

Intossicazione da farmaci/sostanze: casi clinici

23° corso di aggiornamento per medici di base

Dr.ssa med. Francesca Bedussi, PgCert

Specialista in Farmacologia e tossicologia clinica

Medico specialista

Farmacologia e tossicologia clinica

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI)

Ente Ospedaliero Cantonale



Caso Clinico 1



Caso Clinico 1

Pre-Allerta

- Paziente donna, di anni 49, nota per consumo cronico di alcol e probabile schizofrenia paranoide
- Sospetta intossicazione da funghi
- CARS rosso per instabilità emodinamica
- Ricoverata al CARL (CPC) per disintossicazione da alcol
- Riceviamo foto di alcuni funghi (da parte della psichiatra)



Caso Clinico 1



Caso Clinico 1

Arrivo dei soccorritori al CPC (ore: 11:27)

- Allertati dal personale curante del CPC per sintomatologia gastrointestinale da circa 48 ore con dolori addominali, nausea, vomito e diarrea (diversi episodi)
- Nozione di ingestione di funghi raccolti nel giardino del CPC e cucinati dalla paziente stessa
- Parametri vitali all'arrivo dei soccorritori sul posto:
SatO2: **76% AA** (senza uso della muscolatura accessoria o dispnea),
FC: 124/min, Pressione arteriosa: **non valutabile; ricapillarizzazione >3 sec**, CUTE marezzata, Temperatura 35.6°C, GCS 15/15.

Caso Clinico 1

Stabilizzazione in pre-ospedaliero (1)

- **Indice di shock positivo!**

- INTERVENTI :

1. Accesso vascolare periferico mano sinistra; Ringer lattato 500 ml in infusione rapida
2. Ossigeno con occhialini (4L/min)
3. Secondo Accesso vascolare periferico a destra
4. Introduzione noradrenalina 4.2 ml/min (14 mcg/min)
5. ECG : ritmo sinusale tachicardico. Intervallo QT lungo

Caso Clinico 1

Stabilizzazione in pre-ospedaliero (2)

■ PARAMETRI VITALI :

1. Pressione arteriosa: 108/72 mmHg
2. FC: 120/min
3. Ricapillarizzazione normale
4. Sat: 94% con 4 L/min
5. FR: 16/min
6. GCS 15/15

Caso Clinico 1

Arrivo della paziente in Pronto Soccorso (ore 12:22)

- Paziente con trattamento di noradrenalina in corso
- Parametri vitali all'arrivo in PS
 - PA: 130/90mmHg
 - FC: 120/min
 - SatO₂ : 99% con 4L/O₂
 - GCS: 15/15
 - Glicemia: 8 mmol/l

Caso Clinico 1

Status

- A: vie aeree pervie, assenza di sangue, vomito o ferite al cavo orale. Trachea in asse, non dolorabilità alle cervicali.
- B: eupnoica e normosaturante con 4L di O₂. Espansione toracica simmetrica senza segni per dispnea. Assenza di enfisema sottocutaneo, percussione simmetrica. All'auscultazione murmure vescicolare ubiquitario. Torace stabile alla compressione antero-posteriore e laterale.
- C: **normotesa e leggermente tachicardica, polsi periferici molto lievi**, centrale reperibile. Addome trattabile, dolorabile ubiquitariamente ma soprattutto in epigastrio senza segni per difesa; esente da ematomi. Peristalsi normoviva. **Tempo di recapillarizzazione circa 4 sec.**
- D: GCS 15/15, pupille isocoriche-isocicliche normoreagenti allo stimolo luminoso. Sclere lievemente itteriche. Non deficit motori e di sensibilità ai quattro arti. Paziente vigile e orientata.

Caso Clinico 1

Esami paraclinici (1)

- POCUS: Assenza di liquido libero in addome. **VCI praticamente collassata**, difficilmente valutabile per parecchie anse intestinali che si interpongono. **Vescica vuota**. Presenza di ansa intestinale molto dilatata a livello dell'ipocondrio sinistro e ulteriori anse lievemente dilatate a livello sovrapubico.
- Gasometria arteriosa: acidosi metabolica (pH 7.14, HCO3- 6.9 mmol/L, Lac 6.3 mmol/L, BE -20 mmol/L, pCO2 2.7 kPa, pO2 26 kPa, Na 132 mmol/L, K 5 mmol/L, Cl 110 mmol/L).

Caso Clinico 1

Esami paraclinici (2)

- Laboratorio:
 - Na 131 mmol/l, glucosio 8.3 mmol/L, **creatinina 289 umol/L**, GFR 17 ml/min, PCR 3 mg/L
 - **ALAT 2143 U/L**, ASAT emolizzata, Lipasi 621 U/L, **Bilirubina totale 53 umol/L**, fosfatasi alcalina 104 U/L, GGT 312 U/L, ammoniaca 51.6 micromol/l, albumina 42 g/L
 - **QUICK 59%, INR 1.4 , fattore V a 12% (62-139)**
- ECG: ritmo sinusale a 120/min, senza segni di ischemia acuti. QTc nella norma
- Tox-screen urinario qualitativo: negativo
- Alcolemia: negativa
- Paracetamolemia: non eseguita in assenza di anamnesi compatibile

Caso Clinico 1

Sospetto diagnostico

- **SHOCK IPOVOLEMICO SU AVVELENAMENTO DA FUNGHI CONTENENTI AMATOSSINA (mortalità tra il 2-30%)**

PROGNOSIS

In the early part of the 20th century mortality was up to 70%.^[54] Since the 1970's with more advanced medical supportive care and the introduction of more specific treatment protocols, overall mortality diminished to below 25%.^{[55][56][57]} Furthermore, recent retrospective analysis's have shown overall mortalities as low as 4.8%^[58] and 1.8%.^[59]

The prognosis is poorer with large doses, a short latency period between ingestion and onset of symptoms, severe coagulopathy, an age below 10 years, or in patients who present to hospital more than 36 hours post ingestion.^{[55][59][60][61]} A fatal outcome is predicted if the prothrombin index is less than 25% combined with serum creatinine greater than 106 mmol/L from day 3 to 10.^[49]

Caso Clinico 1

Diagnosi

- RILEVAMENTO DELL'AMATOSSINA: URINE.
AMANITINA (URINE): **39.60 µg/L**

AMATOSSINA: 36 H in circolo, 36-72 H in urine, in aspirato gastroduodenale fino a 72-96 H

Le urine, anche pochi ml, vanno raccolte assolutamente prima di iniziare l'idratazione!

Caso Clinico 1

Diagnosi

- IDENTIFICAZIONE DEI FUNGHI (MICOLOGO): inviati (via taxi) i funghi residui al nostro micologo di riferimento a Massagno (Dr. med. Adriano Sassi)

Associazione svizzera degli organi ufficiali di controllo dei funghi



Servizi ▾

Contatti della Vapko svizzera italiana

Dr. Adriano Sassi
via Nolina 10
6944 Cureglia
tel. 077 434 27 81
tel. 091 966 44 76
e-mail: diano50@hotmail.it

Contatti della Vapko svizzera italiana

Presidente

Francesco Panzini
via Corta 3
6872 Mendrisio-Salorino
tel. 091 646 20 55
tel. 079 783 61 03
e-mail: panzini@bluewin.ch

Vice Presidente

Petra Giannini
via Tampori 12
6500 Bellinzona
tel. 077 415 59 80
e-mail: petragiannini@gmail.com

Caso Clinico 1

Dati anamnestici: domande fondamentali a cui rispondere

1. I funghi sono stati **raccolti autonomamente senza essere controllati** da uno specialista o sono stati consumati **in un ristorante**?



Caso Clinico 1

Dati anamnestici: domande fondamentali a cui rispondere

2. Come sono stati consumati i funghi? **Crudi o cotti?**
3. Ci sono **altre persone** che hanno consumato lo stesso pasto?
4. Ci sono **avanzi** del pasto che possono essere riconosciuti da un micologo?
5. Qual è stato il **periodo di latenza** dal pasto alla comparsa dei sintomi?
6. **<4-6 ore** sindromi funzionali, auto-limitate
7. **>6 ore** sindromi citotossiche (rischio di danni agli organi, ad esempio fegato o reni)
8. **Quante volte** ha consumato funghi in questi giorni?
9. Che tipo di **sintomi**?

Caso Clinico 1

Manifestazioni cliniche

4 fasi di avvelenamento da amatossina:

- FASE I : Latenza (\approx 6-12 ore): nessun sintomo
- FASE II: Fase gastro-intestinale (\approx 6-24 ore): nausea, vomito, diarrea
- FASE III: Transizione (24-36 ore): apparente recupero e passaggio a ...
- FASE IV: Insufficienza epatica e multiorgano fulminante (\approx 48-96 ore)

- LA NOSTRA PAZIENTE SI TROVA TRA LA FASE III e IV di un'avvelenamento da amatossina

Caso Clinico 1

Management

Si ipotizza che una dose fatale sia pari a 0,1 mg/kg di peso corporeo:

- 50-100 g di funghi (contenenti dallo 0,02% allo 0,04% di α -amanitina) per un adulto;
- 5-10 g di funghi per un bambino.

Per le intossicazioni da funghi contenenti amatossine non si conoscono oggi trattamenti farmacologici specifici in grado di agire sul meccanismo di azione primario delle amatossine. La terapia dell'intossicazione da Amanite velenose si basa pertanto sulle misure di decontaminazione (lavanda gastrica, somministrazioni ripetute di carbone vegetale attivato o dialisi gastrointestinale, catarsi) anche in presenza di vomito e diarrea, sul trattamento sintomatico (supporto delle funzioni vitali, correzione precoce degli squilibri idroelettrolitici e delle alterazioni della coagulazione), nonché sulla precoce eliminazione delle tossine già assorbite mediante varie tecniche fra le quali la più efficace e meno invasiva è rappresentata dalla diuresi forzata. **Elemento essenziale nel diminuire la mortalità in queste intossicazioni è la precocità dell'intervento terapeutico.**

Caso Clinico 1

Terapia in acuto in PS

DECONTAMINAZIONE:

- GASTROLUSI: utile anche se eseguito a 12-24 ore dall'ingestione ed in presenza di vomito spontaneo
- CARBONE ATTIVATO IN POLVERE: dopo gastrolusi, in boli refratti, secondo tolleranza gastrica (SNG), ogni 4 ore fino ad un totale 1g/kg/die
- CATARTICO - Irrigazione dell'intero intestino

Caso Clinico 1

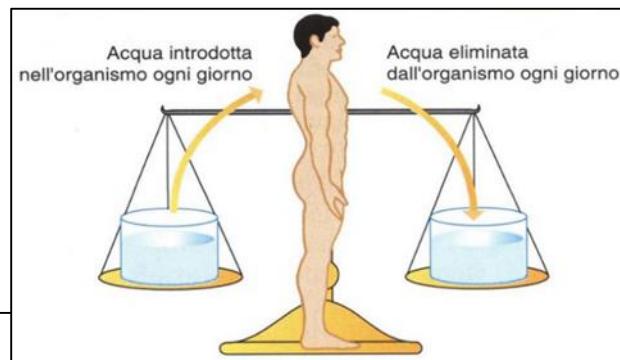
Terapia in acuto in PS

DIURESI FORZATA:

Cardine del trattamento delle intossicazioni da amatossine e, se eseguita correttamente e tempestivamente, ha dimostrato di migliorare la prognosi di questa grave intossicazione.

- ADULTO: 1 litro ogni 10 kg di peso nelle 24 ore, più reintegro delle perdite gastroenteriche.
- BAMBINO: 1,5-2 volte il fabbisogno idrico basale calcolato per l'età e per il peso più il reintegro delle perdite gastroenteriche.

TARGET: ottenere un out-put urinario (mantenuto con il carico idrico) di 3-6 ml/kg/ora e bilancio idrico in pari.



Caso Clinico 1

Terapia in reparto

- Continuare con la **DIURESI FORZATA** fino a 72-96 ore dall'ingestione con progressiva riduzione dell'apporto di liquidi a partire dalla 4°-5° giornata
- MONITORAGGIO: PA, PVC, OUT-PUT urinario, **BILANCIO IDRICO**
- **CARBONE VEGETALE ATTIVATO** per 3 giorni
- Una volta cessato il vomito, il SNG viene lasciato a caduta e poi rimosso

Caso Clinico 1

Antidot?i?

Table I Treatments

Gastric lavage

Activated charcoal (50 grams every 4 hours)

Rehydration with iv fluid (0.9% NaCl and 5% dextrose)

Silibinin (bolus dose of 5 mg/kg and continuous infusion of 20 mg/kg/day, four equal doses)

Acetylcysteine (150 mg/kg over 1 hour, followed by 50 mg/kg over 4 hours, followed by 150 mg/kg over 16 hours)

Penicillin G (1,000,000 U/kg/day, six equal doses)

Multivitamin complex containing vitamin A, D, E, C, B1, B2, B6, B12, folic acid, pantothenic acid, D-biotin, and nicotinamide; twice a day

Alpha lipoic acid; twice a day

Vitamin K iv; once a day

Fresh frozen plasma (15 mL/kg)

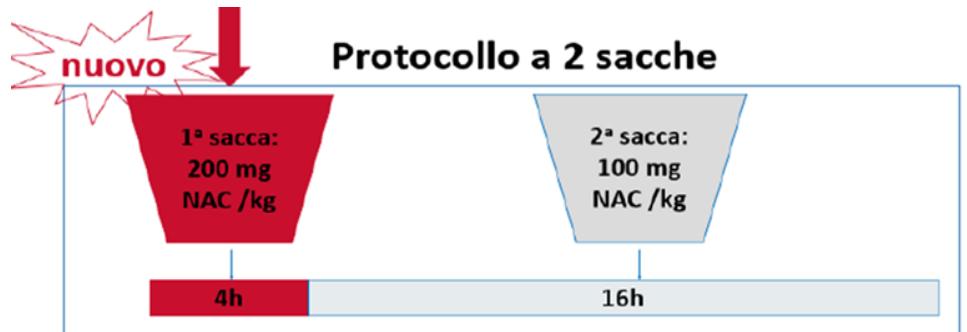
Hemodialysis

Abbreviations: iv, intravenous; NaCl, sodium chloride.

Legalon SIL 350 mg flac

La dose giornaliera consigliata è di 20 mg di silibinina per kg di peso corporeo, suddivisa in 4 infusione della durata di 2 ore ciascuna, ovvero 5 mg di silibinina per kg di peso corporeo per infusione, con controllo del bilancio idrico. [Swissmedic.ch]

Hidonac 5g/25ml (20%) flac



NAC: N-acetilcisteina

Caso Clinico 1

Conclusione del caso

- Paziente trasferita agli HUG di Ginevra per trapianto epatico urgente
- TRAPIANTO RIUSCITO
- Complicanze post trapianto :
 - episodi di emorragia gastrointestinale recidivanti ad eziologia non chiara
 - SIADH possibilmente favorito da assunzione di Tacrolimus

Caso Clinico 1

Conclusion del caso

Advice should be sought from a specialist liver transplant unit

if:

The International Normalized Ratio (INR) is greater or equal to 2 at 24 hours or, 3 at any time

or

Creatinine is greater or equal to 200 umol/L (2.2 mg/dL)

or

pH is less than or equal to 7.3 or bicarbonate less than or equal to 18 mmol/L (18 mEq/L)

or

Blood pressure is low after volume loading (mean arterial pressure less than or equal to 60 mmHg)

or

The patient becomes encephalopathic

Early discussion of patients with a liver transplant unit is essential. Advice may be given and a decision to transport dependent upon results. In general it is considered desirable to transport patients prior to development of grade 2 encephalopathy.

Caso Clinico 2



Caso Clinico 2



Paziente di 16 anni, sesso femminile.

Nota per mutazione 1298A>C della MTHFR omozigote, senza iperomocisteinemia.

Terapia cronica in atto: Soffi Gynial (Levonorgestrel, Ethinylestradiol).

Riferito utilizzo di sigaretta elettronica con liquido contenente THC.
Negato consumo di altre sostanze.

Sintomi: agitazione e movimenti involontari di capo, collo e arti superiori (no convulsioni).

Caso Clinico 2



GCS 14/15.

PV: PAS/PAD 100/65 mmHg. FC 95 bpm. Sat.O2 100% in aria ambiente.

EO: Pupille lievemente midriatiche reagenti alla luce.

Gasometria: lieve acidosi respiratoria (pH 7.32, pCO2 6.27 kPa, HCO3 24 mmol/L, lattato 2.6).

Caso Clinico 2



All'arrivo dei soccorritori a scuola, somministrati 5 mg di Midazolam per agitazione.

Per persistente agitazione in PS somministrato 1 mg di Rivotril® (Clonazepam) con efficacia sull'agitazione.

Persistono (sebbene in miglioramento) gli sporadici movimenti bruschi degli arti. Non riferite convulsioni. Nel corso della permanenza in PS si assiste a miglioramento clinico.

Caso Clinico 2



18.06.2025

Si inviano campioni di sangue e urine all'Institut für Klinische Chemie (Universitätsspital Zürich) di Zurigo per la ricerca di sostanze non note.

In parallelo si invia il liquido della sigaretta elettronica, con riferito contenuto di THC, a Elia Grata (Laboratori di chimica e tossicologia forense, Istituto Alpino di Chimica e di Tossicologia [IACT] della Fondazione Alpina per le Scienze della Vita [FASV] di Olivone).

23.06.2025

Referto IKC: nei campioni biologici solo caffea.

27.06.2025

Referto Elia Grata: nel liquido della sigaretta elettronica era presente **MDMB – Butinaca**.

Caso Clinico 2



27.06.2025

Ricontattiamo l'IKC, che comunica che routinariamente non ricerca i cannabinoidi sintetici.

Veniamo indirizzati al laboratorio universitario di farmacologia e tossicologia forense di Zurigo (Forensische Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich), a cui viene inviato il campione residuo di urina per la ricerca di cannabinoidi sintetici.

We can offer a screening of the urine for synthetic cannabinoids (time-frame about 2-3 weeks, costs approx. 180 CHF, we can not bill this to any health insurance, but need to bill directly to the hospital/lab), we however do not have any other comprehensive analytical screening methods set up to look for other classes of new psychoactive substance (e.g. synthetic opioids, designer stimulants, new synthetic benzodiazepines). If we suspect the presence of these kind of substances, we usually send our sample to the forensic toxicology department of the Institute of Legal Medicine in Freiburg (Germany) (Prof. Dr. Volker Auwärter), who have comprehensive up-to-date screening methods in place.

08.08.2025

Da Zurigo ci comunicano di aver trovato **MDMB-Butinaca** nell'urina della paziente.

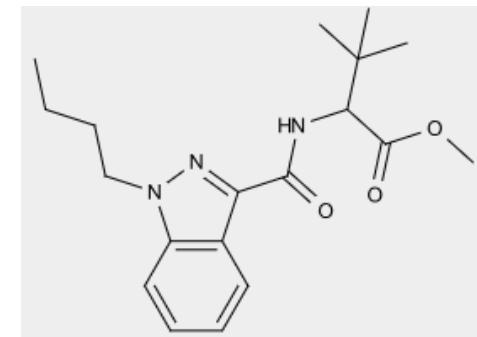
Caso Clinico 2

MDMB-Butinaca



Analisi liquido sigaretta: MDMB- Butinaca

Analisi urine: MDMB- Butinaca



MDMB- BUTINACA = Cannabinoide sintetico

Identificato per la prima volta in USA ed EU nel 2018.

Recentemente diversi case report di intossicazioni anche fatali.

Caso Clinico 2

MDMB-Butinaca



Cannabinoidi Sintetici

Nei *case report* *onset* dei sintomi da 15minuti a 6 ore dopo esposizione.

Mild Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Moderate Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Severe Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity
Tachycardia Agitation Confusion Drowsiness Mydriasis Vomiting	Hypertension Dyspnea Myoclonus Hyperreflexia Hallucinations Acute psychosis	Supraventricular tachycardia Seizures Coma Hypokalemia Rhabdomyolysis Ischemic stroke Acute kidney injurye

Caso Clinico 2

Mild Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Moderate Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Severe Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity
Tachycardia Agitation Confusion Drowsiness Mydriasis Vomiting	Hypertension Dyspnea Myoclonus Hyperreflexia Hallucinations Acute psychosis	Supraventricular tachycardia Seizures Coma Hypokalemia Rhabdomyolysis Ischemic stroke Acute kidney injury

Mild Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Moderate Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity	Severe Cannabinoid Receptor Agonist Toxicity
Euphoria Somnolence/drowsiness Anxiousness/agitation Tachycardia Hyperemia of eyes and conjunctiva Mydriasis Pallor	Vomiting Distress (particularly children) Tremor Dizziness Confusion Stupor Elevated blood glucose Nystagmus Sluggish pupil reaction to light Hypertension Hypotonia (particularly children)	Hallucinations Severe stupor Hypothermia Hyperthermia Ataxia Respiratory depression Coma Seizures

Caso Clinico 2

Cannabis consumers risk inadvertent exposure to synthetic cannabinoids



SYNTHETIC CANNABINOIDES (K2/SPICE) UNPREDICTABLE DANGER

K2/SPICE IS **NOT** MARIJUANA

It's often called *synthetic marijuana* or *fake weed* because some of its chemicals are like those in marijuana. The effects can be unpredictable and in some cases, severe or even life-threatening.



Shredded, dried plant material



+

=



Man-made chemicals



A "natural" drug?
Not even close.



For more information, visit:
drugabuse.gov/publications/drugfacts/synthetic-cannabinoids

Caso Clinico 2

Una preoccupazione aggiuntiva è che gli edibili a base di cannabis (alimenti, spesso sotto forma di dolci, generalmente infusi con estratto di cannabis) sono diventati più facilmente reperibili sul mercato illecito in Europa dal 2021.



Oltre ai rischi associati a questi prodotti a causa del loro contenuto di **THC** e della possibilità che vengano scambiati per prodotti commerciali legittimi, soprattutto da parte dei bambini, desta preoccupazione anche il fatto che alcuni di questi prodotti possano contenere **cannabinoidi sintetici**.



Caso Clinico 2



Caso Clinico 2 – letteratura

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

“Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York

Axel J. Adams, B.S., Samuel D. Banister, Ph.D., Lisandro Irizarry, M.D., Jordan Trecki, Ph.D., Michael Schwartz, M.D., M.P.H., and Roy Gerona, Ph.D.



Caso Clinico 2 – letteratura

SYNTHETIC CANNABINOID ABUSE RESULTING IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION REQUIRING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Richard J. Hamilton, MD,* Vadim Keyfes, MD,* and Sahil S. Banka, MD†

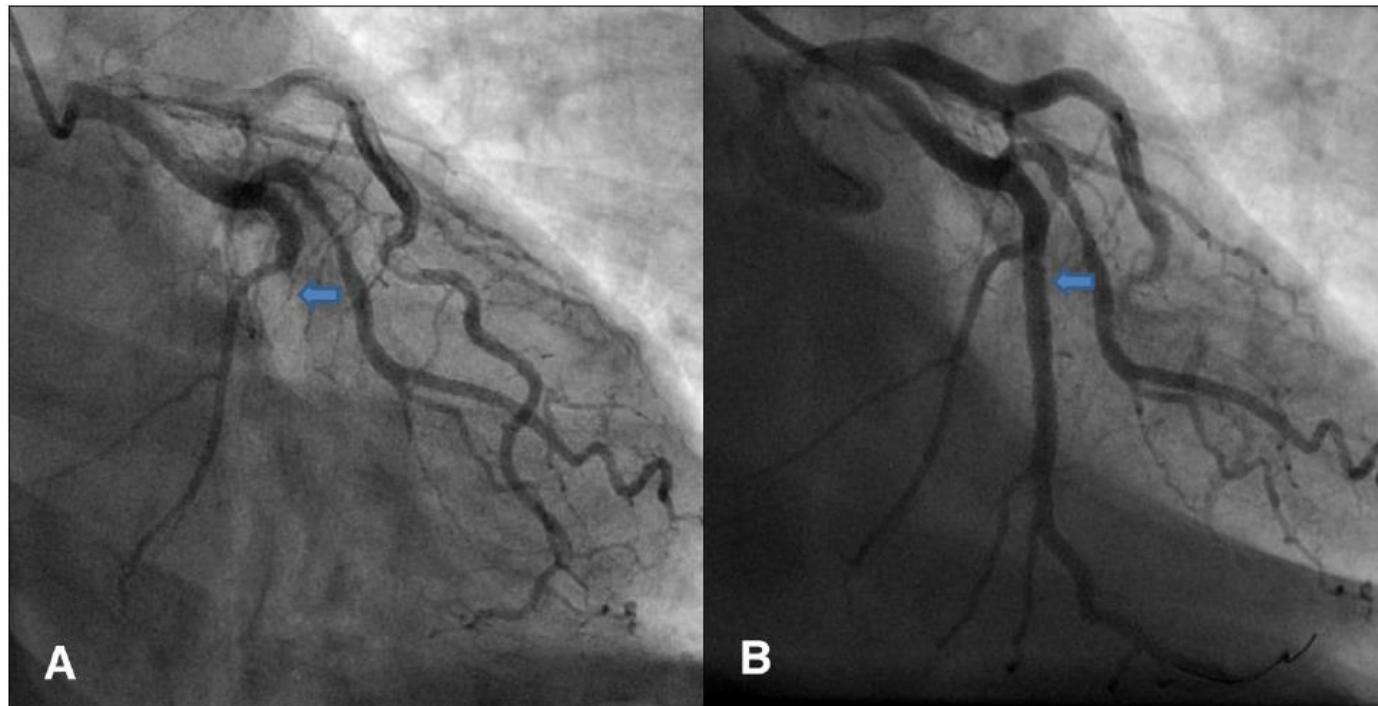


Figure 2. Pre- and poststenting of second obtuse marginal cardiac catheterization. Arrow in A indicates location of completely obstructed second obtuse marginal and arrow in B demonstrates post stent angiography with restored flow.

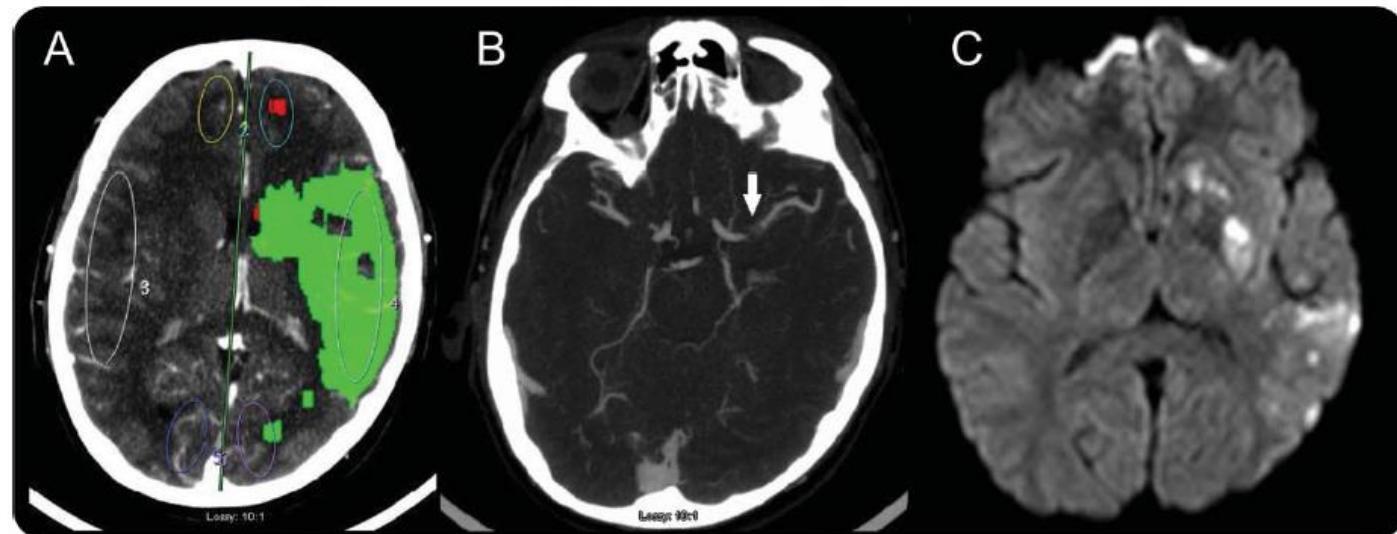
J Emerg Med. 2017 Apr;52(4):496-498.

Caso Clinico 2 – letteratura

Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana “spice”

Neurology. 2013 Dec 10;81(24):2090-3.

Figure 1 Patient A imaging

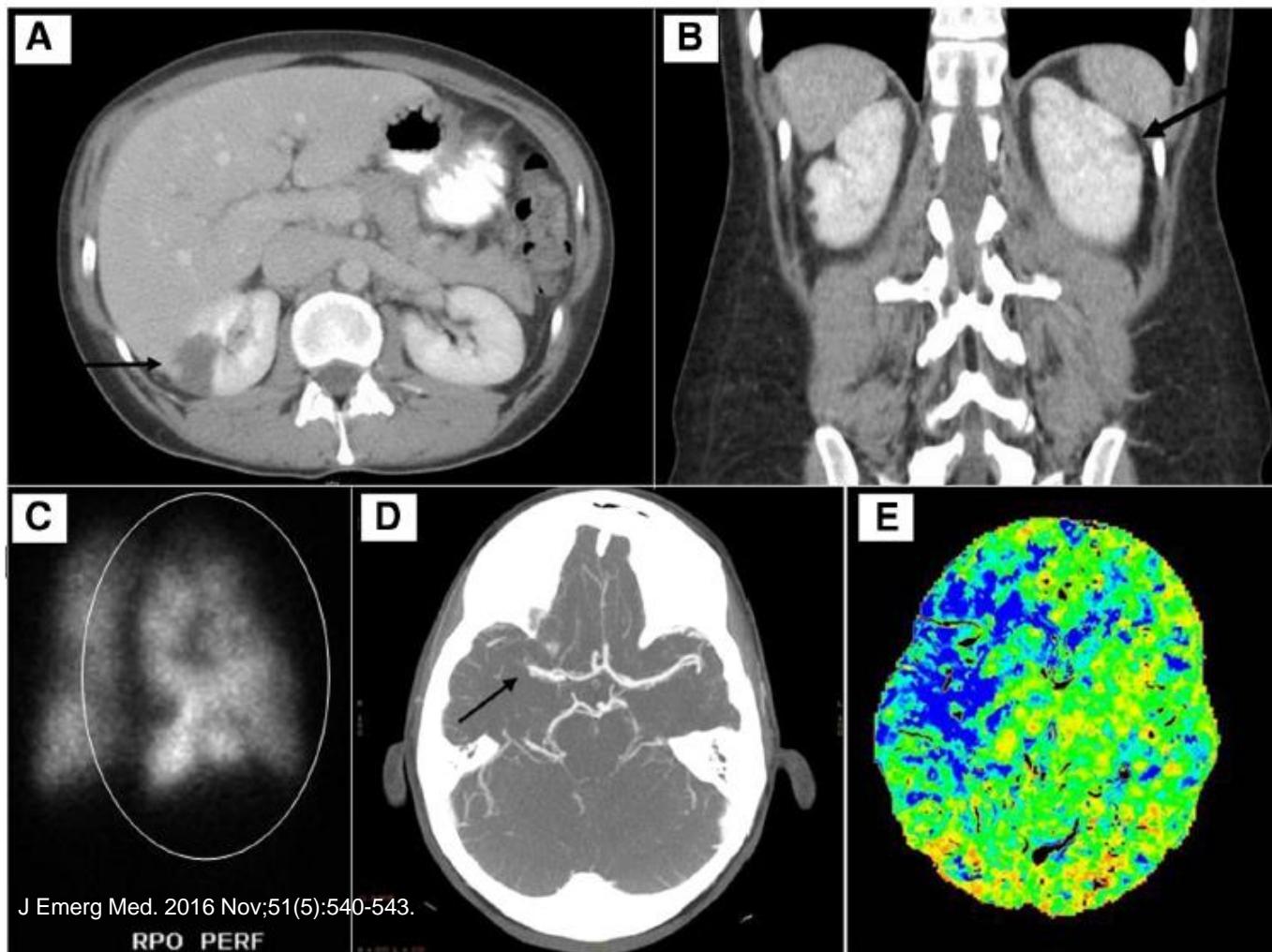


(A) Pre-t-PA CT perfusion of the brain with large area of penumbra in the left MCA territory. (B) Pre-t-PA CT angiogram shows proximal left MCA clot (arrow). (C) Post-t-PA MRI diffusion-weighted imaging sequence showing small areas of infarct in the left MCA distribution. MCA = middle cerebral artery; t-PA = tissue plasminogen activator.

Caso Clinico 2 – letteratura

REPEATED THROMBOSIS AFTER SYNTHETIC CANNABINOID USE

Amer Raheemullah, MD and Thomas N. Laurence, MD



Caso Clinico 3



Caso Clinico 3

Raccordo anamnestico

Paziente di 44 anni, sesso maschile.

Noto per:

- Recentemente ricoverato per afasia e stato confusionale nel contesto di cefalea dalle caratteristiche emicraniche interpretata come possibile aura complessa
- Recente trauma cranico commotivo con amnesia retrograda e anterograda verosimilmente post-traumatici
- Episodio sincopale di probabile origine vasovagale (04.09.2025)
- Pregezza encefalopatia di eziologia indeterminata DD parainfettiva (SARS-CoV-2) DD autoimmune (03/2022)

Caso Clinico 3

Raccordo anamnestico

Terapia cronica in atto all'ammissione in PS (dall'11.09.2025):

- Depakine® chrono (Acido valproico, valproato di sodio) 300mg cpr ret, 1-0-0-1 cpr per os
- Depakine® chrono (Acido valproico, valproato di sodio) 500mg cpr ret, 1-0-0-1 cpr per os
- Motilium® (Domperidone) lingual cpr orodisp 10mg, 1 cpr max 3/die, se cefalea/nausea
- Brufen® (Ibuprofene) 600 mg cpr, 1 cpr max 3/die ogni 6h per os, se cefalea

Motivo del ricovero: tornava in PS il 20.09.2025 per cefalea e nuovamente comparsa di disturbo del linguaggio di tipo afasico espressivo, con eloquio limitato a singole parole associato a difficoltà di comprensione di ordini semplici e complessi. Al domicilio riferito benessere clinico dopo la dimissione e regolare assunzione di terapia con acido valproico, ben tollerata. Nega traumi cranici, non sintomi di infezione negli ultimi giorni. Non morsus, non rilascio sfinterico, non movimenti involontari.

Caso Clinico 3

Raccordo anamnestico

In PS:

- TC-Stroke che non evidenziava reperti significativi.
- ECG nella norma.
- EEG pattern encefalopatico diffuso.

Il paziente veniva quindi ricoverato in Stroke Unit, dove si osservava un progressivo peggioramento del quadro con paziente confuso, con difficoltà di comprensione di ordine semplici ed eloquio limitato a singole parole.

Per comparsa di agitazione psicomotoria trasferimento in Cure Intense.

Caso Clinico 3

Laboratorio

Ammoniaca 347 µmol/L (v.n. 16 – 60)

Funzionalità epatica nella norma

Valproato 842 µmol/L (v.n. 347 – 693)

Albumina 38 g/L (v.n. 35 – 52)

→ Encefalopatia iperammoniemica verosimilmente su terapia con Acido valproico

Caso Clinico 3

Esposizione ACUTA:

- ingestioni **>50 mg/Kg**,
- casi sintomatici,
- esposizioni autolesionistiche.

Si raccomanda la **decontaminazione** per ingestione **>100 mg/Kg**.

Esposizione ACUTA su CRONICA:

- ingestione **>50 mg/Kg** rispetto alla normale dose terapeutica singola del paziente (**compresa la normale dose giornaliera**),
- pazienti sintomatici,
- esposizioni intenzionali.

La **decontaminazione** per ingestioni **>100 mg/Kg** (**compresa la normale singola dose giornaliera**).

Esposizione CRONICA: si raccomanda la valutazione medica e l'osservazione c/o PS in caso di casi sintomatici.

Caso Clinico 3

INTOSSICAZIONE CRONICA: Gli effetti tossici sono frequentemente associati a dosi giornaliere **>1.800 mg** e **concentrazioni ematiche >100 mg/L (695 µmol/L)**.

Tossicità lieve	Tossicità moderata	Tossicità severa
Lieve sonnolenza	Sonnolenza grave	Incoscienza / coma
Confusione	Agitazione	Depressione respiratoria
Nausea	Iperammoniemia	Acidosi metabolica
Vomito	Ipocalcemia	Aumento CK
Tachicardia	Ipernatriemia	Epatotossicità
	Trombocitopenia	Convulsioni
	Ipotensione	Encefalopatia
	Miosi	Edema cerebrale
		Arresto cardiaco o respiratorio

<200 mg/Kg, gli effetti generalmente lievi o il paziente può rimanere asintomatico

≥ 200
mg/Kg

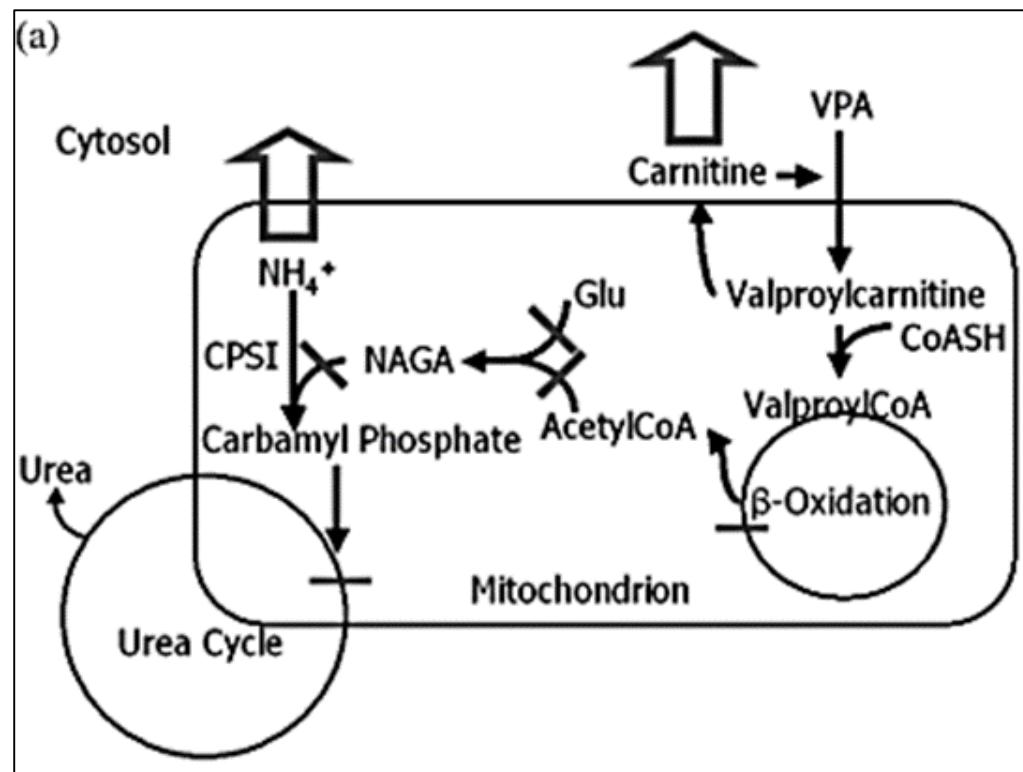
≥ 400
mg/Kg

≥ 800
mg/Kg



Caso Clinico 3

Iperammoniemia



L'Acido valproico può interferire con il ciclo dell'urea, riducendo la capacità del fegato di eliminare l'ammoniaca.

- **Inibizione diretta degli enzimi del ciclo dell'urea**
- **Riduzione dei livelli di carnitina**
- **Accumulo di metaboliti tossici**

Caso Clinico 3

Trattamento

Stabilizzazione in Emergenza	Decontaminazione	Antidoto(i)	Aumento Eliminazione	Supportive Care
Garantire una funzione cardiorespiratoria adeguata Arresto cardiaco Convulsioni Acidosi metabolica Monitoraggio d'emergenza	Singola dose carbone vegetale attivato (CVA) Irrigazione intestinale (WBI) Escludere bezoar	Non raccomandati L-Carnitine	Dosi multiple CVA Emodialisi Emoperfusione	Stato Neurologico Depressione SNC Encefalopatia Edema cerebrale Convulsioni Tossicità epatica Epatotossicità Stato Metabolico Acidosi metabolica Fluidi ed elettroliti Diselettrolitemie Stato Respiratorio Depressione respiratoria Stato Cardiovasculare Ipotensione Trombocitopenia

Tox info suisse

Sospensione della terapia con acido valproico, avvio di terapia con lattulosio, monitoraggio stretto dell'ammoniemia e sorveglianza delle condizioni cliniche neurologiche in ambiente intensivo. Rivalutare, se peggioramento, somministrazione di L-Carnitina e/o Emodialisi.

Caso Clinico 3

Trattamento

Stabilizzazione in Emergenza	Decontaminazione	Antidoto(i)	Aumento Eliminazione	Supportive Care
Garantire una funzione cardiorespiratoria adeguata Arresto cardiaco Convulsioni Acidosi metabolica Monitoraggio d'emergenza	Singola dose carbone vegetale attivato (CVA) Irrigazione intestinale (WBI) Escludere bezoar	Non raccomandati L-Carnitine	Dosi multiple CVA Emodialisi Emoperfusione	Stato Neurologico Depressione SNC Encefalopatia Edema cerebrale Convulsioni Tossicità epatica Epatotossicità Stato Metabolico Acidosi metabolica Fluidi ed elettroliti Diselettrolitemie Stato Respiratorio Depressione respiratoria Stato Cardiovascolare Ipotensione Trombocitopenia

L-Carnitina

La via principale di metabolismo dell'acido valproico tramite beta-ossidazione è inibita dalla ipocarnitinemia. L'ipocarnitinemia può favorire la produzione di metaboliti tossici e contribuire allo sviluppo di iperammoniemia. La somministrazione di L-carnitina è ritenuta in grado di normalizzare il metabolismo e ha un beneficio clinico ben documentato nel correggere l'iperammoniemia in questi pazienti.

Caso Clinico 3

Trattamento

Stabilizzazione in Emergenza	Decontaminazione	Antidoto(i)	Aumento Eliminazione	Supportive Care
Garantire una funzione cardiorespiratoria adeguata Arresto cardiaco Convulsioni Acidosi metabolica Monitoraggio d'emergenza	Singola dose carbone vegetale attivato (CVA) Irrigazione intestinale (WBI) Escludere bezoar	Non raccomandati L-Carnitine	Dosi multiple CVA Emodialisi Emoperfusione	Stato Neurologico Depressione SNC Encefalopatia Edema cerebrale Convulsioni Tossicità epatica Epatotossicità Stato Metabolico Acidosi metabolica Fluidi ed elettroliti Diselettrolitemie Stato Respiratorio Depressione respiratoria Stato Cardiovascolare Ipotensione Trombocitopenia

Caso Clinico 4



Caso Clinico 4



H 9:45

Pre-Allerta

- 31enne chiama il 144 da un albergo riferendo assunzione di 2,5 grammi di nitrito di sodio a scopo anticonservativo alle ore 09.45 circa, anticipato da assunzione di metoclopramide 10 mg 2 cp a scopo antiemetico.



Caso Clinico 4



H 9:45

Arrivo dei soccorritori

- All'arrivo dei soccorritori: GCS 14, ipotesa, tachicardica, SpO2 85% in aa, con acrocianosi 4 arti.
- Preannuncio al PS del sospetto di intossicazione da sostanza metaemoglobinizzante.
- Durante il trasferimento dalla camera dell'albergo all'ambulanza, la paziente sviluppa una crisi convulsiva generalizzata complicata da insufficienza respiratoria acuta, necessitante IOT.

Caso Clinico 4



H 11

Arrivo della paziente in Pronto Soccorso



Caso Clinico 4

Status

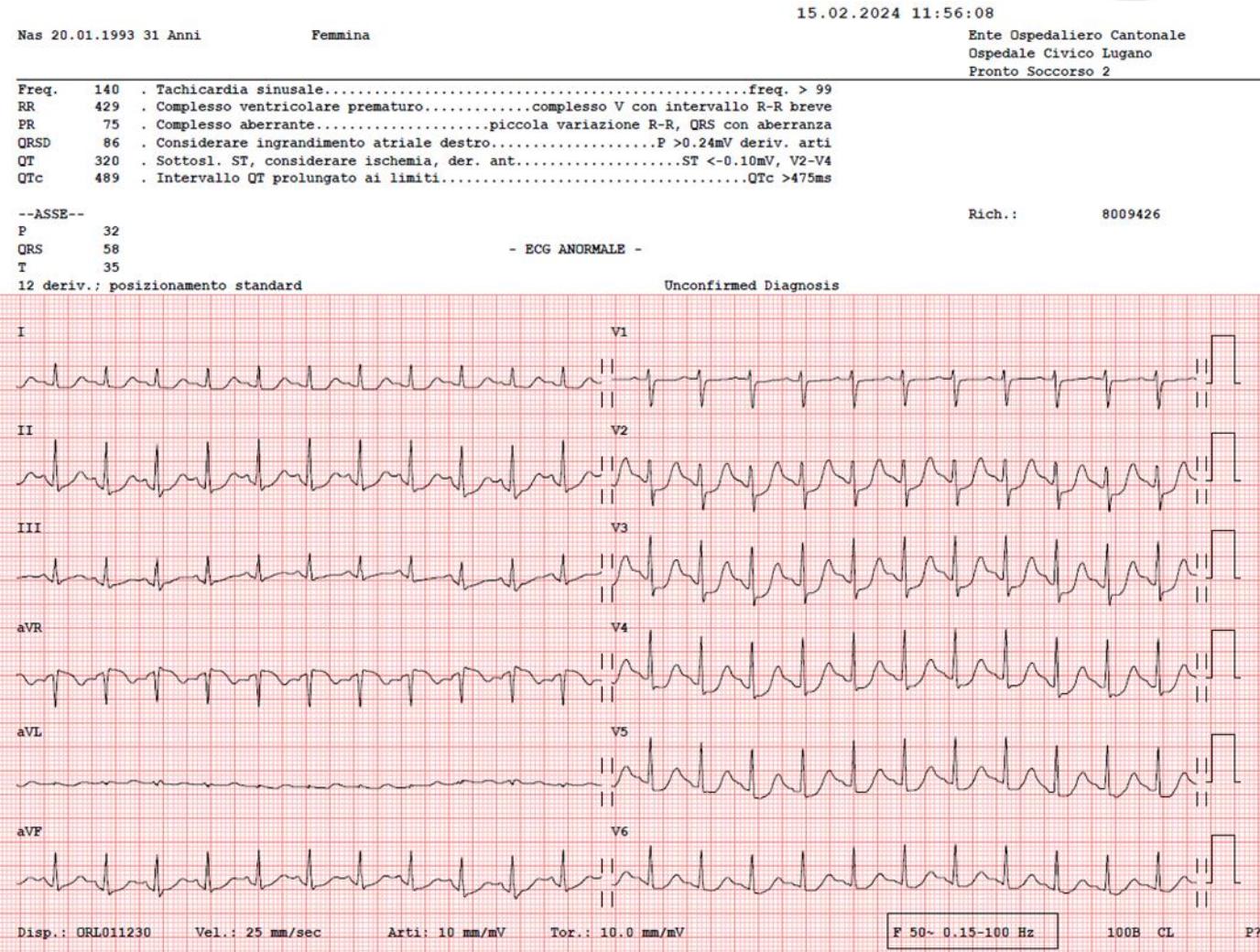
- A: vie aeree pervie con tubo endotracheale in sede.
- B: meccanica respiratoria simmetrica, MV ubiquitario, SpO₂ 85%.
- C: cute cianotica, PA 60/40 mmHg nonostante supporto aminico con NA 0.2 mcg/kg/min, FC 110 bpm, polsi periferici presenti validi e simmetrici, addome trattabile.
- D: GCS 3 in paziente intubata, pupille isocoriche e isocicliche, scarsamente reagenti allo stimolo luminoso.
- E: non evidenti lesioni cutanee, TC 37°C.

Caso Clinico 4

ECG



H 11:56



Caso Clinico 4

Laboratorio



H 11:18



Caso Clinico 4

Laboratorio



H 11:18

<i>- Ematologia</i>		
Tipo prelievo per ematol.	prel. venoso	
Emoglobina	↓ 116	g/L
Eritrociti	↓ 3,97	x10E12/L
Ematocrito	0,36	L/L
MCV	90	fL
MCH	29	pg
MCHC	324	g/L
RDW	13,8	%
Microcitosi	0,8	%
Macrocytosi	0,4	%
Ec. ipocromici	4,4	%
Ec. ipercromici	0,2	%
Reticolociti %	2,0	%
Reticolociti ass.	79	x10E9/L
Reticol. immaturi (IRF)	↑ 18,2	%
CHr	30	pg
Trombociti	271	x10E9/L
MPV	8,1	fL
Leucociti	↑ 12,7	x10E9/L
** Diff. Citometrica **		
Neutrofili	7,72	x10E9/L
Eosinofili	0,03	x10E9/L
Basofili	0,05	x10E9/L
Monociti	0,67	x10E9/L
Linfociti	4,00	x10E9/L
LUC %	1,7	%
Dati grafici ADVIA	immagine	

Sodio	142	mmol/L
Potassio	3,9	mmol/L
Calcio	2,16	mmol/L
Creatinina	76	µmol/L
GFR CKD-EPI crea (2021)	93	mL/min/1.73m ²
A partire dall' 8.11.2021 la GFR è calcolata con la formula eGFRcr(AS), 2021		
Enzimi e proteine		
ALAT (GPT)	↑ 38	U/L
ASAT (GOT)	33	U/L
Fosfatasi alcalina	62	U/L
Proteina C-reattiva (CRP) - Coagulazione	4	mg/L
Quick (Tempo protrombina)	98	%
INR	1,0	

Caso Clinico 4

Laboratorio



H 11:18

RAPPORTO D'ANALISI

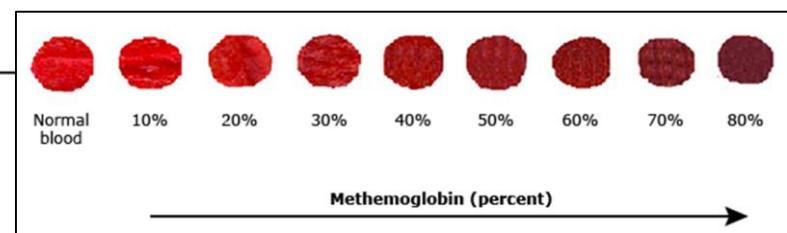
ANALISI	RISULTATO	UNITA'	VALORI DI RIFERIMENTO
Analisi eseguite presso OCL <i>Analisi POCT</i>			
<i>- Emogasanalisi</i>			
• Frazione di ossigeno	21,0	%	
• Tipo di campione	Venoso		
I valori di riferimento della gasometria sono indicativi per un prelievo ARTERIOSO.			
• pH*	↓ 7,28		7,35 - 7,45
• pCO2*	4,75	kPa	4,27 - 6,00
• pO2*	↓ 10,4	kPa	11,1 - 14,4
• Ossiemoglobina *	↓ 3,7	%	94,0 - 98,0
• Carbossiemoglobina *	0,5	%	0,0 - 1,5
• Metemoglobina *	↑ 93,2	%	0,0 - 1,5
• Emoglobina con emogasan.*	↓ 116	g/L	120 - 160
• Saturazione ossigeno att*	* Campione non conforme		95 - 99
• Sodio (sangue intero)*	143	mmol/L	135 - 145
• Potassio (sangue intero)*	3,8	mmol/L	3,5 - 5,0
• Cloro (sangue intero)*	↑ 112	mmol/L	97 - 107
• Calcio ionizzato*	1,15	mmol/L	1,14 - 1,29
• Glucosio (sangue intero)*	↑ 12,5	mmol/L	3,9 - 5,9
• Lattato (sangue intero)*	↑ 9,3	mmol/L	art. 0,5 - 1,6
• Eccesso di base attuale*	↓ -9	mmol/L	-2 - +2
• HCO3 attuale*	↓ 16,8	mmol/L	22,0 - 26,0
15/02/2024 11:19	FINE RAPPORTO	** COMPLETO **	

Caso Clinico 4

Tabella 3. Correlazione tra livelli di MetHb e sintomi



Metemoglobinemia	Sintomi
< 15%	Assenti
15-20%	Cianosi – Sintomi lievi
20-45%	Cianosi marcata – Sintomi moderati
45-70%	Cianosi grave
> 70%	Decesso



$$\text{MetHb (\%)} = \text{MetHb (tot)}/\text{Hb}$$

Caso Clinico 4

Terapia in acuto in PS

TERAPIA ANTIDOTICA:

- Antidoto: **Blu di metilene** 2 mg/Kg → somministrati 150 mg i.v. per un peso stimato di 70 Kg.
- Emotrasfusione di 1 sacca di O negativo.
- Somministrazione di 30g di carbone vegetale attivato tramite SNG (non per nitrito di sodio, che non viene adsorbito dal CVA).

Caso Clinico 4



>20% e sintomatiche
> 30%

Metaemoglobinemia Blu di Metilene

Adulti	Bambini
1 – 2 mg/ Kg della soluzione all'1% IV, lentamente (in 5 minuti).	1 – 2 mg/ Kg della soluzione all'1% IV, lentamente (in 5 minuti).

Ripetibile; Max 7 mg/kg in 24 ore

CAVE!

Dosi eccessive possono avere un effetto **paradosso**

Controindicazioni

La somministrazione di blu di metilene è controindicata nei pazienti con nota grave carenza di G6PD (a causa del rischio di emolisi) e in quelli con grave insufficienza renale. In questi casi, considerare una trasfusione sostitutiva di sangue.

Caso Clinico 4



>20% e sintomatiche
> 30%

Metaemoglobinemia Blu di Metilene



Caso Clinico 4

Laboratorio



H 11:36

Data/ora prelievo : 15/02/2024 11:36
Data/ora entrata : 15/02/2024 11:36
Data di emissione : 15/02/2024

RAPPORTO D'ANALISI

ANALISI	RISULTATO	UNITA'	VALORI DI RIFERIMENTO
Analisi eseguite presso OCL			
<i>Analisi POCT</i>			
- Emogasanalisi			
• Frazione di ossigeno	21,0	%	
• Tipo di campione	Arterioso		
• pH*	↓ 7,23		7,35 - 7,45
• pCO2*	↓ 4,09	kPa	4,27 - 6,00
• pO2*	↑ 71,9	kPa	11,1 - 14,4
• pO2(a)/FO2(I) *	342,4	kPa	
• pO2 (A-a) *		* Campione non conforme	kPa
• Ossiemoglobina *	↓ 21,6	%	94,0 - 98,0
• Carbossiemoglobina *	0,0	%	0,0 - 1,5
• Metemoglobina *	↑ 77,4	%	0,0 - 1,5
• Emoglobina con emogasan.*	↓ 97	g/L	120 - 160
• p50 *	↑ 34,91	kPa	3,33 - 3,86
• Saturazione ossigeno att*	95	%	95 - 99
• Sodio (sangue intero)*	↑ 148	mmol/L	135 - 145
• Potassio (sangue intero)*	3,8	mmol/L	3,5 - 5,0
• Cloro (sangue intero)*	↑ 112	mmol/L	97 - 107
• Calcio ionizzato*	1,16	mmol/L	1,14 - 1,29
• Glucosio (sangue intero)*	↑ 16,6	mmol/L	3,9 - 5,9
• Lattato (sangue intero)*	↑ 11,7	mmol/L	art. 0,5 - 1,6
• Eccesso di base attuale*	↓ -14	mmol/L	-2 - +2
• HCO3 attuale*	↓ 12,9	mmol/L	22,0 - 26,0

15/02/2024 11:37

FINE RAPPORTO

** COMPLETO **

Caso Clinico 4

Terapia in acuto in PS

TERAPIA ANTIDOTICA:

- Antidoto: **Blu di metilene** 2 mg/Kg → somministrati 150 mg i.v.
- Correzione bicarbonati con 2 fiale di NaBic 8.4%.

Caso Clinico 4

Laboratorio



H 12:10

RAPPORTO D'ANALISI			
ANALISI	RISULTATO	UNITA'	VALORI DI RIFERIMENTO
Analisi eseguite presso OCL <i>Analisi POCT</i>			
<i>- Emogasanalisi</i>			
• Frazione di ossigeno	21,0	%	
• Tipo di campione	Arterioso		
• pH*	7,44		7,35 - 7,45
• pCO2*	4,80	kPa	4,27 - 6,00
• pO2*	↑ 70,5	kPa	11,1 - 14,4
• pO2(a)/FO2(l) *	335,9	kPa	
• pO2 (A-a) *	* Campione non conforme		kPa
• Ossiemoglobina *	↓ 56,1	%	94,0 - 98,0
• Carbossiemoglobina *	0,0	%	0,0 - 1,5
• Metemoglobina *	↑ 41,9	%	0,0 - 1,5
• Emoglobina con emogasan.*	↓ 98	g/L	120 - 160
• p50 *	↑ 31,97	kPa	3,33 - 3,86
• Saturazione ossigeno att*	96	%	95 - 99
• Sodio (sangue intero)*	↑ 149	mmol/L	135 - 145
• Potassio (sangue intero)*	3,8	mmol/L	3,5 - 5,0
• Cloro (sangue intero)*	↑ 109	mmol/L	97 - 107
• Calcio ionizzato*	↓ 0,99	mmol/L	1,14 - 1,29
• Glucosio (sangue intero)*	↑ 12,9	mmol/L	3,9 - 5,9
• Lattato (sangue intero)*	↑ 9,3	mmol/L	art. 0,5 - 1,6
• Eccesso di base attuale*	1	mmol/L	-2 - +2
• HCO3 attuale*	24,5	mmol/L	22,0 - 26,0
15/02/2024 12:11	FINE RAPPORTO	** COMPLETO **	

Caso Clinico 4

Terapia in acuto in PS

TERAPIA ANTIDOTICA:

- Antidoto: **Blu di metilene** → somministrati 100 mg i.v.
- Emotrasfusione di 1 sacca di 0 negativo.
- Progressivo miglioramento della PA con sospensione del supporto aminico.

Caso Clinico 4

Laboratorio



H 12:49

RAPPORTO D'ANALISI

ANALISI	RISULTATO	UNITA'	VALORI DI RIFERIMENTO
Analisi eseguite presso OCL			
<i>Analisi POCT</i>			
- Emogasanalisi			
• Frazione di ossigeno	100,0	%	
• Tipo di campione	Arterioso		
• pH*	7,42		7,35 - 7,45
• pCO2*	4,87	kPa	4,27 - 6,00
• pO2*	↑ 57,4	kPa	11,1 - 14,4
• pO2(a)/FO2(I) *	57,4	kPa	
• pO2 (A-a) *	29,3	kPa	
• Ossiemoglobina *	↓ 70,5	%	94,0 - 98,0
• Carbossiemoglobina *	0,0	%	0,0 - 1,5
Metemoglobina *	↑ 28,0	%	0,0 - 1,5
• Emoglobina con emogasan.*	↓ 108	g/L	120 - 160
• p50 *	↓ 2,80	kPa	3,33 - 3,86
• Saturazione ossigeno att*	98	%	95 - 99
• Sodio (sangue intero)*	↑ 147	mmol/L	135 - 145
• Potassio (sangue intero)*	4,5	mmol/L	3,5 - 5,0
• Cloro (sangue intero)*	↑ 112	mmol/L	97 - 107
• Calcio ionizzato*	↓ 1,01	mmol/L	1,14 - 1,29
• Glucosio (sangue intero)*	↑ 10,4	mmol/L	3,9 - 5,9
• Lattato (sangue intero)*	↑ 6,4	mmol/L	art. 0,5 - 1,6
• Eccesso di base attuale*	-1	mmol/L	-2 - +2
• HCO3 attuale*	23,5	mmol/L	22,0 - 26,0

15/02/2024 12:49

FINE RAPPORTO

** COMPLETO **

Caso Clinico 4

In Cure Intense

- MetaHb risalita da 28% a 37%
- Somministrazione di ulteriori 80 mg di blu di metilene i.v.
(totale 480 mg per peso corporeo misurato 80 kg = 6 mg/Kg)
- Rapida normalizzazione della gasometria
- Estubazione della paziente dopo poche ore
- GCS 15, non deficit neurologici, emodinamica stabile

Il giorno dopo trasferimento presso CPC per presa a carico psichiatrica

Caso Clinico 4 – letteratura

Dicembre 2009

http://www.medicoebambino.com/?id=CL0910_10.html



MEDICO E BAMBINO PAGINE ELETTRONICHE

La sindrome del bambino azzurro

MATTEO BRAMUZZO¹, MANUELA PASINI², ANTONIO BELLUZZI², MAURO POCECCO²

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

²UO di Pediatria, Ospedale Bufalini, Cesena

Indirizzo per corrispondenza: bramuzzo@tiscalinet.it



The blue baby syndrome

Key words

Blue baby syndrome, Methemoglobinemia, Nitrate intoxication

[Introduzione](#)
[I tre casi](#)
[Discussione](#)
[Cosa imparare](#)



Caso Clinico 4 – letteratura

Tabella. Valori percentuali di metemoglobinemia nei tre pazienti presentati

	ore 1,30 del 10.8	ore 4,05 del 10.8	ore 8,00 del 11.8
Caso 1	35,1	20,4	0,7
	ore 14,30 del 23/5	ore 17,00 del 23/5	ore 20,20 del 23/5
Caso 2	41,1	30,8	1,2
	ore 1,24 del 30/06	ore 12,16 del 30/06	
Caso 3	16,6	1,4	

Caso Clinico 4 – letteratura

CASO 1 - V., F, 7 MESI

PRESENTAZIONE CLINICA:

Verso la mezzanotte, al rientro a casa dopo una passeggiata, la mamma ha notato che la bambina aveva le labbra e le estremità cianotiche.

Dopo essere stata messa a letto, la bimba ha pianto e ha poi presentato un breve episodio di apnea da cui si è rapidamente ripresa dopo stimolo materno; persistevano però il colorito cianotico e un po' di sonnolenza.

EO all'ingresso c/o PS (Italia):

- CUTE: cianotica pallida meglio descrivibile come “grigio-azzurra”; bambina reattiva e piange,
- MV: ben udibile su tutto l’ambito polmonare; non c’è dispnea,
- CV: non ci sono soffi e il circolo è in buone condizioni. FC 180/min (ma piange ed è agitata) PA 75/55 mmHg. I polsi femorali sono eusfigmici,
- Saturazione dell’Hb: 94-95% con 2-3 L di ossigeno al minuto.

Caso Clinico 4 – letteratura

CASO 1 - V., F, 7 MESI

IMAGING E LABOR:

- Rx torace: ndr,
- Emocromo e PCR: nella norma ma **il colore del sangue è quasi violaceo!** → dosaggio della **metemoglobinina** il cui valore (35,1%).

IPOTESI DIAGNOSTICA:

metemoglobinemia acuta verosimilmente acquisita.

APPROFONDIMENTO ANAMNESTICO (ALIMENTARE):

due pasti di latte preparati con acqua di fonte (2 giorni prima quindi è passato troppo tempo) e 3 minestrine a base di bietola.



Caso Clinico 4 – letteratura

CASO 1 - V., F, 7 MESI

TRATTAMENTO:

- Dopo aver consultato il Centro Antiveleli si decide di attendere e di **non** somministrare l'antidoto (blu di metilene).
- In poche ore i livelli di metemoglobinina scendono (dopo 3 ore dall'ingresso 20,4%, al mattino 0,7%) e il colorito azzurrognolo scompare.

→ L'episodio non può essere ricondotto all'assunzione di tossici o acqua ricca di nitrati ma verosimilmente può essere messo in rapporto all'assunzione recente di bietola.

→ L'analisi chimica della minestra incriminata rileva una concentrazione di nitrati (→ nitriti) pari a 714 mg/kg (valore limite 200 mg/kg). La madre aveva infatti preparato la minestra con 300 g di bietola.

Caso Clinico 4 – letteratura



CASO 2 - K., 9 MESI

PRESENTAZIONE CLINICA:

Pochi minuti dopo l'ingestione di una pappa preparata con acqua di pozzo, la nonna nota cianosi labiale e alle estremità.

EO all'ingresso c/o PS:

- obiettività cardio-toracica, EGA, Rx torace, ECG, eco-cardiogramma e PCR nella norma,
- La saturazione in aria ambiente è 82 % e con ossigeno sale appena a 87%.

LABOR:

- **Metemoglobinemia (41,1%)** → somministrato **blu di metilene** 1 mg/kg, assistendo poi alla rapida normalizzazione dei livelli ematici (dopo un paio di ore: 1,2%).
- L'esame chimico dell'acqua di pozzo rileva una concentrazione di nitrati = 498 mg/l, valore ben oltre superiore il limite fissato di 50 mg/l per le acque destinate al consumo umano.

Caso Clinico 4 – letteratura

CASO 3 - N., F, 7 MESI

PRESENTAZIONE CLINICA:

Dopo circa 20 giorni di dieta a base di carote (la cute ormai ha assunto un colore giallo-arancione), la madre si accorge che la bambina presenta un colorito azzurro al viso e alle labbra, con tendenza all'assopimento.

EO all'ingresso c/o PS (Italia):

- L'obiettività cardiaca e polmonare è nella norma. Non sono presenti segni di infezione.
- La saturazione in aria ambiente è 91%. **La metemoglobinina è al 16,6%.** Al prelievo di controllo, dopo alcune ore, i valori sono scesi spontaneamente al 1,4%.



Caso Clinico 4 – altre cause

Tabella 2. Sostanze in grado di indurre metHB

Anestetici locali	
benzocaina, lidocaina	
Antimicrobici	
clorochina, dapsono, primaquina, sulfonamidi	
Analgesici	
fenacetina, fenazopiridina	
Nitriti e nitrati	
nitrito di amile, nitrito di butile, isobutil nitrito, sodio nitrito	
Miscellanea	
aminofenolo, anilina, bromati, clorati, metoclopramide, nitrobenzene, clorobenzene, nitroglicerina, ossidi nitrosi	



Ambulatorio Farmacologia e Tossicologia clinica

Per domande di:

Farmacologia clinica

contattare: 091 811 70 50

Tossicologia clinica

contattare: 091 811 70 88

Per domande non urgenti: CentroFarmaco.ISFSI@eoc.ch

Grazie!