



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Intossicazione acuta da CO in gravida

Dott.ssa E. Breda



Caso clinico

A.F. marocchina 25 aa PARA 0000 sg 11+3

Episodio di «MALORE»
cefalea, nausea, vomito e perdita di coscienza a domicilio

ARRIVO PS CON 118

ipostenia diffusa, vasocostrizione periferica, tachipnea, MV presente
toni validi tachicardici

ODORE DI CARBONELLA

PA 126/62 mmHg, Fc 100, Sat 97%

Abitazione **senza riscaldamento stufa a carbone**

Paziente a domicilio con il marito (ASINTOMATICO)

Precedente accesso in PS alcuni giorni prima con la stessa sintomatologia



DIMESSA CON DIAGNOSI DI SINCOPE NEUROMEDIATA IN GRAVIDA





Caso clinico

anamnesi e clinica
ossigeno terapia ad alti flussi
seduta in **CAMERA IPERBARICA**

+

**CONSULENZA
GINECOLOGICA**
gravidanza in evoluzione
BCF +
visita c/o G a rischio
consulenza teratologica

miglioramento
quadro clinico

DIMISSIONE (dopo 7 ore)

**INTOSSICAZIONE ACUTA DA CO TRATTATA CON TERAPIA IPERBARICA IN
GRAVIDA**

An. fam: ndp

An. fisiologica: ndp

An. pat. remota: intossicazione acuta da CO e terapia iperbarica

1 VISITA a 17 sg

Eco I trimestre (11+3): CRL 51,5 mm come 11+6

Esami ematochimici del 1 trimestre: nella norma

PZ ASINTOMATICA



Caso clinico

CONSULENZA TERATOLOGICA

non chiaramente **definibile danno fetale**

accurato monitoraggio mediante **ecografie ostetriche di II livello**

controllo sviluppo **cervello reni scheletro**

ecocardio fetale **flussimetria** fetale e **CTG** nelle ultime settimane

monitoraggio pediatrico perinatale

Eco MORFO II Livello (22 sg): Biometria corrispondente. MORFFOLOGIA regolare. LA regolare. Placenta posteriore.

Ecocardio fetale (25+3 sg): si escludono gran parte dei difetti maggiori, non escludibili difetti minori

Eco III trimestre (29+1 sg): CA al 10 centile. LA regolare. Placenta posteriore regolare. Emodinamica fetale nella norma

RICOVERO A 32+4 sg

IUGR

INDUZIONE MATURITA' POLMONARE



Caso clinico

DIMISSIONE IN VII
giornata



monitoraggio bisettimanale della crescita fetale
biometria fetale flussimetria e CTG

TC a 37+3
IUGR
F peso 2250 lunghezza 46 Apgar 9/10

Febbre in II giornata durante la degenza post-natale al nido
Esami ematochimici, emo ed urocoltura nella norma

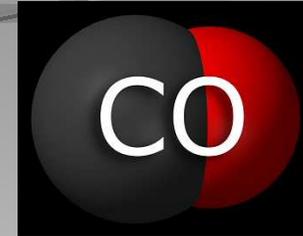


DIMISSIONE in V giornata

ATTUALMENTE 19 mesi
MONITORAGGIO PEDIATRICO
peso 9 Kg
non evidenti deficit neurologici



MONOSSIDO DI CARBONIO



GAS

- incolore
- inodore
- insapore
- non irritante

Concentrazione atmosferica
<0,001%

PRODUZIONE

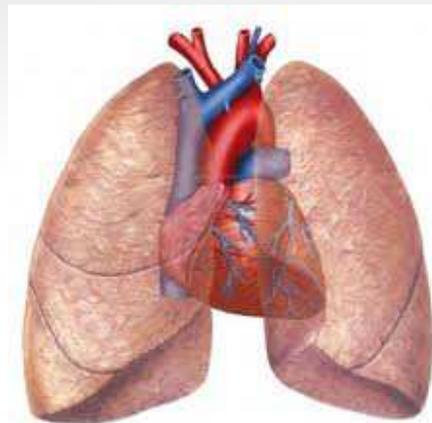
ENDOGENA

catabolismo Hb
normale processo biochimico

ESOGENA

combustione incompleta di
composti del CARBONIO

ASSORBIMENTO



- atti respiratori/min
- [CO] e [O₂] relative
- tempo di esposizione



Epidemiologia

L'elaborazione dei dati epidemiologici sulla intossicazione da monossido di carbonio è in continuo riscontro in letteratura di dati non omogenei dei casi per 100.000 abitanti per anno. Dall'analisi dei dati USA e Canada (1999-2006) è stato rilevato in quella area. In generale, le intossicazioni da CO è ampiamente una incidenza

non considerano la reale incidenza di casi accidentali da CO che avvengono

in parti diversi dai Dipartimenti Emiliani. Dipende anche dalle variazioni climatiche, talmente concentrati tra otto regioni. Sono influenzati da variabili culturali e socio-economici (per esempio, dell'immigrazione), da variabili geografiche. Le intossicazioni accidentali che quelle da intossicazioni avvengono nelle aree rurali – dati del

| REGIONE | 1999 | 2004 | 2005 | 2006 |
|----------------|------|------|------|------|
| Lombardia | 314 | 251 | 130 | 248 |
| Emilia-Romagna | 293 | 292 | 313 | 255 |
| Veneto | 198 | 173 | 165 | 201 |
| Toscana | 55 | 35 | 64 | 48 |
| Liguria | 49 | 20 | 61 | 56 |
| Calabria | 47 | 03 | 28 | 12 |
| Lazio | 39 | 35 | 48 | 29 |
| Campania | 37 | 22 | 0 | 07 |
| Sardegna | 36 | 07 | 10 | 08 |
| Piemonte | 32 | 154 | 174 | 135 |
| Puglia | 20 | 0 | 0 | 0 |
| Trentino A.A. | 18 | 45 | 38 | 38 |
| Sicilia | 13 | 12 | 23 | 07 |
| Molise | 08 | 0 | 0 | 16 |
| Marche | 04 | 09 | 10 | 14 |
| Umbria | 01 | /// | /// | /// |
| Friuli | /// | 10 | 17 | 29 |
| Totale | 1164 | 1068 | 1098 | 1103 |

V. d'Aosta, Abruzzo, Basilicata e Umbria non hanno trattato casi.



Epidemiologia



- evento non frequente \Rightarrow conseguenze drammatiche
- più frequente causa di intossicazione esogena nei paesi sviluppati
- 3-5% dei pazienti che si presentano in PS nel periodo invernale con cefalea e vertigini
- diagnosi misconosciuta per sintomi e segni aspecifici \Rightarrow sottostima della reale incidenza
- difficile stimare la frequenza in gravidanza \Rightarrow nausea, vomito e vertigini

Statistics about Carbon monoxide poisoning. http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/stats.htm#medical_stats (aggiornato al 06/03/2008).

Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. Clin Toxicol 1985;23:309-13

Yildiz H, Aldemir E, Altunku E, Celic M, Kavancuoglu S. A rare cause of perinatal asphyxia: maternal carbon monoxide poisoning. Arch Gynecol Obstet 2010;281:251-254



Cenni di fisiologia...

Legame CO-Hb (elevata affinità) \Rightarrow riduzione del trasporto di O₂ \Rightarrow ipossia tissutale

Spostamento della curva di dissociazione O₂-Hb verso sinistra \Rightarrow ipossia tissutale

Legame CO-mioglobina \Rightarrow riduzione performance cardiaca

Inibizione della respirazione cellulare \Rightarrow legame con i citocromi A₃ e P₄₅₀

Perossidazione dei lipidi cerebrali \Rightarrow danno neurologico

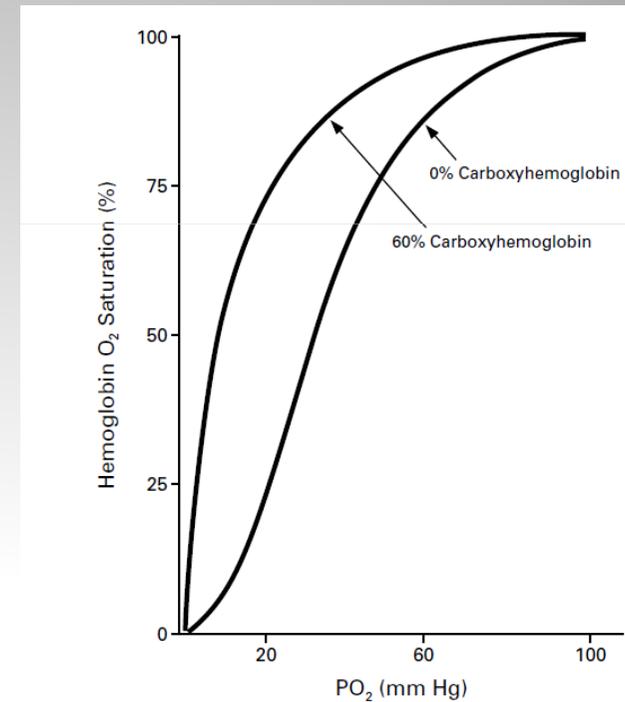
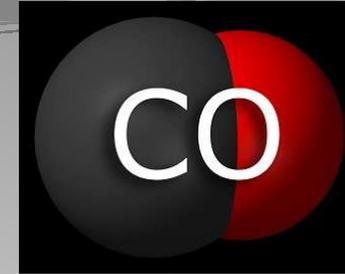


Figure 1. Oxygen-Hemoglobin Dissociation Curve. The presence of carboxyhemoglobin shifts the curve to the left and changes it to a more hyperbolic shape. This results in a decrease in oxygen-carrying capacity and impaired release of oxygen at the tissue level.



Cenni di fisiologia...

DANNO D'ORGANO
indipendente da concentrazione di COHb

ipossia cerebrale \Rightarrow aminoacidi eccitatori (aumentano i nitriti e lesioni)

ipossia \Rightarrow stress ossidativi necrosi e apoptosi

infiammazione \Rightarrow stress ossidativi intracellulari

legame CO-piastrine \Rightarrow liberazione di NO \Rightarrow perossi-nitrito

degranolazione dei neutrofili \Rightarrow liberazione/produzione MPO, proteasi e ossigeno reattivo \Rightarrow stress ossidativo per ossidazione dei lipidi e apoptosi

inibizione dei meccanismi endogeni che limitano i danni da stress ossidativo



Diagnosi

sintomi **VARIABILI** e **SFUMATI**
elevato rischio di **errore diagnostico**

Elementi di sospetto

Diagnosi di intossicazione

anamnesi di esposizione **POSITIVA**
presenza di sintomi e segni
elevati valori di CO-Hb

- **fonti** di produzione CO
- ambienti confinati
- lavoratori a rischio
- condizioni atmosferiche e **stagionali** tipiche
- più soggetti di uno stesso nucleo familiare
- miglioramento dei sintomi con l'allontanamento
- persistenza/reiterazione dei sintomi

Valutazione del danno d'organo
Follow up



Dosaggio CO-Hb

Valore diagnostico

CO-Hb > 5% nei bambini e negli adulti non fumatori
> 10% negli adulti fumatori

3 gradi di intossicazione in base a % di CO-Hb

Lieve < 10%
Moderata da 10 a 20-25%
Grave > 25%

usata in passato come
indicazione terapeutica

Non valore prognostico

Non è indicatore di gravità

non correla con entità del danno
neurologico



Sintomatologia

correlata a concentrazione di CO e CO-Hb nel sangue
 cuore e cervello ⇨ organi più colpiti
 alterazioni dei segni vitali riflettono la gravità dell'intossicazione

Carbon monoxide concentrations, COHb levels, and associated symptoms

| Carbon monoxide concentration | COHb level | Signs and symptoms |
|-------------------------------|------------|--|
| 35 ppm | <10% | Headache and dizziness within 6 to 8 h of constant exposure |
| 100 ppm | >10% | Slight headache in 2 to 3 h |
| 200 ppm | 20% | Slight headache within 2 to 3 h; loss of judgment |
| 400 ppm | 25% | Frontal headache within 1 to 2 h |
| 800 ppm | 30% | Dizziness, nausea, and convulsions within 45 min; insensible within 2 h |
| 1,600 ppm | 40% | Headache, tachycardia, dizziness, and nausea within 20 min; death in less than 2 h |
| 3,200 ppm | 50% | Headache, dizziness, and nausea in 5 to 10 min; death within 30 min |
| 6,400 ppm | 60% | Headache and dizziness in 1 to 2 min; convulsions, respiratory arrest, and death in less than 20 min |
| 12,800 ppm | >70% | Death in less than 3 min |



Sintomatologia

in base ai sintomi si definiscono **4 classi di gravità**
la gravità definisce il tipo di **terapia**

| <i>Classe di gravità</i> | <i>Segni e Sintomi</i> | |
|-----------------------------|---|--|
| - Grado 1: asintomatico (*) | assenti | |
| - Grado 2: lieve | cefalea vertigini | nausea vomito |
| - Grado 3: media | confusione mentale lentezza di ideazione debolezza atassia anomalie comportamentali alterazioni ai test psicometrici | dispnea da sforzo tachipnea tachicardia cardiopalmo ipoacusia visione offuscata |
| - Grado 4: grave | sopore coma convulsioni sincope disorientamento alterazioni alla TC encefalo ipotensione/shock rabdomiolisi | dolore toracico palpitazioni aritmie segni di ischemia all'ECG edema polmonare acidosi lattica bolle cutanee arresto cardiocircolatorio |



Diagnosi differenziale

- **Patologie neurologiche:** cefalea, emicrania, ischemia ed emorragia cerebrale, neoplasie cerebrali, epilessia
- **Patologie psichiatriche:** sindrome ansioso-depressiva, isteria
- **Patologie cardiovascolari:** sincope, angina pectoris, infarto miocardico, scompenso cardiocircolatorio
- **Patologie gastroenteriche:** gastroenterite virale, tossinfezioni
- **Alterazioni metaboliche:** iperglicemia, acidosi
- **Intossicazioni:** alimentari, alcool, neurodepressori, convulsivanti, cianuro

Elevato rischio di **errore diagnostico**



Intossicazione acuta in gravidanza

SINTOMI



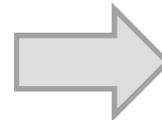
cefalea
vertigini
sonnolenza
nausea/vomito
confusione mentale
collasso
coma
morte per asfissia

intossicazione materna



stessi meccanismi fisiopatologici

danno fetale non correla con segni
e sintomi dell'intossicazione
materna



FISIOLOGIA FETALE



Fisiologia fetale

CO attraversa
BARRIERA PLACENTARE

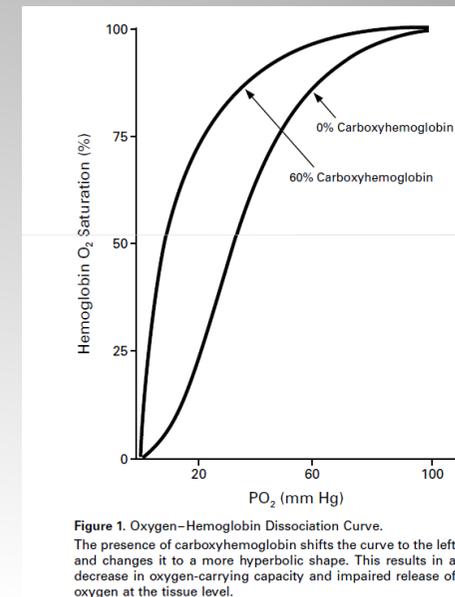


diffusione passiva
trasporto facilitato

spostamento della curva di dissociazione O₂-Hb fetale verso sinistra ⇒ ipossia tissutale

affinità Hb fetale 200 volte superiore
valori 15-20 volte maggiori

ritardata eliminazione fetale CO
[CO] fetali max dopo 4 ore



Capacità di diffusione ↑ con l'età gestazionale e con ↑ del peso fetale
(flusso a livello placentare e della concentrazione di Hb materna)



Fisiologia fetale

Nel feto l'**ipossia tissutale** dipende da due meccanismi:

- ridotti livelli di ossigeno materno \Rightarrow ridotto O₂ materno \Rightarrow ridotto O₂ placentare \Rightarrow vena ombelicale contiene meno O₂ \Rightarrow ipossia
- Passaggio transplacentare di CO



OSSIGENO TERAPIA IPERBARICA

accelera la dissociazione CO-Hb

accelera la dissociazione CO dalla catena respiratoria mitocondriale

aumenta i livelli di O₂ libero nel sangue

limitare il danno ipossico

Greiner JL, Tossi JM, Ruhlmann S, Aussedat M. Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. *Emerg Med J* 2001;18:399-401

Vezzani G, Pizzola A, Cantadori L, Mordacci M, Nicoloupolou A, Manelli D, Valesi M. Hyperbaric treatment in the pregnant patient with acute carbon monoxide intoxication: outcome and follow up neonatal and pediatric. *Medicina subacquea e iperbarica*. 2007;2:61-62



Effetti a livello fetale

effetti tossici → correlati alla settimana gestazionale di esposizione

I trimestre

Table 4. Fetal effects of carbon monoxide (CO) poisoning according to stage of the pregnancy.

| | |
|---|--|
| During the embryonic stage | |
| Neurological effects | Telencephalic dysgenesis (heterotopia, pachygyria, schisencephalia) ³¹ Behavioural difficulties during infancy ^{32,33} Reduction of cerebellum volume in animals ³³ |
| Skeletal effects ³⁰ | Hand and foot malformations Hip dysplasia and subluxation Agenesis of a limb |
| Cleft palate | Inferior maxillary atresia with glossoptosis CO poisoning could be responsible of the cleft palates associated with cigarette smoking between days 35 and 40 of embryonic development ³⁴ |
| During the fetal stage | |
| Anoxic encephalopathy ^{19,20,35} | |

II-III trimestre

riduzione del peso fetale alla nascita
ritardo psicomotorio
atrofia cerebrale convulsioni spasticità
morte endouterina fetale

alla nascita

rischio aumentato di morte improvvisa neonatale



Outcome fetale in letteratura

Cerebral Palsy Due to Nonlethal Maternal Carbon Monoxide Intoxication

Füsün Alehan, Ilknur Erol,* and Özge Sürmeli Onay

Department of Pediatrics, Neurology Division, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Birth Defects Research (Part A) 79:614–616 (2007)

20 sg

Carbon Monoxide Intoxication during Pregnancy: A Case Presentation and Pathophysiologic Discussion, with Emphasis on Molecular Mechanisms

37 sg

NESSUNA
SEQUELA

Andrea Gabrielli, MD,* and
A. Joseph Layon, MD†
Comments by T. James Gallagher, MD‡

Journal of Clinical Anesthesia 7:82–87, 1995
© 1995 by Elsevier Science Inc.
655 Avenue of the Americas, New York, NY 10010



Outcome fetale in letteratura

Arch Gynecol Obstet (2009) 279:697–700
DOI 10.1007/s00404-008-0776-3

CASE REPORT

Prenatal diagnosis of porencephaly secondary to maternal carbon monoxide poisoning

Ahmet Gul · Kemal Gungorduk · Gokhan Yildirim ·
Ali Gedikbası · Yavuz Ceylan

22 sg

Arch Gynecol Obstet (2010) 281:251–254
DOI 10.1007/s00404-009-1139-4

CASE REPORT

A rare cause of perinatal asphyxia: maternal carbon monoxide poisoning

Hayrettin Yildiz · Esin Aldemir · Emel Altuncu ·
Muhittin Celik · Sultan Kavuncuoglu

33 sg



Ossigeno terapia normobarica

somministrata **più precocemente** possibile
maschera con resorvoir
O₂ ad alti flussi 12-15 l/min
intossicazioni di **grado 1 e 2**
sino a **normalizzazione dei sintomi** e alla **scomparsa di CO-Hb**



riduce emivita CO-Hb da 280 a 60 minuti

Greiner JL, Tossi JM, Ruhlmann S, Aussedat M. Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. Emerg Med J 2001;18:399-401

Them SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1995;25(4): 474-480



Ossigeno terapia iperbarica

O₂ al 100% a 3 atmosfere per 45-120 minuti
intossicazioni di grado **3-4**
casi meno gravi ma con **sintomi protratti**
donne gravide
piu presto possibile **entro 6 ore** dall'esposizione
accelera **risoluzione sintomatologia**
previene sequele neurologiche



riduce emivita CO-Hb da 60 a 23 minuti

??? UTILIZZO IN GRAVIDANZA ???

Greiner JL, Tossi JM, Ruhlmann S, Aussedat M. Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. Emerg Med J 2001;18:399-401

Them SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1995;25(4): 474-480



Ossigeno terapia iperbarica

British Journal of Obstetrics and Gynaecology
July 2000, Vol 107, pp. 833–838

REVIEW

Carbon monoxide poisoning in pregnancy

Hyperbaric oxygen therapy is the treatment of choice of poisoning with carbon monoxide in pregnancy and should not be delayed once diagnosis is suspected. It

1. By increasing the dissolved oxygen concentration;
2. By accelerating the dissociation of carboxyhaemoglobin and reversing the binding of carbon monoxide to myoglobin and the cytochrome system. The elimination of carbon monoxide is increased tenfold;
3. By shifting the oxyhaemoglobin dissociation curve to the right, which favours the liberation of oxygen into the tissues.





Follow up

Studio delle sequele materne a 7-240 gg

Test psicometrici, RMN, SPET, PET,
potenziali evocati, EEG

Studio delle sequele neonatali-infantili

