



CRR ANTIDOTI EMILIA ROMAGNA



IX CONVEGNO DEL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE ANTIDOTI LA RETE REGIONALE DELL'EMILIA ROMAGNA PER LA GESTIONE DEGLI ANTIDOTI INTOSSICAZIONE DROGHE D'ABUSO E NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE

La tossicologia in Terapia Intensiva Pediatria

Marco Marano
DEA – Area Rossa

Lunedì 10 Giugno 2019

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI FERRARA

Ospedale S'Anna Cona Ferrara Via A. Moro 8 Aula Magna

Dipartimento
Emergenza e
Accettazione

- Pronto Soccorso
- Pediatria dell'emergenza
- Rianimazione
- Centro antiveneni pediatrico



**Le esposizioni a xenobiotici, continuano ad essere una causa
frequente nei bambini e rappresentano il 3-9% dei ricoveri in**

PICU

Il numero di decessi rimane limitato nei paesi più sviluppati



Nel 2017, sono state registrate dal National Poison Data System

(NPDS) **2,115,186 casi di esposizione umana**

1,265,052 coinvolgevano la fascia pediatrica ≤ 20 aa.

956,871 (45,2%) ≤ 5 aa.

Age (y)	Male	Female	Unknown	Total (%)	Cumulative total (%)
< 1 year	2	2	0	4 (0.3%)	4 (0.3%)
1 year	1	0	0	1 (0.1%)	5 (0.4%)
2 years	2	1	0	3 (0.2%)	8 (0.6%)
3 years	1	0	0	1 (0.1%)	9 (0.7%)
4 years	3	0	0	3 (0.2%)	12 (0.9%)
Child 6–12 years	8	4	1	13 (0.9%)	25 (1.8%)
Teen 13–19 years	19	27	0	46 (3.3%)	71 (5.1%)



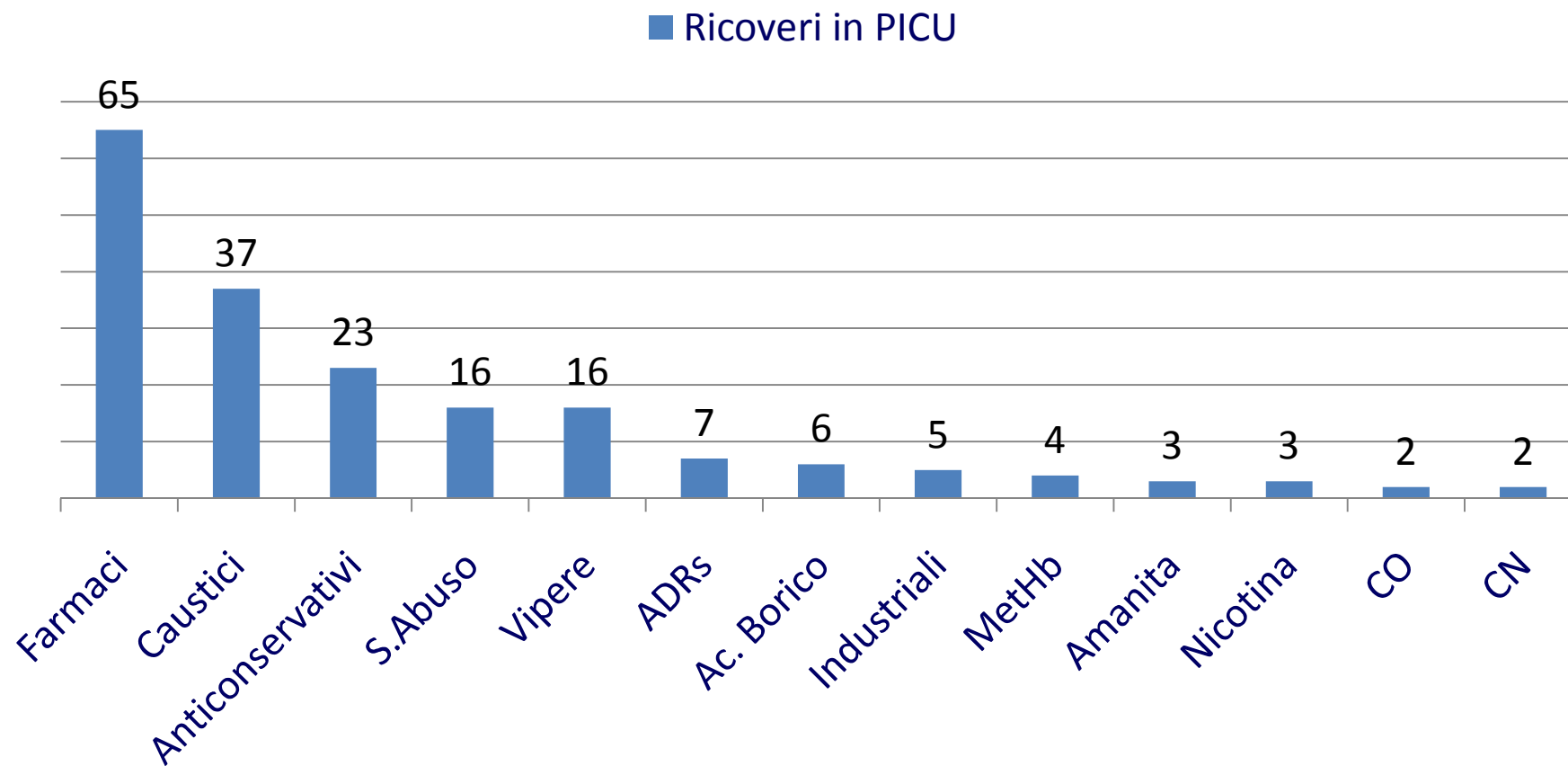


Le indicazioni al ricovero in TI sono rappresentate
da uno stato critico attuale (trattamento intensivo) o uno stato
critico potenziale (monitoraggio intensivo)

The SIAARTI document in preparation: recommendations on admission and discharge from intensive care units and on limits of treatments in intensive care. Minerva Anesthesiol. 2002 Apr;68(4):208-13.

Guidelines for developing admission and discharge policies for the pediatric intensive care unit. American Academy of Pediatrics. Committee on Hospital Care and Section of Critical Care. Society of Critical Care Medicine. Pediatric Section Admission Criteria Task Force. Pediatrics.1999 Apr;103(4 Pt 1):840-2.





Caso 1

ore 21.00



Incendio sviluppato in una abitazione privata
2 bambine coinvolte



Accompagnate presso l'ospedale cittadino



C.S. 17 mesi: giunge in ACC rianimata presenta un nuovo ACC con
recupero del ritmo

PH 6.6, BE – 27,9, Lattati 15,5 mmol/L



Trasferimento

ore 23.48

ore 23.10

E.S. 4 anni: Giunge in stato soporoso

PH 7.14, BE – 16, Lattati 11,5 mmol/L





Arrivo in PICU

Ore 01.30

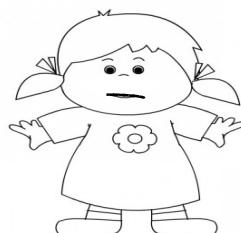
Coma areflessico

Fuliggine sul viso

Anisocoria con blanda
reattività alla luce

Trattamento intensivo
Ipotermia per 36 ore

Danno diffuso
cerebrale



C.S. 17 mesi

Rx torace (addensamenti
polmonari)

Lattati 10,5 mmol/L

COHb 2 %

Idrossicobalamina 80 mg/kg
Sodio Tiosolfato 500 mg/kg

Livello dei cianuri
0,258 mg/L

Exitus 6^a giornata



[01/02/2013 ,21.44.32] SIEMENS SOMATOM Definition Flash

120kV

Ospedale Pediatrico Bambin Gesù

meduser

100% Pixel

Risoluzione originale

LF 2,00 mm

ID richiesta: 102541055

Pos: 1,00 mm

Sl: 33

Pos. paziente: HFS

< 603 - 33 >

Spin: -93

Tilt: 4

A

5 cm

Desc. studio: Head^Cranio Seq_XCARE128 (Child)

Desc. serie: <MPR_SAG_2mm

X-CARE
Collega 1

C 36
W 86





Arrivo in OPBG

Ore 00.36

Soporosa (GCS 9)

Fuliggine sul volto

Rx torace
(accentuazione della
trama bronchiale)

Idrossicobalamina 125 mg/kg
Sodio Tiosolfato 500 mg/kg



E.S. 4 aa

Dispnoica (Tirage)

Edema delle prime vie aeree

Lattati 1,5 mmol/L

COHb 3,8%

Livello dei cianuri
0,292 mg/L

Miglioramento e trasferimento in 4 giornata



Follow up neuropsichiatrico a 5 anni

LIVELLO COGNITIVO
ABILITA' PRASSICO-COSTRUTTIVE
ABILITA' ATTENTIVE
LINGUAGGIO
ABILITA DI MEMORIA E APPRENDIMENTO

Risoluzione della sintomatologia post-traumatica e delle difficoltà attentive. Permane difficoltà cognitiva e linguistica, nonostante il trattamento riabilitativo



Caso 2

Viene accompagnato in P.S. lattante di 4 mesi per sonnolenza progressiva da 4 giorni, difficoltà all'alimentazione e stipsi.

Non febbre ne' altri sintomi





Condizioni generali scadenti

AVPU: V

Ipotonia assiale moderata

Lieve ptosi

Cute pallida

EO addominale e cardiopolmonare negativo

Refill cutaneo 3"

FC: 150 bpm, **PA** 78/50 mmHg, **FR** 32 per minuto

EGA: ph 7,32, PcO_2 29 mmHg, PO_2 90 mmHg, Na^+ 137 mmol/L, K^+ 4,1 mmol/L. Glu 57 mg/dl, Hb 10 g/dl, EB -10, HcO_3^- 17,1





Dopo reidratazione con Sol Fisiologica 10 ml/kg, persiste stato
soporoso con pianto lamentoso, ipotonia e ptosi palpebrale

Ecoencefalo ed Ecografia addome negativi



Al ricovero

Persistendo lo stato
soporoso il bimbo viene
ricoverato in Terapia
Intensiva per ulteriori
accertamenti



Un'anamnesi approfondita rivela che 1^a settimana prima poche gocce di miele erano state somministrare per migliorare la stipsi con il sospetto clinico di botulino infantile



conferma diagnostica di tossina botulinica su feci

Dose singola di siero antitossina (Botulism Antitoxin Behring: 750

IU-anti-A, 500 IU-anti-B, 50 IU-anti-E/ml; 10ml/kg/ev)



Trattamento

A 48 ore intubazione oro tracheale ed inizio di parenterale.

Dopo 48h riscontro di progressivo miglioramento clinico e recupero delle funzioni neuromuscolari



Caso 3

Effetto diretto o indiretto sul muscolo cardiaco e l'effetto dell'aumentata permeabilità vascolare può essere responsabile dell'ipotensione sino allo shock



In alta concentrazione nel sangue, sintomi generalizzati, ipotensione e crampi addominali, sensibilizzazione allergica, coagulopatia sino alla CID, ematuria.

Il laboratorio mostra spesso leucocitosi e piastrinopenia con aumento della PC Reattiva



Effetto neurotossico con blocco
transitorio delle giunzioni
neuromuscolari
periferiche, responsabile di
sintomi neurologici come
ptosi, oftalmoplegia, ipotonia
muscolare. La dispnea per
interessamento dei nn. spinali

Neurotoxicity of European viperids in Italy: Pavia Poison Control Centre case series 2001-2011. Lonati D. et al. Clin Toxicol (Phila). 2014 Apr;52(4):269-76

Asp Viper (Vipera aspis) envenomation: experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. de Haro L. et al (2009). Toxins Dec;1(2):100-12



Terapia

Terapia Sintomatica

Terapia analgesica

Valutare lo stato di immunizzazione tetanica

Terapia antibiotica solo con sospetto di infezione

Terapia con eparina a basso peso molecolare solo se:
edema duro con previsione di prolungata immobilizzazione
pazienti con grave avvelenamento con DIC

Management of snakebites in France. Luc de Haro (2012) Toxicon. Sep 15;60(4):712-8.



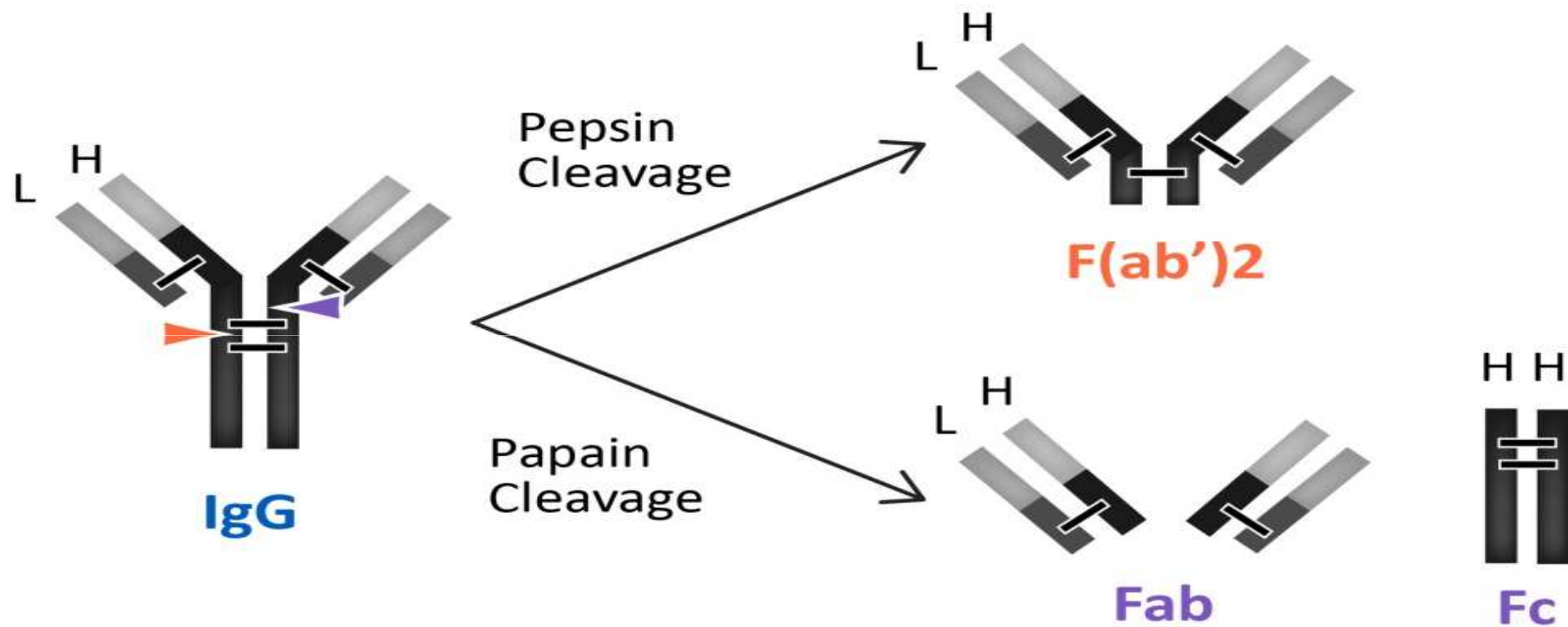
Table 1. Characteristics of the eight antivenoms, using information provided in the SDS.

Antivenom name	Biomed viper venom antitoxin	Bulbio snake venom antiserum	Microgen anti-viper venom serum	Vetel polysera	Viekvin	ViperaTab	ViperFAV	Zagreb, European viper venom antiserum
SDS url	http://biomed.com.pl/plik/4b702c5896772-antytoksyna_jadu_zmij_karka_charakterystyki_en.pdf	Available upon request from: http://www.bulbio.com/en.html	Not found	http://www.vetalsem.com.tr/panel/images/dosyalar/poliserakullanimtalimatli.pdf	http://www.torlakinstitut.com/pdf/Viekvin-en.pdf	http://www.toxinfo.org/antivenoms/resources/antivenom_uk-micropharm-viperatab_2011-03-23.pdf	http://www.toxinfo.org/antivenoms/resources/antivenom_france-sanofi-pasteur-viper-fav_2011-11-02.pdf	Available upon request from: http://www.imz.hr
MAH	Biomed Sera and Vaccines Manufacturer, Warsaw, Poland	Bulbio, NCIPD Ltd, Sofia, Bulgaria	Federal State Company for Immunobiological Medicines (Microgen), Moscow, Russia	Vetel Serum and Biological Products Manufacturing Industry and Commerce, Andlyaman, Turkey	Institute for Virology, Vaccines and Sera, "Torlak", Serbia	Micropharm, UK	Sanofi-Pasteur, France	Institute for Immunology, Zagreb, Croatia
Source Type	Equine F(ab') ₂	Equine F(ab') ₂	NK	Equine F(ab') ₂	Equine F(ab') ₂	Ovine Fab	Equine F(ab') ₂	Equine F(ab') ₂
Vipera spp raised against	<i>V. berus</i>	<i>V. ammodytes</i>	NK	<i>V. ammodytes</i> , <i>Macrovipera lebetina</i> and <i>Montivipera xanthina</i>	<i>V. ammodytes</i>	<i>V. berus</i>	<i>V. berus</i> , <i>aspis</i> & <i>ammodytes</i>	<i>V. ammodytes</i>
Recognised by WHO [13]	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
Antibody concentration	NR	NR	NK	NR	NR	100 mg/ml	99–116 mg/ml	25 mg/ml
Affinity purified	No	No	NK	No	No	Yes	No	No
Recommended dose and route of administration by MAH	5mL IM	10mL SC and 10mL IM	NK	10–50mL IM or IV in severe envenoming	5–10mL IM	8mL IV	4mL IV	10mL IM Can use up to 40mL IV in very severe cases
Total amount of protein per dose	450–850 mg	900–1700mg	NK	NR	NR	200 mg	396–468 mg	1000 mg
Neutralizing units per ml of antivenom against different venoms								
<i>V. berus</i> venom	>150	NR	NK	NR	>50	597	125	>50
<i>V. aspis</i> venom	NR	NR	NK	NR	NR	690	250	>100
<i>V. ammodytes</i> venom	NR	>100/ampule	NK	>100	>100	222	250	>100
<i>V. latastei</i> venom	NR	NR	NK	NR	NR	176	NR	NR

IM: Intramuscular; IV: Intravenous; MAH: marketing authorisation holder; MSDS: material safety data sheet; NK: not known; NR: not reported; SC: sub-cutaneous; WHO: World Health Organization.



Antivenom for European *Vipera* species envenoming. Lamb T, de Haro L, Lonati D, et al. Clin Toxicol (Phila). 2017 Jul;55(6):557-568



Comparison of F(ab')₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, et al. Clin Toxicol (Phila). 2015 Jan;53(1):37-45



Grade	Envenomation	Clinical features
0	No envenomation White snap	Fang marks No oedema No local reaction
1	Minimal envenomation	Local oedema around the site of bite No systemic symptoms
2	Moderate envenomation	2a Regional oedema (most of the bitten limb) and/or haematoma, adenopathy 2b Grade 2a + moderate general symptoms: mild hypotension, vomiting, diarrhoea, neurotoxic signs and/or biological criteria for severity: Thrombocytes < 150 G/L Leukocytes > 15 G/L INR > 1.5 Fibrinogen < 2 g/L
3	Severe envenomation	Extensive oedema spreading to the trunk and / or Severe general symptoms (severe hypotension < 80 mmHg systolic, shock, bleeding)

Boels, D., Hamel, J.F., Bretaudeau, M., Harry, P., **2012**. European viper envenomings: assessment of Viperfav and other symptomatic treatments. Clin. Toxicol. 50, 189 e196.





Zaira Pietrangiolo et al. (2012) Compartment syndrome after viper-bite in toddler: case report and review of literature. ACTA BIOMED 2012; 83: 44-50



Antitoxin use and pediatric intensive care for viper bites in Rome, Italy. Marano M, Pisani M, Stoppa F, Di Nardo M, Pirozzi N, Luca E, Pulitanò S, Conti G, Marzano L, De Luca D, Valentini P, Pietrini D, Piastra M. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(4):485-92.



Bambino di 6 aa. dopo 6 ore dal morso

GSS 1





Bambino di 6 aa. dopo 20 ore dal morso

GSS 1



Bambino di 6 aa. dopo 44 ore dal morso

GSS 1



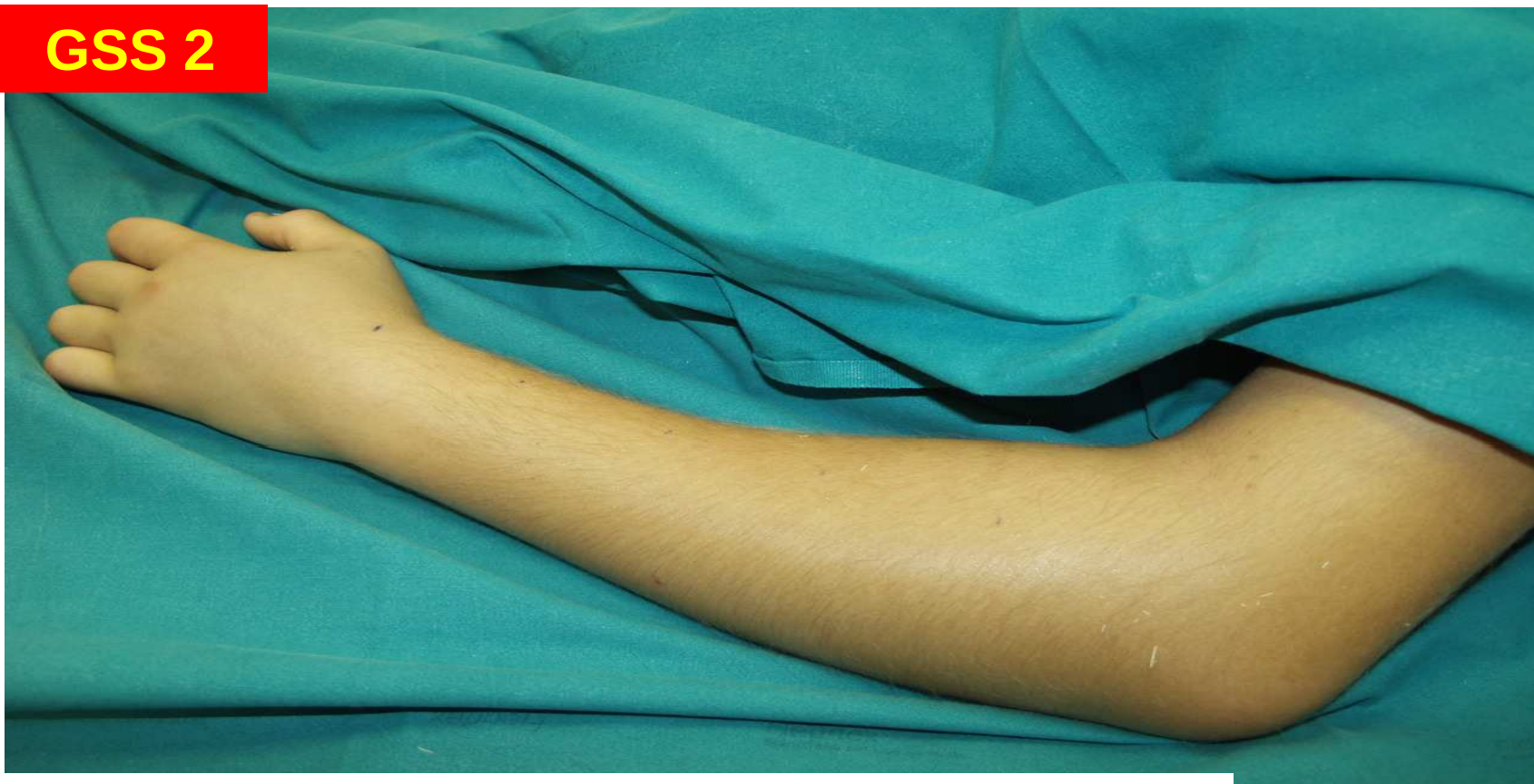
GSS 1



Ragazzo di 15 aa. dopo 4 ore dal morso



GSS 2



Ragazzo di 15 aa. dopo 10 ore dal morso



GSS 2



Ragazzo di 15 aa. dopo 10 ore dal morso



Ore 14.00 morso



**Prima somministrazione
di Siero**

6 ore dal morso GSS 2





**Seconda somministrazione
di Siero**

31 ore dal morso GSS 2



La maggior parte di esposizioni in pediatria non richiede
trattamento.

In alcune esposizioni il ricovero in PICU è indicato anche nei pazienti
asintomatici, perchè una valutazione strumentale avanzata, ha lo
scopo di identificare il timing terapeutico adeguato, prevenendo il
danno d'organo, che può compromettere severamente le funzioni

Grazie vitali del paziente

per l'attenzione

