

La Rete Regionale per la Gestione degli Antidoti



Giovedì 9 giugno 2016
Regione Emilia-Romagna
Aula 417/c (4° piano)
V.le A. Moro n. 21 - Bologna

**CASO CLINICO:
QUANDO L'ANTIDOTO E' LA DECONTAMINAZIONE DEL PAZIENTE**



**Chiara Pesci
U.O. Pronto Soccorso e Medicina
d'Urgenza
Ospedale Infermi Rimini
Direttore M. Galletti
Ausl Romagna**

OSPEDALE INFERMIRIMINI



**CIRCA 100.000
ACCESSI/ANNO**

TRIAGE A DUE STEP

BANCA ANTIDOTI

**29 LETTI MEDICINA
URGENZA DEI QUALI 6
DI SEMINTENSIVA**

5 LETTI MONITOR OBI

Alle 14:52 del 22/8/09 giunge al Pronto Soccorso di Rimini in stato comatoso una ragazza di 35 anni affetta da etilismo cronico e sindrome depressiva in trattamento farmacologico plurimo.

La paziente ha in anamnesi numerosi tentativi anticonservativi, sempre con farmaci.

E' stata trasportata dal 118 allertato dagli psichiatri che l'hanno ritrovata a domicilio con accanto blister e contenitori vuoti (imprecisata la quantità) di Delorazepam, GHB, quetiapina

Parametri vitali alla prima valutazione:

SaO₂ in aa 90%,

FR 16 atti/min

FC media 79 bpm

PA 110/70

GCS=3

Non Eseguita IOT

per difficoltà tecniche

Emogasanalisi:

pH 7.39

pO₂ = 69

pCO₂ = 24

HCO₃⁻ 19.9 mmol

Si opta per la somministrazione di flumazenil ev che porta la pz ad un GCS=12 - 13.

Si inizia pertanto la gastrolisi somministrando successivamente CVA (50 gr) e solfato di magnesio (25 gr).

I primi esami bioumorali rilevano un emocromo nella norma, normale funzionalità epato-renale (creatinina 0.81 mg/dl); allo screening qualitativo delle sostanze d'abuso su urine si rileva positività per le BDZ e cannabinoidi.

La pz viene ricoverata nell'area semintensiva della Medicina d'Urgenza dove continua a mantenere uno stato soporoso con GCS=12-13.

Il sensorio migliora progressivamente: GCS 14-15 a circa 8 ore dall'ingresso in PS quando la pz presenta rialzo febbrile a 38°C e ripetuti episodi di vomito con tracce di carbone attivato associato ad un'evacuazione di feci diarroiche normocromiche.

Al mattino del 23/8 la pz è lucida, orientata, non molto disponibile al colloquio: durante la consulenza psichiatrica eseguita non si riesce ad appurare l'esatto quantitativo di farmaci assunti. Dopo poco la pz inizia a lamentare forte dolore addominale. Gli esami delle ore 7 rilevano una severa leucocitosi (GB 43280), un incremento della creatinina a 2.16 mg/dl, un rialzo di amilasi (219 U7L) e lipasi (664 U/I), AST 506 U/I, CPK 1455 U/I, LDH>3500 U/I.

Viene eseguita un'ecografia addominale d'urgenza che non riesce ad evidenziare lesioni a carico della regione epato-pancreatica ma, considerando la severità clinica e dell'assetto laboratoristico, si decide di approfondire l'imaging con TC addome con MdC, nella quale si repertano conservata morfologia e struttura di fegato, pancreas, milza, surreni e reni, anse intestinali che in tutti i quadranti addominali presentano pareti ispessite con accentuato enhancement contrastografico piccolo versamento endoperitoneale nel Douglas.

Sono passate 24 ore dall'accesso quando la madre della paziente ci comunica di aver trovato a domicilio un blister vuoto da 30 cp di colchicina, farmaco da lei utilizzato per attacchi ricorrenti di gotta, blister che era nella camera della madre. Solo adesso la paziente conferma di averle assunte a scopo anticonservativo

_La pz nel frattempo comincia a manifestare grave agitazione psico-motoria, dispnea, addominalgia: PA 100/60, FC media 110 bpm, acidosi metabolica all'EGA con lattati di 7.5 mmol, HCO₃⁻ 15, BE – 9 mmol, marcata desaturazione con O₂ ad alti flussi con un rapporto p/F di 118, temp. corporea 38°C.

La pz viene intubata e trasferita presso la Rianimazione e Terapia Intensiva dove, nelle ore immediatamente successive, si conclama il grado di MOF e di shock settico (ipotensione, anuria, leucocitosi).

Nonostante il trattamento intensivo alle 10.25 del 24/8 la paziente va in arresto cardiaco non defibrillabile (PEA) per cui vengono attuate le manovre di RCP

L'exitus avviene alle 11:34 del 24/8/2009

Quasi 48 ore dopo l'accesso in PS

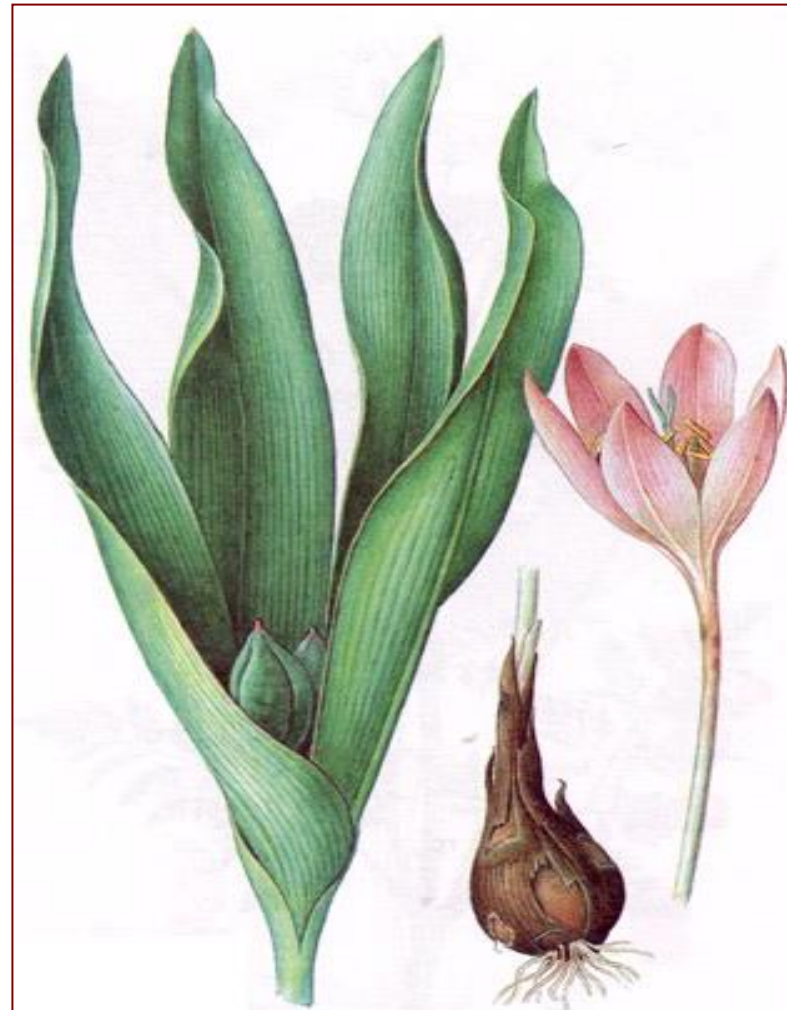


COLCHICINA

Il nome deriva da una regione russa chiamata una volta Colchide (oggi è la Mingrelia). In questa regione si diceva visse la maga Medea, che lasciò cadere una goccia del suo infuso magico per terra dando così origine al colchico.

Questo fiore non era noto solamente in Asia, ma anche gli Etruschi ne conoscevano le virtù terapeutiche contro i dolori reumatici.

E' un alcaloide contenuto in una pianta molto comune nei prati di Europa, Asia e Nord Africa, il *Colchicum Autumnale*: è una pianta erbacea perenne che cresce spontaneamente nei verdi prati collinari e in montagna, si eleva fino a circa 12 cm dal suolo. Possiede un bulbo di forma sferica di colore nero-rosso. Il colchico è una delle ultime piante dell'anno a fiorire, in pieno autunno, dando vita a fiori di un meraviglioso colore lilla.



COLCHICINA

Tutte le parti della pianta contengono la sostanza COLCHICINA oltre ad almeno altri 20 alcaloidi, alcuni usati in medicina. La colchicina è utilizzata già da molti secoli per il trattamento dell'artrite gottosa, oltre che per la Febbre Familiare Mediterranea.

La tossicità del farmaco è legata alla specificità di legarsi alla tubulina intracellulare impedendo la formazione dei microtubuli e quindi l'assemblaggio proteico all'interno dell'apparato del Golgi, l'esocitosi, l'endocitosi, la motilità cellulare e arrestando la mitosi cellulare.

COLCHICINA

L'intossicazione acuta con colchicina è un evento raro ma spesso fatale, secondario ad assunzione in sovradosaggio accidentale o volontaria del farmaco o più raramente all'assunzione dell'alcaloide contenuto nel Colchicum autumnale scambiato per l'aglio selvatico.

La dose tossica non è stata correttamente definita ma sembra attestarsi fra i 0.5-0.8 mg/kg, anche se è stato riportato un caso mortale dopo ingestione di 7 mg in singola dose. Nel nostro caso la dose si è rilevata essere circa 0.5 mg/kg.

COLCHICINA

SINTOMATOLOGIA: La latenza della sintomatologia gastrointestinale, la prima a manifestarsi, varia dalle 2-12 ore (1^a fase). Secondo alcuni Autori l'assenza di nausea, vomito, diarrea nelle prime 8 ore dall'ingestione deporrebbe per una prognosi favorevole dell'intossicazione.

Successivamente si ha perdita di liquidi nel tratto gastrointestinale, rabdomiolisi, depressione miocardica per tossicità diretta e per comparsa di bradicardia con vari gradi di blocco A-V, insufficienza respiratoria da aspirazione, scompenso cardiaco, debolezza muscolare, shock non responsivo alla terapia che portano a morte nel 10-30% dei casi (2^a fase).

Complicanze tardive (4-5 giorni) sono la depressione midollare risultante in leuco- e PLTpenia e l'alopecia generalizzata (2-3 settimane) (3^a fase).

COLCHICINA

TERAPIA: La terapia è esclusivamente di supporto e deve essere estremamente aggressiva: l'elevato volume di distribuzione e il legame con i tessuti del tossico rendono vane la dialisi e l'emoperfusione.

Non esistono antidoti anche se in letteratura sono stati descritti casi di trattamento favorevole con frammenti Fab anticolchicina, prevalentemente su cavie. L'unico antidoto possibile è la decontaminazione del paziente

La terapia di supporto deve essere estremamente aggressiva con somministrazione di più di 5000 cc di liquidi al giorno, amine vasoattive, e in considerazione del ripetuto circolo enteroepatico, potrebbero essere utili dosi ripetute di carbone vegetale attivato (dialisi gastrointestinale).

REVISIONE DELLA LETTERATURA: Abbiamo eseguito una revisione della casistica presente in letteratura eseguendo una ricerca su “colchicine poisoning” e “colchicine intoxication”.

Abbiamo trovato, dal 1941 al 2010, 78 pubblicazioni per un totale di 204 casi di intossicazione da colchicina (incidenza annuale 2,9 casi). La distribuzione geografica è riportata nella tabella a lato. In Italia i casi riportati sono stati 4, dei quali il nostro è l'unico con esito infausto.

L'età media (calcolata su 134 casi) è stata rilevata di 37,5 anni, la mediana di 33,5 anni, con range da 1 a 91 anni.

La distribuzione per sesso (calcolata su 162 casi) era 83 maschi, 79 femmine.

Nazionalità dei pz	
Paese	Totale
Australia	7
Belgique	1
Canada	1
Ceylon	1
Croatia	3
France	85
Germany	1
Israel	2
Italia	4
Lebanon	1
New Zealand	9
Slovenia	2
Spain	4
Taiwan	1
Turkey	13
UK	6
USA	54
non nota	9
TOTALE CASI	204

La modalità (calcolata su 171 casi) è stata volontaria in 57 casi (33.3%), accidentale in 30 (17.5%), iatrogena in 29 casi (17%).

In 5 casi il tossico è stato assunto come alimento (pianta).

La dose assunta è stata molto variabile, da 1,5 mg a 750 mg, con una dose mg/Kg da 0,1 mg a 3,5 mg (da 0,1 mg/Kg a 1,3 mg/Kg nei decessi).

L'anamnesi remota: in 5 casi c'era un FMF (febbre familiare mediterranea), in 31 casi era riportata l'artrite gottosa, in 7 casi patologia psichiatrica cronica.

I sintomi della prima fase (calcolati su 99 casi) sono stati riportati come gastrointestinali (dolore addominale, diarrea) in ben 88 casi (88.9%). Sono comparsi (in 34 casi riportati) in media dopo 13 ore dall'assunzione del tossico.

L'esito (calcolato su 201 casi) è stato infausto in ben 106 casi con mortalità del 52,7% ed è avvenuto in media a 55 ore dall'ingestione.

L'intossicazione da colchicina, seppure evento raro (2,9 casi attesi ogni anno nel mondo), presenta un'altissima mortalità soprattutto se non risulta possibile una identificazione precoce del tossico ingerito.

I dati di letteratura, pur essendo incompleti e disomogenei, indicano infatti l'alta pericolosità di questa sostanza, con una dose per chilogrammo di peso corporeo piuttosto bassa (nella nostra revisione da 0,1 mg/Kg a 1,3 mg/Kg nei pazienti deceduti).

Va tenuto in considerazione che un terzo dei pazienti ha ingerito volontariamente la colchicina mentre l'assunzione accidentale è stata solo del 17,5%.

L'altissima mortalità rilevata in letteratura (52,7%) può essere contrastata solo dal precoce instaurarsi di una terapia di supporto estremamente intensiva e dalla decontaminazione, ma è solo il dato anamnestico che può orientare l'iniziale e aspecifica clinica gastrointestinale verso il sospetto di intossicazione da colchicina.

Intossicazione rarissima (circa tre casi attesi nel mondo per anno in letteratura)

Solo 4 casi pubblicati in Italia

Rarissimo l'avvelenamento da consumo della pianta

Arriva l'imprevedibile, è l'8 agosto 2013

Una ragazza di 19 anni utilizza per fare un risotto per la famiglia due bulbi che crede siano cipolle appena raccolte dai propri genitori e posizionati in una cassetta sul vialetto dell'orto

A pranzo (circa le 12.15) consumano il ragu' la ragazza stessa e tre dei suoi 7 fratelli. I genitori e gli altri 4 figli scelgono di continuare i lavori che stavano facendo nell'orto

**Stanno malissimo dopo un'ora , addominalgia e vomito.
Tutti e 4 i ragazzi, uno dopo l'altro.**

**Insospettiti ricostruiscono i fatti, recuperano i bulbi e chiamano
il CAV di Pavia che consiglia di rivolgersi immediatamente ad un
pronto soccorso.**

I ragazzi vanno al più vicino, il PPI di Novafeltria

Decontaminazione gastrica immediata

CVA

Trattamento sintomatico

Prelievi ematici per Pavia

Centralizzazione in PS a Rimini.

8 agosto 2013

Per i pazienti viene predisposta una saletta dedicata

Viene continuata la decontaminazione, con catartici e organizzando una dialisi gastrointestinale con CVA per i 4 pazienti per le prime 24 ore, trattamento al quale i ragazzi si adeguano egregiamente

Terapia di supporto aggressiva

Sintomatologia scompare velocemente

All'ecg due fratelli mostrano alcune anomalie

I ragazzi restano ricoverati in medicina d'urgenza fino al 12 agosto 2013

Rialzo lieve di bilirubina totale e coniugata, rialzo rientrato completamente alla dimissione

Anomalie ECG risolte alla dimissione (eseguiranno tutti e 4 un ecg Holter successivamente)

I bulbi raccolti vengono fatti valutare da un agronomo che conferma essere *Colchichium autumnalis*



VERONICA
GIACOMO
SIMONE
EFRAIM
CON
GRATITUDINE