severe cases.¹ There are reports in literature of life-threatening intoxications associated with anorectic pills containing variable, and often undisclosed, amounts of levothyroxine.² Clinical case. In February 2016 a 38-year-old woman presented to the Emergency Department of Policlinico Umberto I in Rome referred by a neurologist. According to family members, she suffered spatial-temporal disorientation and headache in the previous days, with an episode of fever 10 days before admission. On examination, psychomotor agitation, global aphasia, marked tachycardia (170 beats per minute) with normal blood pressure and body temperature were present. Head MRI and cerebrospinal fluid showed no abnormalities. Blood test showed hyperthyroidism: TSH 0,01 µUI/ml, FT4 7,77 ng/dl, FT3 32,55 pg/ml (normal range: TSH 0,27-4,2

µUI/ml; FTA 0,23-1,97 ng/dl; FT3 2,2-4,4 pg/ml). Medical history revealed she had been taking pharmacist-processed pills for the treatment of obesity for months, each containing levothyroxine 25 µg, paroxetine 7.5 mg, spironolactone 30 mg and caffeine 180 mg among other active principles. The patient was sedated and ECG monitored, and support therapy with metoprolol and fluids was initiated, leading only to partial control of heart rate (160 bpm). Pavia Poison Control Center suggested the administration of propranolol 40 mg (os), idrocortisone 250 mg (ev) and midazolam 5 mg (os). On day 2, the patient was transferred to the Intensive Care Unit, intubated and monitored. Treatment with propylthiouracil was then initiated on day 3, 400 mg/day: 150 mg at 00:00, 100 mg 6:00AM, 150 mg 4:00PM. An EEG showed a generalized non-convulsive epileptic status, and phenytoin was also started. On day 10, blood assessment showed thyroid hormone levels back to normal, and treatment with propylthiouracil was discontinued on day 13. The development of a pneumonitic process required sedation and prolonged the hospital stay. She was then discharged a month later, with complete recovery.

Discussion. The case report allows the following observations: i) the long half-life of levothyroxine (approx. 7 days) and the time required to be fully metabolized into the active molecule T3 explains the latency in onset of symptoms of intoxication; ii) propylthiouracil and corticosteroids may be effective in decreasing conversion of T4 to T3 and are therefore indicated in severe cases, bearing in mind the potential risks;³ iii) the clinician should always suspect thyrotoxicosis (in some cases "factitia") when evaluating malaise in patients on dietary pills; iv) it's important to discourage the use of these pharmacist-processed anorectic preparations, because of the inherent risk of dosage errors, presence of undisclosed active principles, and the possibility of pharmacological interactions with other prescribed or administered drugs.

References

1. Olson K, Intossicazioni acute, 2° ediz. 2009.
2. Ios V *et al.*, Therap and Clin Risk Manag, 2008.
3. Woebber KA, JAMA Internal Medicine, 2000.

INTOSSICAZIONE ACUTA DA INGESTIONE DI NICOTINA LIQUIDA

C. Ialongo, M.S. Milella*, S.M. Signoretti, R. Perciballi, D. Fabretti, M.C. Grassi

Tossicologia d'Urgenza e Centro Antiveleni, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

Corresponding Author: Michele Milella, email: michele.milella@gmail.com

Le sigarette elettroniche, o "e-cigarettes", sono dei dispositivi che, attraverso un processo di riscaldamento di una soluzione contenente nicotina, consentono l'inalazione del principio attivo in forma di vapore da parte del consumatore. Introdotte sul mercato nel 2006 e pubblicizzate anche come presidio per ridurre gli

effetti nocivi del fumo di sigaretta "tradizionale", hanno acceso intenso dibattito in merito alla loro sicurezza. In particolare, gli "e-liquids" usati per ricaricare i dispositivi contengono nicotina ad alte concentrazioni (fino a 52 mg/ml), pertanto un uso improprio del prodotto, volontario o accidentale, può determinare un'intossicazione anche mortale¹.

Caso Clinico: Il Centro Antiveleni (CAV) del Policlinico Umberto I di Roma è stato contattato nel mese di luglio 2016 per il caso di un giovane maschio di anni 14 i cui genitori riferivano l'ingestione accidentale di liquido per la ricarica di sigaretta elettronica contenente nicotina avvenuto circa 10 minuti prima. La circostanza era stata causata dallo scambio, avvenuto da parte del nonno del ragazzo, del flaconcino da 50 mL di "Heaven Juice" con quella di un integratore alimentare multivitaminico. I genitori riferivano l'ingestione di circa 10 mL di prodotto (corrispondenti a circa 180 mg di nicotina), alla quale faceva seguito a pochi minuti vomito incoercibile, malessere e dolori addominali. Presso il presidio locale (provincia di Ragusa) il giovane veniva sottoposto ai controlli di base, pressione sanguigna, battito cardiaco, glicemia e saturazione, che risultavano nella norma. All'esame obiettivo non si oggettivavano segni di iperstimolazione colinergica nicotinic (scialorrea, rinorrea, miosi, nistagmo), con l'unico reperto di conati di vomito ed emissione di materiale gastrico. Predisposta la somministrazione di un gastro-protettore, l'emesi frequente rendeva impossibile l'uso di carbone attivo. Entro trenta minuti il paziente veniva trasferito presso l'ospedale di Ragusa, dove riceveva opportuna terapia di supporto per la reidratazione ed il controllo dell'emesi. A due ore dal ricovero i parametri vitali e biochimici rimanevano stabili con una progressiva normalizzazione del quadro gastrointestinale e dello stato di malessere lamentato, senza bisogno di ulteriori interventi terapeutici.

Conclusioni: Si ritiene che la dose letale di nicotina nell'uomo sia di 60 mg, con segni di intossicazione lieve a partire da 0,3 mg/kg. In questo specifico caso, l'assenza di segni di rilievo a fronte dell'ingestione di quasi 180 mg di nicotina (corrispondenti a circa 3,3 mg/Kg per il soggetto in questione), devono ragionevolmente essere imputati alla bassa biodisponibilità orale (circa 20%), il peso corporeo e l'età (55 Kg, 14 anni), ma soprattutto l'immediata e protratta emesi che ne ha limitato l'assorbimento^{2,3}. Da un punto di vista di sorveglianza di questi eventi accidentali, intendiamo rimarcare come la confezione del prodotto sia per forma, ambratura del recipiente, modalità di apertura del tappo e per la colorazione dell'etichetta difficilmente distinguibile da quella di un comune prodotto per integrazione alimentare. In virtù della potenziale tossicità del contenuto, specialmente per i bambini, sarebbe opportuna una regolamentazione delle caratteristiche dei flaconcini per renderli meglio distinguibili, prevenendo così intossicazioni come nel caso descritto.

Bibliografia

1. Cameron *et al.*, Tob. Control, 2014.
2. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 2010.
3. Olson KR, Intossicazioni acute, 2° ediz. 2009.

ARRESTO CARDIACO IN SEGUITO A INTOSSICAZIONE DA NERIUM OLEANDER

A. Ieri¹, J. Attene², F. Bui², M. Cirronis⁴, U. Giannotti², F. Gori⁴, S. Grotti², A. Paolini³, P. Botti^{*}

¹SOD Tossicologia Medica e Centro Antiveneni, AOU Careggi, Firenze; ²UO di Cardiologia/UTIC Ospedali Riuniti della Valdichiana Senese; ³DEA Ospedali Riuniti della Valdichiana Senese; ⁴Dipartimento NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze

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

Introduzione Il Nerium Oleander è un arbusto appartenente alla famiglia delle Apocynaceae che cresce spontaneo in tutte le regioni del Mediterraneo. Tutte le parti della pianta sono tossiche se ingerite, per la presenza di glicosidi cardioattivi quali oleandrina, folinerina, digitoxigenina e adinerina. Il quadro clinico dell'intossicazione è costituito da sintomi gastroenterici (scialorrea, nausea, dolori addominali, vomito e diarrea) e neurologici (confusione mentale, tremori, disturbi della visione, midriasi). Gli effetti cardiaci sono dovuti all'inibizione della pompa Na⁺/K⁺ ATPasi che determina un incremento della concentrazione di calcio intracellulare con conseguente aumento della contrattilità miocardica, riduzione della frequenza cardiaca, rallentamento della conduzione atrio-ventricolare e comparsa di blocchi, aritmie ventricolari ed asistolia. L'iperpotassiemia, per accumulo di potassio extracellulare da blocco della pompa Na⁺-K⁺ ATPasi, predispone i pazienti ad aritmie ventricolari e costituisce quindi un indice prognostico negativo. Case report: una donna di 75 anni affetta da malattia di Alzheimer e diabete mellito giunge in DEA degli Ospedali Riuniti della Valdichiana Senese (Montepulciano) 5 ore dopo aver ingerito un numero imprecisato di foglie di Nerium Oleander e vomitato ripetutamente. All'esame obiettivo la paziente presenta agitazione psicomotoria, vomito profuso, ECG nella norma, mentre gli esami ematici evidenziano potassiemia 5,5 mEq/l, digossinemia 1,52 ng/ml e glicemia 3,9 g/l. Viene contattato il CAV di Firenze che indica, oltre alla terapia supportiva, la somministrazione di Fab anti-digossina. In attesa dell'antidoto, prontamente inviato dal CAV di Firenze, la paziente viene trattata con fluido-terapia, insulina ed atropina 0,5 mg in bolo per comparsa di bradicardia sinusale (FVM 28 bpm) con risposta temporanea. Nonostante la terapia in atto la paziente, il cui ECG evidenzia un blocco atrio-ventricolare (AV) completo, va incontro ad un arresto cardiaco, risolto con le opportune manovre rianimatorie previste dall'algoritmo ALS; segue extrasistolia ventricolare e fasi di blocco AV 2:1. Dopo somministrazione in 30 min. dei Fab anti-digossina (200 mg ev diluiti in 50 ml di salina), si ottiene il ripristino di un ritmo sinusale normo-frequente. Discussione: il meccanismo dell'intossicazione da glicosidi contenuti nella pianta di oleandro è analogo a quello dell'intossicazione da digossina. Il trattamento prevede la decontaminazione con carbone vegetale attivato (CVA) alla dose di 1 g/Kg seguita dalla somministrazione

di dosi ripetute di CVA, per interrompere il circolo enteroepatico, non somministrato per abbondante emesi e scarsa compliance della paziente. Il trattamento della tossicità cardiaca prevede la somministrazione di fluidi, atropina e utilizzo temporaneo di pacing cardiaco. Nel situazioni in cui la concentrazione ematica di potassio è maggiore di 5,5 mEq/l ed è necessario somministrare dosi ripetute di atropina per correggere la bradicardia, è indicata la somministrazione precoce di Fab anti-digossina. Le dosi consigliate di Fab sono più elevate di quelle usate nell'intossicazione da digossina per la minore affinità dell'anticorpo per l'oleandrina. Nel caso in esame la somministrazione di basse dosi di Fab anti-digossina è stata risolutiva. La digossinemia, rilevante ai fini diagnostici, non costituisce un indicatore prognostico dell'outcome dei pazienti intossicati da oleandro.

Bibliografia

Boswell BR *et al.*, *Psychosomatics* 54:4, 2013.
Rajapakse S., *Clinical Toxicol* 47:206-213, 2009.
Langford SD *et al.*, *Toxicology* 109:1-13, 1996.

ATTIVAZIONE DEL MONITORAGGIO DEGLI EVENTI D'INTOSSICAZIONE PRESSO IL PRONTO SOCCORSO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA

S. Lapadula^{1,*}, A. Ricci Frabattista¹, D. Sighinolfi², R. Zoppellari², P. Scanavacca¹

¹Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; ²Dipartimento di Emergenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Corresponding Author: Silvia Lapadula, email: s.lapadula@ospfe.it

Introduzione: Da febbraio 2016 è stato attivato il monitoraggio degli accessi in Pronto Soccorso (PS) attribuibili a intossicazioni presso l'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara (AOUFE). I medici, qualora si trovino di fronte a un evento d'intossicazione, nella compilazione del referto hanno la possibilità di selezionare l'opzione "ADR a farmaco/intossicazione". Tra gli obiettivi del monitoraggio vi è quello di implementare la banca dati delle intossicazioni del portale antidoti del Centro Regionale di Riferimento (CRR) Antidoti, con sede presso la Farmacia dell'AOUFE. Scopo del lavoro è quello di analizzare le intossicazioni rilevate nei primi 6 mesi di attivazione del monitoraggio. **Materiali e Metodi:** Per il periodo 5 febbraio - 5 agosto 2016, sono stati analizzati i referti di PS relativi ai casi d'intossicazione. Sono stati individuati i tossici responsabili, gli antidoti utilizzati, genere/età dei pazienti, l'esito dell'evento. Le intossicazioni in cui erano presenti sia tossico sia antidoto sono state inserite nel database del portale antidoti, essendo due campi vincolanti nella compilazione della scheda di descrizione dell'evento. Per l'inserimento, i tossici responsabili sono stati raggruppati secondo la classificazione E della "Classificazione delle malattie,

dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche” del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. L’elenco antidoti è predisposto e stabilito dal CRR, basato sulla Risoluzione CE del 03/12/1990 e aggiornato in relazione all’entrata in commercio di nuovi antidoti e alle evidenze del CAV. **Risultati:** Sono stati rilevati 39 casi di intossicazione. Il genere più colpito è stato quello maschile (20 casi) e la fascia d’età 20-49 anni (17/39 casi). I tossici responsabili sono stati: farmaci (71,8%), alimenti (10,2%), sostanze psicotrope (5,1%), sostanze chimiche (5,1%), non specificato (2,6%), integratori (2,6%), monossido di carbonio (2,6%). Dei farmaci, al primo posto si trovano gli ipnotici benzodiazepinici (33%), seguiti da antipsicotici (11,6%), antidepressivi (9,3%), antitrombotici (7%), antiepilettici (6,9%), ipnotici non benzodiazepinici (4,6%), FANS (4,6%), farmaci modificanti i lipidi (2,3%), oppioidi (2,3%), ipnotici non specificati (2,3%), diuretici (2,3%), altri farmaci per il Sistema Nervoso (2,3%), corticosteroidi (2,3%), betabloccanti (2,3%), antiparkinsoniani (2,3%), antigottosi (2,3%), stimolanti cardiaci (2,3%). Dei 39 casi, 25 hanno visto la somministrazione di antidoti, in 9 casi non sono stati utilizzati antidoti, in 5 casi sono stati somministrati antiacidi e cortisonici come sintomatici. Nel database del portale antidoti, pertanto, sono state inserite 25 intossicazioni, in cui erano individuabili tossico e antidoto. Gli antidoti utilizzati sono stati: flumazenil (42%), carbone vegetale attivato (19,5%), vitamina K (9,7%), magnesio solfato (6,4%), naloxone (6,4%), Peg 400 (6,4%), ossigeno iperbarico (3,2%), dimeticone (3,2%), N-acetilcisteina (3,2%). Gli esiti degli eventi d’intossicazione sono stati: dimissione (49%), ricovero (36%), trasferimento in altra struttura (15%). **Conclusioni:** Il monitoraggio delle segnalazioni in PS può contribuire a sensibilizzare i medici alla tematica delle intossicazioni. La registrazione degli eventi d’intossicazione nel database del portale antidoti, permessa dalla connessione con il sistema di refertazione aziendale, consente un inserimento puntuale del caso e un monitoraggio della correttezza nella compilazione dei referti stessi, con l’indicazione precisa dell’agente causale (quando noto), della diagnosi e dei trattamenti antidotici somministrati dal punto di vista quali/quantitativo.

SEVERE IFOSFAMIDE RELATED ENCEPHALOPATHY IN A 6-YEAR-OLD PATIENT: SUCCESSFUL TREATMENT WITH METHYLENE BLUE

F. Bedussi^{1*}, M. Provenzi², A. Giampreti¹, J. Eleftheriou¹, M. Gallo¹, C. Foglia², R. Butera¹, E. Giraldi², L. Cavalleri², L. Faraoni¹, G. Bacis¹

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

²Division of Pediatric Hematology/Oncology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy.

Corresponding Author: Francesca Bedussi, email: fbedussi@asst-pg23.it

Background: Ifosfamide is used in the treatment of

solid and hematologic tumors. It causes drug-related encephalopathy in 10-30% of patients receiving high-doses. The mechanism of encephalopathy is not understood. The use of methylene blue in Ifosfamide-related encephalopathy is controversial and mechanism of action unclear. The case reports available in literature involving mainly adult patients.¹ No pediatric patient treated with methylene blue for severe Ifosfamide-induced encephalopathy are reported. **Case Report:** A 6-year-old boy 22 kg body-weight with neurofibromatosis type 1 was diagnosed for stage IV nephroblastoma with subpleural pulmonary nodule and diffuse anaplasia at histological evaluation. From December 2015 to January 2016 he received neoadjuvant chemotherapy with Actinomycin-D (1,35 mg/m² week 1,3,5), Vincristine (1,5 mg/m² week 1-6), Doxorubicin (40 mg/m² week 1,3) (regime E, protocol TW AIEOP 2003). In February 2015, he underwent left nephrectomy and pulmonary metastasectomy followed by adjuvant radiation therapy (19.8 Gy / 11 fraction) and adjuvant chemotherapy with Actinomycin-D (1,35 mg/m² week 1,5), Doxorubicin (20 mg/m² week 3) and Vincristine (1,5 mg/m² week 1-6) (regime D, protocol TW AIEOP 2003). In March 2016 he continued chemotherapy with Doxorubicin (40 mg/m² day 1) and Ifosfamide (3000 mg/m²/die day 1,2). At day 2, promptly after the ifosfamide infusion, the patient developed a NCI-CTCAE grade 4 encephalopathy with hallucinations, lethargy, disorientation, hypotonia and extrapyramidal symptoms (dystonia and bruxism).² Electroencephalography showed electrical abnormalities compatible with encephalopathy. Ifosfamide-induced encephalopathy was suspected and methylene blue 30 mg/m² was i.v. administered in 45 minutes every 4 hours. He received six doses in 24 hours. A progressive improvement of clinical manifestations was observed with the patient fully alert and oriented 36 hours after starting methylene blue. In subsequent chemotherapy cycles Ifosfamide was replaced with Cyclophosphamide (750 mg/m² day 1,2) without further toxic effects. **Discussion:** Different mechanism of action have been suggested for Ifosfamide-induced neurotoxicity. Chlorethylamine, the principal neurotoxic metabolite of Ifosfamide, can inhibit the electron-binding flavoproteins of the mitochondrial respiratory chain through the formation of thialysine ketamine. Another important pathway may be mediated by monoamine-oxidases in the extrahepatic tissues and in the plasma by which chloroacetaldehyde can be formed from Ifosfamide.^{1,3} Methylene blue may act as an alternative electron acceptor replacing the Ifosfamide inhibited flavoproteins and restoring mitochondrial respiratory chain; moreover it may also inhibit chloroacetaldehyde formation through monoamine-oxidases. At present, in medical literature, methylene blue has been described for pediatric patients only in older children or in cases with mild symptoms. In our patient, methylene blue successfully reversed a severe toxic encephalopathy due to Ifosfamide chemotherapy in a 6-year-old patient. The use of methylene blue can represent a valid treatment of Ifosfamide-related encephalopathy even in the pediatric population and, as suggested by some authors,

it could be considered as prophylaxis in at risk patients (e.g. lysis syndrome, co-medication with neurotoxic drugs, central-nervous system tumors).³

References

1. Pelgrims J *et al.* Br J Cancer. 2000 Jan;82(2):291-4.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 June 14, 2010.
3. Kupfer A *et al.* Eur J Clin Pharmacol. 1996;50(4):249-52.

NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME OR SEROTONIN TOXICITY AFTER IN UTERO USE OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS A CASE-SERIES WITH NEONATAL DRUG CONCENTRATIONS

F. Bedussi*, G. Eleftheriou, R. Butera, A. Giampreti, L. Faraoni, M. Gallo, F. Lorenzi, A. Sangiovanni, M. Carrara, G. Contessa, G. Bacis

Poison Control Center and Teratology Information Service, Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Corresponding Author: Francesca Bedussi, email: fbedussi@asst-pg23.it

Background: Selective-serotonin-reuptake-inhibitors (SSRI) in pregnancy may determine abnormal neonatal neurological manifestations. These may be related to a neonatal abstinence syndrome, due to prenatal maternal use of SSRI once the placental access to the substance is no longer available, or to a serotonin toxicity syndrome resulting from the overstimulation of the serotonergic system in neonate. The differential diagnosis between neonatal SSRI withdrawal and toxicity is critical and debated, with symptoms of the two being similar.¹ **Objective:** To describe presentation, clinical course and drugs concentrations in neonates exposed in utero to SSRI, in order to evaluate criteria for diagnosis of neonatal abstinence syndrome and serotonin toxicity. **Methods:** Neonates from mother under SSRI therapy admitted from 2013 to 2016 to the neonatal intensive care unit of our hospital were evaluated. Mothers were evaluated for SSRI and co-medication. Alcohol, tobacco, herbal-medicines, drugs of abuse during pregnancy were investigated. Infant gender, birth weight, gestational age and symptoms were recorded. Infant blood serum was collected in the first 24 hours from delivery to enable measurement of antidepressant concentration. **Results:** Nineteen neonates (11M/8F; one-male-twin) were included. The 18 mothers took sertraline (8), paroxetine (3), citalopram (3), escitalopram (3), duloxetine (1). Nine (50%) took SSRI with benzodiazepines. Alcohol and drug of abuse were denied in all but one in therapy with methadone. Ten neonates (10/19; 52%) presented symptoms: nine at birth and one 24 hours after birth. The mean gestational age in this symptomatic group was 36+2 weeks with a mean body weight at birth of 2.5 kg. Manifestations were: hypertonia (6/10;60%), respiratory distress (4/10;40%), tremors (4/10;40%), hypoglycemia (2/10;20%), hypotonia (2/10;20%), neck extensor hypertonia (2/10;20%), irritability (1/10;10%), jitteriness and abnormal crying

(1/10;10%), myoclonus and head retraction with opisthotonus (1/10;10%). All the 9 symptomatic patients at birth presented SSRI's blood concentration > limit-of-quantification (LOQ): 7 under therapeutic levels, 1 at lower extremity of therapeutic range and 1 presented SSRI concentrations within therapeutic range. Among these, clinical manifestations improved 12-24 hours after delivery. The patient with symptoms 24 hours after delivery do not present SSRI in blood and clinical resolution appeared 5 days after delivery. The remaining nine asymptomatic neonates presented a mean gestational age of 39 weeks with a mean body weight at birth of 3.1 kg. Two presented SSRI's blood concentration at birth <LOQ, six presented SSRI's blood concentration under therapeutic levels and one presented antidepressant concentration in therapeutic range. **Discussion:** In our case series the triad of: neonatal symptoms at birth after in utero exposure to SSRI, detectable drug concentrations and improvement of symptoms during the first days after the delivery leads to a diagnosis of serotonin toxicity rather than withdrawal syndrome. Drug levels were unrelated with the onset and severity of the symptoms, but in all symptomatic neonates the drug was present, although in low concentrations. Another important aspect of our cases is the incidence of serotonin toxicity in all premature infants; premature could be more susceptible to SSRI effects.

Reference

1. Haddad PM *et al.* J Psychopharmacol. 2005;19(5): 554-7.

REVERSIBLE QT PROLONGATION AND DIFFERENT ELECTROCARDIOGRAM ALTERATIONS IN A CASE OF PIMOZIDE POISONING

M. Conte¹, A. Dilaghi¹, A. Missanelli², B. Occupati², F. Gambassi², E. Taurino³, N. Cini⁴, G. Mannaioni^{1,2}, P. Botti*

¹Dipartimento NEUROFARBA, sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze; ²SODc di Tossicologia Medica e Centro Antiveleni, AOU Careggi, Firenze; ³Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza, Firenze; ⁴Laboratorio Generale, Sezione di Farmacotossicologia, AOU Careggi, Firenze

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

Introduzione: La pimozide è un antipsicotico tipico utilizzato per il trattamento dei disturbi psicotici e della sindrome di Gilles de la Tourette. Il dosaggio terapeutico non deve superare 0,2mg/kg/die (o 10mg/die): sono stati segnalati 1 caso di morte improvvisa associata a prolungamento dell'intervallo QT per dosaggi superiori a 1mg/kg o 20mg/die. Il farmaco, somministrato per os, è assorbito per il 50%, con picco plasmatico a 6-8 ore dall'assunzione, metabolizzato a livello epatico, con lunga emivita (circa 55 ore) ed escrezione renale. **Case Report:** Una donna di 59 anni in terapia con pimozide da oltre 30 anni, viene trovata al proprio domicilio in

stato soporoso in seguito all'ingestione di 4 mg (40cp) di pimozone, 2mg (40cp) di clonazepam e alcolici. Durante il trasporto in ospedale compaiono battiti ectopici ventricolari in coppie e triplette, seguiti da episodio di torsione di punta, trattata MgSO₄ 1 g ev. Alla visita in DEA, la paziente è soporosa ma risvegliabile (GCS 14), presenta miosi scarsamente reagente e nistagmo laterale. L'anamnesi fa stimare il momento dell'assunzione del farmaco fra le 15 e le 20 ore precedenti, pertanto si soprassedie alla gastrolisi e viene somministrato carbone vegetale 1gr/kg. In conseguenza del precedente evento aritmico e per il rilevamento di un QT di 610msec, (QTc 653msec) vengono somministrati 500mL di NaHCO₃ all'1,4% (83mEq). Gli esami ematici evidenziano alcolemia <0,2g/L, kaliemia 3,6mEq/L, benzodiazepinemia 317mg/L, indici di funzionalità epatica e renale nella norma. Vengono prelevati campioni ematici seriati per la determinazione plasmatica della pimozone, effettuata in modalità differita. Dopo un'ora la paziente presenta episodio di tachicardia ventricolare di durata 1-2 min, per cui è stata ripetuta la somministrazione di MgSO₄ 2g ev. Per il persistere di episodi recidivanti di tachicardia ventricolare polimorfa a tipo torsione di punta e riscontro di QT lungo, la paziente è trasferita in UTIC, e trattata con infusione continua di MgSO₄ 1g/ora e potassio cloruro 8 mEq/ora per 12 ore, associata a terapia catartica e diuresi alcalina. Dalla seconda giornata la paziente è asintomatica, ritmo cardiaco sinusale, permane intervallo QT allungato. In 5° giornata la paziente viene trasferita in psichiatria, controllo ECG e normalizzazione dell'intervallo QT in sesta giornata. La concentrazione plasmatica di pimozone all'ingresso era 154,6ng/mL, 15 volte il range terapeutico (4-10ng/mL). **Conclusioni:** Il prolungamento del tratto QT e le aritmie correlate rappresentano una delle più temibili complicanze dell'overdose da pimozone e in considerazione della lunga emivita del farmaco, il monitoraggio ECG dev'essere prolungato fino alla normalizzazione dell'intervallo QT. La pimozone, a causa della sua scarsa maneggevolezza, viene utilizzato ormai in un set ristretto di patologie e, quando possibile, sostituita con farmaci con minore cardiotoxicità. Il suo uso è sconsigliato in pazienti con familiarità per il QT lungo, in caso di recenti cardiopatie ischemiche, ipokaliemia o ipomagnesiemia.

Bibliografia

1. Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL, Stull S, Everett G, Perel JM. Pharmacokinetics of pimozone in adults and children with Tourette's syndrome. *J Clin Pharmacol.* 1987, 27: 776-81.

INTOSSICAZIONI RARE: SE NON CI PENSI LA DIAGNOSI NON LA FAI

C. Bonenti^{1,*}, M. Carollo¹, D. Franchi², G. Garzena², G. Ruffino³, A. Marroni⁴, M. Chiaranda¹

¹Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università degli Studi dell'Insubria, Varese;
²Articolazione Aziendale Territoriale (AAT) Varese-Centro unico di risposta (CUR) 112-Azienda Regionale

Emergenza Urgenza Lombardia; ³Direttore Sanitario Comando Incursori (Comsubin) Marina Militare Italiana- La Spezia; ⁴Presidente DAN Europe

Corresponding Author: Chiara Bonenti, email: chiara.bonenti@yahoo.it

Introduzione: La Ciguatera è un'intossicazione alimentare causata dal consumo di pesce contaminato (generalmente tropicale o subtropicale). Le Ciguatossine sono una famiglia di tossine di origine non batterica, presenti in molti microrganismi e in particolare nel dinoflagellato *Gambierdiscus toxicus*.¹ Il meccanismo d'azione consiste nell'attivazione dei canali del sodio voltaggio dipendenti con aumento della permeabilità di membrana agli ioni sodio e depolarizzazione delle cellule nervose. I segni e i sintomi sono di natura gastrointestinale, cardiovascolare, neurologica e neuro-psichiatrica. Generalmente l'esordio è caratterizzata da una sindrome gastroenterica che si manifesta da 4 a 24 ore dall'assunzione e regredisce in genere in 4 giorni. Successivamente compaiono parestesie e/o disestesie alle estremità degli arti e in regione perilabiale, inversione sensibilità caldo-freddo, alterazione del gusto, marcata astenia, urgenza minzionale, disautonomie e allucinazioni. I sintomi neurologici possono persistere per settimane, mesi o anni, definendo la forma cronica. La diagnosi è fondamentalmente clinica associata all'anamnesi di ingestione di pesce. Il trattamento dell'acuzie si basa sulla somministrazione endovenosa di mannitolo e terapia sintomatica.² **Caso clinico:** La paziente è una donna di 34 anni, istruttrice di subacquea in Thailandia. La sintomatologia esordisce nel Dicembre 2014, quando durante un safari di tre giorni inizia ad accusare un intenso mal di testa e parestesie a mani e piedi, che spontaneamente regrediscono, per ricomparire dopo circa una settimana associati ad astenia. Sospettando una patologia da decompressione (PDD) viene sottoposta a trattamento iperbarico per 3 giorni e dimessa con diagnosi "Sintomi residui di PDD". A distanza di 2 mesi circa la sintomatologia peggiora, con comparsa di febbre, dissenteria, vomito e parestesie diffuse anche a braccia e gambe, mialgie, sensazione di freddo e vampate di calore, nonostante la terapia prescritta da un neurologo con Pregabalin ed integratori vitaminici. Le vengono quindi prescritte analisi ematiche per valutare gli indici di flogosi, la crasi ematica e successivamente RM encefalo-midollo spinale ed EMG, che risultano tutte nella norma. Nel marzo 2015 la paziente, visto il perdurare della sintomatologia, viene messa in contatto con il Divers Alert Network (DAN), il cui personale medico esclude qualsiasi forma di disbaropatia. Basandosi su una rianalisi dell'anamnesi, e in particolare al consumo di pesci tropicali in loco, viene posto il sospetto di INTOSSICAZIONE DA CIGUATOSSINA. **Conclusioni:** Negli ultimi dieci anni si è assistito ad un incremento dei casi di Ciguatera in Europa² e questo è da imputare all'aumento della temperatura globale dell'acqua marina che ha determinato la proliferazione di microalghe tossine-produttori nel Mar Mediterraneo, che entrano nella catena alimentare di pesci come la Lampuga (ampiamente pescata e consumata in Italia). Avendo

tale intossicazione e la PDD medesimo quadro sintomatologico, devono essere poste in diagnosi differenziale, soprattutto nella popolazione di subacquei spesso anche consumatori di pesci marini.

Bibliografia

1. Thomas Y. K. Chan. Ciguatera Fish Poisoning in East Asia and Southeast Asia. *Mar. Drugs* 2015, 13, 3466-3478.
2. Mattei C, Vetter I, Eisenblätter A, Krock B, Ebbecke M, Desel H, Zimmermann K. Ciguatera fish poisoning: a first epidemic in Germany highlights an increasing risk for European countries. *Toxicol.* 2014; 91:76-83.

INTOSSICAZIONE ACUTA DA GLIFOSATO (ERBICIDA): CASO CLINICO

M.L. Maifreni*

Pronto Soccorso e Medicina D'urgenza, ULSS 9 Veneto, Treviso

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

Il paziente è stato ricoverato il giorno 1 luglio dopo assunzione volontaria di circa 100 ml di glifosato (erbicida) seguita da vomito a domicilio. All'ingresso in PS il paziente si presentava vigile e collaborante lamentando solo faringodinia. Sottoposto ad accertamenti (EGDS e TAC addome per il sospetto di perforazione intestinale non confermata) dopo circa quattro ore il pz ha manifestato sopore, ipossia, acidosi metabolica pH 7.11, shock vasoplegico quindi ricovero in rianimazione. Vi è stata necessità di ventilazione meccanica ed ha sviluppato Multi Organ Failure (MOF): polmonite, insufficienza renale con anuria e dialisi, piastrinopenia, marcata leucopenia, iperpotassiemia, epatite e causticazione del tratto intestinale superiore e sanguinamento da quello inferiore (lesioni da erbicida? piastrinopenia? entrambe?) - senza segni di perforazione. Utilizzo di Cytosorb per l'importante vasoplegia e uso di amine ad alte dosi (noradrenalina e dopamina). Su indicazione dei Centro antiveleni di Pavia è stato trattato con NAC e posta indicazione a trattamento cortisonico. Estubazione dopo otto giorni e trasferimento in MGU: il paziente ha presentato un progressivo danno epatico di tipo colestatico (escluse cause ostruttive) con importante epatocitolisi, ittero e colestasi. Il sensorio inizialmente fluttuante forse anche legato all'andamento della bilirubina. Successivamente trasferito in Gastroenterologia il paziente è stato sottoposto ad agobiopsia epatica (esame istologico ancora in corso) per la definizione del quadro istologico. A distanza di circa 6 settimane dall'ingestione si sono osservate inoltre anemia normocitica senza segni di perdita o di emolisi (possibile inibizione midollare) e marcata ipercolesterolemia che ha richiesto correzione farmacologica con statine. Data la terapia steroidea ad alte dosi, è stato necessario correggere i valori glicemici con insulina. Alla dimissione il paziente è vigile, asintomatico, canalizzato e si alimenta senza problemi. L'ittero è in notevole riduzione (picco bil 20 mg/dL, ultima 5 mg/dL). Valori ematochimici massimi o minimi raggiunti durante la degenza: creatinina 4,62 mg%;

got/gpt 268/826 u/l; bil tot 21,3; bil dir 19,9 mg%; fosf alcal 826 u/l; pH 7,34 all'ingresso e 7.11 dopo quattro ore; ggt 1481 u/l; piastrine 16.000; amilasi 166 u/l; leucociti 1.390; lipasi 420 u/l; ammonio 145 micromol/l; cpk 1080 u/l; colesterolo 939 mg%; troponina 0,11 ng/ml. Il quadro clinico complessivo è stato monitorato e gestito in accordo con i colleghi del Centro Anti Veleni di riferimento di Pavia.

CYANOSIS IN A PREMATURE INFANT INDUCED BY TOPICAL ANESTHESIA

G. Eleftheriou^{1,*}, R. Butera¹, M. Gallo¹, L. Faraoni¹, F. Bedussi¹, G. Bacis¹, F. Varsalone², C. Vercellati³

¹*Poison Control Center and Teratology Information Service, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy;*
²*Unit of Neonatology, Hospital Bolognini, Seriate, Italy;*
³*Division of Hematology, Hospital Maggiore, Milan, Italy*

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

Background: Methemoglobinemia is a rare cause of cyanosis in pediatric patients and it is characterized by increased quantities of hemoglobin in which the iron of heme is oxidized to the ferric (Fe³⁺) form. The condition may arise as a result of a genetic defect in red blood cell metabolism or hemoglobin structure, or it may be acquired following exposure to various oxidant drugs or toxins. **Case report:** A premature male infant was born to a 32-year-old healthy woman after 32 weeks of gestation. The 1630-g baby was apparently healthy at birth, Apgar scores were 9 and 9 at one and five minutes. At seven days of life a peripherally central venous catheter for parenteral nutrition was needed: 1 gram of an eutectic mixture of lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% ointment (EMLA, Astra Zeneca) was placed to a large extent on the inner surface of the forearm 40 minutes before starting the procedure. Eight hours after dermal application the patient showed a dusky discoloration and appeared drowsy and hypoactive. His cyanosis persisted and his transcutaneous oxygen saturation was 94% with supplemental oxygen. There was no clinical or culture support for sepsis or cyanotic congenital heart disease and airway abnormalities. Chest radiograph revealed a normal heart shadow with clear lung fields. Echocardiography confirmed a normal cardiac anatomy with adequate function. Methemoglobinemia was suggested and an arterial blood gas revealed hemoglobin level 15.1 g/dl and methemoglobin level 24.6%. The infant was given an intravenous methylene blue infusion at a dose of 1 mg/kg (1.5 mg in 30 minutes) which promptly cleared his central cyanosis and restored normal oxygenation. Methemoglobin level dropped to 3% two hours after methylene blue administration. Lidocaine serum concentrations were below the limits of quantitation 8 hours after skin application. Cytochrome-b5-reductase enzyme activity level was 11.9 IU/g (normal value 15.36-23.06 IU/g). Inborn errors of metabolism for succinylacetone, acylcarnitine and aminoacidemia were

excluded. **Discussion:** Preterm neonates are exposed to a range of painful procedures and topical anesthetics as EMLA are used routinely for pain management. On the other hand, newborns are unusually susceptible to the development of methemoglobinemia after exposure to toxic agents, as there is an increased sensitivity of fetal erythrocytes to oxidizing agents causing formation of fetal methemoglobin; moreover, there is transient physiologic immaturity of NADH cytochrome-b5-reductase activity in neonates (that have only about 60% of normal adult levels of CYB5R3 and do not attain mature levels before 2 months of age); finally, there is an increased absorption, due to skin immaturity, particularly during the first week of life. Because premature neonates are low weight and consequently they are easily overdosed, routinely use of EMLA should be carefully evaluated.

LACTATION IN BETA-THALASSEMIA MAJOR: IS DEFERASIROX COMPATIBLE? THE FIRST CASE WITH CLINICAL DATA AND BREASTMILK LEVELS

A. Giampreti¹, F. Mattioli², L. Faraoni¹, F. Bedussi^{1,*}, C. Spada³, M. Gallo¹, G. Eleftheriou¹, G. Bacis¹

¹Poison Control Center and Teratology Information Service, Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy;

²Department of Internal Medicine, Pharmacology and Toxicology Unit, University of Genoa, Genoa, Italy;

³Neonatology, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

Corresponding Author: Francesca Bedussi, email: fbedussi@asst-pg23.it

Background: Breastfeeding in newborns from patients with beta-thalassemia major and deferasirox (DFX) therapy represent a debated aspect concerning drugs in lactation. At present no cases involving lactation with this drug are available and, with the exception of few animal data, no literature exist on DFX in human milk.¹ We describe clinical course and iron status of a newborn exclusively breastfed by a mother with beta-thalassemia major on chronic therapy with DFX. Breastmilk concentration of DFX have also been evaluated. **Case report:** A 28-year-old caucasian woman (64 kg body-weight) with beta-thalassemia major treated with blood transfusions (once every three weeks), delivered a healthy baby (2350 g body-weight), at 35+1 weeks. Due to the potential transfusion's related iron overload, DFX oral therapy 2250 mg/die (35 mg/kg/die) was started in the mother one week after delivery. Breastfeeding was started the day of the delivery and iron status of the infant monitored. Blood tests in the infant at 1, 10, 30 days after starting DFX therapy revealed normal serum ferritin of 190, 218, 96 ng/mL (normal value 22-275 ng/mL) and normal sideremia of 101, 77, 71 mcg/dL (normal value 60-170 mcg/dL). In the first month, growth (41° percentile) and length curve resulted normal. In the breastmilk, collected from the mother 2 hours after the drug ingestion, one week after childbirth (the first day of DFX therapy), no measurable DFX was found. Breastmilk was analyzed by

adapting a validated high performance liquid chromatography method already described for plasma.² **Discussion:** DFX is an iron chelating agent, used in chronic iron overload due to transfusion therapy in patients with beta-thalassemia or sickle-cell disease. Deferasirox is excreted approximately 3% of the received dose in the milk of lactating rats.¹ Despite no clinical and pharmacokinetic data available in human milk from women on chronic DFX therapy, its high apparent volume of distribution (14.4 L/kg) and high percent of protein binding in maternal circulation (99%) make this drug theoretically low concentrated in human milk. In our case the newborn was exclusively breastfed by the mother on chronic therapy with DFX, his growth curve resulted normal during the first month of lactation and his iron status do not present significant alterations. DFX concentration on the mother milk has been evaluated on a sample at 2 hours from therapy, within the range of time to expect serum peak concentration (1.5-4 hours): the drug was not present (below the limit of detection of 0.1 mg/L). Despite the limitation of a case report, in our experience deferasirox therapy in a beta-thalassemia affected mother resulted compatible in breastfeeding, do not modify the growth curve and the iron status of the newborn and seemed at least very low excreted in the mother breastmilk. **Acknowledgements:** The authors acknowledge mothers and the Leche League Italia (www.illitalia.org) that collaborate for the collection of the "blank" sample of the breastmilk used to prepare calibration standards.

References

1. Bruin GJ *et al.* Drug Metab Dispos. 2008 Dec;36(12):2523-38.
2. Mattioli F *et al.* Eur J Haematol. 2015 Apr;94(4):310-7.

NEUROTOXICITY CAUSED BY MORCHELLA ESCULENTA - A CLINICAL CASE

M. Versiero^{1,*}, S. Franco¹, L. Barutta¹, S. Servo², E. Pizzolato¹, T. Morgillo¹, G. Lauria¹

¹Emergency Medicine Department, Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo, Italy; ²Division of Neurology, Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo, Italy

Corresponding Author: Marco Versiero, email: mailpermarco@tiscali.it

Introduction: Major forms of mushroom poisoning are well known and classified. In the latest years, however, toxic effects have been reported after consumption of edible mushrooms.¹ Here we describe a case of neurological toxicity occurred after ingestion of the edible mushroom *Morchella esculenta*. **Clinical case:** An otherwise healthy 48 years old male comes to our Emergency Department (ED) in the morning, complaining about dizziness, faintness and a single episode of vomiting. Symptoms started when he woke up. He has no headache, dyspnoea, abdominal pain or diarrhoea. The evening before (14 hours before symptoms onset) he has eaten a meal with considerable amount of "Morels", an edible mushroom. He found and cooked Morels by himself and ate them with a friend, who actu-

ally has no symptoms. The patient identifies eaten mushrooms as *Morchella Esculenta*. The visit shows normal vital signs and body temperature. Abdominal findings are normal. Neurological examination is normal but, in the standing position, the patient describes dizziness and feels imbalance. Few minutes after standing, an episode of syncope occurs, followed by involuntary urine loss. We perform a CT scan of brain and an EEG, both normal. A neurological consult confirms dizziness without other alterations. Blood test (blood cells count, liver and kidney function, serum electrolytes) are normal. Normal saline (750 ml) and Levosulpiride (25 mg) are administered. After 2 hours the patient reports partial relief from dizziness. He is discharged at home with prescription of oral Levosulpiride (25 mg bid). At phone follow-up, 2 days later, he reports complete relief from symptoms within 24 hours. **Discussion:** A diagnosis of *Morchella Esculenta* self-limiting neurotoxic syndrome was made. Major intoxications are sometimes caused by confusion of *Morchella* with *Gyromitra Esculenta* (the so-called false morel). *Gyromitra* can cause agitation, epilepsy, liver dysfunction and haemolytic anemia¹. In our case *Gyromitra* intoxication was ruled out by normality of blood tests, absence of symptoms in the other dinner, identification of ingested mushroom. In the last 10 years several cases of *Morchella* toxicity have been described². Some authors have defined "*Morchella neurotoxicity*" as a late-onset syndrome (starting more than 12 hrs after ingestion), characterized by dizziness and tremors (50% of cases), ataxia (20%), visual disturbances (20-25%), sensitivity impairment (5%). Gastrointestinal symptoms are usually mild or absent. Mechanisms of toxicity are unknown. Hydrazine-like molecules may be involved (hydrazines cause *Gyromitra* toxicity). Cooking the morels does not prevent the syndrome. Usually, symptoms follow consumption of high amounts of mushrooms. The syndrome is self-limiting in 24-36 hours²⁻³. **Conclusions:** *Morchella Esculenta* can occasionally cause a neurotoxic syndrome. Clinical history, blood tests and a short period of observation are helpful in ruling out other serious intoxications. The clinical course is favourable and symptomatic drugs can be beneficial.

References

1. Kimberlie A. Graeme Mycetism: A Review of the Recent Literature. *J. Med. Toxicol.* (2014) 10:173-189
2. Pfab R *et al.*; Cerebellar effects after consumption of edible morels; *Clinical Toxicology* (2008) 46, 259-260
3. Saviuc P *et al.*; Can morels (*Morchella* sp.) induce a toxic neurological syndrome? *Clin Toxicol* (2010) 48(4):365-372

GRAVE CHETOACIDOSI METABOLICA CON ANION GAP AUMENTATO DA ASSUNZIONE DI ALCOL DENATURATO

F. Gambassi^{1,*}, A. Missanelli¹, A. Rotulo², A. Zotto², M. Conte², G. Mannaioni^{1,2}

¹SOD di Tossicologia Medica e Centro Antiveleeni, AOU Careggi, Firenze, ²Dipartimento NEUROFARBA, sezione di farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze

Corresponding Author: Francesco Gambassi, email: gambassif@aou-careggi.toscana.it

Introduzione: L'alcol etilico viene denaturato secondo il Regolamento (CE) n. 2205/2004, aggiungendovi Red 24 (colorante rosso) e metiletilchetone al 4-10%. **Case Report:** Una donna di 56 anni, con storia di etilismo cronico, giunge al DEA della AOU Careggi, dopo essere stata ritrovata in stato confusionale su una panchina. Riferisce di aver ingerito 24 ore prima circa 500mL di "alcol rosa", insieme a una quantità non precisata di vino. La paziente è vigile (GCS 15), presenta alitosi aromatica, PA 140/70, FC 87 BPM, tachipnea (>30 atti/min), SatO₂ 98% in aria. L'Emogasanalisi evidenzia pH plasmatico di 6,89, PaO₂ 140 mmHg, PaCO₂ 11 mmHg, ABE -29mmol/L, AG 26 mEq/L, lattati 4.3 mmol/L. Gli elettroliti ed gli indici di funzionalità renale sono nella norma, mentre i markers di abuso cronico di etanolo (MCV 105 μ³, YGT 362 U/l, AST 157 U/l) sono alterati, etanolemia assente. La paziente viene prontamente sottoposta ad idratazione e correzione dello squilibrio metabolico con somministrazione di NaHCO₃ 200 mEq, in due boli successivi a distanza di 30 min. con aumento del pH ematico a 7,11 e correzione parziale degli altri parametri emogasanalitici. Sulla base dei dati anamnestici di ingestione di alcol denaturato, bioumorali ed emogasanalitici, grave acidosi metabolica con elevato *anion gap*, stante il rischio imminente di danni da intossicazione da alcol e/o chetoni tossici, si ritenne opportuno sottoporre la paziente ad una seduta emodialitica, a terapia antidotale con fomepizole e al prelievo seriato di campioni ematici per la determinare, in modalità differita, le concentrazioni ematiche degli alcoli, chetoni e loro metaboliti. Durante la seduta emodialitica, i parametri vitali della paziente si sono mantenuta stabili e la tachipnea si è notevolmente ridotta. Al termine della dialisi i parametri all'EGA erano i seguenti: pH 7,52; PaO₂ 95,4; PaCO₂ 22,1; HCO₃ -20,7; ABE -4,5; AG 14,8; lattati 0,8 mmol/L. La paziente è stata trasferita in Terapia Sub-Intensiva, dove è stata proseguita la terapia antidotale con fomepizole ev, con una dose d'attacco di 15 mg/kg, seguita dalla dose di mantenimento di 10 mg/kg/12 ore per le 48 ore successive, con progressiva risoluzione del quadro metabolico. La paziente è stata dimessa dopo 72 ore con terapia anti-astinenziale per il potus e presa in carico dall'ambulatorio tossicologico per programma di disintossicazione da alcol. La ricerca degli alcoli tossici e chetoni nei campioni ematici seriatati, eseguiti con la tecnica dello spazio di testa in GC/MS, hanno evidenziato la presenza di metanolo, acetone e metiletilchetone, in tracce, con andamento decrescente tempo-correlato. Nell'unico prelievo effettuato sul dializzato è stata confermata la presenza sia del metanolo che dell'acetone, ma non del metiletilchetone. **Discussione:** I risultati ematochimici non indicano una chiara eziopatogenesi da alcoli e/o chetoni tossici. Il quadro clinico è indicativo per una cheto-acidosi alcolica, non rara negli etilisti cronici, caratterizzata da acidosi metabolica con aumento dell'*anion gap*, favorita dalla malnutrizione, disidratazione e deficit di tiamina¹.

Bibliografia

1. Nuralamin MN, Krishna B, Sharpstone D: Alcoholic ketoacidosis: a case report and review of the literature; *Oxf Med Case Reports* 2016 (3): 31-33.

GLI ERRORI TERAPEUTICI: LA CASISTICA DEL CENTRO ANTIVELENI DI FIRENZE NEL PERIODO 2011-2015

M. Cirronis¹, A. Dilaghi¹, F. Gambassi^{2,*}, B. Occupati², G. Mannaioni^{1,2}, A. Ieri², A. Missanelli², A. Pistelli²

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Università di Firenze; ²SODc di Tossicologia Medica, AOU Careggi, Firenze

Corresponding Author: Francesco Gambassi, email: gambassif@aou-careggi.toscana.it

Introduzione: L'errore terapeutico può essere definito come "qualsiasi errore nell'iter di prescrizione, dispensazione, preparazione, somministrazione o monitoraggio della terapia farmacologica, indipendentemente dal verificarsi o meno del danno"¹. Gli errori terapeutici sono ampiamente descritti in ambiente ospedaliero, mentre poche informazioni sono disponibili per quelli che si verificano in ambito extraospedaliero. I dati epidemiologici provenienti dai Centri Antiveleini (CAV) consentono una valutazione della diffusione degli errori terapeutici nella popolazione generale. **Risultati:** Nel periodo compreso dal 1 gennaio 2011 al 31 dicembre 2015 sono stati registrati 1.143 errori terapeutici pari al 5,48% delle richieste totali giunte al CAV di Firenze, SODc di Tossicologia Medica, AOU Careggi. Le richieste sono pervenute da privati cittadini (n= 469; 41,03%), ospedali (n=372; 32,54%), guardie mediche (n=206; 18,02%) e da medici curanti (n=48; 4,19%). La maggior parte degli errori terapeutici (n=1076; 94,20%), si è verificata in ambiente domestico o sul luogo di lavoro, mentre il 5,8% in strutture sanitarie. Nel campione totale gli adulti sono il 50,5% (n=577); i bambini sotto i 5 anni di età il 33,7% (n=378), mentre nel 13,39% (n=153) hanno un'età compresa tra i 6 e i 18 anni. I farmaci maggiormente coinvolti risultano essere molecole attive sul SNC (22, 5%), antibiotici (10,77%), FANS (9,89%), farmaci cardioattivi (9,63%), farmaci utilizzati nella patologia respiratoria (9,19%), oppioidi (4,90%), ormoni e vitamine (2,63%), mentre il restante 26,94% comprende singole molecole appartenenti ad altre classi farmacologiche. I farmaci più rappresentati negli errori terapeutici sono quelli attivi sul SNC, analgesici oppioidi, farmaci endocrino-metabolici e molecole cardioattive nella fascia di età adulta, mentre nei bambini sotto i 5 anni sono più frequenti errori terapeutici con FANS, antibiotici e farmaci per patologie respiratorie. Oltre il 75% dei pazienti per cui è stata richiesta una consulenza (n=866) è risultato asintomatico. A prescindere dalla presentazione clinica (presenza o assenza di sintomi) è stata data indicazione ad effettuare una valutazione medica o a recarsi in ospedale solo nel 15% dei casi. Più frequentemente il paziente è rimasto al proprio domicilio e non è stata necessaria alcuna terapia (69,26%);

un trattamento sintomatico è stato sufficiente nel 20,22% dei casi, manovre di decontaminazione sono state consigliate nell'8,4% dei casi ed in meno del 2% dei casi è stata necessaria la somministrazione di farmaci antidotali. **Conclusioni:** Per quanto il tasso di ospedalizzazione sia basso e la consulenza tossicologica telefonica riduca ulteriormente l'impropria afferenza dei pazienti alle strutture sanitarie, gli errori terapeutici potrebbero essere prevenuti e/o limitati mediante adeguate strategie basate sulla collaborazione tra CAV, centri di farmacovigilanza, medici prescriventi e industrie farmaceutiche.

Bibliografia

1. Koren G. Trends of medication errors in hospitalized children. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 707-10.

AN ATTEMPTED SUICIDE WITH COPPER SULPHATE INJECTED INTRAVENOUSLY: A CASE REPORT

O. Spagnolello¹, O. Staltari², A. Garramone¹, L. Lombardi³, D. Lonati⁴, G. Bertazzoni¹, M.C. Grassi^{2,*}

¹Department of Emergency Medicine, Policlinico Umberto I - "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy; ²Emergency Toxicology and Poison Control Centre Unit, Policlinico Umberto I - "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy; ³Department of Immunohematology and Transfusion Medicine, Policlinico Umberto I - "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy; ⁴Pavia Poison Control Centre and National Toxicology Information Centre, Toxicology Unit, IRCCS Maugeri Foundation, Pavia, Italy

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

Background: Copper (Cu) is an essential trace metal in humans not poisonous in its metallic state but some of their salts such as Copper Sulphate (CuS) are poisonous.¹ It is used commercially in whitewashing, leather manufacture, fungicides and insecticides.² Chronic intoxication is often occupational related. Acute Copper Sulphate Poisoning (ACuSP) usually results from oral ingestion with suicidal purpose, and rarely from parenteral exposure: only few cases of parenteral ACuSP have been reported in literature.^{2,3} **Clinical case:** A 37-year-old man was admitted at Emergency Department three hours after that he attempted suicide by self-injecting intravenously an unknown amount of a CuS solution. The patient had a history of heroin and cocaine use disorders. At the admission, he was conscious, GCS 15, T 36.5°C, RR 18 breaths/min, SpO2 96% on room air, BP 105/75 mmHg, HR 120 beats/min. He presented tremors and diffuse myalgia. Laboratory results were within the normal range. One day later, a blood sample was collected to assess Serum Cu levels, which reached 263 µ/dL (normal range 70-140 µ/dL). On day 3, he was alert and oriented, GCS 15, T 38°C, RR 18 breaths/min, SpO2 96%, BP 130/70 mmHg, HR 72 beats/min. Physical examination revealed pallor, jaundice, brown to red urines, signs

of extravasation by the antecubital area of both arms and he was complaining epigastric pain. Laboratory findings showed: normochromic normocytic anaemia with signs of intravascular haemolysis, rhabdomyolysis, methaemoglobin 5.2%. The patient received fluids therapy, electrolyte correction, and was transfused with 4 Units of Packed Red Blood Cells. N-acetylcysteine and D-penicillamine were started. Moreover, piperacillin/tazobactam and clindamycin were administered for peri-injection cellulitis, salicylic acid as antipyretic and omeprazole for gastric protection. As critical condition was persisting, Therapeutic Plasma Exchange (TPE) was performed on day 5 and on day 6 to support the drug therapy, on day 7 he was transferred to the intensive care unit and then to the surgery unit for wounds toilet. On day 12 he was moved to the psychiatric unit, on day 13 D-penicillamine was discontinued due to increasing liver function tests. On day 22 he was admitted to the medical department to continue the diagnostic and therapeutic process. On day 32 he was discharged asymptomatic and with normal laboratory values. **Discussion:** ACuSP is an uncommon event in

the worldwide.^{2,3} The management is symptomatic and supportive. Chelation therapy should be initiated when hematologic or hepatic complications as well as other manifestations of poisoning are present. D-penicillamine, British-Anti-Lewisite and Ethylene-Diamine-Tetra-Acetate have been used as antidotes. Haemodialysis is indicated only in case of persistent renal failure. Very few cases of using of TPE in the setting of ACuSP are available. In this case the antidotic and antioxidant therapy resulted effective to reverse haemolysis and rhabdomyolysis and to prevent hepatic and renal damage. The TPE should be considered as an addictive measure.

References

1. Ashish B, *et al.* Copper Toxicity: A Comprehensive Study. *Res J Recent Sci* 2013; 2:58.
2. Oldenquist G, Salem M. Parenteral copper sulfate poisoning causing acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:441.
3. Behera C, *et al.* An unusual suicide with parenteral copper sulphate poisoning: a case report. *Med Sci Law* 2007; 47 (4):357.

emergency care journal

ecj
www.ecj.it

Antidotes in Depth

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

2017

Pavia, 20-22 September 2017

Antidotes in Depth 2017

Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies

Pavia, 20-22 September 2017

BIOANALYSIS OF THE DESIGNER BENZODIAZEPINE FLUBROMAZEPAM

M. Di Tuccio^{1,*}, L. Rocchi¹, L. Rolandi¹, P. Papa¹, D. Lonati², C. Locatelli², E. Buscaglia², A. Valli¹

¹Laboratorio di Tossicologia Analitica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Poison Control Centre, Istituti Clinici Maugeri Spa-SB, Ospedale IRCCS, Pavia

Corresponding Author: Marcello Di Tuccio, email: marcello.dituccio@gmail.com

Benzodiazepines are psychoactive drugs widely used in the treatment of anxiety, insomnia, agitation, seizure, epilepsy, but there is also a widespread misuse of these drugs. Since 2012, designer benzodiazepines appeared on the illegal market as non-prescribed drugs, taken for recreational purposes or as “self-medication” by users addicted to stimulant and hallucinogenic drugs of abuse. Most recently, the designer benzodiazepine flubromazepam started to emerge in online shops. There is very limited data about flubromazepam with regard to pharmacological properties, metabolism and possibility of detection in biological samples. This study focuses on the bioanalysis of flubromazepam in a mixed intoxication by flubromazepam and metoxyphenidine. **Case report:** A 25 years-old man was admitted to the emergency department twenty hours after an episode of syncope with secondary head trauma. On arrival, he presented severe psychomotor agitation, confusion, dysarthria and aphasia, mild hypertension and slight tachycardia. The patient’s parents lead some pills and a powder bought on the Internet and labeled, respectively: flubromazepam and 2-methoxyphenidine. The patient was discharged two days later with prescription of paroxetine. Toxicological analyses: Urine and serum collected on the day of hospitalization, as well products found by parents, were submitted to the Laboratory for toxicological analyses including screening for classical drugs of abuse and benzodiazepines by immunoassay (Syva EMIT II Plus) and new psychoactive substances using mass spectrometry-chromatographic techniques (GC-MS and LC-MS/MS). **Results and Discussion:** The gas chromatography-mass spectrometry analyses (GC-MS) of the products confirmed the presence of the declared analytes: flubromazepam and 2-methoxyphenidine. Immunoassay for benzodiazepines in urine was under the cut-off concentration (178 ng/ml VS cut off 200 ng/ml lormetazepam equivalents) in the untreated sample and tested positive (378 ng/ml) after hydrolysis with beta-glucuronidase. The cross-reactivity of the flubromazepam with the used immunoassay resulted of 166 %. Urine and blood LC-MS/MS analyses excluded the presence of other benzodiazepines besides flubro-

mazepam: urine flubromazepam concentration after enzymatic hydrolysis was low as 4 ng/ml, consequently it could be postulate that positivity to the benzodiazepines urine immunoassay test may be due to the cross-reactivity of flubromazepam metabolites¹. Flubromazepam serum concentration (LC-MS/MS) tested 247 ng/ml, a value higher than the one measured as C_{max}, after a single oral dose of 4 mg taken by a volunteer who experienced some fatigue and somnolence². 2-methoxyphenidine quantification in serum (LC-MS/MS) yielded a concentration of 411 ng/ml. **Conclusions:** Flubromazepam can be specifically detected in serum and urine by LC-MS/MS. The unchanged drug in urine was present at low concentrations and Syva EMIT II Plus benzodiazepines assay resulted positive after enzymatic hydrolysis, likely exploiting metabolites cross-reactivity.

References

1. Pettersson Bergstrand M. *et al.* Drug Testing and Analysis, 2016, DOI 10.1002/dta.2003.
2. Moosmann B. *et al.* J Mass Spectrom. 2013, 48, 1150–1159.

DEXRAZOXANE FOR RAPID EXTENDED LIVEDO RETICULARIS-LIKE SKIN REACTION DUE TO SYSTEMIC EPIRUBICIN DIFFUSION DURING TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

A. Giampreti^{1,*}, M. Lucà², M. Gallo¹, A. Baldan², F. Bedussi¹, M. Schranz², S. Fagioli², G. Bacis¹

¹Centro Antiveleini di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Gastroenterologia ed Epatologia dei trapianti, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corresponding Author: Andrea Giampreti, email: agiampreti@asst-pg23.it

Background: Skin reactions after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with anthracyclines is a rare complication of intra-arterial chemotherapy infusion¹. Most reactions are limited to small areas and no data concerning the use of dexrazoxane to treat skin reactions due to systemic diffusion of anthracyclines after TACE are at our knowledge reported. We describe a case where an extended livedo-reticularis-like reaction developed after TACE procedure with epirubicin for hepatocellular carcinoma (HCC) chemoembolization therapy and has been successfully treated with dexrazoxane. **Case report:** A 56-year old man with hepatitis C-related cirrhosis received one session of conventional TACE to treat one nodular HCC in segment I. Hematological and hepato-pancreatic exams before the procedure resulted normal. TACE was performed through left hepatic artery catheterization and

super-selection of the segmental artery feeding the HCC followed by infusion of ethiodized oil and epirubicin 50mg. A further infusion of ethiodized oil, epirubicin 25mg and 40-micron-sized embolizing microspheres was performed through an anatomical variation characterized by a HCC afferent artery starting from the right renal artery. Immediately after the procedure the patient presented pain on the right side associated to a livedo reticularis-like skin reaction extended from right flank to hypochondrium areas. NSAID, opioids, chlorpheniramine iv were unsuccessfully administered. A possible adverse reaction due to epirubicin systemic diffusion was suspected so antidotic therapy with dexrazoxane 1000mg/m² body surface was administered 8 hours after the procedure followed by 1000mg/m² on second day, 500mg/m² on the third day. Laboratory course presented hepatic tests peak on second day (ALT 443U/L, AST 1189U/L), increased d-dimer (14459 ng/mL) on fourth day, decreased platelets (22.0X10⁹/L) on eighth day. On the fourth day abdomen CT evidenced hyperdensity in right lower pulmonary lobe, right hepatic segments, diffused thickening of the right abdominal wall and right hemidiaphragm with right basal pleural effusion. The patient underwent thoracic drainage from the 6th to the 18th day, received blood transfusion and granulocyte-colony-stimulating-factor on the seventh (hemoglobin 8.6g/dL, leukocytes 1.07X10⁹/L, neutrophils 0.49X10⁹/L). Skin presented a complete resolution at one month after TACE. During the third and fourth week from TACE the patient presented reduction of the abdominal pain, a progressive improvement of the right pleural effusion and normalization of hematological and hepatic parameters. Alopecia manifested on 21st day as a late systemic effect of epirubicin. No alterations in heart function were evidenced. **Discussion:** Adverse skin reactions related to anthracyclines systemic diffusion during TACE are mostly nodular spotted-like skin eruption limited to peri-/supra-umbilical areas with time onset of 1-30 days and time resolution up to several months after the procedure [1]. The diffused and rapid onset of skin picture in our patient is possible due to a rapid diffusion of epirubicin into superficial skin abdominal arteries through hepatic falciform artery and anatomical variation branches from right renal artery evidenced in the patient. Systemic administration of dexrazoxane could have presumably played a role either in skin manifestations outcome either in heart protection and reduction of hepatic and hematological effects of epirubicin.

References

1. Lin CC et al. Kaohsiung J Med Sci. 2004 Jan;20(1):36-40.

TUTTA COLPA DELLO SHAMPOO

G. Militerno, C. Calitri*, T. Boetti, F.M. Bosetti, P. Gianino

S.C. Pediatria, Ospedale Cardinal Massaia, Asti

Corresponding Author: Carmelina Calitri, email: carmelina_calitri@libero.it

Una bambina di 1 anno e 7 mesi veniva condotta in Pronto Soccorso (PS) per comparsa di distress respiratorio improvviso con abbondanti secrezioni al cavo orale e successiva alterazione dello stato di coscienza. All'ingresso la bambina si presentava incosciente, con grave distress respiratorio e desaturazione (SpO₂ 80%), abbondanti secrezioni alle vie aeree, bradicardia (80 battiti/min), miopia fissa. La bambina veniva sottoposta ad aspirazione e intubazione orotracheale. All'emogasanalisi veniva riscontrata una grave acidosi respiratoria. Mentre venivano effettuati ulteriori accertamenti (ematocimici, tossicologici e radiografia torace) veniva condotto in PS il fratello di 3 anni per difficoltà respiratoria ingravescente con abbondanti secrezioni al cavo orale. Il bambino si presentava cosciente, molto agitato con secrezioni abbondanti al cavo orale e miopia fissa bilateralmente. Vista l'insufficienza respiratoria ingravescente il bambino veniva sedato ed intubato. All'approfondimento anamnestico la mamma riferiva che la sintomatologia era comparsa poco dopo l'applicazione al cuoio capelluto di un prodotto per pidocchi acquistato in Serbia. Veniva negata l'ingestione del prodotto o di altre sostanze potenzialmente tossiche. Veniva, pertanto, richiesta la consulenza del Centro Antiveneni di Pavia, per verificare l'esistenza di prodotti anti-pediculosi che potessero causare la sintomatologia presentata da entrambi i bambini (miopia, scialorrea, broncorrea e bradicardia). Veniva riferito che alcuni dei suddetti prodotti possono contenere organofosforici responsabili della sindrome colinergica. Nonostante non fosse possibile visionare il prodotto utilizzato, vista la severità del quadro clinico, veniva intrapresa terapia con atropina al dosaggio necessario per ottenere la scomparsa delle secrezioni. Portato in visione il prodotto utilizzato veniva confermato che si trattava di un prodotto antipediculosi ad uso veterinario contenente organofosforici. I bambini venivano trasferiti in Terapia Intensiva pediatrica dove presentavano un progressivo miglioramento delle condizioni generali, senza necessità di terapia con pralidossima. I bambini venivano estubati dopo 24 ore dall'accesso e dimessi il giorno successivo in benessere. I prodotti a base di organofosforici inibiscono in modo irreversibile le colinesterasi con conseguente accumulo di acetilcolina a livello della sinapsi che comporta sintomi muscarinici (sudorazione profusa, scialorrea, vomito, diarrea, bradicardia, miopia, broncorrea, edema polmonare acuto) o nicotinici (fascicolazioni, contratture muscolari, paralisi flaccida, tachicardia, ipertensione). A livello del sistema nervoso centrale è possibile osservare un quadro variabile dal rallentamento psicomotorio, fino a riduzione dello stato di coscienza, convulsioni, apnea, morte. I composti organofosforici sono principalmente utilizzati come erbicidi, pesticidi e insetticidi, ma sono contenuti anche in alcuni prodotti antipediculosi ad uso umano e veterinario. La mortalità da avvelenamento da organofosforici è alta ed è correlata alla dose, al ritardo diagnostico o ad una gestione impropria. Per la conferma diagnostica è utile il dosaggio delle acetilcolinesterasi eritrocitarie. La terapia dell'intossicazione grave da organofosforici si avvale di due antidoti: l'atropina che antagonizza gli effetti dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici.

ci e la pralidossima che è un riattivatore dell'acetilcolinesterasi.

Bibliografia

1. Lebowitz M1, Clark L, Levitt J. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):965-74.
2. Acute organophosphate intoxication after using an anti-lice insecticide shampoo. Paget C1, Menard S, Wroblewski I, Gout JP, Danel V, Bost M. *Arch Pediatr*. 2002 Sep;9(9):913-6.

LUPINE INTOXICATION: A REMINISCENCE OF VERGA'S / MALAVOGLIA*

L. Barutta^{1,2,*}, S. Franco¹, A. Giraud^{1,3}, E. Migliore¹, E. Pizzolato^{1,2}, F. Salomone^{1,3}, G. Lauria¹

¹*Emergency Medicine Department, Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo, Italy;* ²*School of Emergency Medicine, University of Turin, Italy;* ³*School of Internal Medicine, University of Turin, Italy;* **"The lupine job"*

Corresponding Author: Letizia Barutta, email: letiziabarutta@alice.it

A 34-years old man comes to our Emergency Department (ED) reporting syncope with warning symptoms the previous night, after he stood up to drink a glass of water. He collapsed for unknown time and recovered spontaneously. He doesn't report previous health issues, allergies or drug intake. Clinical examination and ECG are normal. At standing, he complains about blurred vision and severe hypotension is assessed. Stool inspection is unremarkable for blood, laboratory red cell count only shows a mild anemia. Pupils are dilated. Cocaine, amphetamines and methamphetamines are not detectable in urine as well. Moreover, the patient reports dry mouth and failure to urinate, and eventually needs bladder catheterization. Lately, he tells us that he plays many sports and is a vegetarian. Suspecting an anti-cholinergic syndrome by unknown poisonous food, we contact the Poison Control Centre, whose operators suggest to investigate for a possible lupine intoxication. The patient actually confirms he has eaten a great amount of lupine soup in the past days. According to PCC suggestions, neostigmine 1 mg *i.v.*, activated charcoal 60 g and magnesium sulfate 30 g orally are given, and the patient is admitted for close observation. The following day, the patient is asymptomatic, orthostatic hypotension relapses, sight and urinating are normal and no arrhythmic events are pointed out. Anticholinergic syndrome is caused by several substances binding muscarinic receptors for acetylcholine (drugs - as antihistamines, antiparkinson and antidepressants, analgesics, antimuscarins, myorelaxants; plants - as Brugmansia arborea "Angel's Trumpet", Atropa Belladonna, Mandragora Officinarum, Datura Stramonium, etc). Typical signs and symptoms can be easily borne in mind through the doggerel "Hot as a Hare, Blind as a Bat, Dry as a Bone, Red as a Beet, Mad as a Hatter", which refers to hyperthermia, mydriasis, anhidrosis, hypotension, flushing, confusion and euphoria to seizures, ileus and urinary retention. Medical treatment requires life support, gas-

trointestinal decontamination with activated charcoal and magnesium salts purge, benzodiazepines for seizures, physostigmine 0.5-2 mg *iv* in 5 minutes: the dose can be repeated every 30-60 minutes, carefully monitoring heart rhythm, watching for the onset of cholinergic symptoms (which are atropine-sensitive). Physostigmine is useful for unresponsive seizures, cardiac arrhythmias, hypotension, respiratory depression or coma. Lupines are vegetables mainly consumed as food in Southern Italy; we distinguish "sweet" varieties, which have an alkaloid content of approximately 130-150mg/kg, and "bitter" varieties, which need to undergo a de-bittering process through repeated hot-water washing to remove toxins before consumption (anyway, alkaloid content after de-bittering is approximately 500 mg/kg). Failure to remove alkaloids can result in poisoning. Lupine toxicity usually recovers in 24 hours with supportive therapy alone, but fatal cases have been reported, with a lethal dose of ca. 30 mg/kg bodyweight. Physostigmine administration can successfully manage severe lupine intoxication not responding to supportive care.

References

1. Australia New Zealand Food Authority. Lupin alkaloids in food. A toxicological review and risk assessment. Technical report series no. 3. Canberra: ANZFA, 2001.
2. Daverio M, Cavicchiolo ME, Grotto P, Lonati D, Cananzi M, Da Dalt L. Bitter lupine beans ingestion in a child: a disregarded cause of acute anti-cholinergic toxicity. *Eur J Pediatr*. 2014 Dec;173(12):1549-51.

NORMOCYTIC NORMOCHROMIC ANEMIA AND ASYMPTOMATIC NEUTROPENIA IN A 40-DAY-OLD INFANT BREASTFED BY AN EPILEPTIC MOTHER TREATED WITH LAMOTRIGINE: INFANT'S ADVERSE DRUG REACTION

F. Bedussi^{1,*}, V. Relli², L. Faraoni¹, F. Lorenzi¹, A. Sangiovanni¹, R. Butera¹, G. Eleftheriou¹, G. Bacis¹

¹*Poison Centre and Teratology Information Service, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy;* ²*Department of Pediatrics, Presidio Ospedaliero C.T.O. Iglesias, ASSL Carbonia, Italy*

Corresponding Author: Federica Bedussi, email: fbedussi@asst-pg23.it

Background: Epilepsy is one of the most common disorders that require continuous treatment during pregnancy. If lamotrigine is required by the mother, it is not necessarily a reason to avoid breastfeeding. In particular, maternal lamotrigine at low doses (lower than 200 mg die) is considered to be safe enough for the nursing infant. We describe a case of hematological adverse drug reaction an infant breastfed by a mother treated with low doses of lamotrigine. **Case report:** A 40-day-old, full-term, infant, came to our observation for inconsolable crying and recently ensued food refusal. At admission, pale skin, pale mucous membranes and a meteoric abdomen were evidenced in the infant. Infant medical history was uneventful: after at term, physiological delivery, he was fully breastfed with normal

postnatal development and adequate weight gain (birth weight: 3365 g, hospitalization weight: 4500 g). Mother's medical history was positive for epilepsy treated with lamotrigine: during pregnancy the drug daily dose was gradually increased from 120 mg to 200 mg in the third trimester; after delivery, lamotrigine was reduced to 150 mg. The mother also took folic acid throughout the pregnancy (400 mcg die), but she interrupted intake after delivery. At admission, infant blood tests highlighted normocytic normochromic anemia (hemoglobin 8.5 g/dL). Hemolysis, infections and bleeding were excluded; folic acid and vitamin B12 levels were normal. Lamotrigine-induced anemia was suspected: lamotrigine blood levels measured in the infant peripheral blood were 1.4 mg/L (therapeutic range in adults: 2.5 to 15 mg/L for most individuals). Breastfeeding was reduced, and the infant's diet was supplemented with milk formula. In spite of nursing baby's normal levels, folic acid (200 mcg die), iron (20 mg die) and vitamin B complex were started in both the infant and the mother. After 10 days, no anemia improvement was observed and an asymptomatic neutropenia (330 cells/mm²) appeared. At that point, breastfeeding was stopped and a rapid progressive normalization of the blood tests occurred. **Discussion:** Lamotrigine pharmacokinetics behavior changes over the course of pregnancy, at delivery, and during lactation. The lamotrigine clearance increases during pregnancy (maximum peak at delivery), decreases in puerperium and increases again to the initial values approximately at the third week post-partum¹, with subsequent variable infant exposure if maternal dose remains unchanged. Breastfed infants may undergo serious adverse effects, as observed in a 16-day-old infant that developed severe apnea and required resuscitation following exposure to lamotrigine through breastmilk (maternal dose 850 mg die, infant lamotrigine blood level 4.87 mg/L)². Lamotrigine milk/plasma ratio is highly variable, as shown in the case series reported by Newport et al. The Authors estimated a mean milk/plasma ratio of 41.3% (range 33.0-49.6%), with infant plasma concentration corresponding to 18.3% of maternal plasma levels (theoretical infant lamotrigine dose: 0.51 mg/Kg/day; relative infant lamotrigine dose: 9.2%). At infant lamotrigine blood levels ranging from 0.6 to 1.8 mg/L, only mild thrombocytosis was observed³. In our case, normochromic anemia and neutropenia developed with lamotrigine blood concentration of 1.4 mg/L and improved only after breastfeeding discontinuation. Neonates are particularly at risk for high plasma levels due to the immaturity of their glucuronidation capability, required for drug clearance, and because plasma protein binding is relatively low². If lamotrigine is required by the mother, it is not necessarily a reason to discontinue breastfeeding. However, breastfed infants should be carefully monitored for reported side effects (thrombocytosis, apnea, drowsiness or poor sucking, CNS depression), and for adverse drug reactions typically reported in adults treated with lamotrigine, such as rash or bone marrow depression. Measurement of lamotrigine serum levels should be suggested, in order to rule out toxicity if there is a concern.

References

1. Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, Henrich W. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009; 85 (1): 60-64.
2. U.S. National Library of Medicine. Lamotrigine. LactMed Drugs and Lactation Database.
3. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, Viguera AC, Liporace J, Stowe ZN. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122 (1): e223-e231.

CLINICAL FEATURES OF SEVERE INTOXICATIONS ASSOCIATED WITH ANALYTICALLY CONFIRMED USE OF NBOME

E. Buscaglia^{1,*}, C.A. Locatelli¹, A. Schicchi¹, M. Crevani¹, S. Vecchio¹, D. Lonati¹, M. Di Tuccio², G. Scaravaggi¹, P. Papa²

¹Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia (Italy), and Clinical-Toxicology Coordinating Centre of the National Early Warning System, Presidency of the Council of Ministers, Rome; ²Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

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

Objective: A novel class of synthetic hallucinogens called NBOME emerged as new psychoactive substances (NPS) since 2009. NBOME are N-2-methoxybenzyl analogues of the respective 2C-X substituted phenethylamines, and were first synthesized as 5-HT_{2A} receptors activator at the Free University of Berlin in 2003¹. We evaluate the prevalence and the clinical features of analytically confirmed intoxications by NBOME over the last two years (2014-2015). **Case series:** Among the consecutive cases referred to our Poison Control Centre (as reference Centre in Italy) for suspected/confirmed poisoning by NPS between 2014 and 2015, 11 cases of NBOME intoxication were evaluated (age ranging from 16 to 27 years-old; 82% males). Specific laboratory investigations (liquid chromatography-mass spectrometry) were performed in all cases on urine and/or blood specimens; 7 patients were positive for 25I-NBOME, 2 for 25B-NBOME, 1 for 25C-NBOME and 1 for 25I- and 25H-NBOME; patient's urine samples were also positive for 2C-I (7 cases), THC (7), amphetamines (3), MDMA (2) and ketamine (1 case). The patients declared assumption of LSD or another hallucinogenic substance (n= 6), mescaline (n=1), other or unknown substances of abuse (n=3), or no assumption. Three patients (27%) took part to a rave party. The most represented clinical manifestations were severe psychomotor agitation (91%), tachycardia (64%), seizures and rhabdomyolysis (45%), confusion (36%), hyperthermia (27%), coma, mydriasis, hallucinations and violent behavior (18% each); no lethal

cases were registered. Treatment consisted in sedation with benzodiazepines (6 cases), intubation and respiratory support (5 cases). Hospital stay ranged from 10 hours to 11 days for patients needed intensive care treatment. **Conclusions:** This case series confirms the presence of at least 4 types of NBOMe molecules (25I-, 25B-, 25C- and 25H-NBOMe) in the Italian territory. Seven patients were positive for 25I-NBOMe and 2C-I: this may be due to the metabolism of NBOMe to 2C analogues, or to the simultaneous abuse of 25I-NBOMe and 2C-I. Clinicians should be aware of the presence of this new psychoactive substances and their potential for toxicity, and they should suspect possible NBOMe assumption in patients reporting the recent use of LSD or other hallucinogens. All the cases have been reported to the National Early Warning System. **Acknowledgements:** Study carried out with the support of Antidrug Policy Department, Italian Presidency of the Council of Ministers.

References

1. Kyriakou C *et al.* NBOMe: new potent hallucinogens, pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(17):3270-81.

GESTIONE INFORMATIZZATA DELL'ARMADIO ANTIDOTI PRESSO IL PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO REGINA MARGHERITA DI TORINO: PRIMI DATI RACCOLTI

V. Carmellino^{1,*}, C. Bondone², A. Vermena¹, A.F. Urbino³, L. Bergamin⁴, S. Longo²

¹CPSE Infermiere Pediatrico, Pronto Soccorso Pediatrico OIRM AOU Città della Salute e della scienza, Torino; ²Dirigente medico OIRM AOU Città della Salute e della scienza, Torino; ³Direttore S.C. Pediatria D'Urgenza Pronto Soccorso Pediatrico OIRM AOU Città della Salute e della scienza, Torino; ⁴Coordinatore Infermieristico Pronto Soccorso Pediatrico OIRM AOU Città della Salute e della scienza, Torino

Corresponding Author: Virna Carmellino, email: virna85@gmail.com

Background: Da Gennaio 2016 è in uso presso il Pronto Soccorso Pediatrico Regina Margherita un protocollo per garantire la necessaria dotazione antidotica, si è reso quindi necessario introdurre uno strumento per la gestione degli antidoti presenti in Pronto Soccorso, da qui l'idea di creare una interfaccia informatica per la gestione della giacenza antidoti. **Metodo:** Presentazione dello strumento informatico e studio descrittivo. Descrizione del nuovo metodo implementato presso la nostra struttura e dati preliminari sui casi di intossicazione accorsi da Gennaio 2016 a Giugno 2017 nei pazienti pediatrici (0-14 anni) giunti al nostro nosocomio. **Risultati:** Il programma informatico per la gestione del magazzino antidoti è stato un nuovo strumento a disposizione dell'equipe medico-infermieristica che si è dimostrato di semplice e efficace utilizzo. Sono stati registrati 268 casi di intossicazione, la fascia di età più esposta è quella 1-5 anni (68,66%) con incidenza supe-

riore per il sesso maschile (59,2%) seguono i bambini tra i 5 e i 10 anni (9,7%), poi i lattanti sotto l'anno (9,3%), gli adolescenti tra i 10 e i 14 anni (8,96%) e oltre i 14 anni (3,3%). È l'ambiente domestico il luogo di maggiore rischio (84,3%) e i prodotti per l'igiene della casa le sostanze con cui più frequentemente avviene l'incidente (25,7%), seguito da farmaci assunti accidentalmente (22,8%) e i prodotti chimici (20,9%). Interessante è anche la percentuale di eventi dovuti a somministrazione accidentale di farmaci in sovradosaggio da parte, principalmente, del caregiver: 10,8%. L'uso di antidoti è infrequente, solo il 16,7% degli eventi ne hanno richiesto la somministrazione. Più ripetutamente si è trattato di carbone attivato (57,6%), seguito da N-acetilcisteina, simeticone, fomepizole, flumazelin e siero antiviperico. **Conclusioni:** Al momento la fase di sviluppo del programma è terminata, la gestione è affidata ad alcuni componenti dell'equipe. I dati sono in fase di ulteriore elaborazione e riflettono, in buona parte, quello che è il panorama internazionale delle intossicazioni in ambiente pediatrico anche se con alcune differenze.

Bibliografia

- Salazar J, Zubiaur O, Azkunaga B *et al.* Prehospital management of acute childhood poisoning in Spain. *Emergencias.* 2017 Jun;29(3):178-181.
- Mintegi S, Dalziel SR, Azkunaga B *et al.* International Variability in Gastrointestinal Decontamination With Acute Poisonings. *Pediatrics.* 2017 Aug;140(2).

NOSOCOMIAL TRANSMISSION OF CLOSTRIDIUM BUTYRICUM TYPE E RESPONSIBLE FOR TWO CASES (ONE OUTBREAK) OF INFANT BOTULISM

M. Crevani^{1,*}, D. Lonati¹, B. Auricchio², M. Garbi¹, G. Perucco¹, V.M. Petrolini¹, S. Di Giulio¹, F. Anniballi², C.A. Locatelli¹

¹Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia; ²National Reference Centre for Botulism (NRCB), Department of Veterinary Public Health and Food Safety, National Institute of Health (ISS), Rome

Corresponding Author: Marta Crevani, email: marta.crevani@icsmaugeri.it

Objective: Botulism may develop if a preformed toxin is ingested or if clostridia producing botulinum neurotoxins grows in the intestines or wounds, and toxin is released. Person-to-person transmission does not occur and poisoned patient not required isolation. We reported two cases (one outbreak) of nosocomial transmitted infant botulism (IB). **Case series:** Case 1: A 12-week-old infant (5 Kg bw) was admitted to the ICU because of feeding difficulties, weak cry, poor head control, mydriasis, generalized weakness, hypotonia, and acute/tympanic abdomen. The mother reported the presence of stypsis associated with abdominal colic (from 2 weeks) unsuccessfully treated with cimetropi-

um bromide. Due to the rapid neurological worsening with a floppy-baby hallmark, IB was suspected. Lab-tests confirmed type E botulism. Considering the serious conditions, the patient was intubated, treated with antitoxin and, subsequently, with clostridiocidal antibiotic (metronidazole) and PEG-4000 whole bowel irrigation by gavage. Clinical conditions progressively improved and the infant was transferred, 5 days after antitoxin administration, in the paediatric ward. Faeces resulted negative 12 days after antibiotic treatment.

Case 2: An 8-week-old infant hospitalized from birth in the same ICU, presented a clinical picture of botulism 15 days after the case-1 admission. This baby was born at 26th weeks of gestation with a birth weight of 679 grams. During hospitalisation received supplemented human milk, D-vitamin, probiotics and caffeine. Laboratory investigation confirmed also for this patient type E botulism. The patient was intubated and supported in the respiratory function, and treated with antidote and antibiotic. Clinical conditions gradually improved with complete return to spontaneous respiration 7 days after antitoxin administration. He excreted *C. butyricum* type E from faeces for 15 days. Whole Genome Sequencing revealed that *C. butyricum* type E isolated from the specimens of the 2 patients were indistinguishable. No *C. butyricum* type E was detected in the ICU environmental samples collected after that the second case was confirmed by laboratory investigations. **Conclusions:** We report the first description of nosocomial transmission of *C. butyricum* type E responsible for two cases of IB: the two families and the two patients came from different geographical areas and never had any contact previously. Although isolation of these patients is not necessary, particular care should be taken to avoid nosocomial transmission of spores. The same procedures adopted to prevent nosocomial transmission of *Clostridium difficile* colitis could be successfully implemented to reduce spreading of neurotoxins producing clostridia spores.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DOVUTA A GASTROENTERITE IN PAZIENTE PEDIATRICO TRATTATO CON ENALAPRIL

G. Eleftheriou*, R. Butera, M. Gallo, L. Faraoni, A. Giampreti, F. Bedussi, G. Bacis

Centro Antiveneni e Tossicologia Clinica, Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corresponding Author: Jorgos Eleftheriou, email: geleftheriou@asst-pg23.it

Background: La terapia con gli ACE inibitori può essere complicata da reazioni avverse come insufficienza renale acuta e ipotensione che possono comparire all'inizio della terapia oppure dopo un aumento del dosaggio. Ulteriori fattori di rischio includono ipovolemia o un contemporaneo eccessivo utilizzo di diuretici (Lappi et al., 2013). Riportiamo un caso clinico in cui tali effetti collaterali sono comparsi dopo anni di terapia in concomitanza temporale con una grave gastroenterite. **Case Report:** Paziente di 5 anni, 9 kg

affetto da cardiopatia congenita, portatore di protesi mitralica e omozigosi DQ2 per la celiachia, è affetto al nostro pronto soccorso con grave ipotensione (PA 50/30 mmHg) e anuria. Era presente anemia importante (Hb 6.9 g/L, Ht 21.4%, MCHC 303 g/L). Dalla nascita era in terapia con enalapril 0.3 mg/kg/die, furosemide 0.9 mg/kg/die, idroclorotiazide 0.7 mg/kg/die e spironolattone 0.7 mg/kg/die. Cinque giorni prima dell'accesso in ospedale, è stata aggiunta terapia antibiotica con cefpodoxima 10 mg/kg/die per la comparsa di febbre e gastroenterite. Il paziente è stato ricoverato in terapia intensiva pediatrica, dove, nonostante il riempimento volemico l'ipotensione persisteva ed era presente insufficienza renale acuta (creatinina 4.5 mg/dl) e acidosi metabolica. A causa dell'ipotensione veniva iniziata infusione di noradrenalina 0.2 γ /kg/min e vasopressina 0.01 U/kg/h. Dopo 2 giorni, la pressione arteriosa si è normalizzata e l'insufficienza renale si è risolta con creatinina 0.2 mg/dl. Il decorso clinico è stato complicato da infezione polmonare da virus influenza A e il paziente è stato dimesso dopo 22 giorni di ricovero. Le concentrazioni ematiche di enalapril all'ingresso in terapia intensiva sono risultate di 10 ng/ml (range terapeutico 15-20 ng/ml). **Discussione:** In condizione di deplezione volemica, come nelle gravi gastroenteriti, il rene necessita alti livelli del angiotensina II per mantenere una adeguata filtrazione glomerulare per via della bassa pressione di perfusione. In tali casi, la presenza di Ace inibitori provoca una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare dovuta a riduzione della vasocostrizione arteriolare efferente. Inoltre, i diuretici aumentando la natriuresi, aggravano il rischio di ipovolemia. Infine, è stato dimostrato che i pazienti pediatrici in terapia con ACE inibitori e con insufficienza renale, presentano rischio di ipotensione significativamente superiore rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma (Ghazi et al., 2014). In conclusione, condizioni che incrementino il fabbisogno renale all'azione vasocotrittrice dell'angiotensina, come l'uso di diuretici e l'ipovolemia da gastroenterite del nostro caso, possono far aumentare la suscettibilità alle complicanze degli ACE inibitori.

Bibliografia

1. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
2. Ghazi P, Moffett BS, Cabrera AG. Hypotension as the etiology for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated acute kidney injury in pediatric patients. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(5):767-70.

METAL RELEASE FROM SPINAL ARTHRODESIS: TWO CASES WITH IMPLANT FAILURE AND LOCAL METAL RELEASE BUT SLIGHT ELEVATED SERUM LEVELS

A. Giampreti¹, C. Brembilla², F. Bedussi^{1,*}, A. Lanterna², R. Trezzi³, D. Lonati⁴, A. Ronchi⁴, C.A. Locatelli⁴, C. Bernucci², G. Bacis¹

¹Centro Antiveleleni di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Dipartimento di Neurochirurgia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ³Dipartimento di Patologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁴Centro Antiveleleni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri S.p.A. - SB, IRCCS Ospedale Pavia

Corresponding Author: Federica Bedussi, email: fbedussi@asst-pg23.it

Background: Metal spinal implant may determine either local either systemic metal release. However the potential relation between local, systemic metal release and implant outcome are at present critical aspects in scientific literature involving spinal implant¹. We report two cases that presented implant failure needing surgical revision associated to local metal release and slightly elevated metal serum levels. **Case 1:** A 58-year-old male patient was referred to the Pope John XXIII Hospital ED after falling while working. X-ray of the thoracolumbar spine showed a complete L1 burst fracture. The patient underwent neurosurgical decompression, spinal stabilization and fusion of D11-L3 with USS-Low-Profile-system (DePuy-Synthes). After six months the patient report a sudden increase of the dorso-lumbar pain. A CT scan showed a dislocation of the caudal screws of the implant, on L2 and L3 vertebral body, with peripheral bone reabsorption. The patient underwent to vertebral implant removal, and L1, L2, L3 vertebroplasty. Intraoperatively a scar-like tissue with metallic pigmentation around the dislocated screws were present. Toxicological analysis evidenced blood metal concentrations as follows: aluminum 6 mcg/L (RV 1-6), titanium 5 mcg/L, tantalum 0.08 mcg/L (RV <0.1), niobium 0.1 mcg/L. After six months an RMI scans confirmed the vertebral stability of the lumbar segment; the patient report occasionally lumbar pain 10 of pain score. **Case 2:** A 41-year-old female patient was referred to the Neurosurgical Department with cervical pain, 70 pain score and serious dehiscence from an occipital decubitus lesion. The patient 10 years before at another hospital underwent a surgical cranio-vertebral stabilization and fusion for atlo-axial instability in rheumatoid arthritis. A cranio-vertebral implant removal and occipital skin plastic was performed. The implant removed was an Oasys occipito-cervical-system (Striker). Intraoperatively scar-like tissue with metallic pigmentation around the dislocated screws was sampled. The histopathological analysis revealed fragments of fibrous tissue and sinovial tissue with a faint fibrosis, mild phlogosis and diffuse deposition of pigmented material. Toxicological analysis evidenced blood metal concentrations: chromium 1 mcg/L (RV 0.1-0.2), cobalt 0.3 mcg/L (RV 0.05-0.3), molybdenum 2.6 mcg/L (RV 0.2-1), titanium 12 mcg/L. After one month the patient report occasionally cranio-vertebral pain, 10 of pain score. Plain radiographic scans showed stability of the vertebral segment. **Discussion:** Metal spinal implant may be involved in several complication regarding implant corrosion, local metal release and systemic blood metal concentrations increase. In our patients implant failure and corrosion with local metal

release at histopathology were presented; however only slightly elevated metal serum levels were evidenced. Systemic metal release from failed spinal implant may result in low serum concentrations if compared with the best described literature of metal-on-metal hip implanted patients that presented implant failure and local metallosis needing surgical revision. Our experience, also if limited, suggests that spinal implant bad-functioning, local metal release and initial inflammatory local tissue reactions could be undetected or underestimated by serum metal measurement. Serum metal monitoring may not always work as surrogate 'marker' for implant functioning, development of inflammatory local reactions or spinal metallosis.

References

1. Kasai Y *et al.* Spine (Phila Pa 1976). 2003 Jun 15;28(12):1320-6.

AN EXAMPLE OF A NEW TOXICOLOGICAL DISEASE AND A NEW SOCIAL PROBLEM RELATED TO THE ABUSE AND THE ADDICTION TO THE NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

D. Lonati^{1,*}, A. Schicchi¹, E. Buscaglia¹, E. Garbelli¹, G. Calabrò², P. Papa³, C.A. Locatelli¹

¹Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia; ²NESMOS (Neuroscience, Mental Health, and Sensory Organs) Department, Sapienza University-Rome, School of Medicine and Psychology, Sant'Andrea Hospital, Rome; ³Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

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

Objective: Because of incoming of New Psychoactive Substances (NPSs) tsunami wave, a changing on abusers represent a new challenge and a new disease. Due to the difficulty in diagnosis and in clinical management, NPS-abusers forces the clinicians to search the better way to manage poisoned patients. To manage acute intoxication, potential addiction and possible long-term sequelae - it's increasingly evident - a multidisciplinary approach is mandatory. Particularly, NPS-induced psychoses are frequently treated as an organic psychosis, but this is associated to therapeutic failure. We describe a case of a "human-tester" of different NPSs presenting with severe acute toxic effects and long-term psychiatric consequences. **Case report:** A clinical course of a 27 years-old male (chemist) with positive history of cannabis, MDMA and ketamine abuse is described. During 4 years (2012-2016) the patient was hospitalized (ICUs and/or psychiatric wards) 7 times for severe acute intoxication due to NPSs abuse. NPSs were carefully chosen for the dissociative effects and were purchased on internet. The length of stay of each hospitalization varied from 4 days

to 11 weeks. For severe conditions, during an ICU stay, patient underwent renal depurative treatments for 3 weeks. The main clinical manifestation (during acute phase) were severe psychomotor agitation, aggressiveness, delirium, hallucinations and dissociative state. Psychosis was unsuccessfully treated with haloperidol, clotiapine, aripiprazole, valproic acid and promazine. NPSs detected in biological samples during the different hospitalizations resulted dextromethorphan, methoxamine (MXE), MXE-bromo-derivative, ethylketamine, ethylorketamine, norketamine, deschloroketamine, phencyclidine, 3-OH-PCP, 3-MeO-PCP, methoxyphencyclidine, dyphylline, methylphenidate, methoxyphenidine and 5F-ADB. Brain PET revealed a severe diffuse widespread metabolic deficit as a cerebral "age" of about a 70 years-old subject. At present, the addiction behavior is still "active" and psychosis is pharmacology-resistant. **Conclusions:** NPSs addicted patient bring to different problems compared to classic substances abuser. NPS-related psychosis shown peculiar clinical aspects, and seems to be less responsive to standardized pharmacological treatments. As future perspectives, a multidisciplinary collaboration is necessary in order to identify a way for an optimal and appropriate management. To better understand all the crucial aspects of these novel toxicological diseases, experimental and clinical research on acute and chronic toxicity of NPSs are needed.

SU DI UN CASO DI DIAGNOSI TARDIVA DI BOTULISMO

G. Mercadante*, F. Imperatore, G.M. Spinelli, P.F. Marsilia, M. De Cristofaro

Unità Operativa Rianimazione DEA, AO "A. Cardarelli", Napoli

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

La tossina botulinica, prodotta dal batterio *Clostridium botulinum*, è il veleno biologico più potente tra quelli attualmente conosciuti. La dose minima letale per l'uomo è di 1000 ng/kg per via orale e 10 ng/kg per via inalatoria (Jaeger, 2002). L'intossicazione acuta da tossina botulinica si esprime come una grave malattia neurologica, il botulismo, caratterizzata da paralisi flaccida e che interessa, oltre l'uomo, anche varie specie di animali superiori. Il quadro sintomatologico è quello di una classica paralisi bulbare (Diplopia, Disartria, Disfonia, Disfagia "le 4 D") accompagnata da secchezza delle fauci e visione sfocata. La diagnosi si basa su criteri clinici e sull'anamnesi, supportata dall'esame elettromiografico, ed è confermata da test di laboratorio che identificano la tossina e gli organismi tossigeni nei pazienti e negli alimenti. Il botulismo alimentare è dovuto all'ingestione di tossina preformata, contenuta in alimenti contaminati da clostridi produttori di tossine botuliniche per mancata applicazione di corrette misure igieniche nella preparazione e trasformazione degli alimenti. Ciò avviene nella maggior parte dei casi nella preparazione domestica di conserve vegetali, sot-

tolio o in acqua, più raramente in quelle prodotte artigianalmente o dall'industria. In questo report presentiamo il caso clinico di un paziente giunto in II cura alla nostra osservazione con diagnosi di insufficienza respiratoria post operatoria da probabile sindrome di Guillain – Barré. La Sindrome di Guillain – Barré, così come altre malattie neurologiche caratterizzate da paralisi flaccida, pongono qualche problema di diagnostica differenziale rispetto al botulismo. Il paziente, di sesso maschile, dopo la diagnosi di botulismo, confermata, in accordo ai protocolli vigenti del nostro Ministero della Salute, dopo tracheotomia e weaning respiratorio è stato dimesso in neurologia dopo 21 giorni di degenza in Rianimazione. Appare evidente l'enorme e pericoloso ritardo con cui fu avanzato anche il solo sospetto clinico dell'intossicazione. Anche se fortunatamente risolto positivamente il paziente, questo caso mostra chiaramente come piccole disattenzioni, ritardi, o superficialità possono avere conseguenze molto gravi.

METHOTREXATE THERAPEUTIC ERROR IN NON-ONCOLOGY SETTING

V.M. Petrolini*, A. Schicchi, M. Mascolo, F. Chiara, M. Crevani, G. Scaravaggi, S. Vecchio, C.A. Locatelli
Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia

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

Background: Methotrexate (MTX) originate as antineoplastic drug, but, from several years, it is largely used also in autoimmune/rheumatic diseases for its antiphlogistic properties. Adverse reactions are described after therapeutic dose, especially in patients with risk factors (e.g. renal impairment, drug-drug interactions, predisposing genetic polymorphisms). Moreover, MTX spread in outpatients may increase also the possibility of therapeutic error. High risk of toxicity is related to overdose. **Objective:** To evaluate the characteristics of the cases of MTX overdose due to therapeutic error in non-oncology patients. **Methods:** All cases of MTX overdose due to therapeutic error in non-oncology patients referred to our Poison Control Centre were retrospectively evaluated in a 8-year (06/2007-06/2016) retrospective study. Data about patients, intoxication circumstances and clinical manifestations were analysed. **Results:** Thirtyfive cases were included (50% male), aged between 17 and 86 years. In 5 cases patients were nursing mothers (not in treatment) to which MTX was wrongly sold by pharmacist instead of methylergometrine. In the remaining 30 cases, it came to patients who assumed prescribed MTX for the first time in their life for an autoimmune/rheumatic disease. In 27 cases wrongly assumption of prescribed dose occurred, in 2 patients MTX was administrated by incorrect way, and in 1 case was administrated despite presence of severe renal failure. In all the 28 patients that underwent an assumption

error, the weekly prescribed dose (range: 2.5–12.5 mg/week) was daily assumed (=17.5-87.5 mg/week); this mistake was recognized after a period ranging from 2 to 21 days. Clinical manifestations were characterized by mucositis (14/35), myelosuppression (12/35), asthenia (6/35), acute renal failure (5/35), diarrhea (4/35), vomiting (4/35), headache (2/35), hepatitis (2/35). All patients were treated with calcium levofolinate and forced alkaline diuresis. N-acetylcysteine was administered in 2 patients with hepatitis, and growth-factors in one. MTX plasma levels were available for 6 patients, resulting within recommended therapeutic range. No lethal cases were registered. In the 5 nursing mothers breastfeeding was stopped for 4 days. **Conclusions:** Medication errors is a cause of MTX toxicity. Most assumption errors are due to misunderstanding of medical prescriptions. Clear indications, possibly with electronic systems and explication to the patients are necessary in order to avoid these errors and the consequent toxicity. MTX serum quantitative determination is useful during therapy and to administer the correct dose of antidote in acute overdoses, but is not a good predictor of outcome in chronic overdose, due to the pharmacokinetic characteristics of the drug.

ANTIDOTE TREATMENT IN VIPER ENVENOMATION IN ITALY: A COMPARISON BETWEEN TWO ANTIVENOMS DURING FOUR-YEAR EXPERIENCE

A. Schicchi*, G. Scaravaggi, D. Lonati, L. Marinelli, S. Vecchio, V.M. Petrolini, C.A. Locatelli

Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS, and University of Pavia

Corresponding Author: Azzurra Schicchi, email: azzurra.schicchi@icsmaugeri.it

Objective: EU marketed viper antivenoms differ for pharmaceutical characteristics, equine/ovine origin, viper spp. neutralizing activity, dosage and registered route of administration. In Italy, hospital availability of 5 different antivenoms influence their use. Aim of this study was to evaluate the clinical response in envenomed patient treated with the two antivenoms (Zagreb and Biomed) mainly used in the last 4 years. There are no differences for host animal and fragment type [F(ab')₂]; regarding the specific activity, Zagreb is declared active against *Vipera aspis*, ammodytes, berus, labetina and xanthine, Biomed only against *Vipera berus*. **Methods:** All viper bitten patients treated with one of the two antivenoms (administered according to manufacturer recommended dose) from 2013-Sep2016 were retrospectively assessed for sex/age, site of bite, time elapsed between bite and ED admission/antivenom administration, antivenom administered and acute/delayed adverse effects (ADR). Grading-Severity-Score (GSS) was applied at admission, at antivenom administrations, and after 6-hours. Improvement was defined as amelioration/no evolution of local effects and/or no appearance of systemic effects

(including neurological symptoms). Patients were followed-up until discharge. **Results:** Sixty-six patients (age 44.3±27.2 y-o; male 70%) were included; 16 were paediatric (1-15 y-o). Considering geographical distribution, *Vipera aspis* spp. was mainly involved. Upper and lower limbs were involved in 88% and 12% of cases, respectively. Average time between bite and admission was 4 hours (15min-23hours); an average of 9 hours (40min-26hours) elapsed between bite and antivenom administration in patients with GSS 2 or 3. Both antivenoms were administered intravenously: Zagreb in 31/66 (47%) and Biomed in 35/66 (53%) cases. Clinical improvement was registered in 94% (29/31) and 57% (20/35) of patients treated respectively with Zagreb and Biomed (p=0.0007). Considering two subgroups [≤15 (n =16) or >15 (n=50) years old], Zagreb increases the probability of clinical improvement in both with more evidence in paediatric group (Zagreb=85.71% vs Biomed=22.22%, OR=16, p=0.041). Acute adverse reactions occurred after Zagreb (3 cases; angioedema, pruritus, bradycardia) and Biomed administration (1 case; vasovagal syncope). Serum sickness (3 weeks later) occurred in 1 case (Biomed). **Conclusions:** An apparent less efficacy seem to exist for Biomed, both considering all patients and the paediatric sub-group, but these results should be cautiously evaluated because of the small paediatric population. Intravenous administration is usually safe (even if off-label used for Biomed). It remains difficult to ascertain which species of viper is responsible of the envenomation, and Biomed performance is probably influenced by the activity only against *V. berus*.

GAMMA-HYDROXYBUTYRATE INTOXICATION IN ITALY RELATED TO A PHARMACEUTICAL PREPARATION

S. Vecchio*, V.M. Petrolini, E. Taratynova, A. Schicchi, M. Conte, E. Buscaglia, C.A. Locatelli

Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia

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

In Italy, gamma-hydroxybutyrate (GHB) is used to control withdrawal symptoms in the treatment of alcohol dependence. It is available in 10 or 240 ml bottle of 17,5% solution. **Objective:** This study evaluates a case series of voluntary intoxication by GHB in the trade pharmaceutical formulation referred to Italian Emergency Departments (EDs) and our Poison Control Centre in order to identify the characteristics of this intoxication in our country. **Methods:** We performed a retrospective analysis of all cases of pharmaceutical-GHB intoxication referred to our Poison Control Center over a nine-year period (2007-2015). All cases of admission to EDs for a confirmed and voluntary GHB poisoning were evaluated, while accidental intoxications (e.g. therapeutic error) were excluded.

Characteristics of the poisoned patients and clinical features were evaluated. **Results:** Four hundred and sixty-six of the 539 cases of pharmaceutical-GHB intoxication met the inclusion criteria (M/F ratio 1,39), aged from 16 to 78 (median age 39,45+/-9). The average dose taken (known in 318/466 patients) was 76,62 ml (13,4 g; range 1,75-49 g); 26,1% of the patients were admitted to the EDs during the weekend. The 41% of patients (n. 191) ingested only pharmaceutical-GHB, while other agents were co-assumed in 275 cases (59%): among these, the main ones are sedative-hypnotics (30%), antidepressants (19%), ethanol (26%), methadone (5%), substances of abuse (8%) and other drugs for the treatment of alcohol abuse (7,6%). Severe neurological impairment (GCS <9) was present in 56,22% of all the cases (276/466), and in 36,3% of the pharmaceutical-GHB pure intoxications (121/191). Twenty-one patients (4,5%) needed endotracheal intubation and supported ventilation (4,1% in pure intoxication and 4,7% in mixed intoxications). **Conclusions:** Compared to the previously published studies on GHB intoxication, this case series shows some peculiarities such as (i) higher average of age, (ii) high percentage of co-assumption of medications and ethanol, (iii) lower percentage of excitatory symptoms and (iv) a homogeneous distribution of the cases during the week. The use of GHB in Italy for the treatment of alcoholism addiction should result in an easier availability for patients at risk of abuse and could explain the peculiarities of our case series.

CARBON MONOXIDE MODERATE AND SEVERE INTOXICATIONS RELATED TO WATERPIPE USE

F. Vigorita, V.M. Petrolini, M. Bonzano, M. Garbi, M. Crevani, D. Lonati, C.A. Locatelli*

Pavia Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS and University of Pavia (Italy)

Corresponding Author: Carlo Alessandro Locatelli, email: carlo.locatelli@icsmaugeri.it

Background: Narghile (waterpipe, hookah) is a traditional method of tobacco use. In recent years, its use has increased worldwide, especially among young people. Compared to cigarettes, narghile smoking can result in a greater exposure to several volatile compounds, including carbon monoxide (CO)¹. We evaluate the waterpipe-related CO-poisoning to assess the severity of the intoxication. **Methods:** All cases referred to our Poison Control Centre in a height-year-period (April 2008-April 2016) for CO intoxication were retrospectively reviewed, and narghile-related cases were selected and evaluated for (i) patient data, (ii) clinical manifestations, (iii) carboxyhemoglobin (HbCO) level at admission, (iv) treatment and (v) outcome. **Results:** Sixteen patients (M/F 13/3), aged from 17 to 47, were identified as waterpipe-related CO poisoning. Height patients had smoked alone, while in the other eight cases the patients smoked with other people. 15/16

patients had smoked tobacco, while only one had smoked hashish. Ten patients referred to an emergency department because symptomatic: syncope (5/10), headache (7/10), dizziness (2/10), vomit (3/10), diarrhea (1/10), dyspnea (3/10). HbCO level of symptomatic patients at admission ranged from 5,3 to 23,2% (average 14,2+/-7). Six patients were asymptomatic and undergo medical evaluation just because they smoked together with symptomatic patients: nevertheless, their HbCO levels at admission were positive ranging from 5,6 to 18,3% (average 8,4+/-5). Five of six asymptomatic patients were discharged in twelve hours after cardiac evaluation and normobaric oxygen treatment. Eleven patients were hospitalized for further clinical evaluations and for normobaric (7/11) or hyperbaric oxygen treatment (4/11). All patients were discharged without sequelae. A forty-day clinical follow-up was performed. The symptomatic patient who smoked hashish manifested syncope with short pseudo paresis of limbs; his HbCO level was 11,5% three hours after smoking. **Conclusions:** Narghile smoking exposes to the same harmful substances of cigarette smoking (CO included), although in greater quantity due to the duration of smoking/inhalation (approximately 5 minutes for cigarettes, 50 for narghile) and to the combustion temperature. The amount of CO in smoke is mostly related to waterpipe size and tobacco type. Moreover, waterpipe smoker inhales CO as a result of the charcoal combustion. CO intoxication, even severe, may occur, and it's reasonable to believe that these cases are underestimated. This diagnosis should be considered in case of non-specific neurological symptoms.

References

1. Shihadeh A et al. Food Chem Toxicol. 2012;50(5):1494-1498.

CASO CLINICO DI PRESUNTO LOXOSCELISMO

N.M. Vitola^{1,*}, A.M. Ferruzzi¹, A. Ieri²

¹DAI Area Critica - A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno; ²SOD di Tossicologia Medica e Centro Antiveleeni, AOU Careggi, Firenze

Corresponding Author: Nicola Maria Vitola, email: nicola.vitola@gmail.com

Introduzione: Nel presente lavoro viene riportato un caso presunto di loxoscelismo, da morso di ragno violino (*Loxosceles rufescens*), su una paziente di anni 71, giunta al PS dell'A.O.U. di Salerno, in compromesse condizioni generali. **Caso clinico:** La paziente di 71 anni giunge al PS dell'A.O.U. di Salerno intorno alle 22,00 per stato confusionale, ittero manifesto, vomito e SDA. I familiari riferiscono che la paziente ha assunto nei giorni precedenti pasti a base di funghi (non specificati). All'esame obiettivo si apprezza addome trattabile, diffusamente dolente, con esplorazione rettale negativa per sangue o melena. E' presente al terzo medio della regione laterale della coscia sinistra un bottone necrotico del diametro di circa 1 cm da cui si diramano strie linfangitiche centrifughe (fig. 1), con linfadenopa-

tia inguinale omolaterale. Tale reperto tenderà ad accentuarsi nei giorni seguenti (fig. 2), per poi iniziare progressivamente a ridursi dalla settima giornata (fig. 3), con tendenza a scomparire negli ulteriori giorni a seguire (fig. 4).



Figura 1.

La lesione si risolverà spontaneamente senza cicatrici. Gli esami di laboratorio di urgenza evidenziano una marcata anemia emolitica, con test di Coombs diretto ed indiretto positivo, dati di citolisi epatica e insufficienza renale acuta (precedenti esami nella norma), iperbilirubinemia, latticoacidosi, leucocitosi, rabdomiolisi.



Figura 2.

All'ecografia addome reperto di epatosplenomegalia, senza dilatazione delle vie biliari intraepatiche e lieve dilatazione (7 mm) dell'epatocoleddo in paziente con colecisti ablata. ECG nei limiti. La paziente viene ricoverata in Medicina d'Urgenza, con prescrizione di terapia reidratante, cortisonica ed antibiotica e si praticano due prime emotrasfusioni (altre tre nei giorni seguenti). La mattina successiva si rileva torpore psichico, persistenza di ittero franco e dolorabilità diffusa dell'addome, apiressia. Si aggiunge in terapia nAC (300 mg/kg x 24 h), che verrà proseguito per ulteriori tre giorni, fino al miglioramento del quadro clinico.

Oltre ai comuni esami di laboratorio, si effettua la ricerca dell'amanitina urinaria e dei markers epatici (entrambi risultati negativi), prelievo per analisi citometrica (non evidenziate cellule indicative di processo linfoproliferativo) e per autoimmunità (ANA, AMA e ASMA assenti), Weil Felix (negativa), Toxoplasma, EBV, CMV (negativi). A partire dalla quarta giornata le condizioni cliniche della paziente evolvono in un progressivo miglioramento sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Sensorio integro, orientata. Addome trattabile, non dolente, alvo canalizzato a feci normocromiche, apiretica. Progressiva riduzione dell'ittero.



Figura 3.

Discussione: La più comune forma di aracnidismo in Italia, è rappresentata dal Loxoscelismo, conseguente al morso del ragno violino, *loxosceles rufescens*. L'affezione ha due forme principali di espressione: 1 - la localizzata, cutanea; 2 - la sistemica, viscerocutanea. La forma a localizzazione cutanea è costituita in genere da lesioni necrotiche, che talora possono anche essere drammatiche, tali da richiedere successiva chirurgia plastica. La forma sistemica è meno frequente e può essere caratterizzata da anemia emolitica, febbre e brividi, dolori articolari, vomito, ematuria, trombocitopenia, eruzione cutanea.



Figura 4.

Nei casi più severi, si possono manifestare disidratazione, massiva emolisi, CID, anuria, Insufficienza Renale Acuta, coma. La maggior parte di casi di loxoscelismo passano inosservati o non diagnosticati. Di solito il morso del ragno violino è indolore e il reperto dell'insetto è raro e casuale. La diagnosi etiologica è quasi sempre empirica ed ex adiuvantibus, basata sulla clinica e l'esclusione di altre possibili cause, pur essendo la lesione necrotica, più o meno marcata, patognomica. Le più comuni sedi di morso si verificano ai glutei, alle cosce e ai piedi. **Conclusioni:** Nel caso riportato il ragno non è stato catturato e la diagnosi è stata basata sulle manifestazioni cliniche, cutanee e sistemiche, presentate dalla

paziente, nonché dalla esclusione di altre malattie considerate nella diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Spider bite: a rare case of acute necrotic arachnidism with rapid and fatal evolution. Pezzi M; Giglio AM; Scozzafava A; Filippelli O; Serafino G; Verre M; Hindawi Publishing Corporation, Case Report in Emergency Medicine; Vol. 2016, Article ID 7640789, 4 pages;
2. Necrotic arachnidism: dispelling fact with fiction. Durrheim D; Barnett FI, Lancet (London, England) [Lancet], ISSN: 1474-547X, 2004 Dec 4-10; Vol. 364 (9450), pp. 2018-9;
3. Loxosceles reclusa bite to the eyelid. Keklikci U; Akdeniz S; Sakalar YB; Cakmak SS; Unlu K, European Journal Of Ophthalmology [Eur J Ophthalmol], ISSN: 1120-6721, 2008 Jul-Aug; Vol. 18 (4), pp. 633-5.

Indice degli Autori

- Aceto, M. 65
 Acquistapace, G. 6, 16, 55, 86, 104
 Agapiti, C. 75
 Aggiusti, C. 69
 Agostini, M. 33
 Aloise, M. 28, 30, 48, 52, 69, 70, 71, 72, 85, 86, 109
 Alongi, S. 102
 Amedola, D. 107
 Andreoni, L. 71
 Anniballi, F. 31, 62, 103, 106, 153
 Antonilli, L. 106
 Aponte, S. 29
 Apostoli, P. 121
 Attene, J. 138
 Auricchio, B. 103, 153
 Avato, F.M. 17
 Aversa, F.A. 76
- Bacis, G. 59, 91, 108, 111, 117, 139, 140, 142, 143, 149, 151, 154
 Badiani, A. 65
 Baiardi, P. 19
 Baldan, A. 149
 Balestrino, A. 66
 Barbon, B. 109
 Barbone, F. 88
 Bardini, P. 75
 Barozzi, L. 3
 Barutta, L. 135, 143, 151
 Baselica, D. 36, 53
 Bassi, F. 113
 Bassino, C. 133
 Basso, V. 71, 84
 Battaglia, Y. 102
 Baud, F.J. 132, 134
 Bazza, A. 50
 Bedussi, F. 139, 140, 142, 143, 149, 151, 154
 Bellotti, M.G. 113
 Bergamin, L. 153
 Bergese, G. 135
 Bernardi, E. 24
 Bernardini, S. 84
 Bernucci, C. 113, 154
 Berri, M. 136
 Bertazzoni, G. 145
 Bertieri, L. 47, 85
 Bertocchi, E. 111
 Bertucci, P. 84
 Bianchi, S. 17, 27, 49
 Bianchini, E. 17, 27
 Biggio, G. 75
 Bignamini, M. 55, 86
 Billeci, A.M.R. 52
 Bissoli, M. 58
 Boccuccia, C. 106
 Boeri, R. 19, 54, 66, 94
- Boetti, T. 150
 Bolis, C. 6
 Bombana, E. 113
 Bonaldi, G. 113
 Bondone, C. 153
 Bonenti, C. 141
 Bontà, G. 107
 Bonzano, M. 158
 Borghini, R. 49, 58, 83, 105
 Borri, A. 68
 Bortolazzi, S. 49
 Bortolotti, F. 93
 Boschiero, A.M. 14, 36, 63, 122, 123
 Bosetti, F.M. 150
 Botti, P. 5, 7, 23, 47, 66, 78, 85, 101, 109, 120, 134, 138, 140
 Braga, G. 57
 Brambilla, S. 118
 Brembilla, C. 113, 154
 Brondino, N. 136
 Brunaldi, V. 17
 Brunetti, G. 66
 Bruzzone, A. 36
 Buffolo, G. 62
 Bui, F. 138
 Buscaglia, E. 21, 28, 42, 67, 71, 72, 85, 121, 149, 152, 155, 157
 Butera, R. 29, 59, 87, 90, 91, 108, 139, 140, 142, 151, 154
 Buvoli, M. 86
- Calabrò, G. 155
 Calitri, C. 150
 Cammarata, R. 53
 Campdel, F. 119
 Campedel, F. 107
 Candura, S.M. 19, 54, 66, 94
 Canetta, C. 55
 Canzani, C. 134
 Caputo, D. 28
 Caravaggio, E. 36, 53, 56
 Carlucci, M. 61
 Carmellino, V. 153
 Carollo, M. 141
 Carrara, M. 90, 140
 Casacanditella, G. 48
 Casagrande, I. 36, 53, 56
 Casartelli, M. 13, 133
 Casati, S. 133
 Cassetti, P. 109
 Cattaneo, S. 32
 Cavalleri, L. 139
 Cavallini, M. 41, 66, 93
 Cavicchiolo, M.E. 22, 26, 32
 Cecchetti, C. 43, 51, 76
 Celentano, A. 46, 83, 99, 105
 Ceriani, L. 107, 119
 Cervellin, G. 24
- Cesario, F. 24
 Cheldi, A. 113
 Chen, Y. 94
 Chiappini, F. 107, 119
 Chiara, F. 3, 28, 30, 31, 34, 48, 55, 67, 69, 70, 71, 72, 84, 85, 109, 156
 Chiaranda, M. 141
 Chidini, G. 30
 Chiovato, L. 71, 84
 Cini, N. 140
 Cinnella, G. 64
 Cirella, L. 80
 Cirronis, M. 138, 145
 Clementi, E. 99
 Coccini, T. 42, 69, 92, 93, 112, 115, 116, 117, 121
 Codogni, R. 8, 18, 89
 Collidà, A. 107, 119
 Colombo, M.L. 57, 58
 Colpani, R. 107, 119
 Comelli, I. 24
 Condello, I. 93
 Conte, M. 140, 144, 157
 Contessa, G. 59, 91, 108, 117, 140
 Contini, S. 5
 Corkery, J. 20
 Corsini, F. 135
 Cortini, E. 30, 52, 55, 69, 71, 72, 85
 Cosci, P. 55
 Cossettini, M. 22, 26
 Costa, V. 112, 120, 127
 Costanzo, V. 42
 Cotti-Cottini, F. 29
 Cremonesi, P. 34
 Crevani, M. 69, 85, 109, 152, 153, 156, 158
 Croce, A.M. 32
- D'Agostino, L. 86
 D'Arrigo, D. 135
 D'Auria, B. 76
 D'Ippoliti, F. 63
 Da Dalt, L. 22, 26, 32
 Dallochio, G. 17, 27, 49
 Dambrosio, M. 64
 Damiani, G. 57
 Damiano, A. 107
 Danel, V. 77, 130
 Davanzo, F. 7, 46, 49, 57, 58, 83, 90, 99, 105, 114, 115
 Daverio, M. 22, 26, 32
 De Blasio, A. 24
 De Cristofaro, M. 156
 De Luca, M.T. 65
 De Mattia, L. 95
 De Medici, D. 103, 106
 De Menis, E. 33

- De Pirro, S. 65
 De Rose, P. 43
 De Simone, U. 92, 93, 115, 116, 117
 De Vita, M. 60
 Del Conte, G. 12
 Del Vecchio, A. 129
 Della Corte, S. 109
 Della Rocca, F. 48
 Deodato, F. 76
 Di Giulio, S. 153
 Di Lauro, G. 49
 Di Marco, B. 136
 Di Nardo, M. 43, 76
 Di Sessa, F. 14
 Di Tuccio, M. 131, 149, 152
 Di Venanzio, A.C. 12
 Diana, P. 49
 Dilaghi, A. 140, 145
 Dimasi, V. 46, 57
 Dinelli, M. 51
 Direnzo, G.F.M. 106
 Dolcini, G. 48
 Domenichini, F. 62
 Donato, M.F. 113
- Eleftheriou, G. 29, 59, 87, 90, 91,
 108, 111, 117, 140, 142, 143, 151,
 154
 Eleftheriou, J. 139
- Fabbri, E. 17, 49
 Fabretti, D. 137
 Fagiuoli, S. 149
 Falcicola, C. 57, 58
 Falvella, F.S. 99
 Faraoni, L. 59, 87, 108, 111, 117, 139,
 140, 142, 143, 151, 154
 Farina, A. 13
 Farina, M. 7
 Farina, M.L. 29, 59, 87, 90, 91
 Farinella, E. 136
 Farinelli, I. 132
 Favretto, D. 48
 Felisatti, G. 17, 27, 49, 102
 Fenicia, L. 31
 Fernandez, M.S. 107, 119
 Ferrandu, G. 56
 Ferrari, S. 13
 Ferrario, L.V. 61
 Ferruzzi, A.M. 158
 Ferruzzi, M. 46, 58, 83, 99, 105
 Fiore, A. 103
 Fiorotto, A. 7
 Flachi, D. 3, 31, 33, 54, 70
 Flore, L. 106
 Foglia, C. 139
 Formaglio, E. 8, 18, 54
 Fortini, E. 102
 Fortunato, M. 61
 Franchi, D. 141
 Franco, S. 24, 135, 143, 151
 Fraticelli, C. 13
- Frigerio, M. 13, 133
 Furlan, F. 68
 Furnari, C. 84
- Galfrascoli, E. 36, 63
 Galimberti, V. 113
 Gallo, M. 29, 59, 108, 111, 117, 139,
 140, 142, 143, 149, 154
 Gallo, M.P. 87
 Gallotta, G. 122, 123
 Galvan, S. 7
 Gambassi, F. 5, 23, 47, 60, 78, 85,
 101, 109, 120, 129, 134, 140,
 144, 145
 Gandolfi, C. 91
 Garbelli, E. 155
 Garbi, M. 55, 153, 158
 Garramone, A. 145
 Garuti, F. 115
 Garuti, F.S. 114
 Garzena, G. 141
 Gatti, E. 61
 Georgatos, J. 57, 83
 Giacomelli, L. 69
 Giacomello, R. 114
 Giagnorio, G. 12, 88
 Giampreti, A. 3, 10, 14, 21, 28, 30,
 31, 33, 37, 42, 44, 52, 55, 67, 70,
 71, 72, 85, 86, 92, 106, 109, 110,
 115, 116, 121, 139, 140, 143, 149,
 154
 Gianino, P. 150
 Giannotti, U. 138
 Gianotti, L. 24
 Giliotti, B. 46
 Giordano, A. 88
 Giraldi, E. 139
 Girauda, A. 151
 Goffredo, B. 76
 Goggi, A. 136
 Goldoni, C. 17
 Gori, F. 129, 138
 Gottardo, R. 93, 112
 Graia, S. 19
 Grassi, M.C. 20, 25, 26, 34, 62, 63,
 82, 106, 110, 127, 136, 137, 145
 Gregorio, M. 113
 Gritti, P. 113
 Grotti, S. 138
 Grotto, P. 22
 Guarene, M. 112
 Guido, G.L. 53
 Guiotto, A. 62
- Herras, E. 118
- Ialongo, C. 84, 137
 Ieri, A. 47, 60, 78, 101, 109, 129, 138,
 145, 158
 Imperatore, F. 156
 Inghingolo, L. 49
 Iraci, A. 13
- Keser, E. 21
 Kostihova, A. 32
- Lagravinese, G.M. 60
 Lambiase, C. 43
 Lanterna, A. 113, 154
 Lanterna, L.A. 113
 Lapadula, S. 138
 Laterza, F. 62
 Lauria, G. 135, 143, 151
 Lauritano, C. 36
 Lavorato, M.V. 68
 Leonardi, M. 42
 Leone, P. 6
 Lepore, A. 7, 15, 37, 43, 64, 77
 Lima, M. 3
 Limido, E. 133
 Lippi, G. 24
 Lo Pardo, D. 107
 Locatelli, C. 3, 7, 10, 13, 14, 16, 21,
 28, 30, 31, 33, 37, 41, 42, 44, 48,
 52, 55, 66, 67, 69, 71, 72, 84, 85,
 86, 92, 93, 103, 106, 109, 110,
 112, 115, 116, 117, 121, 130, 149
 Locatelli, C.A. 70, 152, 153, 154,
 155, 156, 157, 158
 Locatelli, G. 107
 Lombardi, L. 145
 Lonati, D. 3, 6, 10, 14, 16, 21, 28, 30,
 31, 33, 37, 42, 43, 44, 48, 52, 62,
 67, 69, 70, 71, 72, 84, 85, 92, 93,
 103, 106, 109, 112, 115, 117, 121,
 130, 145, 149, 152, 153, 154,
 155, 157, 158
 Longo, S. 153
 Lorenzi, F. 90, 140, 151
 Losurdo, A. 28, 67
 Lucà, M. 149
 Luperto, M. 32
- Macchia, T. 21, 41, 66
 Magni, E. 36
 Maifreni, M.L. 7, 51, 95, 111, 118,
 142
 Malavasi, E. 22, 25, 34, 65, 118
 Manara, F. 120
 Manelli, A. 6, 55, 86, 104
 Manetta, J. 57
 Mangili, G. 29
 Mannaioni, G. 5, 85, 101, 109, 120,
 134, 140, 144, 145
 Mannaioni, P. 7
 Manzo, L. 3, 14, 30, 31, 37, 70, 71,
 93
 Marano, M. 43, 51, 76, 84, 92
 Marchesi, S. 111
 Marchi, M. 17
 Mariani, F. 61
 Marinelli, L. 157
 Marino, F. 50, 107, 119
 Marino, P. 36
 Marinosci, A. 61, 68

- Marroni, A. 141
 Marsilia, P.F. 156
 Martelli, L. 27
 Martemucci, L. 29
 Marti, M. 79
 Martinetti, M. 112
 Masarin, A. 105
 Maschio, F. 32
 Mascolo, M. 156
 Masini, E. 101, 109, 120, 134
 Massolari, R. 107, 119
 Matina, A.M. 102
 Mattioli, F. 143
 Mauri, S. 68
 Maystrova, O. 28, 42
 Mazzanti, G. 26
 Mazzolani, M. 27
 Mazzoleni, M. 16, 28, 42, 52, 67, 85
 Mazzucco, V. 60, 101, 120
 Mégarbane, B. 103
 Melatini, G. 109
 Mercadante, G. 7, 29, 156
 Migliore, E. 151
 Milanese, G. 7, 46, 49, 57
 Milella, M.S. 127, 136, 137
 Militerno, G. 150
 Mineo, F. 60
 Minora, T. 32
 Missanelli, A. 47, 60, 101, 120, 140, 144, 145
 Mocrelli, P. 18
 Mocarini, A. 134
 Modolon, C. 3
 Molinaro, M.S. 75
 Molino, L. 99
 Montecuccio, C. 130
 Monti, M.C. 112
 Morgillo, T. 143
 Morina, M. 99, 105, 114, 115
 Motta, F. 68
 Mozzi, A.F. 84
 Muiesan, M.L. 50
 Muserra, G. 36, 63
 Musile, G. 93
 Musolino, A.M.C. 92

 Navone, F. 35
 Negri, S. 48
 Nencini, P. 22
 Noce, G. 84

 Occupati, B. 47, 140, 145
 Orsini, F. 5, 23, 47, 78
 Orsini, I. 60
 Ossato, A. 79
 Ottaviano, V. 84

 Pacileo, I. 47
 Pagano, S. 88
 Pagella, C. 66
 Paglia, S. 104
 Panzavolta, G. 7, 49, 83, 99

 Panzavolta, G.F. 57, 114, 115
 Paolini, A. 138
 Papa, P. 21, 42, 66, 71, 72, 104, 121, 131, 149, 152, 155
 Papetti, L. 62
 Pasi, A. 112
 Pasotti, E. 51
 Pavone, F. 136
 Pedicelli, S. 51
 Pennisi, L. 15
 Pennisi, L. 7, 37, 43, 64, 77
 Penzo, B. 63
 Perciballi, R. 137
 Perego, A. 113
 Peron, E. 89
 Perrotta, D. 51
 Perucco, G. 153
 Peruzzi, S. 23
 Pesenti Campagnoni, M. 52
 Peta, M. 51
 Petracca, M. 54
 Petrini, S. 49, 102
 Petrolini, V. 3, 10, 11, 14, 21, 28, 30, 31, 33, 37, 42, 44, 52, 55, 67, 70, 71, 72, 85, 86, 92, 103, 106, 109, 115, 116, 121
 Petrolini, V.M. 153, 156, 157, 158
 Pezzuti, G. 107
 Piani, C. 61
 Picca, S. 51
 Piccardo, A. 34
 Piccioni, P. 6, 16
 Picconi, P. 55
 Pignatiello, F. 48
 Pignatti, P. 100
 Pirazzini, M. 130
 Pirozzi, N. 43, 51, 76
 Pisani, M. 76, 92
 Pistelli, A. 60, 109, 134, 145
 Pizzolato, E. 135, 143, 151
 Po, C. 22, 26, 32
 Politi, P. 136
 Pracucci, C. 47
 Prati, D. 88
 Prestini, L. 14
 Prete, C. 133
 Prevaldi, C. 42, 62
 Properzi, E. 62
 Provenzi, M. 139
 Pugliese, N. 107
 Puglisi, S. 8, 18, 54
 Puppo, V. 7

 Quaranta, M.R. 23, 47, 78, 85
 Quarto, B. 29

 Raimondo, P. 64
 Ramirez-Cando, L.J. 92
 Raucchi, U. 92
 Rebutti, I. 49, 57, 105, 108
 Relli, V. 151
 Renna, S. 45

 Ricci-Frabattista, A. 138
 Ricci, G. 8, 18, 54, 88, 89, 112, 120, 127
 Ricco-Galluzzo, G. 118
 Ricevuti, G. 6, 16, 55, 86, 104
 Richelmi, P. 110
 Rigatelli, A. 54, 89, 112, 120
 Rimondo, C. 21, 41, 66, 67, 71, 72, 79, 93
 Riva, C. 122, 123
 Roasio, V. 57
 Roberto, M. De 28
 Rocchetti, M. 136
 Rocchi, L. 21, 30, 72, 104, 121, 131, 149
 Roda, A. 107, 119
 Roda, E. 69, 121
 Rognoni, C. 3, 37, 70
 Rolandi, L. 30, 69, 72, 104, 131, 149
 Ronchi, A. 44, 71, 86, 121, 154
 Rossetto, O. 130
 Rossi, M. 6, 16, 50, 55, 86, 93, 104
 Rotulo, A. 144
 Ruffino, G. 141
 Russo, G. 6

 Sabatini, D. 25, 26, 34, 62, 63, 65, 106, 110
 Saggese, M.P. 107, 119
 Sala, D. 133
 Sala, M. 32
 Salemi, O. 13
 Salomone, F. 151
 Salvatico, E. 62
 Salvetti, M. 50
 Sangiovanni, A. 7, 90, 140, 151
 Santi, R. 53
 Savanelli, L. 29
 Savi, M.L. 36, 53
 Sbarsi, I. 112
 Scafa, F. 19, 54, 66, 94
 Scaldaferrì, L. 51
 Scanavacca, P. 27, 138
 Scaravaggi, G. 52, 84, 152, 156, 157
 Schepisi, C. 22, 65
 Schicchi, A. 152, 155, 156, 157
 Schranz, M. 149
 Sechi, A. 35
 Senatore, G. 107
 Serafini, V. 8, 18
 Seri, C. 41, 66, 67, 71, 72, 79, 93
 Serpelloni, G. 21, 41, 42, 66, 67, 71, 72, 79, 93
 Servo, S. 143
 Sesana, F. 46, 105
 Sesana, F.M. 49
 Settini, L. 7, 46
 Severgnini, P. 57, 58
 Sfolcini, F. 92
 Sighinolfi, D. 138
 Signoretta, S.M. 127, 136, 137
 Silenzi, R. 92

- Sili, M. 23, 47, 60
 Sironi, M. 122, 123
 Smorlesi, C. 47
 Sorio, D. 112
 Spada, C. 143
 Spagliardi, R. 86
 Spagnolello, O. 145
 Spessot, M. 68
 Spinelli, G.M. 156
 Squillari, E. 136
 Staltari, O. 136, 145
 Stancanelli, M. 54
 Stefanati, A. 17
 Stefani, C. 22, 26, 32
 Stella, A. 7, 83, 99
 Stella, A.F. 57
 Stoppa, F. 51
 Storari, A. 102
 Strafella, M.S. 26
 Strano Rossi, S. 93
- Tagliaro, F. 93, 112
 Taglietti, M.V. 68
 Taioli, G. 89
 Taratynova, E. 6, 16, 157
 Tartaglino, B. 24
 Tasso, G. 70
 Taurino, E. 140
 Tedeschi, N. 66
- Teragni, C. 94
 Tettamanzi, D. 133
 Tobaldin, C. 8, 18
 Tobaldini, C. 54
 Tomasello, C. 43
 Tomoiaga, A. 7, 83, 99
 Tomoiaga, A.M. 57
 Torchetti, I. 15, 37
 Tortoli, D. 63
 Totti, A. 60
 Trapella, C. 79
 Travaglia, A. 58
 Trezzi, R. 113, 154
 Tubaro, A. 85
 Tucci, M. 48
 Turcato, G. 89, 127
- Urbino, A.F. 153
 Ussai, S. 12, 88
- Valli, A. 69, 71, 104, 131, 149
 Valobra, T. 104
 Valvo, G. 41
 Vanzo, B. 51
 Varsalone, F. 142
 Vecchio, S. 3, 7, 10, 14, 21, 28, 30,
 31, 33, 37, 42, 44, 52, 55, 67, 70,
 71, 72, 85, 92, 103, 106, 109, 110,
 116, 117, 121, 152, 156, 157
- Vercellati, C. 142
 Vermena, A. 153
 Versiero, M. 135, 143
 Vianello, A. 33
 Vighi, G. 14
 Vignola, P. 120
 Vigolo, A. 79
 Vigorita, F. 158
 Villa, A. 14, 32, 36, 63, 113, 122, 123
 Villa, G. 45
 Vischia, F. 35
 Vitalone, A. 26
 Vitola, N.M. 28, 107, 123, 158
 Volpe, C. 7
- Zaccaria, E. 120
 Zambruni, A. 107, 119
 Zanetti, G. 130
 Zannoni, M. 8, 18, 54, 89, 112, 120,
 127
 Zdravkovic, I. 107
 Zerbini, F. 71
 Zerman, G. 89
 Zoppellari, R. 17, 27, 49, 102, 132,
 138
 Zotti, D.V. 107, 119
 Zotto, A. 144

