

Intossicazione da organofosforici

Dott. **Federico Rubera**, specializzando Università di Firenze
Dott.ssa **Patrizia Botarelli**, Pediatra Pronto soccorso AOU Meyer



INTRODUZIONE

Gli **organofosfati** (OP) e i carbammati sono gli insetticidi più frequentemente utilizzati in tutto il mondo. Questi composti causano l'80% delle esposizioni tossiche segnalate agli insetticidi e producono una sindrome clinica che può essere efficacemente trattata se riconosciuta precocemente. La sindrome clinica muscarinica tipicamente descritta negli adulti spesso non si verifica nei bambini piccoli, che invece hanno maggiori probabilità di presentare livelli alterati di coscienza. Gli organofosforici sono stati scoperti più di 150 anni fa; tuttavia, il loro uso diffuso iniziò in Germania nel 1920, quando furono impiegati per la prima volta come insetticidi e agenti di guerra chimica. L'interesse per gli effetti di questi composti sull'uomo è aumentato negli ultimi anni a causa del loro potenziale uso come armi di distruzione di massa.

EPIDEMIOLOGIA

L'intossicazione avviene prevalentemente per contatto non intenzionale con il composto. Nella maggioranza dei casi l'esposizione è lieve ed il paziente non giunge all'attenzione del medico. In una minoranza di casi negli adulti l'avvelenamento è intenzionale a scopo suicidiario. Nonostante queste premesse, in tutto il mondo, gli avvelenamenti da pesticidi causano circa 20.000 morti e più di un milione di sequele gravi ogni anno. Non sono riportate differenze razziali nella mortalità o morbilità e non sono note differenze negli effetti clinici tra i sessi. I bambini sono a rischio significativamente aumentato, in particolare in Africa e in altri Paesi in via di sviluppo, dove la diffusa disponibilità di organofosfati e la mancanza di regolamentazione rendono quantomai più probabile il rischio di esposizione.

MECCANISMO DI AZIONE

Gli OP sono altamente liposolubili e sono ben assorbiti dalla pelle, dalle mucose, dalla congiuntiva, dal sistema gastrointestinale e dal sistema respiratorio. Essi formano un legame inizialmente reversibile con l'enzima acetilcolinesterasi. Il legame organofosfato-colinesterasi può degradarsi spontaneamente, con riattivazione dell'enzima, o può subire un processo chiamato invecchiamento. Il processo di invecchiamento provoca un'inattivazione enzimatica irreversibile ed è tanto più probabile quanto più tardivamente si interviene con la terapia.

La colinesterasi si trova in due forme: una all'interno dei globuli rossi, che è conosciuta come **vera colinesterasi**, e una forma plasmatica, che è conosciuta come **pseudocolinesterasi**. Il suo ruolo è idrolizzare rapidamente il neurotrasmettitore acetilcolina (Ach) in frammenti inattivi. L'acetilcolina si trova nei gangli simpatici e parasimpatici, nelle terminazioni nervose terminali dei nervi parasimpatici postgangliari e alle piastre terminali motorie dei nervi nel muscolo scheletrico (vedi figura 1). L'inattivazione dell'enzima dunque provoca un accumulo di acetilcolina nella sinapsi, portando dapprima a sovrastimolazione dei recettori dell'acetilcolina e poi a interruzione degli impulsi nervosi.

La depolarizzazione e le fascicolazioni muscolo-scheletriche si verificano secondariamente alla stimolazione dei recettori nicotinici della giunzione neuromuscolare (**effetto nicotinico**).

Gli **effetti muscarinici** invece si verificano nelle sinapsi parasimpatiche postgangliari, causando contrazioni muscolari lisce di vari organi tra cui il tratto gastrointestinale, la vescica e le ghiandole secretorie. Si può verificare riduzione dell'automatismo del nodo seno-atriale e ritardo di conduzione atrioventricolare. Le disaritmie sono frequentemente riportate: in genere, esse includono bradicardia, ma può verificarsi anche tachicardia.

Nel corso della intossicazione da organofosforici i sintomi riguardanti il sistema nervoso centrale (vedi paragrafo "Presentazione clinica") sono soprattutto non specifici e molto probabilmente non dovuti a diretta attivazione dei recettori colinergici neuronali. Generalmente sono assenti nei bambini per le dosi assunte accidentalmente.

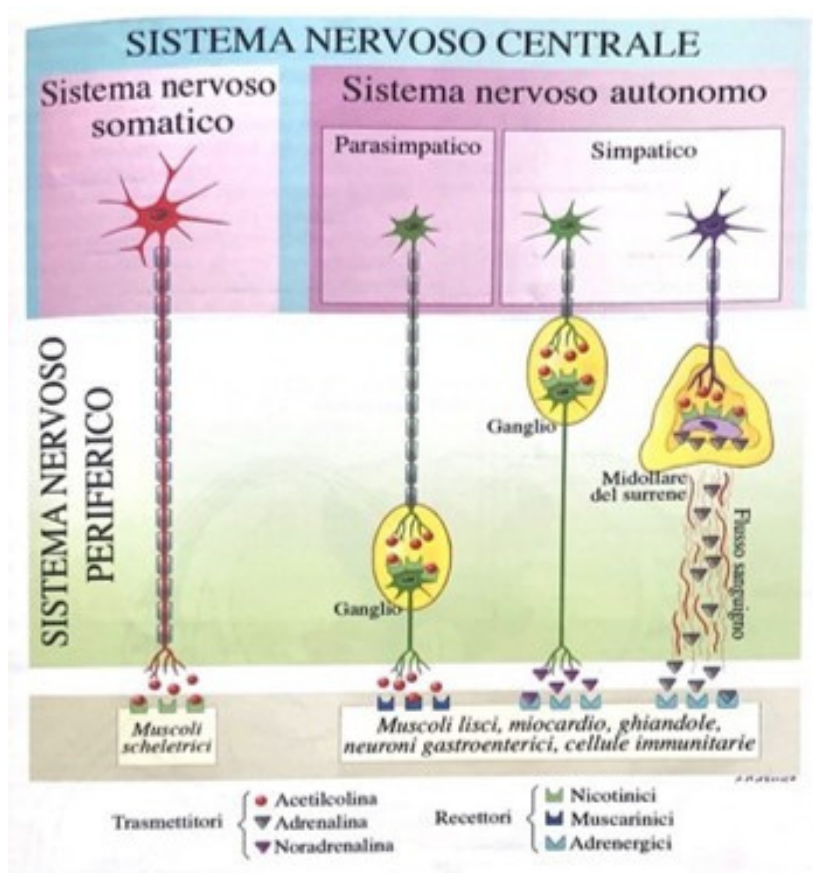


Figura 1. Sistema nervoso centrale e periferico (Atlante di anatomia: G.Grasso)

PRESENTAZIONE CLINICA

L'avvelenamento acuto da OP porta a tre principali sindromi cliniche:

- **Sindrome colinergica acuta;**
- **Neuropatia ritardata indotta da OP**, che insorge 1-3 settimane dopo l'esposizione;
- **Sindrome intermedia (IMS)**, complicanza comune responsabile di buona parte della morbilità e mortalità nell'avvelenamento da OP. Essa è stata descritta per la prima volta come *sindrome da paralisi* che si verifica 1-4 giorni dopo la risoluzione della sindrome colinergica acuta, anche se lavori recenti suggeriscono che l'IMS si verifichi molto prima. La debolezza colpisce prevalentemente i muscoli degli arti e la muscolatura respiratoria e si ipotizza che la causa sia un persistente eccesso di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare. Pertanto, gli interventi mirati alla giunzione neuromuscolare potrebbero produrre buoni risultati nel mitigare la tossicità dell'OP.

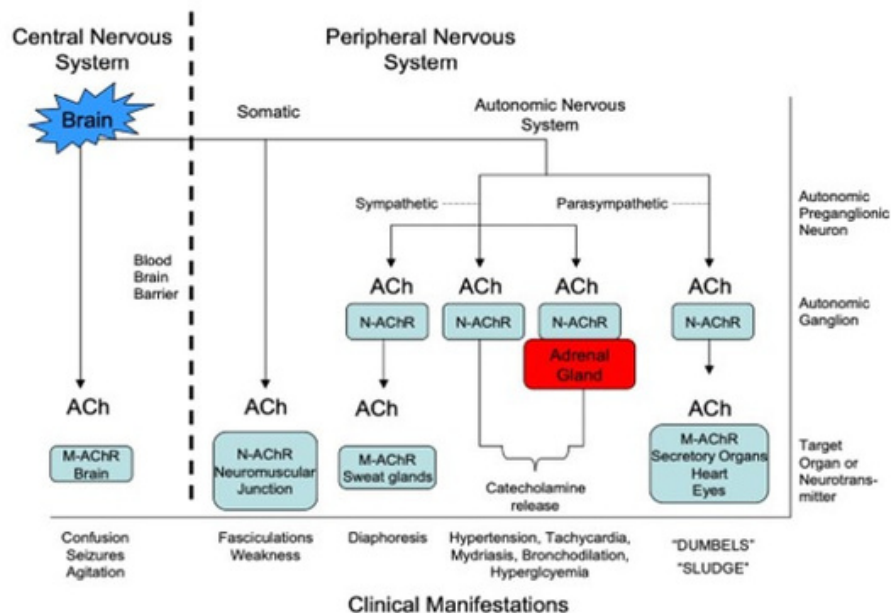


Figura 2. Effetti del sistema colinergico (Barthold C. et al. *Organic Phosphorous Compounds-Nerve Agents*)

La **sindrome colinergica acuta**, in cui l'inizio dei sintomi può variare sulla base del tipo di assorbimento, dal grado di esposizione e dalla sostanza coinvolta, si compone di 3 effetti diversi:

- Muscarinico;
- Nicotinico;
- Sistema nervoso centrale (SNC).

I **sintomi muscarinici** possono includere i seguenti:

- Dal punto di vista **respiratorio** → respiro sibilante e/o broncocostrizione, edema polmonare, aumento delle secrezioni;
- Dal punto di vista **cardio-vascolare** → bradicardia;
- Dal punto di vista **gastrointestinale** → crampi addominali e ipermotilità con vomito e diarrea;
- Dal punto di vista **nervoso** → miosi, diaforesi, lacrimazione e ipersalivazione;
- Dal punto di vista **urologico** → perdita di urine per contrazione vescicale.

Esistono due acronimi per ricordare gli effetti muscarinici sul SNC (vedi figura 2):

- **DUMBELS**: Diaforesi e Diarrea, perdita di Urine, Miosi, Bradicardia, Broncorrea, Broncospasmo, Emesi, Lacrimazione e Salivazione;
- **SLUDGE**: Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation/Diaforesis, Gastrointestinal Emesis.

I **sintomi nicotinici** possono includere:

- Fascicolazioni muscolari
- Affaticamento
- Paralisi
- Debolezza muscolare generalizzata
- Tachicardia.

I **sintomi a livello di SNC** possono includere:

- Ansia
- Irrequietezza
- Confusione
- Visione offuscata
- Cefalea
- Linguaggio confuso
- Atassia
- Convulsioni (potrebbero essere dovute ad ipossia secondaria alla tossicità colinergica)
- Coma
- Paralisi respiratoria centrale
- Livello alterato di coscienza
- Ipotonia

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnostica differenziale nei bambini con possibile tossicità da organofosforici include la tossicità dovuta a vari veleni, come *agenti nervini* (che agiscono con lo stesso meccanismo di azione), *carbammati* (che però legano reversibilmente l'enzima acetilcolinesterasi), *fosgene*, *paraquat*. Pertanto tali sostanze possono causare sintomi simili a quelli precedentemente descritti.

DIAGNOSI

L'**approccio diagnostico** al paziente con sospetto avvelenamento da organofosforici prevede:

- **Emocromo**, per escludere cause infettive, elettroliti;
- **Emogasanalisi** (EGA) per valutare eventuale presenza di acidosi respiratoria;
- **Dosaggio colinesterasi cellulare**: sia la colinesterasi sierica (*pseudocolinesterasi*) che quella contenuta nei globuli rossi (*colinesterasi vera*), possono essere dosate. Solo il valore della colinesterasi contenuta nei globuli rossi è specifico per l'avvelenamento da organofosfati, ma non viene dosata da tutti i laboratori. Una storia di esposizione associata ad una diminuzione di acetilcolinesterasi plasmatica del 50% o superiore al di sotto del valore di riferimento (4.2-14.3 U/mL) o pre-esposizione è compatibile con l'avvelenamento da organofosfati. I livelli di acetilcolinesterasi negli eritrociti rappresentano un fattore prognostico per la sopravvivenza del paziente, mentre quelli sierici possono essere utilizzati unicamente a scopo diagnostico;
- **Radiografia del torace** per valutare la presenza di edema polmonare;
- **Tomografia computerizzata (TC) cranio** in caso di stato mentale alterato;
- **Elettrocardiogramma (ECG)** per valutare le aritmie cardiache.

PRIMO SOCCORSO E TERAPIA SPECIFICA

- Procedere secondo lo schema **ABCDE e contattare il Centro AntiVeleni**:
 - Garantire il supporto e la ventilazione delle vie aeree, aspirare frequentemente con sondino nasogastrico (SNG) e, se necessario, procedere con l'intubazione endotracheale in pazienti con insufficienza respiratoria.
 - Supporto circolatorio con accesso endovenoso (IV), fluidi e monitoraggio cardiaco e pulsossimetrico.
 - Controllo della temperatura corporea e della glicemia.
 - Se il paziente è stabile, la decontaminazione è una priorità per ridurre al minimo l'assorbimento e quindi il peggioramento dei sintomi del paziente. La decontaminazione cutanea comporta la rimozione di tutti gli indumenti del paziente e il lavaggio con acqua e sapone. Visto il buon assorbimento cutaneo ed inalatorio di queste sostanze (soprattutto in forma liquida) particolare attenzione andrà posta alla **protezione degli operatori**.
 - Descrivendo la scena, gli odori prevalenti o altre vittime, è possibile fornire importanti informazioni sulla sospetta esposizione da OP.
- **ATROPINA (terapia di prima scelta)**
 - **Meccanismo di azione**: antagonista degli effetti muscarinici da iperstimolazione colinergica provocata dagli OP.
 - **Dosaggio e modalità di somministrazione**: iniezione per via endovenosa, intramuscolare o endotracheale (in assenza di approccio venoso) di 1-2 mg (**0.05-0.1 mg/kg nei bambini**) ripetuti ogni 15 minuti fino alla riduzione delle secrezioni polmonari e al miglioramento della saturazione periferica di ossigeno (SpO₂). Tali dosaggi sono puramente indicativi: in esposizioni massive possono essere impiegati dosaggi anche centinaia di volte superiori senza un limite preciso. In tali casi è opportuno istituire un'infusione continua.
- **PRADILOSSIMA** (da valutare in base alle indicazioni del Centro Anti Veleni)
 - **Meccanismo d'azione**: la pradilossima (2-PAM) è un riattivatore delle colinesterasi inibite dagli OP che agisce rimuovendo il fosforo dalla molecola di Ach. È in grado, inoltre, di legarsi alla molecola di OP impedendo che questa inibisca l'enzima. Antagonizza gli effetti nicotinici e muscarinici degli OP, ma per la scarsa penetrazione nel SNC non è molto efficace per trattare i disturbi neurologici centrali.
 - **Dosaggio e modalità di somministrazione**: endovena (intramuscolo se la via venosa non è disponibile) alla dose di **20-40 mg/kg** (massimo 1 g) in soluzione salina o glucosata 5% infondendo in circa 30 minuti. Successivamente somministrare in infusione continua a velocità 10-20 mg/kg/h per 48 ore. Somministrare 2-PAM il prima possibile perché la sua efficacia diminuisce con l'esposizione prolungata a causa dell'invecchiamento del legame organofosfato-colinesterasi.

Trattare le **convulsioni** che non rispondono a 2-PAM e benzodiazepine: nei modelli sperimentali, il midazolam è stato utilizzato efficacemente nelle convulsioni causate da organofosfati; tuttavia, l'efficacia delle benzodiazepine diminuisce quando questi farmaci vengono somministrati 30 minuti, o più, dopo l'esposizione agli organofosfati o dall'insorgenza di convulsioni.

In bambini con avvelenamento acuto da organofosforici che non risponde ai trattamenti standard, è stato riportato un trattamento di successo con *emodiafiltrazione venovenosa continua ad alto volume e scambio plasmatico terapeutico combinato con infusione lipidica*.

DIMISSIONE

I pazienti con sintomi minori o assenti di tossicità dopo esposizione agli organofosfati possono essere dimessi dal pronto soccorso dopo 6 ore di osservazione. I pazienti dimessi di solito non richiedono farmaci ambulatoriali.

BIBLIOGRAFIA

- Freudenthal W et al. *Pediatric Organophosphates Toxicity*. Medscape. Updated Feb 2022
- Jørs E et al. *Pesticide Poisonings in Low- and Middle-Income Countries*. Environ Health Insights. 2018 Jan.
- Hulse EJ et al. *Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient*. British journal of anaesthesia, 2019
- Bird S et al. *Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2016
- Barthold CL et al. *Organic phosphorus compounds-nerve agents*. Critical care clinics, 2005
- Mortensen ML et al. *Management of acute childhood poisonings caused by selected insecticides and herbicides*. Pediatric clinics of North America, 1986
- Brahmi N et al. *Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning*. The American journal of emergency medicine, 2006
- Eddleston M et al. *Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new*. British journal of clinical pharmacology, 2016
- Amend N et al. *Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning-current status and future developments*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2020
- Burillo-Putze G et al. *Late administration of pralidoxime in organophosphate (fenitrothion) poisoning*. The American journal of emergency medicine, 2004
- Yesilbas O et al. *Acute severe organophosphate poisoning in a child who was successfully treated with therapeutic plasma exchange, high-volume hemodiafiltration, and lipid infusion*. Journal of clinical apheresis, 2016
- Reddy SD et al. *Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication - A pharmacotherapeutic appraisal*. Epilepsia, 2015

Revisionata da Dott. Andrea Missanelli, Specialista in Tossicologia Medica AOU Careggi - febbraio 2023

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung

