

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Maggio 2009

numero 5

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Avvelenamento da monossido di carbonio (prima parte)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Spesso commettiamo l'errore di considerare l'**avvelenamento da monossido di carbonio**(CO) solo nella forma acuta, gravissima e letale, mentre trascuriamo i più numerosi **avvelenamenti cronici**, che si manifestano con quadri clinici diversi, spesso poco tipici e sempre di difficile riconoscimento. Capita, come avviene in medicina per altre condizioni, che situazioni del genere siano riconosciute solo da chi ne abbia già visto anche un solo caso. Lo scopo di questo scritto risiede proprio nel tentativo di aumentarne le conoscenze e quindi la diagnosi e il relativo trattamento.

Una decina di anni fa su Medico e Bambino, pagine elettroniche (fascicolo di novembre 1999), è stato trattato questo argomento, ma è venuto il momento di presentare le nuove conoscenze. La pubblicazione di un lavoro sull'argomento ne offre l'occasione: LK Weaver. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009, 360:1217-25

Una donna di 39 anni ha da molti mesi una storia di stanchezza, mal di testa e perdita di memoria. Non era stata fatta nessuna diagnosi precisa. Durante un periodo di peggioramento, la paziente chiama un amico, che arriva al suo domicilio e la trova in stato semicomatoso, tanto da chiamare il pronto intervento. Alla donna viene somministrato dell'ossigeno e viene portata al Dipartimento di Emergenza, dove è vigile e cosciente e all'esame obiettivo presenta segni di sofferenza non-focale. Tuttavia il suo livello di carbossiemoglobina è del 18%.

Come va trattata ?

Qual è la sua prognosi ?

IL PROBLEMA CLINICO

L'avvelenamento da monossido di carbonio (CO) è comune: ogni anno negli Stati Uniti sono eseguite più di 50.000 visite al Dipartimento di Emergenza per questo problema. 66 morti in Italia nel 2001 e 240 nel 2002, di cui 5 in età inferiore ai 18 anni (Classificazione analitica 986, ISTAT, Cause di morte, ultimi dati a disposizione). Le fonti dell'avvelenamento possono essere diverse:

- Forni difettosi
- inadeguata ventilazione delle sorgenti di calore
- Scarichi di motori
- Altro

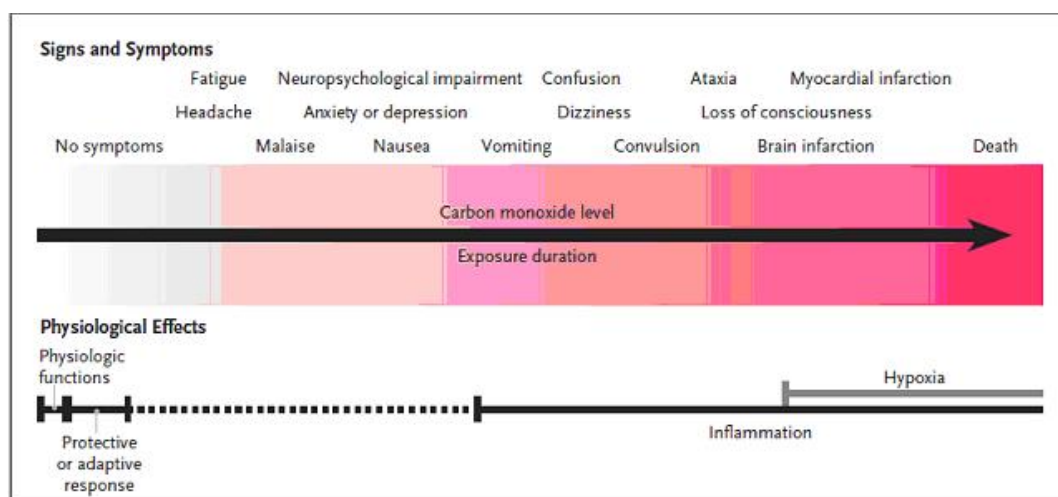
I sintomi dell'avvelenamento da CO non sono specifici.

Nelle esposizioni lievi si ritrovano: cefalea, mialgia, vertigini o sofferenze neuro-psicologiche.

Nelle esposizioni gravi si ritrovano: stato confusionale, perdita di conoscenza o morte (vedi Figura 1).

Nei pazienti con esposizioni subcliniche l'avvelenamento può essere riconosciuto solo dopo una manifestazione acuta o per la scoperta casuale di una fuga di CO.

Figura 1. Spettro di sintomi ed effetti dell'esposizione al monossido di carbonio, secondo i livelli e la durata dell'esposizione. In tutti gli umani, sono presenti piccole quantità di CO, importanti per molte funzioni fisiologiche, inclusa la neuro-trasmissione. L'esposizione esogena a quantità di CO al di sopra dei livelli fisiologici può determinare una risposta protettiva e adattiva, ma l'esposizione a livelli più alti determina sempre effetti tossici. Gli effetti tossici causano infiammazione, seguita da ipossia, sebbene ci sia incertezza riguardo all'ampiezza dell'esposizione al CO, oltre la quale insorga l'infiammazione (come indicato nelle linee della figura 1). I sintomi e i segni dell'avvelenamento da CO sono fortemente variabili, dipendendo dall'intensità e dalla durata dell'esposizione.



In quantità fisiologiche, la funzione endogena del CO agisce come un neurotrasmettitore. A bassi livelli il CO può modulare favorevolmente l'infiammazione, l'apoptosi e la proliferazione cellulare, e può stimolare la biogenesi mitocondriale. Ma quando l'esposizione al CO aumenta, insorge l'avvelenamento.

Il CO causa ipossia perché si forma carbossiemoglobina e si sposta la curva della dissociazione dell'ossiemoglobina a sinistra (Figura 2, in alto a sinistra). L'affinità del CO per l'emoglobina è più di 200 volte superiore a quella dell'ossigeno, per cui avviene la formazione di carbossiemoglobina anche in presenza di relativamente piccole quantità di CO. Il CO aumenta i livelli di eme citosolico, portando allo stress ossidativo (attraverso il legame con la proteina eme delle piastrine e la citocromo c ossidasi), per cui s'interrompe la respirazione cellulare e si causa la produzione di ossigeno reattivo, che porta alla necrosi neuronale e all'apoptosi. L'alterazione della respirazione cellulare porta, come risposta, allo stress, inclusa l'attivazione del fattore 1α , ipossia-inducibile, che porta alla protezione o alla lesione del sistema nervoso e del cuore, a seconda della dose di CO, per mezzo della regolazione dei geni. L'esposizione al CO causa anche infiammazione attraverso molte vie, che sono indipendenti dall'ipossia, con conseguente danno neurologico e cardiaco.

L'esposizione prolungata, subacuta al CO per più di 24 ore generalmente avviene in modo intermittente e può durare settimane, ma anche anni. L'incidenza dell'esposizione prolungata è sconosciuta. I sintomi dell'avvelenamento cronico differiscono profondamente da quelli dell'avvelenamento acuto e possono includere:

- stanchezza cronica,
- condizioni affettive
- stress emotivi
- deficit di memoria
- difficoltà a lavorare

- disturbi del sonno
- vertigini
- neuropatia
- parestesie
- infezioni ricorrenti
- policitemia
- dolori addominali
- diarrea.

I pazienti comunemente hanno sequele neuropsicologiche dopo l'avvelenamento da CO: in uno studio il 46% di pazienti avvelenati aveva sequele nelle 6 settimane dopo l'avvelenamento e il 45% aveva sequele affettive. Altri esiti includono disturbi nella deambulazione, neuropatia periferica, perdita di udito e alterazioni vestibolari, demenza o psicosi, che può essere permanente.

La risonanza magnetica (RM) cerebrale può rilevare reperti alterati dopo un avvelenamento da CO (Figura 3). Sono state descritte lesioni dei gangli della base e atrofia dell'ippocampo o di altre strutture anni dopo l'avvelenamento; nessuna di queste lesioni è specifica però dell'avvelenamento da CO.

Trattamento a breve termine

Per prima cosa il personale medico che vede inizialmente il paziente deve somministrare ossigeno normobarico al 100%, per mezzo di una maschera facciale; inoltre i pazienti intossicati vanno trasportati a un Dipartimento di Emergenza per la valutazione.

La somministrazione di ossigeno normobarico, sicura e poco costosa, deve essere adottata finché il livello della carbossiemoglobina non sia sceso al di sotto del 5%.

La valutazione del paziente avvelenato deve riguardare essenzialmente l'adeguatezza della ventilazione e della perfusione, l'esame neurologico e la storia dell'esposizione (durata, causa ed eventuale avvelenamento di altre persone).

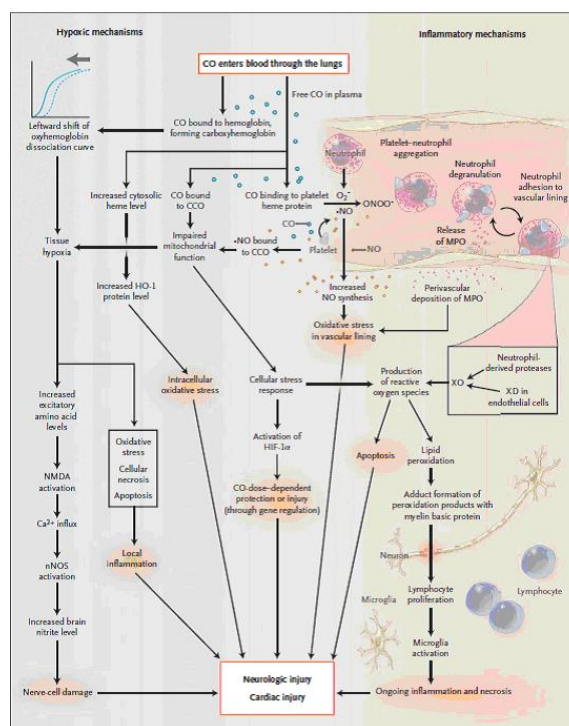


Figura 2. Fisiopatologia dei meccanismi dell'avvelenamento da monossido di carbonio

Il monossido di carbonio si diffonde rapidamente nel sangue dai polmoni e causa lesioni e risposte adattive, che continuano anche dopo che i livelli di carbossiemoglobina sono tornati alla normalità. Il CO causa ipossia per la formazione di carbossiemoglobina e per lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina. Il CO si lega all'eme e alla citocromo c ossidasi (CCO) in modo da disturbare la funzione mitocondriale: in tal modo contribuisce all'ipossia. L'ipossia cerebrale innalza i livelli di aminoacidi eccitatori, aumentando i livelli di nitriti del cervello e causando successivamente lesioni. L'ipossia del cervello causa stress ossidativi, necrosi e apoptosi, contribuendo all'infiammazione e alle lesioni. Il CO causa inoltre infiammazione, aumentando i livelli di eme citosolico e di proteina eme-ossigenasi-1 (HO-1) con conseguenti stress ossidativi intracellulari. Il CO si lega alle proteine eme delle piastrine, causando la liberazione di ossido nitrico ($\cdot$ NO). L'eccesso di $\cdot$ NO determina perossinitrito (ONOO^-), alterando la funzione mitocondriale, che contribuisce all'ipossia. Il CO causa aggregazione delle piastrine ai neutrofili e degranolazione dei neutrofili, interessando la liberazione o la produzione di mieloperossidasi (MPO), proteasi e ossigeno reattivo, che causa stress ossidativo, per ossidazione dei lipidi e apoptosi. Le proteasi interagiscono con la xantina deidrogenasi (XD) nelle cellule endoteliali, formando xantino-ossidasi (XO), che inibisce i meccanismi endogeni che cercano di limitare i danni dello stress ossidativo. I prodotti della lipidi-perossidazione formano legami con la proteina base della mielina, alterandone la struttura e quindi inducendo una risposta immunologica linfocitaria, e aumentano l'attivazione e l'attività della microglia, causando conseguenze neuropatologiche. Infine il CO induce risposte cellulari allo stress, come l'attivazione del fattore 1α inducibile dall'ipossia (HIF- 1α) che può indurre regolazione dei geni. La regolazione dei geni può essere protettiva e può determi-

nare lesioni, a seconda della dose di CO e della presenza di fattori dell'ospite, che rimangono largamente sconosciuti.

NMDA = N-metil-D-aspartato

nNOS = neuronale ossido nitrico sintasi

La determinazione dei gas nel sangue arterioso fornisce informazioni sull'adeguatezza degli scambi gassosi, sulla presenza di acidosi metabolica e sulla carbossiemoglobina: questa dovrebbe essere richiesta nei pazienti avvelenati, quando fosse clinicamente indicata.

La determinazione della sola carbossiemoglobina deve essere considerata tuttavia come sufficiente a scopo diagnostico.

I livelli di carbossiemoglobina dipendono da numerosi fattori:

- Dimensione dell'esposizione
- Grado della ventilazione alveolare
- Volume ematico
- Attività metabolica
- Livello di CO nell'ambiente
- Durata dell'esposizione (soprattutto)

Un livello di carbossiemoglobina superiore al 3% in un non fumatore o al 10% in un fumatore conferma l'esposizione al CO, ma il valore della prova non si correla con la presenza o assenza di sintomi iniziali o con la prognosi, che viene attribuita più agli aspetti infiammatori dell'avvelenamento che all'ipossia.

L'avvelenamento da CO può scatenare un'angina e causare lesioni del cuore, anche in persone senza problemi coronarici. D'altra parte pazienti avvelenati da CO debbono essere studiati da un punto di vista cardiovascolare e vanno valutati gli enzimi del cuore. Se è presente un interessamento cardiaco, è indicato un consulto con un cardiologo.

In caso di avvelenamento intenzionale da CO, vanno fatte ricerche anche per la dimostrazione di alcol, benzodiazepine, narcotici, anfetamine e altri agenti.

Figura 3. Reperti della risonanza magnetica dopo avvelenamento da monossido di carbonio

Nelle figure viene mostrato il danno cerebrale da monossido di carbonio, osservato nei pazienti avvelenati con sequele. Le immagini sono state ottenute con l'uso di un apparecchio 3-T MR altamente sensibile, non disponibile ovunque, secondo protocolli specifici; nel quadro A e B sono mostrate le strie delle fibre della sostanza bianca di un volontario sano di 22 anni, mentre nel quadro C e D sono mostrate le fibre della sostanza bianca di un soggetto della stessa età con una storia di avvelenamento da CO. I quadri E e F mostrano rispettivamente

le immagini coronariche dell'ippocampo di un volontario sano e di un paziente dopo l'avvelenamento da CO. In un paziente è stata trovata (quadro F, frecce) atrofia dell'ippocampo, lesioni del globus pallido (quadro G, frecce) e delle strutture sottocorticali (quadro H, frecce). Il risultato della funzione auditiva alla RM dopo l'avvelenamento da CO in un paziente con una precedente acutezza auditiva normale, mostra una normale attivazione dopo stimolazione auditiva all'orecchio destro (quadro I, frecce) e nessuna attivazione della funzione auditiva a sinistra (quadro J). Questo reperto è caratteristico di un processo auditivo, normale da un lato (destrò in questo caso) e soppresso dal lato opposto, presumibilmente in relazione con la lesione cerebrale da avvelenamento da ossido di carbonio.

