

Il monossido di carbonio: “killer silenzioso” e “grande imitatore” (parte I)

Valeria Petrolini, Stefania Bigi, Sarah Vecchio, Davide Lonati, Andrea Giampreti, Carlo Locatelli, Raffaella Butera, Luigi Manzo

Centro Antiveneni di Pavia e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Servizio di Tossicologia, Ospedale Istituto Scientifico di Pavia, IRRCS Fondazione Salvatore Maugeri e Università degli Studi di Pavia

SINTESI

Il monossido di carbonio continua a essere la causa di intossicazione accidentale più comune nei Paesi occidentali e può determinare manifestazioni cliniche acute e ritardate potenzialmente gravi o letali. La notevole varietà dei quadri di presentazione è causa dei non infrequenti errori diagnostici alla presa in carico dei pazienti. In medicina d'urgenza risulta fondamentale considerare sempre questa diagnosi nei pazienti trovati privi di coscienza in un contesto suggestivo per esposizione a CO, così come nei casi che si presentano con sindromi aspecifiche. Il rapido riconoscimento dell'intossicazione è fondamentale al fine di im-

postare tempestivamente una terapia adeguata anche per la prevenzione dei rischi di sindrome neurologica tardiva. Verificata l'ipotesi diagnostica attraverso la determinazione della COHb, oggi eseguibile in modo rapido e non invasivo sia sul territorio che in ambiente ospedaliero grazie a pulsossimetri specifici di nuova generazione, occorre inquadrare il paziente in livelli di gravità utili anche per l'indicazione al tipo di trattamento (ossigenoterapia normobarica o iperbarica). È infine fondamentale impostare precocemente il follow-up che il paziente dovrà seguire nei mesi successivi all'evento acuto.

Caso clinico I¹

Un pomeriggio del mese di febbraio una donna di 38 anni si presenta in pronto soccorso (PS) accompagnata dal marito. Riferisce persistenza da alcuni giorni di vomito, diarrea acquosa, sensazione di “testa vuota” e cefalea; lamenta inoltre secchezza delle fauci e modesta epigastralgia. Anche il marito accusa sintomi simili, anche se di entità inferiore. Entrambi i pazienti hanno sempre goduto di buona salute e non assumono terapie croniche.

Dall'anamnesi raccolta dal medico risulta che quattro giorni prima i coniugi hanno consumato in un ristorante cibo apparentemente di scarsa qualità. Non risulta consumo di funghi nelle ultime settimane.

Viene eseguito controllo di quadro elettrolitico, funzionalità epato-renale ed emocromo: gli esiti sono nella norma se si eccettua una modesta leucocitosi (12.000 / mm³) nella donna.

I due pazienti vengono trattenuti in osservazione in

PS e sottoposti a terapia idratante e sintomatica: dopo alcune ore la sintomatologia risulta nettamente migliorata e i pazienti vengono quindi dimessi con terapia domiciliare e prescrizione di controllo ambulatoriale il giorno successivo.

La coppia tuttavia non si presenta al controllo clinico programmato; nel frattempo, un amico, allarmato dal fatto che i coniugi non rispondono al telefono e al citofono, chiama i soccorsi e si reca nel loro appartamento. All'arrivo dei soccorritori entrambi i pazienti vengono trovati incoscienti. Il marito viene trovato senza polso, con macchie ipostatiche, e non viene rianimato. La moglie è in un'altra stanza, in coma responsivo allo stimolo doloroso, e viene trasportata in ospedale con ossigeno in maschera a 12 l/min.

All'arrivo in PS i parametri vitali sono: PA 108/65 mmHg, FC 112 bpm, FR 14 / min, TC 38,8 °C; sono presenti iperglicemia (306 mg/dl) e aumento della creatininemia (1,6 mg/dl).

Viene eseguita emogasanalisi con riscontro di pH 7,5, pCO₂ 22,8 mmHg, pO₂ 173 mmHg e un valore di carbossiemoglobina (COHb) di 29,9%. Al domicilio verrà in seguito rilevato che uno scaldabagno difettoso costituiva la fonte di monossido di carbonio.

La paziente viene trasferita in un altro ospedale dove vengono effettuate due sedute di terapia iperbarica nelle 24 ore successive. Il decorso clinico risulta complicato da una polmonite *ab ingestis*. Nei *follow-up* dei mesi successivi verranno riscontrati deficit mnemonici e di concentrazione con difficoltà all'eloquio.

Caso clinico 2

Un ragazzo di 22 anni viene trovato incosciente nella vasca da bagno: i genitori hanno aperto la porta preoccupati perché il figlio non rispondeva alle chiamate. All'arrivo dei soccorsi il ragazzo si presenta catatonico, non responsivo, con sguardo nel vuoto, parametri vitali nella norma ad eccezione di una modesta tachicardia (FC 110 bpm).

All'anamnesi emerge sindrome ansioso-depressiva per la quale il paziente è in terapia con vari psicofarmaci. Durante il trasporto in ospedale viene somministrato ossigeno in maschera a 2 l/min. All'arrivo in PS viene praticata una lavanda gastrica con riscontro di stomaco vuoto. Nel frattempo il paziente diventa agitato, disorientato nel tempo e nello spazio. Viene somministrato diazepam 10 mg ev e il paziente ritorna a essere soporoso. Viene eseguita una TAC encefalo senza mezzo di contrasto che risulta negativa. Un'emogasanalisi eseguita "di routine" rileva la presenza di un livello di COHb del 50% circa 2 ore dopo l'accesso in PS.

Caso clinico 3²

Il medico di famiglia viene contattato nella mattinata di una fredda giornata di ottobre da familiari della signora AC di 79 anni, cerebrovasculopatica e ipertesa in trattamento con calcio-antagonisti, per un progressivo peggioramento delle funzioni cognitive comparso durante gli ultimi tre giorni. Alla visita domiciliare la signora AC viene trovata priva di coscienza e di viene contattabile, ma confusa, solo dopo ripetuti stimoli dolorosi. Confusione mentale, sopore e rallentamento ideomotorio sono presenti da alcune ore anche in due parenti di 51 e 60 anni, mentre gli altri tre componenti del nucleo familiare (conviventi nella stessa abitazione), vigili e orientati, lamentano intensa cefalea. Nel sospetto di intossicazione da monossido di carbonio, tutti i sei componenti del nucleo familiare (età compresa tra 18 e 79 anni) vengono inviati in Pronto Soccorso ove giungono alle 14.00; durante il trasporto viene somministrato ossigeno per via nasale. I vigili del fuoco, intervenuti nell'abitazione dopo parziale aerazione dei locali, rilevano la presenza di tracce (17 ppm) di monossido di carbonio.

All'arrivo in Pronto Soccorso viene eseguito prelievo per la determinazione della COHb, che nei sei pazienti risulta compresa tra 27% e 42%, confermando la diagnosi di intossicazione acuta da monossido di carbonio. La signora AC ha livelli di COHb pari a 35,4% e, similmente ai due parenti più anziani, appare ancora confusa e disorientata: gli altri tre familiari sono vigili e orientati, ma lamentano ancora cefalea e uno solo di essi appare lievemente soporoso.

A tutti e sei i pazienti vengono effettuati elettrocardiogramma ed esami urgenti (emocromo, elettroliti, coagulazione, transaminasi, CPK, LDH). Le salienze cliniche dei sei pazienti sono riassunte in Tabella 1.

TAB. 1

Caratteristiche dei pazienti giunti in Pronto Soccorso.

Nome	età	sex	APR rilevante	COHb	Sintomi e segni all'arrivo in PS
AC	79	F	Vasculopatia cerebrale, ipertensione arteriosa	35,4%	Perdita di coscienza a domicilio, sveglia ma confusa in PS
C.G.	60	M	-	38,6%	Sopore
N.C.	51	F	Progresso IMA	42,0%	Astenia, sopore all'arrivo in PS
M.P.	31	F	Accesso al PS due giorni prima per nausea, astenia, cefalea, non ascritte a causa tossica	27,3%	Cefalea. Test di gravidanza (in urgenza) negativo
R.G.	26	M	-	38,6%	Cefalea, T negative DII DIII aVF
M.G.	18	F	-	31,5%	Cefalea, sopore all'arrivo in PS, poi prontamente sveglia. Test di gravidanza (in urgenza) negativo

Tutti i pazienti vengono trattati con ossigenoterapia normobarica ad alti flussi (12 l/min) mediante maschera con *reservoir* mentre eseguono i primi accertamenti in Pronto Soccorso e durante il trasporto al più vicino centro iperbarico (raggiungibile in circa 90 minuti) ove effettuano seduta di ossigenoterapia iperbarica.

Dopo il trattamento iperbarico (una seduta a 2,8 ATA per 30 minuti e quindi a 2,5 ATA per 30 minuti) la signora AC non presenta più sintomi riferibili all'intossicazione da monossido di carbonio, ma solo i segni e sintomi riferibili al preesistente quadro di vasculopatia cerebrale e ipertensione. Dopo l'OTI viene ricoverata insieme ai parenti e continua l'ossigenoterapia normobarica ad alti flussi per 24 ore. I suoi esami ematochimici d'urgenza (emocromo, elettroliti, coagulazione, transaminasi, CK, LDH) risultano nella norma all'ingresso. L'ECG evidenzia ritmo sinusale, ipertrofia-sovraccarico ventricolare sinistro; la radiografia del torace è nella norma. Il giorno seguente alle ore 9.00 la paziente è, compatibilmente con la patologia preesistente, sufficientemente vigile, lucida e orientata nel tempo e nello spazio. Gli esami ematochimici del mattino non presentano diffeerenze rispetto a quelli dell'ingresso e la COHb è dell'1%. Anche l'ECG è invariato. L'ecocardiogramma mostra ingrandimento di entrambi gli atri, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, una normale cinetica segmentaria, frazione di eiezione del 60%, una calcificazione del lembo mitralico posteriore, lieve insufficienza mitralica e tricuspide e una pressione arteriosa polmonare (PAP) di 37 mmHg. Infine viene eseguita SPET (*Single Photon Emission Tomography*) miocardica perfusione con ^{99m}Tc Sesta MIBI, che presenta un *pattern* scintigrafico nei limiti della norma.

La paziente viene dimessa in seconda giornata (30 ore dopo l'accesso in Pronto Soccorso) con un programma di rivalutazione ambulatoriale a 48 e 96 ore dall'intossicazione. Al primo di questi controlli (il giorno successivo alla dimissione) l'ECG rimane invariato rispetto al precedente, mentre fra gli accertamenti ematochimici risulta lievemente alterato il valore di CPK (199 U/l, con frazione MB = 3%). Al secondo controllo in quarta giornata la paziente è clinicamente invariata e stabile, con una COHb sempre negativa. Pur in presenza di enzimi cardiaci nei limiti della norma, tuttavia l'ECG evidenzia una sensibile negativizzazione dell'onda T in V3-V6 e l'esame ecocardiografico mostra ipocinesia della parete laterobasale e inferolaterobasale, frazione di eiezione del 65% e modesto aumento della PAP (45 mmHg). Similmente, una seconda SPET miocardica perfusione con ^{99m}Tc Sesta MIBI evidenzia un'area di ipoperfusione a livello del setto basale.

Alla luce di tali indagini, la paziente viene ricoverata per i successivi quattro giorni, durante i quali rimane asintomatica per angore o sintomi di scompenso cardiaco, e con normali livelli degli enzimi cardiaci. Durante la degenza si aggravano invece il decadimento delle funzioni cognitive superiori, il disorientamento temporo-spaziale e lo stato confusionale, a detta dei familiari già presenti da alcuni mesi.

Il *follow-up* un mese dopo l'intossicazione mostra il completo recupero delle alterazioni miocardiche. All'ecocardiogramma non è più presente ipocinesia, l'atrio sinistro risulta parzialmente dilatato, il ventricolo sinistro è ipertrofico con funzione contrattile conservata; vengono riconfermate le lievi insufficienze aortica e mitralica. Anche la SPET miocardica non mostra più il deficit perfusorio, evidenziando un *pattern* nei limiti della norma.

Come la signora AC, i cinque familiari hanno effettuato ossigenoterapia normobarica per 24 ore dopo OTI, sono stati dimessi asintomatici e seguiti ambulatorialmente nei giorni successivi senza presentare segni o sintomi riferibili a danno cardiaco da monossido di carbonio.

Caso clinico 4

Una ragazza di 14 anni di origine marocchina viene trovata dalla madre in bagno priva di coscienza. All'arrivo dei soccorsi la paziente è in posizione antishock, supina sul pavimento, leggermente confusa e riferisce marcata astenia; i parametri vitali sono nella norma (PA 130/80; FC 84 bpm; SatO₂ 97%). Durante il trasporto in ospedale (circa 25 minuti) viene somministrato ossigeno in maschera a 2 l/min. All'ingresso in Pronto Soccorso la paziente si presenta astenica. Gli esami ematochimici effettuati evidenziano un'anemia microcitica ipocromica (Hb 9,6 mg/dl) e una COHb del 12% su prelievo venoso; il test di gravidanza risulterà negativo. All'ECG viene riscontrata una dubbia onda delta nelle derivazioni inferiori e un blocco di branca destra incompleto. All'anamnesi patologica remota emerge che la paziente è affetta da anemia mediterranea. La paziente ancora astenica riferisce che, mentre stava uscendo dal box doccia (dopo circa 40 minuti totali di permanenza in bagno), ha avvertito nausea e vertigine seguiti da episodio sincopale, con cardiopalmo al risveglio. Viene eseguita una TAC encefalo senza mezzo di contrasto che risulta negativa e si programma eco-cardiogramma per il giorno seguente. I genitori confermano che nel bagno è presente uno scaldabagno a gas. La paziente viene inizialmente sottoposta a trattamento normobarico (15 l/min in maschera con *reservoir*) mentre viene organizzato l'invio alla camera iperbarica più vicina, presso la quale vengono effettuati 2

trattamenti in 48 ore. Viene poi impostato il programma di *follow-up* secondo le linee guida SIMEU³.

Che cos'è il monossido di carbonio?

Il monossido di carbonio (CO) è un gas infiammabile, incolore e inodore, non irritante, con densità di poco inferiore a quella dell'aria, che deriva dalla combustione incompleta di sostanze organiche (carbone, legna, gas, tabacco, benzina, gasolio ecc.).

In ambiente domestico può essere prodotto dal malfunzionamento di stufe di ogni tipo, scaldabagni, bracieri, caminetti, caldaie. È inoltre presente nel fumo di tabacco e nei gas di scarico dei veicoli non catalizzati. Il CO può anche derivare dal metabolismo di sostanze esogene come ad esempio il cloruro di metilene.

Qual è l'incidenza dell'intossicazione da CO?

L'intossicazione acuta da CO costituisce il quadro più comune di avvelenamento accidentale nei Paesi industrializzati. I dati disponibili in Italia, anche se non molto recenti, stimano che l'intossicazione da CO causi ogni anno circa 6000 ricoveri e più di 350 decessi⁴. Rilevazioni analoghe riportano circa 200 decessi/anno in Francia² e 1000 decessi/anno in UK⁵. Negli Stati Uniti le intossicazioni da CO sono causa di circa 50.000 visite nei dipartimenti d'emergenza e di 5.600 decessi all'anno^{6,7}. L'incidenza dell'intossicazione rilevata in tre Stati del nord-est degli USA è di 18,1/100.000 abitanti⁸, mentre un'altra analisi di dati canadesi misti statunitensi suggerisce un'incidenza di 42 casi/100.000 abitanti/anno⁹.

Questi dati, tuttavia, sottostimano probabilmente la vera entità del problema. L'intossicazione da CO, infatti, costituisce una delle più frequenti cause di errore diagnostico in Pronto Soccorso e medicina d'urgenza. Si ritiene che durante il periodo invernale, la prevalenza dell'intossicazione "occulta" da CO fra i pazienti che si presentano nei DEA con cefalea o vertigini sia del 3-5%¹⁰.

Quali sono i principali meccanismi di tossicità del CO?

La tossicità del CO è il risultato di una combinazione di ipossia cellulare e danno diretto del tossico.

Il CO inalato attraversa facilmente la membrana alveolo-capillare. Giunto nel sangue, può sciogliersi direttamente in esso o legarsi all'emoglobina (Hb) con affinità, a pH fisiologico, circa 240 volte maggiore a quella dell'ossigeno, formando carbossiemoglobina (COHb). Una volta legato a una subunità dell'emoglobina, il CO modifica la struttura dell'intera mole-

cola aumentando l'affinità per l'ossigeno legato alle altre subunità: la curva di dissociazione si sposta a sinistra e la cessione periferica dell'ossigeno legato alle altre subunità risulta diminuita (effetto Haldane).

Il CO che diffonde e supera la parete vasale viene legato con grande affinità a diversi componenti endocellulari che possiedono gruppi emici fra i quali i principali sono la mioglobina e i citocromi. Il legame con la mioglobina forma carbossimioglobina (COMb), annullando così la scorta di ossigeno immediatamente necessaria alle miocellule per la contrazione muscolare: si tratta di uno dei principali meccanismi coinvolti nel danno del muscolo cardiaco e scheletrico.

A livello endocellulare il CO si lega a vari citocromi, fra i quali il più importante è il citocromo *a, a3*: ciò determina blocco della fosforilazione ossidativa con conseguente blocco della produzione di ATP e diminuzione del pH intracellulare. Le alterazioni della fosforilazione ossidativa conseguenti a questo legame possono perdurare per un tempo abbastanza lungo poiché la velocità di dissociazione del legame è lenta. Oltre alla citocromo-ossidasi vengono inibiti a lungo altri enzimi energetici endocellulari quali la fosfofrutto- e la piruvato-chinasi.

Il CO causa danno a carico di diversi organi, l'entità del quale dipende da svariati fattori quali la concentrazione di CO inalata, la durata dell'esposizione, la ventilazione/minuto durante l'esposizione, l'attività metabolica del soggetto e la capacità di compenso degli organi vitali. La soglia di tossicità è più bassa nei bambini piccoli e nelle situazioni caratterizzate da elevata attività muscolare o metabolica. In tutti i casi, il sistema nervoso centrale e il cuore, caratterizzati da domanda e consumo di ossigeno elevati, rappresentano i principali bersagli di tossicità del CO.

A livello vasale il CO causa vasodilatazione sia per azione diretta sull'endotelio, simile a quella prodotta da NO, sia per rilassamento della muscolatura vasale per attivazione della guanilato-ciclastasi e conseguente aumento di GMP.

Quali sono le principali manifestazioni cliniche dell'intossicazione da CO?

"Killer silenzioso" e "grande imitatore" sono storicamente i due epiteti che definiscono il monossido di carbonio, la cui intossicazione acuta, di fatto, può manifestarsi con sintomi molto variabili da paziente a paziente, interessare più organi e differire a seconda dell'età. Nei pazienti con coscienza conservata, i primi sintomi sono più frequentemente cefalea, vertigini, manifestazioni gastroenteriche (nausea e vomito), e tachicardia. Tuttavia il quadro di presentazione può

essere molto vario: l'angor, ad esempio, può rappresentare un sintomo d'esordio in pazienti con anamnesi positiva per patologia ischemica miocardica. In breve tempo, il quadro di presentazione può inoltre evolvere con il graduale coinvolgimento di vari organi e sistemi (Tabella 2). È possibile osservare difficoltà di concentrazione, irritabilità e astenia. A volte possono essere presenti tachipnea, ipotensione e ridotta tolleranza all'esercizio. Nelle intossicazioni più gravi si hanno sincope senza prodromi, ottundimento del sensorio, convulsioni, alterazioni del tono muscolare e coma. All'esame neurologico i deficit focali sono di solito assenti¹¹.

È possibile il coinvolgimento miocardico con contrazioni ventricolari premature, fibrillazione atriale, blocchi di conduzione e, più raramente, alterazioni ischemiche all'ECG e infarto miocardico anche in intossicazioni con bassi livelli di COHb o con scarso coinvolgimento del sistema nervoso centrale, nonché in età pediatrica¹².

Nella presa in carico del paziente adulto con intossicazione acuta risulta di pratica utilità l'inquadramento in 4 classi di gravità (Tabella 3), come indicato dalle linee guida SIMEU *Intossicazione acuta da monossido di carbonio*³. Non è noto se tale criterio sia valido nei bambini: appare logico, ma non provato, ritenere che bambini di età superiore a 10 anni possano essere inquadrati con gli stessi criteri utilizzati per l'adulto.

L'assegnazione a una classe di gravità è particolarmente importante e necessaria dal punto di vista diagnostico dato che è impossibile definire la gravità del quadro di intossicazione sulla base della misurazione dei livelli di COHb^{3,13}. Essa consente inoltre di identificare rapidamente i pazienti che necessitano di trattamento con ossigeno iperbarico^{3,13}.

Occorre considerare che i sintomi di presentazione nei bambini non in coma possono essere a volte differenti rispetto a quelli degli adulti: i sintomi gastroenterici, ad esempio, sono più frequenti che non nell'adulto e possono comparire anche per valori di COHb molto bassi¹⁴.

Il quadro di presentazione può evolvere in breve tempo con il coinvolgimento di organi che, all'esordio, potevano non apparire interessati.

A distanza di 4-40 giorni dall'evento acuto possono manifestarsi deficit neurologici che in alcuni casi permangono in modo definitivo: la frequenza di questa "sindrome neurologica ritardata" o "sindrome post-intervallare" viene variamente valutata fra il 5 e il 76% a seconda dei metodi di indagine e della durata del *follow-up*^{15,16}. La sintomatologia è quanto mai variabile e possono verificarsi deficit mnesici o di concentrazione (probabilmente i più frequenti), deterioramento mentale, incontinenza urinaria, disturbi motori (movimenti coreoatetosici, parkinsonismo), incontinenza fecale, cecità corticale, convulsioni, sinto-

TAB. 2

Complicanze associate all'intossicazione da CO in fase acuta e post-acuta.

Organi e apparati	Complicanze
Sistema nervoso centrale	Deficit cognitivi, alterazioni mnesiche, vertigini, atassia, parkinsonismi, rigidità muscolare, disturbi della marcia, disorientamento, mutismo, incontinenza sfinterica, cecità corticale, ipoacusia, acufeni, nistagno, convulsioni, coma, alterazioni elettroencefalografiche, edema cerebrale, leucoencefalopatia, diabete insipido, ischemia e necrosi del globo pallido
Psiche	Modificazioni della personalità, depressione, alterazioni dell'affettività, sindrome di Tourette, ansia, agitazione, perdita dell'autocontrollo
Cardiovascolare	Tachicardia, faticabilità, ipotensione, alterazioni elettrocardiografiche ischemiche, aritmie, comparsa o esacerbazione di angina, infarto miocardico
Respiratorio	Respiro superficiale, edema polmonare, emottisi
Gastrointestinale	Nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, iperamilasemia di origine salivare, sanguinamento gastrointestinale
Visivo	Riduzione dell'acuità visiva, neurite ottica retrobulbare, scotomi paracentrali, edema della papilla, emorragie retiniche
Cutaneo	Eritema, bolle, alopecia, necrosi delle ghiandole sudoripare
Muscolare	Rabdomiolisi, sindrome compartimentale
Ematologico	Coagulazione intravascolare disseminata, porpora trombocitica trombocitopenica, leucocitosi
Metabolico	Acidosi lattica, iperglicemia, ipocalcemia

TAB. 3

Classi di gravità dell'intossicazione da CO.

Classe di gravità	Segni e sintomi	
Grado 1: asintomatico (*)	Assenti	
Grado 2: lieve	Cefalea	Nausea
	Vertigini	Vomito
Grado 3: media	Confusione mentale	Dispnea da sforzo
	Lentezza di ideazione	Tachipnea
	Debolezza	Tachicardia
	Atassia	Cardiopalmò
	Anomalie comportamentali	Ipoacusia
	Alterazioni ai test psicometrici	Visione offuscata
Grado 4: grave	Sopore	Dolore toracico
	Coma	Palpitazioni
	Convulsioni	Aritmie
	Sincope	Segni di ischemia all'ECG
	Disorientamento	Edema polmonare
	Alterazioni alla TC encefalo	Acidosi lattica
	Ipotensione/shock	Bolle cutanee
	Rabdomiolisi	Arresto cardiocircolatorio

(*) pazienti con valori di COHb positivi

matologia simile a quella della sclerosi multipla, neuropatie periferiche, modificazioni della personalità, afasia di Wernicke, sindrome di Korsakoff, agnosia, mutismo, demenza, psicosi, sindrome maniaco-depressiva: queste alterazioni possono essere associate o meno ad alterazioni elettroencefalografiche. La presenza di deficit neurocomportamentali meno gravi può essere diagnosticata con un accurato esame n e urologico e l'impiego di test psicometrici mirati¹⁷⁻²¹. La patogenesi della sindrome neurologica tardiva è sconosciuta, anche se i meccanismi ipotizzati più accreditati sono:

- l'insulto ipossico/ischemico conseguente all'alterato trasporto di ossigeno e alle modificazioni della funzione cardiocircolatoria,
- il legame del CO con la catena mitocondriale e il conseguente blocco della catena respiratoria,
- la perossidazione dei lipidi cerebrali,
- un'eccessiva stimolazione degli aminoacidi eccitatori. Pur non esistendo indici di predittività circa lo sviluppo del quadro clinico, sono stati identificati alcuni fattori favorenti quali l'età oltre i 40 anni, la presenza di coma in fase acuta e la preesistenza di affezioni cardiovascolari.

Pure importanti sarebbero la durata dell'esposizione al tossico, un coma perdurante due o tre giorni e la persistenza di alterazioni elettroencefalografiche. La sindrome neurologica tardiva può risolversi spontaneamente, richiedere fino a due anni per il miglio-

ramento clinico o permanere indefinitamente^{19,22}.

La gestione del paziente in fase acuta e le conseguenti scelte terapeutiche (ad esempio ossigenoterapia normobarica o iperbarica) sono in buona parte finalizzate alla prevenzione di tali sequele neurologiche.

Esistono fattori di rischio legati al paziente?

Alcuni fattori di rischio sono identificati con certezza.

Età

È un fattore importante nella prognosi dell'intossicazione da CO. I pazienti delle età estreme sono ritenuti, per motivi diversi, maggiormente a rischio di complicanze gravi.

Nei pazienti di età superiore a 80 anni, ad esempio, viene registrata una netta prevalenza di sintomatologia cardiaca rappresentata in particolare da disturbi del ritmo.

I bambini sono soggetti particolarmente a rischio per diversi motivi. Le richieste metaboliche e il consumo di ossigeno sono superiori a quelli dell'adulto: il consumo di ossigeno nel lattante a riposo, ad esempio, è pari a 5-8 ml/kg/min e decresce regolarmente con la crescita per raggiungere nell'adolescenza quello dell'adulto (2-3 ml/kg/min). Di fatto, il bambino piccolo ha di base una frequenza respiratoria maggiore rispetto all'adulto (30-40 atti/minuto in età inferiore a

1 anno). Nei primi mesi di vita, inoltre, è ancora alta la concentrazione di emoglobina fetale (HbF: valori fino al 20% nei primi 4 mesi e fino al 5% al sesto mese) la quale lega il CO con affinità molto superiore all'Hb dell'adulto. In caso di esposizione a CO questi fattori combinati comportano l'inalazione di una maggior quantità del tossico e una maggior discrepanza fra richiesta e disponibilità di ossigeno rispetto all'adulto, anche se il bambino è a riposo.

Nei bambini vi sono anche difficoltà diagnostiche dovute alla presenza di sintomi e segni d'esordio talvolta diversi da quelli degli adulti (Tabella 4), nonché alla difficoltà di stabilire la gravità clinica sia per l'incapacità di riferire i sintomi sia per la difficoltà di individuare deficit neurologici, se sfumati, nei pazienti molto piccoli²³.

Ovviamente anche il grande anziano o il paziente affetto da demenza o da patologie psichiatriche pone evidenti difficoltà diagnostiche rispetto all'adulto sano.

Gravidanza

Gli effetti del CO sul feto dipendono dallo stadio di sviluppo prenatale oltre che dal livello e dalla durata dell'esposizione della madre. In gravidanza la concentrazione endogena materna di CO è fisiologicamente aumentata a causa del maggior catabolismo degli eritrociti e della produzione endogena di CO da parte del feto. Normalmente, i livelli fetali di COHb sono circa il 10-15% più elevati rispetto a quelli materni.

Dopo esposizione a CO essi salgono più lentamente di quelli materni, ma raggiungono picchi più elevati

e diminuiscono più lentamente. Ciò è principalmente dovuto al fatto che l'emoglobina fetale ha un'affinità per il CO superiore all'emoglobina dell'adulto. L'esagerato spostamento a sinistra della curva di dissociazione, inoltre, rende più grave l'ipossia tissutale nel feto rispetto alla madre^{24,25}.

Danni a carico del feto sono possibili ad ogni età gestazionale e comprendono effetti teratogeni, disfunzioni neurologiche, basso peso alla nascita e aumentata abortività. In particolare è stato segnalato un aumentato rischio di morte intrauterina e di ritardo nello sviluppo neuropsicologico nella progenie di gravide intossicate al primo trimestre di gravidanza, e ciò indipendentemente dal valore di COHb materno, dalle manifestazioni cliniche e dal tempo di esposizione¹⁶.

Affezioni cardiovascolari

Nei pazienti affetti da cardiopatie croniche (ischemia cardiaca o scompenso cardiocircolatorio), l'inalazione di basse concentrazioni di CO è sufficiente per aggravare, anche in modo significativo, la patologia di base.

Disordini neurologici

Non esistono dati clinici circa il ruolo delle patologie neurologiche quali fattori aggravanti la tossicità del CO. È noto che il CO può causare disordini neuropsichiatrici, sia acutamente, sia a distanza di tempo dall'intossicazione. È comunque verosimile che, in corso di intossicazione da CO, possa verificarsi l'aggravamento di patologie neurologiche preesistenti.

TAB. 4

Sintomi da intossicazione da CO nei pazienti in età pediatrica (alcuni non sono riferibili a bimbi piccoli) (da 14 e 23 modificata).

Organi e apparati	Sintomi
Sistema nervoso centrale	Senso di stordimento, sonnolenza, ipotonia, cefalea, irritabilità, comportamento violento, vertigini, atassia, segni piramidali, confusione, alterazioni dello stato di coscienza, sincope, vertigini, convulsioni, coma
Occhio	Irritazione congiuntivale, visione offuscata
Orecchio	Ipoacusia di percezione
Cardiocircolatorio	Tachicardia, alterazioni ischemiche all'ECG, alterazioni ecocardiografiche
Polmonare	Respiro irregolare
Gastroenterico	Dolore addominale, vomito, nausea
Sistemici / esami	Febbre, leucocitosi, iper o ipoglicemia
Cutaneo	Sudorazione eccessiva

Anemia

La presenza di anemia è un fattore di rischio in quanto diminuisce ulteriormente la possibilità di trasporto dell'ossigeno e conseguentemente aumenta l'ipossia tissutale. Occorre ricordare che il valore di COHb è sempre espresso in percentuale dell'Hb totale e in questo senso deve essere valutato.

Altri fattori

Tutti i fattori che aumentano il metabolismo e il consumo di ossigeno (ipertiroidismo, esercizio fisico, iperventilazione) rendono il soggetto maggiormente suscettibile agli effetti tossici del CO.

Bibliografia

1. Tomaszewski C. *Carbon Monoxide*. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS (eds). *Goldfrank's Toxicology Emergencies*. 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2006, pp. 1689-1704.
2. Locatelli C, Butera R, Polillo C et al. Diagnosi semplice ed evoluzione "a sorpresa" in un episodio tipico della brutta stagione. *Decidere in Medicina* 2002; 2(2): 7-20.
3. Locatelli C, Casagrande I, Coen D et al. Linee guida per la gestione e il trattamento del paziente con intossicazione acuta da monossido di carbonio. *GIMUPS* 2000; 1 (suppl.): 163-73.
4. Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre C et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med* 2001; 27(11): 1776-81.
5. Meredith T, Vale A. Carbon monoxide poisoning. *Br Med J* 1988; 296: 77-78.
6. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991; 266: 659-663.
7. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34(3): 163-68.
8. Hampson NB. "Carbon Monoxide Poisoning and its management in the United States". In: DG Pnee (ed). *Carbon Monoxide Toxicity* di DG. Penney, CRC Press, Boca Raton, 2000.
9. *Statistics about Carbon monoxide poisoning*. http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/stats.htm#medical_stats (ultimo accesso marzo 2008).
10. Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *Clin Toxicol* 1985; 23: 309-313.
11. Goulon M, Outin H, Beydon L et al. Hémiplégie au cours d'une intoxication oxycarbonée révélant des anomalies artérielles cérébrales multiples dont une artérie hypoglosse. *Rev Neurol Paris* 1984; 140: 353-357.
12. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM et al. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 45-51.
13. Mordacci M, Vezzani G. Linee guida SIMSI/SIAARTI/ANCIP per il trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO. *Medicina subacquea e iperbarica* 2007; 2: 42-44.
14. Di Pietro P, Chiossi M. *Tossicologia clinica degli avvelenamenti acuti in età pediatrica*. Società Editrice Europea SEE, Firenze, 1999.
15. Gandini C, Butera R, Locatelli C, Manzo L. *Monossido di carbonio*. In: Paoletti R, ed. *Tossicologia Medica*. UTET, Torino, 2004, pp. 114-122.
16. Vezzani G, Pizzola A, Cantadori L et al. Hyperbaric treatment in the pregnant patient with acute CO intoxication: outcome and follow-up neonatal and pediatric. *Medicina subacquea e iperbarica* 2007; 2: 61.
17. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 80-86.
18. Butera R, Candura SM, Locatelli C et al. Neurological sequelae of carbon monoxide poisoning: role of hyperbaric oxygen. *Indoor Environ* 1995; 4: 134-139.
19. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-435.
20. Hart IK, Kennedy PGE, Adams JH et al. Neurological manifestation of carbon monoxide poisoning. *Postgrad Med J* 1988; 64: 213-216.
21. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE et al. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anesth Intensive Care* 1992; 20: 311-316.
22. Smith JS, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three-year follow-up. *Br Med J* 1973; 1: 318-321.
23. Manelli DF, Caberti L, Cantadori L et al. La intossicazione acuta da CO nelle età estreme della vita. *Medicina subacquea e iperbarica*, 2007 Jun; 2: 48-51.
24. Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. *Am J Physiol* 1977; 232: H324-H330.
25. Farrow JR, Davis GJ, Roy TM et al. Fetal death due to nonlethal maternal carbon monoxide poisoning. *J Forensic Sci* 1990; 35: 1448-52.

ABSTRACT

Carbon monoxide is still the most common unintentional poisoning in the Western Countries, and it may often produce potentially serious or lethal acute and delayed clinical manifestations. The considerable variety of symptoms of presentation is the principal reason of the non infrequent diagnostic errors at admission. In emergency medicine it is essential to consider this diagnosis every time a patient is found in state of unconsciousness in an environment with possible exposure to CO, as well as in patients presenting with non-specific syndromes. The prompt identification of the intoxication is essential in order to plan a cor-

rect therapy at the proper time, and for prevention of risks of a late neurologic syndrome. Nowadays the diagnosis may be performed through determination of COHb in a fast and non-invasive way, both outside and inside hospitals, thanks to a new generation of specific pulseoxymeters. After confirmation the patient has to be classified with a grading score for severity depending on clinical presentation, that may be useful also for the choice between normobaric or hyperbaric oxygen treatments. Eventually, it is essential to plan the follow up for the patient during the months following the acute event.