

**L'O.T.I. nell'avvelenamento
da cianuro:
contributo clinico.**

A. Zagami*, G. Bulla*, G. Vaccaro*,
G. Di Bono*, M. Blasco**,
G.C. Zago***

*Ospedale «E. Muscatello» - U.S.L. 27 - AUGUSTA
Servizio di Anestesia e Rianimazione *
(Primario Dr. A. ZAGAMI)*

*Istituto Ortopedico «Villa Salus» - AUGUSTA
Centro di Medicina Iperbarica **
(Direttore: Dr. I. GALATIOTO)*

*Ospedale «SS. Salvatore» - U.S.L. 31 - PATERNO'
Servizio di Anestesia e Rianimazione ***
(Primario: Dr. V. SCALISI)*

RIASSUNTO: Gli Autori riferiscono su un caso clinico di avvelenamento da vapori di acido cianidrico che ha coinvolto sei soggetti e che si presta ad alcune interessanti considerazioni sulla opportunità e sull'efficacia dell'impiego dell'O.T.I.

L'ossigeno-terapia normo- e soprattutto iperbarica (O.T.I.) è stata proposta da numerosi AA. nel trattamento dell'intossicazione da cianuro, ma è tutt'ora discusso il suo meccanismo d'azione diretto. Teoricamente appare improbabile che l'ossigeno possa esercitare i suoi effetti competendo con lo ione cianidrico (CN^-) nel sito di legame della Citocromo- A_3 -ossidasi (7) (come invece avviene nella intossicazione da ossido di carbonio) dal momento che il CN^- ha una elevata affinità per la forma ossidata dell'enzima che contiene il ferro ferrico (Fe^{+++}). Sono stati proposti vari possibili meccanismi (5):

- 1) La reazione Citocromo- A_3 -ossidasi + CN^-
Citocromo-ossidasi-cianuro è spostata a sinistra da pO_2 elevate;
- 2) L'elevata pressione di O_2 accelera la detossificazione del CN^- ;
- 3) Una respirazione cellulare sufficiente può continuare attraverso vie cianuro-insensibili in condizioni iperbariche.

E' stato osservato (4) che l'O.T.I. ristabilisce la normale attività elettrica cerebrale in topi trattati con dosi prossime a quelle letali di CN^- .

Altri (7) hanno rilevato una riduzione della mortalità dal 96 al 20% in un gruppo di topi trattati con O.T.I. a 2 A.T.A. dopo intossicazione con CN^- ; viene inoltre riportato un marcato decremento nelle sequele neurologiche nei soggetti trattati a 2 A.T.A. rispetto a quelli trattati ad 1 A.T.A. Viene riportato (9) il caso di un soggetto massivamente intossicato da cianuro in coma, convulsioni ed anurico dopo il trattamento chimico, che si è prontamente risvegliato dopo trattamento a 3 A.T.A. E' stata misurata (3) la velocità di recupero della Citocromo-ossidasi cerebrale in topi pretrattati con aria o ossigeno e quindi intossicati da cianuro, con e senza un trattamento chimico, evidenziando un aumento della velocità di recupero negli animali trattati con O_2 . Studi su animali (1, 6, 8) suggeriscono che la potenza degli antidoti chimici può essere aumentata dalla concomitante somministrazione di O_2 .

Considerando la scarsità di segnalazioni cliniche di intossicazioni da CN^- trattate con O.T.I., riteniamo di una qualche utilità la presentazione di un caso di intossicazione multipla venuto alla nostra osservazione.

CASO CLINICO

A seguito di incidente occorso durante la disinfestazione delle piante di un agrumeto mediante l'impiego di vapori di HCN il potente veleno veniva inalato da sei degli operai addetti all'operazione. Tutti venivano tempestivamente soccorsi ed avviati presso ospedali vicini. Riportiamo di seguito alcuni dati essenziali sulle modalità dell'incidente e sulle condizioni cliniche dei soggetti coinvolti.

- 1) F.S., maschio, di anni 52: addetto al trasporto del «mastello» contenente acido solforico, in seguito alla combinazione accidentale dell'acido con i sali di cianuro, inalava i vapori tossici perdendo repentinamente la conoscenza.
- 2) L.M.G., maschio, di anni 20.
- 3) F.S., maschio, di anni 19.
- 4) F.S., maschio, di anni 24.
- 5) M.G., maschio, di anni 21.

Gli ultimi quattro soggetti sono stati coinvolti nell'intossicazione nel tentativo di prestare soccorso al primo soggetto, perdendo a loro volta conoscenza.

- 6) D'A.R., maschio, di anni 65, il quale, resosi conto della situazione determinatasi, indossava, a differenza degli altri, una maschera provvista di idonea cartuccia filtrante e riusciva a rimuovere tutti gli altri infortunati dalla zona contaminata ed a chiamare soccorsi.

I primi tre, che subito sono apparsi ai soccorritori in più gravi condizioni, sono stati avviati presso l'Ospedale più vicino; essi presentavano:

- 1) F.S. era il più grave e presentava coma di 3° grado (Bozza-Marrubini), polipnea, grave ipotensione (P.A. 65/40 mmHg), tachicardia (f.c.m. 130/m'), ed ustione da caustici al fianco destro.
- 2) L.M.G. presentava stato soporoso, cefalea, vertigini, diplopia, polipnea e fame d'aria, con P.A. 75/53 mmHg e f.c.m. 115/m'.
- 3) F.S. presentava sintomatologia sovrapponibile a quella del paziente L.M.G. con P.A. 70/50 mmHg e f.c.m. 120/m'.

Gli altri pazienti riprendevano conoscenza già durante il trasporto all'Ospedale, ove giungevano presentando solamente nausea, cefalea e lieve stato confusionale.

Tutti i pazienti venivano immediatamente, sin dal primo ricovero, trattati con ossigeno normobarico e nel contempo i primi tre venivano trasferiti presso il Centro Iperbarico continuando la terapia durante il trasporto.

Al loro arrivo il paziente più anziano presentava coma di 2° grado, grave compromissione del

circolo con mazzature cutanee diffuse a tutto il corpo, tachi-polipnea, mentre negli altri due persisteva il quadro clinico già descritto.

Sottoposti alla usuale terapia di supporto, i pazienti hanno immediatamente iniziato il trattamento iperbarico. Il paziente 1 e il paziente 2 raggiungevano senza notevoli difficoltà la pressione prevista di 2,8 A.T.A. e praticavano quattro cicli di O₂ della durata di 23' ciascuno intervallati da periodi di respirazione in aria della durata di 3'.

Il paziente 3 presentava problemi di compensazione che hanno indotto a trasferirlo in una garriga attigua alla camera di trattamento, onde consentire la prosecuzione della terapia ai primi. La persistenza della difficoltà di compensare non ha consentito di superare i 6 metri di quota; tenuto conto che nel frattempo erano migliorate lievemente le condizioni generali del paziente, si è ritenuto opportuno non praticare la miringotomia per consentire l'effettuazione del trattamento iperbarico ma limitarsi alla ossigeno-terapia normobarica con O₂ al 100%. Già sin dalle prime fasi del trattamento, i primi due pazienti presentavano un notevole miglioramento delle condizioni generali e si constatava il pieno recupero.

Al termine del trattamento i due pazienti apparivano asintomatici e si definivano in buone condizioni.

Tuttavia, dopo trenta minuti circa dalla fine del trattamento iperbarico, il paziente 1 lamentava la ricomparsa della cefalea, nausea e lieve dispnea, per cui si procedeva alla ulteriore somministrazione di ossigeno normobarico per circa quattro ore.

Il paziente 2 persisteva asintomatico, mentre il paziente 3, cui non era stata praticata l'O.T.I. continuava a lamentare una sintomatologia sfumata, pur assistendosi ad un lento miglioramento.

Dopo circa 12 ore tutti i pazienti sono stati dimessi asintomatici e con negatività dei controlli ematochimici e strumentali.

DISCUSSIONE

L'acido cianidrico è uno dei più potenti veleni conosciuti, l'inalazione di circa 180 p.p.m. è letale in 10'. La sua tossicità è secondaria al blocco della respirazione intracellulare determinato dalla elevata affinità dello ione CN⁻ con il ferro ferrico presente nella forma ossidata dell'enzima Citocromo-A₃-Ossidasi, di cui viene bloccata la funzione.

La detossificazione naturale del CN^- , circolante o che si libera spontaneamente dalla Citocromo-Ossidasi, si attua mediante la sua trasformazione in tiocianato catalizzata dall'enzima mitocondriale rodanasi (trans-sulfurasi). Tuttavia questo meccanismo è troppo lento per essere utile in una intossicazione acuta.

La terapia classica mira, quindi, ad accelerare questi processi sfruttando svariati meccanismi:

- 1) Il ferro presente nell'emoglobina è nella forma ferrosa (Fe^{++}): esso non ha affinità per il CN^- ; la metaemoglobina, indotta somministrando nitriti, contiene il ferro nella forma ferrica; esso compete col CN^- del Fe^{+++} dell'enzima respiratorio, formando cianometemoglobina e liberando la Citocromo- A_3 -Ossidasi.
- 2) Il cobalto (come Co-edetato o come idrossicobalamina) compete efficacemente con il cianuro formando composti atossici eliminati per via renale.
- 3) Il tiosolfato accelera l'attività della rodanasi e favorisce la trasformazione della cianometemoglobina in sostanze meno tossiche quando sono stati utilizzati composti metaemoglobinizzanti come antidoti.

Tuttavia l'uso di questi farmaci non è scevro da complicazioni.

I composti metaemoglobinizzanti (nitrito di amile e sodio nitrito) possono provocare grave ipotensione, collasso cardio-vascolare, con rischio di sommare all'ipossia istotossica provocata dal CN^- l'ipossia da carenza di emoglobina trasformata in metaemoglobina.

Il cobalto-edetato espone a gravi effetti secondari: ipotensione, crisi tetaniforme reazioni allergiche.

La idrossicobalamina per essere realmente efficace nelle gravi intossicazioni dovrebbe essere usata ad alte dosi (anche 400-800 fiale da mg 5) ed inoltre la sua emivita plasmatica (S') è molto più breve di quella del cianuro (circa 10 ore).

Abbiamo ritenuto di trattare i casi sopra esposti solo con O.T.I. al fine di evitare i pesanti effetti collaterali degli antidoti chimici in pazienti già fortemente ipotensi, d'altra parte il reperimento di tali farmaci è oltremodo difficoltoso (il nitrito di sodio, ad esempio, è instabile in soluzione e va preparato estemporaneamente).

Inoltre siamo stati confortati nella nostra scelta dalla tendenza al miglioramento della sintomatologia neurologica con la sola somministrazione di O_2 normobarico, durante il lungo periodo di tempo trascorso tra l'esposizione al tossico e la nostra osservazione.

I risultati ottenuti ci sembrano confermare l'ef-

ficacia dell'O.T.I. sulla base di un duplice ordine di considerazioni:

- 1) Il rapido miglioramento osservato nei pazienti sin dall'inizio del trattamento ossiperbarico e, nel contempo la ricomparsa di pur lieve sintomatologia dopo la fine del trattamento nel soggetto inizialmente più grave;
- 2) Il lento decorso dell'intossicazione con recupero ritardato nel soggetto non trattato con O.T.I.

E' pertanto auspicabile che in presenza di soggetti intossicati da cianuro se ne disponga l'immediato trasferimento presso centri iperbarici al fine di poter attuare una terapia certamente efficace in grado di risolvere, nella maggior parte dei casi, rapidamente il quadro clinico, di ridurre le sequele e gli stessi tempi di ospedalizzazione, e nello stesso tempo, priva di effetti collaterali rilevanti.

SUMMARY

Some cases of accidental cyanide poisoning are reported. These patients were treated successfully by means of H.B.O.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Burrows G.E., Way J.L.: Cyanide intoxication in sheep: therapeutic value of oxygen or cobalt. *Am J Vet Res* 28, 223, 1977.
- 2) Bozza-Marrubini M., Ghezzi Laurenzi R., Uccelli P.: intossicazioni acute. Ed. OEMF, Milano, 1987.
- 3) Isom G.E., Burrows G.E., Way J.L.: Effect of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication-cytochrome-oxidase, in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 65: 250, 256, 1982.
- 4) Ivanov K.P.: The effect elevated oxygen pressure on animals poisoned with potassium cyanide. *Pharmacol. Toxicol.* 22: 176-179, 1959.
- 5) Kindwall E.P.: Carbon monoxide and cyanide poisoning. in: Davis J.C., Hunt T.K. (EDS) *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society, Bethesda 177-190, 1977.
- 6) Sheehy M., Way J.L.: Effect of oxygen on cyanide intoxication. Prophylactic protection. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 161: 163-168, 1968.
- 7) Skene W.G., Norman J.N., Smith G.: Effect of hyperbaric oxygen on cyanide poisoning. in: *Proceedings of the third International Congress on Hyperbaric Oxygen*. Edited by I.Brown, B.Cox. Washington, D.C.: National Academy of Science, National Research Council, 1986.
- 8) Takano T., Miyazaki Y., Nashimoto I., Kobayashi K.: Effect of hyperbaric oxygen on cyanide intoxication: in situ changes in intracellular oxidation reduction. *Undersea Biomed Res* 7 (3): 191-197, 1980.
- 9) Trapp W.: Massive cyanide poisoning with recovery: a boxing day story. *Can. Med. J.* 102: 517, 1970.