

## Il danno miocardico indotto dall'intossicazione acuta da monossido di carbonio

Gianni Rastelli<sup>1</sup>, Sergio Callegari<sup>2</sup>, Carlo Locatelli<sup>3</sup>, Giuliano Vezzani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale di Fidenza-AUSL di Parma, Fidenza (PR),

<sup>2</sup>U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale di Fidenza-AUSL di Parma, Fidenza (PR), <sup>3</sup>Servizio di Tossicologia, Centro Antiveneni di Pavia, Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri e Università degli Studi, Pavia, <sup>4</sup>U.O. di Anestesia-Rianimazione e Terapia Iperbarica, Ospedale di Fidenza-AUSL di Parma, Fidenza (PR)

**Key words:**

Carbon monoxide;  
Carboxyhemoglobin;  
Cardiac damage.

Carbon monoxide (CO) intoxication is the most common cause of accidental poisoning in developed countries and, although most published data relate to its neurological manifestations, it often leads to cardiac damage. Myocardial hypoxia due to the formation of carboxyhemoglobin is not enough to explain such damage fully as a major role is played by the direct effect of CO on the heart as a result of the reversible inhibition of mitochondrial respiration and oxidative stress. Cardiac damage secondary to CO poisoning can be detected not only in patients with known ischemic heart disease but also in subjects with undamaged coronary arteries.

Given the wide range of cardiovascular manifestations (the entity of which is related to the severity of intoxication), useful information can be obtained by carefully recording the patient's medical history, analyzing electrocardiographic alterations, and determining the biochemical markers of cardiac necrosis. Moreover, echocardiographic examination may highlight the extent of the alterations in left ventricular function due to myocardial stunning associated with CO intoxication and evaluate its evolution over time.

Clinical studies suggest that all patients admitted to hospital with moderate to severe CO poisoning should routinely undergo ECG and serial evaluation of cardiac markers, and that those with positive signs of myocardial cytonecrosis or preexisting ischemic heart disease should also undergo echocardiography. A finding of myocardial damage in patients with CO poisoning seems to indicate an unfavorable long-term prognosis, although it needs further confirmation.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (4): 227-233)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 6 giugno 2008;  
nuova stesura il 4 agosto  
2008; accettato il 25  
agosto 2008.

**Per la corrispondenza:**

Dr. Gianni Rastelli

U.O. di Pronto Soccorso  
e Medicina d'Urgenza  
Ospedale di Vaio (Fidenza)  
Via Don Enrico Tincati, 5  
43036 Fidenza (PR)  
E-mail: [grastelli@ausl.pr.it](mailto:grastelli@ausl.pr.it)

### Introduzione

Il monossido di carbonio (CO) è un gas incolore, inodore, insapore e non irritante, prodotto principalmente a seguito di combustione incompleta di qualunque tipo di combustibile organico (ad es. idrocarburi derivati dal petrolio, gas, legna, carbone) in carenza di ossigeno (O<sub>2</sub>)<sup>1</sup>. L'intossicazione acuta da CO è la causa più comune di avvelenamento accidentale nei paesi industrializzati e si è recentemente stimato che determini 40-50 000 accessi all'anno nei dipartimenti di emergenza<sup>2</sup> e circa 500 decessi l'anno negli Stati Uniti<sup>3</sup>. Le più comuni fonti di avvelenamento sono rappresentate da difettoso funzionamento di sistemi di riscaldamento a gas, legna o carbone, scarichi di autoveicoli ed inalazione di fumo principalmente da incendi<sup>4,5</sup>.

La quantità di gas assorbito è dipendente dalla ventilazione minuto, dalla durata dell'esposizione e dalle concentrazioni ambientali rispettivamente di O<sub>2</sub> e CO<sup>6</sup>. Il principale organo bersaglio dell'intossicazione da CO è il sistema nervoso centrale, con un danno le cui manifestazioni nel 30% circa dei casi non sono immediate, ma si sviluppano dopo un periodo di tempo molto variabile, producendo un quadro

di sintomi definito sindrome post-intervallare, ampiamente descritto in letteratura<sup>7-9</sup>. Non dimeno il cuore è organo bersaglio di primaria importanza in tutte le condizioni cliniche che comportino ischemia ed ipossia, per l'elevato consumo di O<sub>2</sub> del muscolo cardiaco che, a differenza di quello scheletrico, non può tollerare in misura apprezzabile un debito di O<sub>2</sub>, ma ha bisogno di un immediato ristoro aerobico legato alle reazioni ossidative mitocondriali<sup>10</sup> che subiscono l'interferenza negativa del CO.

I sintomi ed i segni dell'intossicazione da CO non sono specifici e più comunemente mimano quadri aspecifici di patologie su base virale con disturbi prevalentemente di tipo gastroenterico<sup>11</sup>. I sintomi più frequenti sono infatti rappresentati da cefalea, vertigini, nausea e vomito, ai quali si possono associare, in stretta correlazione con la gravità del quadro di intossicazione, confusione mentale, atassia, turbe visive, tachicardia e dispnea, fino ad arrivare ai quadri di maggiore gravità caratterizzati da ottundimento del sensorio e sopore, sincope, dolore toracico, edema polmonare acuto, coma<sup>12</sup>. Pertanto, non presentando l'intossicazione da CO un quadro patognomonico di segni e sintomi, è essenziale un elevato livello di sospetto clinico per porre la dia-

### Chiave di Lettura

**Ragionevoli certezze.** Cervello e cuore sono i più importanti organi bersaglio dell'intossicazione da monossido di carbonio (CO). Mentre sono numerosi in letteratura i riscontri relativi al quadro neurologico dell'intossicazione da CO, solamente negli ultimi anni è stato valutato in modo sistematico l'aspetto cardiologico, sebbene il danno miocardico rappresenti una frequente complicanza dell'intossicazione da CO, soprattutto se l'intossicazione è di grado moderato-severo. Mentre il quadro clinico risulta molto variabile, alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico e l'elevazione dei livelli ematici di marcatori cardiaci come la troponina I riflettono, con un adeguato livello di sensibilità e specificità, il grado di sofferenza miocardica.

**Questioni aperte.** La determinazione dei livelli plasmatici di carbossiemoglobina consente la diagnosi di intossicazione da CO, ma le concentrazioni plasmatiche di carbossiemoglobina non correlano con la gravità dell'intossicazione e non costituiscono un indice affidabile dell'entità del danno tissutale. Le linee guida elaborate dalla Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU) e quelle della Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica (SIMSI) suggeriscono di valutare la gravità dell'intossicazione da CO in base alla rilevazione clinica dei sintomi, ma su questo argomento esistono controversie.

**Le ipotesi.** Il meccanismo dello *stunning* miocardico potrebbe spiegare il riscontro ecocardiografico di modificazioni transitorie della funzione contrattile ventricolare, la cui variabile persistenza nel tempo può essere in relazione all'entità del danno miocardico da CO. Uno studio prospettico osservazionale condotto su pazienti con intossicazione da CO di entità moderato-severa ha evidenziato che il riscontro di danno miocardico sembra determinare una prognosi sfavorevole a lungo termine, risultando un significativo predittore di mortalità. La valutazione del danno miocardico in corso di intossicazione da CO richiede pertanto ulteriori studi che migliorino le nostre conoscenze sia fisiopatologiche che cliniche.

gnosi: il quadro di intossicazione risulta infatti spesso non diagnosticato correttamente<sup>13</sup>, nonché erroneamente confuso con quadri connessi a patologie organiche di varia natura, ivi comprese quelle cardiache<sup>14,15</sup>. Nella maggior parte dei casi la determinazione dei livelli plasmatici di carbossiemoglobina (COHb), effettuata tramite emogasanalisi o più recentemente pulsossimetri specifici, consente comunque la diagnosi<sup>16</sup>. Tuttavia un elevato livello di CO non è un indice affidabile della gravità dell'avvelenamento e non ha di per sé significato prognostico: i livelli di COHb, infatti, non correlano con la gravità dell'intossicazione se non per valori superiori al 40-50% di concentrazione plasmatica<sup>17</sup>. La scarsa correlazione dipende soprattutto dall'arco di tempo trascorso tra l'esposizione e la successiva determinazione plasmatica e dalla capacità di eliminazione dal circolo del CO ad opera dell'emuntorio polmonare, potendosi realizzare l'evenienza in cui il danno tissutale prodotto è severo mentre le concentrazioni plasmatiche rilevabili di CO non sono elevatissime. La valutazione clinica di gravità del quadro di intossicazione da CO, sulla quale non esiste a tutt'oggi un consenso unanime, può essere effettuata utilizzando apposite tabelle di correlazione tra sintomi ed entità del quadro. Sono attualmente disponibili quella inseri-

ta nelle linee guida per la gestione ed il trattamento del paziente con intossicazione acuta da CO, elaborate dalla Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU)<sup>18</sup> e quella più recentemente proposta (Tabella 1) dalla Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica (SIMSI) ad integrazione delle linee guida sull'intossicazione da CO<sup>19</sup>, che non differisce in modo sostanziale dalla precedente. I quadri di intossicazione definiti di entità moderato-severa corrispondono alle classi 3 e 4 della Tabella.

Il presupposto della terapia è quello di accelerare l'eliminazione del CO attraverso l'utilizzo in prima istanza dell'O<sub>2</sub> normobarico al 100%, seguito dalla somministrazione di O<sub>2</sub> iperbarico, secondo indicazioni<sup>20</sup> e schemi di trattamento che prevedono tempi di esposizione e codificati regimi pressori in camera iperbarica<sup>21</sup>.

### Cardiotossicità dell'intossicazione da monossido di carbonio

La cardiotossicità del CO è nota da molto tempo. La prima segnalazione in letteratura di danno cardiaco indotto dal CO è del 1865: Klebs<sup>22</sup> descrisse, in casi letali, emorragie puntiformi diffuse. Gli effetti cardiotossici del CO si possono manifestare sia in pazienti affetti da malattia coronarica (CAD)<sup>23</sup> che in soggetti con coronarie integre<sup>24</sup>. Di fronte a un caso di sospetta intossicazione da CO è pertanto necessario valutare l'eventuale associazione di danno miocardico e la sua severità. Questa valutazione può presentare delle difficoltà in quanto l'esame elettrocardiografico può evidenziare solo alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare<sup>25</sup>. Inoltre i marker biochimici di danno miocardico hanno una bassa efficacia diagnostica quando la necrosi miocardica si sviluppa in concomitanza con un danno muscolare scheletrico od un'insufficienza multiorgano<sup>26</sup>, o comunque non si elevano ai livelli delle necrosi miocardiche tipiche (in relazione alla diversa quantità di tessuto miocardico interessato). L'importanza del danno miocardico secondario ad intossicazione da CO non è ancora completamente compresa nei suoi aspetti fisiopatologici, diagnostici e prognostici<sup>27</sup>. Scopo di questa rassegna è di puntualizzare quali siano le acquisizioni trasferibili dalla ricerca scientifica alla pratica clinica quotidiana.

**Tabella 1.** Classi di gravità del paziente con intossicazione acuta da monossido di carbonio.

|         |  |
|---------|--|
| Grado 1 | Paziente asintomatico con carbossiemoglobina positiva.   |
| Grado 2 | Paziente con cefalea, vertigini, nausea, vomito.   |
| Grado 3 | Paziente con confusione mentale, lentezza di ideazione, visione offuscata, debolezza, atassia, anomalie comportamentali, respiro superficiale, dispnea, tachipnea, tachicardia.  |
| Grado 4 | Paziente con sopore, ottundimento del sensorio, pregressa perdita di coscienza, stato di coma, convulsioni, sincope, disorientamento, alterazioni alla tomografia computerizzata encefalica o alla risonanza magnetica nucleare, ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, aritmie, segni di ischemia all'ECG, edema polmonare, acidosi metabolica scompensata, rabdomiolisi, bolle cutanee. |

## Basi fisiopatologiche del danno miocardico da monossido di carbonio

La tossicità del CO deriva dalla combinazione (Figura 1) di ipossia tissutale e danno diretto CO-mediato a livello cellulare<sup>28</sup>. Il CO compete infatti con l'O<sub>2</sub> per il legame con l'emoglobina (Hb), ma l'affinità dell'Hb per il CO è 200-250 volte più elevata rispetto a quella per l'O<sub>2</sub><sup>29</sup>. La quota di Hb disponibile per il trasporto di O<sub>2</sub>, perciò, si riduce. Inoltre il rilascio di O<sub>2</sub> ai tessuti è alterato perché la COHb sposta verso sinistra la curva di dissociazione dell'Hb dall'O<sub>2</sub> (Figura 2) e rende la sua forma maggiormente iperbolica<sup>30</sup>. Peraltro, la formazione di COHb da sola non spiega il danno cardiaco correlato all'intossicazione da CO; un ruolo importante infatti, oltre all'ipossia miocardica, risulta derivare dall'azione diretta del CO sul cuore tramite la frazione di CO libero disciolto nei fluidi biologici<sup>31</sup>. In particolare il CO compete con O<sub>2</sub> per gli atomi di ferro dell'ematina del citocromo a3<sup>32</sup> ed inibisce in modo significativo l'attività della citocromo-ossidasi cardiaca<sup>33</sup>, interferendo negativamente in tal modo sulla respirazione cellulare mitocondriale<sup>34</sup>. È noto anche come il CO si leghi all'eme della mioglobina intracardiaca, inibendo la captazione dell'O<sub>2</sub> mioglobina-dipendente<sup>35</sup>. Uno studio sperimentale recente, eseguito su cuori isolati di ratti, ha confermato che il CO promuove una parziale e lentamente reversibile inibizione della respirazione mitocondriale ed è stato dimostrato che questa inibizione ha una durata di oltre 48h dopo la riossigenazione in aria<sup>36</sup>.

Un elemento addizionale di cardiotossicità del CO risulta derivante da un meccanismo di stress ossidativo, che si verifica quando l'iperproduzione di radicali liberi sovrasta la capacità difensiva antiossidante, risultando in un danno cellulare<sup>37</sup>. Queste osservazioni supportano l'ipotesi che l'intossicazione da CO si manifesti a livello cardiaco con un quadro di tipo sindrome da miocardio stordito<sup>38</sup>, considerando che lo *stunning* consiste in una disfunzione ventricolare transitoria e reversibile, che si verifica quando una ri-

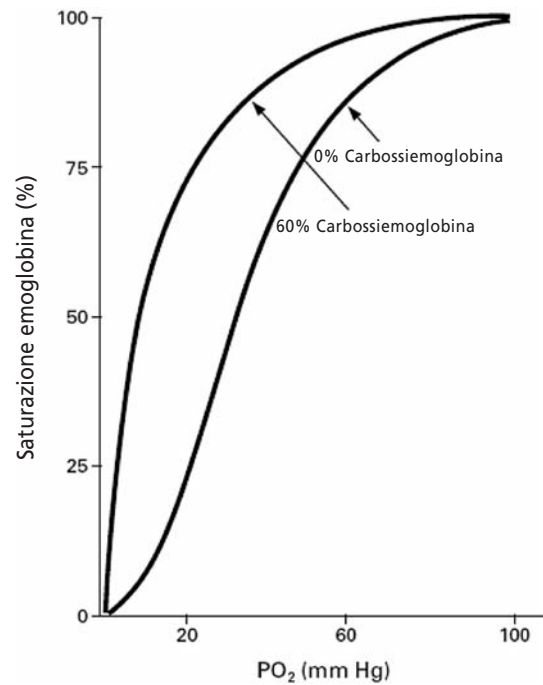


Figura 2. Curva di dissociazione dell'ossigeno (O<sub>2</sub>) dall'emoglobina: la presenza di carbossiemoglobina induce uno shift a sinistra della curva e la modifica secondo un profilo di tipo iperbolico. PO<sub>2</sub> = pressione parziale dell'ossigeno.

perfusione fa seguito ad un breve evento ischemico<sup>39</sup>. È noto infatti come i radicali liberi siano coinvolti nella genesi dello *stunning*<sup>40</sup> e, benché non sia completamente chiarita la sorgente di elementi ossidanti durante l'intossicazione da CO, si ritiene che siano coinvolti fattori correlati alla perdita di integrità dell'endotelio<sup>41</sup>.

Inoltre numerosi studi hanno evidenziato che il CO endogeno esercita un ruolo fisiologico, simile a quello ben

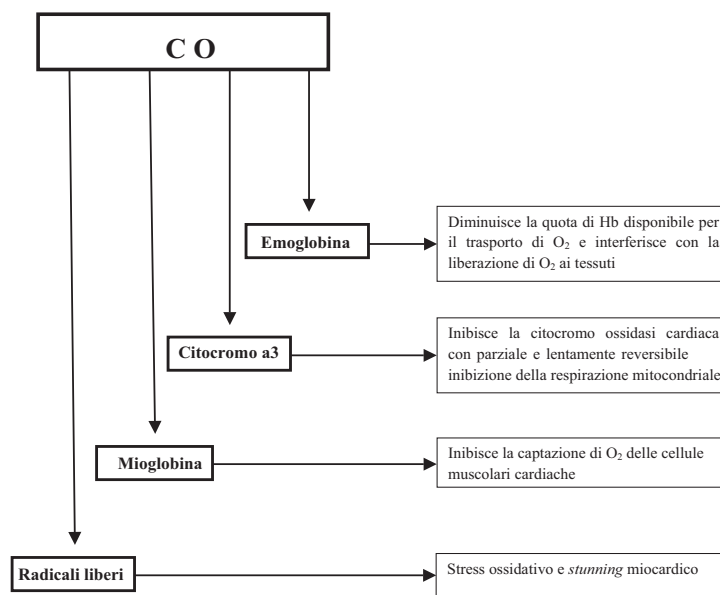


Figura 1. Intossicazione da monossido di carbonio e danno miocardico: principali meccanismi etiopatogenetici. Hb = emoglobina; O<sub>2</sub> = ossigeno.

noto svolto dall'ossido nitrico<sup>42</sup>, attivando l'enzima guanilato ciclaso solubile che conduce alla generazione di GMP ciclico<sup>43</sup>. In condizioni fisiologiche è probabile che il CO endogeno prodotto a livello del sistema cardiovascolare sia il maggior partecipante alla produzione di GMP ciclico, essendo l'enzima ossido nitrico-sintetasi<sup>44</sup> ai limiti della rilevabilità nel cuore. Il CO endogeno quindi, agirebbe come regolatore del tono vascolare sia in condizioni fisiologiche che fisiopatologiche (come ad esempio l'ipossia) attraverso le sue capacità vasodilatanti. Risulta quindi molto verosimile che un sovraccarico di CO, quale si realizza nell'intossicazione da CO, possa causare una sregolazione dei normali processi fisiologici in cui questo gas è normalmente coinvolto. Ciò potrebbe spiegare l'effetto di vasodilatazione sistemica ma anche coronarica<sup>36</sup> che si verifica in corso di intossicazione da CO, determinando ipotensione e promuovendo un danno da ischemia-riperfusion<sup>27</sup>.

## Presentazione clinica e valutazione laboratoristico-strumentale

### Segni e sintomi

Il riscontro più comune, tra le modificazioni cardiovascolari conseguenti all'intossicazione da CO, è la tachicardia<sup>45</sup>, considerata un meccanismo di carattere compensatorio in risposta all'ipossia ed alla disfunzione cardiaca. Il dolore toracico, risultante dall'ischemia miocardica, è un sintomo abbastanza comune ed è stato descritto sia in presenza<sup>46</sup> che in assenza<sup>24</sup> di CAD. La disfunzione cardiaca secondaria all'azione miocardio-tossica esercitata dal CO può essere inoltre evidenziata dalla coesistenza di dispnea ed ipotensione<sup>47</sup>, e nei casi di intossicazione severa sono stati descritti casi relativi a sindromi minacciose per la vita, quali infarto miocardico acuto<sup>23</sup>, edema polmonare acuto<sup>48</sup> e shock cardiogeno<sup>25</sup>.

### Elettrocardiogramma

Sono stati descritti numerosi pattern di alterazioni elettrocardiografiche rapidamente reversibili<sup>49</sup> oppure prolungate<sup>50</sup> conseguenti all'esposizione acuta al CO; più frequentemente sono state osservate alterazioni della ripolarizzazione sia di tipo propriamente ischemico (modificazioni del tratto ST-T) che aspecifiche<sup>51</sup>. È importante sottolineare come non sia stata evidenziata una correlazione tra i livelli plasmatici di COHb ed il grado di severità delle alterazioni elettrocardiografiche<sup>52</sup> (spesso di tipo aspecifico), le quali peraltro non correlano proporzionalmente con l'entità del danno miocardico<sup>25</sup>. Sono stati inoltre documentati disturbi del ritmo cardiaco, sia di tipo sopraventricolare (tachicardia sinusale e fibrillazione atriale) che ventricolare (battiti ectopici ventricolari)<sup>53</sup>.

### Ecocardiografia

L'ischemia miocardica, sotto il profilo ecocardiografico, si manifesta principalmente con anomalie della contrattilità che vanno dall'ipocinesia all'acinesia, con distribuzione segmentaria o globale<sup>54</sup>. Sono state descritte alterazioni della contrattilità in pazienti intossicati da CO e, similmente a quanto osservato per le modificazioni elettrocardiografiche, queste alterazioni sono apparse rapidamente reversibili oppure di durata superiore a qualche giorno<sup>55</sup>. In

studi clinici non controllati l'ecocardiografia si è mostrata comunque più sensibile dell'ECG nell'individuazione del danno cardiaco e nella determinazione del grado di severità<sup>25</sup>.

### Marcatori di necrosi miocardica

Considerata la bassa specificità dei marcatori cardiaci tradizionali come la creatinina (CK) ed il suo enzima cardiospecifico (CK-MB) in pazienti con alterazioni degenerative muscolari o disfunzioni multiorgano<sup>56</sup>, quali possono verificarsi in pazienti acutamente esposti al CO, si è esteso l'utilizzo della troponina quale marcatore dotato di elevata sensibilità e specificità nel rilevare la presenza di necrosi miocardica anche in concomitanza di necrosi muscolare. Sia la troponina I che quella T sono state utilizzate con successo per la diagnosi di necrosi miocardica correlata all'intossicazione da CO<sup>57,58</sup>.

### Scintigrafia miocardica

Studi osservazionali effettuati mediante indagini scintigrafiche eseguite con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), utilizzando il <sup>99m</sup>Tc-MIBI (tracciatore che si accumula nelle aree ischemiche o caratterizzate da un peggioramento della velocità dei processi metabolici mitocondriali), hanno evidenziato la presenza di ischemia miocardica transitoria, di gravità correlata al grado di intossicazione da CO, nella maggior parte dei pazienti esaminati<sup>59,60</sup>. La scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-Amiscan (che, contrariamente al MIBI, si accumula solamente in regioni di necrosi iniziale) ha inoltre dimostrato la presenza di aree di necrosi miocardica che si correlava statisticamente con i maggiori livelli di concentrazione plasmatica di CO e lattato<sup>61</sup>. La scintigrafia di controllo (stress-rest <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT) eseguita a distanza di 6 mesi, confermava inoltre la persistenza di anomalie metaboliche<sup>61</sup>.

## Nuove acquisizioni

Nel complesso le segnalazioni in letteratura inerenti alle conseguenze cardiovascolari dell'intossicazione da CO e relative alle modificazioni elettrocardiografiche, alla disfunzione ed alla necrosi miocardica sopra riportate, sono poco numerose e soprattutto riferite a casistiche molto limitate se non ad isolati casi clinici. Solamente pochissimi anni fa è stata pubblicata su di una rivista prestigiosa<sup>62</sup> la prima indagine retrospettiva che ha indagato in modo sistematico le manifestazioni correlate al danno miocardico da esposizione acuta a CO in una popolazione abbastanza numerosa di 230 soggetti, consecutivamente trattati con O<sub>2</sub> iperbarico per intossicazione da CO di grado moderato-severo. L'età media dei soggetti era relativamente giovane (47.2 anni) e nel 30% sono state riscontrate modificazioni francamente ischemiche dell'ECG; il 40% presentava alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare e solamente il 16% aveva un ECG assolutamente normale. I marcatori cardiaci, rilevati nell'80% del campione esaminato (183 pazienti) con determinazione di CK-MB o troponina I, sono stati riscontrati elevati nel 35% dei pazienti. Un sottogruppo di 53 pazienti è stato sottoposto ad esame ecocardiografico e di questi il 57% aveva evidenziato alterazioni della contrattilità miocardica, sia globale (27%) che

distrettuale (30%). Da rilevare che nel 97% dei soggetti con alterazioni ecocardiografiche veniva riscontrata la positività dei marcatori di citonecrosi miocardica. Sulla scorta di questi dati gli autori sostengono che il danno miocardico conseguente all'intossicazione acuta da CO è abbastanza comune, essendo stato riscontrato cumulativamente nella loro casistica, mediante l'esecuzione di ECG e marcatori cardiaci, nel 37% dei soggetti esposti. Gli autori sottolineano infine la coesistenza di due pattern di danno miocardico: un gruppo di pazienti più giovani (età media 43 anni), con pochi fattori di rischio cardiovascolare, che evidenziavano all'eco una disfunzione contrattile globale del ventricolo sinistro, compatibile con uno *stunning* miocardico conseguente all'azione miocardiocitotossica del CO; un secondo gruppo, caratterizzato da pazienti più anziani (età media 64 anni), con maggiore prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, in cui era più frequente la disfunzione ventricolare distrettuale del ventricolo sinistro, a sottolineare come in questo sottogruppo di pazienti l'intossicazione da CO tendesse a smascherare una sottostante CAD<sup>62</sup>.

L'anno successivo lo stesso gruppo ha pubblicato i risultati di un follow-up di durata media 7.6 anni, effettuato sulla medesima coorte di pazienti, che ha evidenziato una mortalità del 24% tra i soggetti intossicati da CO: un tasso 3 volte superiore rispetto a quello atteso in soggetti di pari età<sup>63</sup>. Nel dettaglio viene descritto come la mortalità globale sia stata del 38% tra i soggetti che avevano evidenziato segni di danno miocardico, rispetto al 15% dei soggetti senza segni di danno miocardico da intossicazione da CO rilevati dall'ECG e/o dai marcatori cardiaci. Mentre non risulta chiarito il preciso meccanismo responsabile di questo incremento di mortalità, la morte cardiovascolare risultava molto più comune (44 vs 18%) tra i soggetti acutamente intossicati da CO che avevano presentato inizialmente un danno miocardico. Le conclusioni degli autori sono quindi che il danno miocardico non solo è abbastanza frequente nei soggetti intossicati da CO (37%), ma costituisce anche un significativo fattore predittivo di incrementata mortalità<sup>63</sup>.

Ancor più recentemente<sup>64</sup>, in una piccola coorte selezionata di pazienti intossicati da CO trattati con O<sub>2</sub> iperbarico senza coronaropatia o altre patologie cardiache di base, è stata effettuata una valutazione ecocardiografica seriata di base, dopo 24h e a distanza di 1 settimana. Il 40% dei soggetti presentava una frazione di eiezione ventricolare sinistra <45% e la depressione della contrattilità correlava positivamente con i livelli di COHb e la durata dell'esposizione al CO, entrambi importanti indici indiretti del grado di severità dell'intossicazione. Da segnalare, inoltre, che la troponina I era negativa in tutti i pazienti con normale pattern di contrattilità all'esame ecocardiografico, mentre i livelli di peptide natriuretico atriale di tipo B, marcatore sensibile di disfunzione cardiaca<sup>65</sup>, erano significativamente più elevati nei soggetti con contrattilità miocardica depressa. La frazione di eiezione tendeva a migliorare già alla 24<sup>a</sup> ora (63 ± 4%) per poi incrementare ulteriormente ed in modo significativo a distanza di 1 settimana (68 ± 6%), a dimostrazione che la depressione della contrattilità miocardica, espressione del danno miocardico conseguente all'intossicazione da CO, si protrae per un tempo prolungato. Anche nostre recenti seppur prelimina-

ri osservazioni<sup>66</sup>, effettuate in 16 soggetti sottoposti a O<sub>2</sub> iperbarico a seguito di intossicazione da CO di grado medio-severo, tutti con un quadro di danno miocardico (rilevato all'ECG e/o tramite marker biochimici cardiaci), utilizzando valutazioni seriate dell'ecocardiografia, hanno mostrato (Figura 3) come la depressione della contrattilità sia persistente e possa ancora migliorare a distanza di 2 settimane dall'esposizione acuta al CO.

Che uno *stunning* miocardico reversibile possa essere responsabile della disfunzione miocardica conseguente al danno cardiaco indotto dal CO è stato confermato dal lavoro di Kalay et al.<sup>64</sup>, in cui tutti i soggetti con positività della troponina I sono stati sottoposti in modo sistematico ad esame coronarografico, che ha escluso la presenza di lesioni coronariche ostruttive in tutti i soggetti. Peraltro la pervietà dell'albero coronarico era già stata studiata in soggetti intossicati da CO, e non era stata rilevata trombosi intracoronarica, né in assenza<sup>67</sup> né in presenza di CAD<sup>68</sup>.

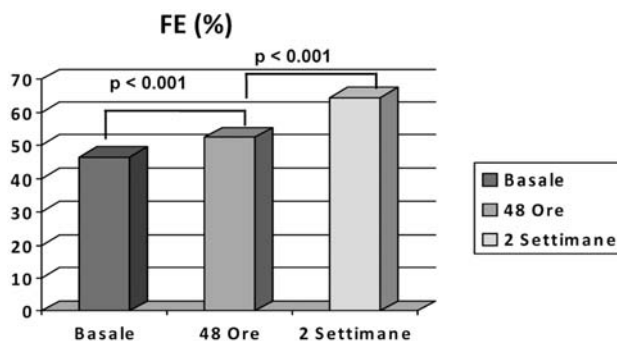


Figura 3. Valutazione ecocardiografica seriata della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro in un gruppo di 16 soggetti con segni di danno miocardico da intossicazione da monossido di carbonio<sup>66</sup>.

## Considerazioni conclusive

Il danno miocardico risulta una conseguenza abbastanza comune dell'esposizione al CO di grado moderato-severo ed è evidenziabile tramite il riscontro di alterazioni di tipo ischemico all'ECG e/o positività dei marcatori cardiaci. In particolare lo *stunning* miocardico conseguente all'azione tossica del CO viene ritenuto il responsabile della disfunzione cardiaca rilevabile ecocardiograficamente, che regredisce di norma rapidamente ma può persistere anche per un tempo prolungato. Pertanto, i più recenti riscontri della letteratura suggeriscono di effettuare routinariamente l'ECG e la valutazione seriate dei marcatori cardiaci in tutti i pazienti ricoverati in ospedale per un quadro di intossicazione da CO di grado medio-severo e di procedere con l'esecuzione dell'esame ecocardiografico nei pazienti con positività degli indici di citonecrosi miocardica. È stato inoltre rilevato come il riscontro di danno miocardico possa condizionare una prognosi sfavorevole a lungo termine.

## Riassunto

L'intossicazione da monossido di carbonio (CO) rappresenta la causa più comune di avvelenamento accidentale nei paesi industrializ-

zati e, benché in letteratura l'attenzione sia stata focalizzata sulle manifestazioni neurologiche, il danno miocardico risulta essere una conseguenza abbastanza comune dell'esposizione al CO. L'ipossia miocardica conseguente alla formazione di carbossiemoglobina di per sé non spiega in modo esaustivo il determinismo del danno miocardico: un ruolo importante è infatti imputabile all'azione diretta del CO sul cuore, sia mediante una parziale e reversibile inibizione della respirazione mitocondriale che attraverso un meccanismo di stress ossidativo. Il danno miocardico secondario all'intossicazione da CO è rilevabile sia in pazienti già affetti da cardiopatia ischemica che in soggetti con coronarie integre.

Considerata l'ampia variabilità delle manifestazioni cardiovascolari, la cui entità è comunque rapportata alla gravità dell'intossicazione, un'attenta valutazione della storia clinica, l'analisi delle alterazioni elettrocardiografiche e la determinazione dei marker biochimici di necrosi miocardica, possono fornire dati utili alla identificazione del danno miocardico. L'esame ecocardiografico può inoltre evidenziare l'estensione delle alterazioni della funzione ventricolare sinistra secondarie allo *stunning* miocardico associato alla intossicazione da CO e valutarne l'evoluzione nel tempo.

Gli studi clinici suggeriscono di effettuare routinariamente l'elettrocardiogramma e la valutazione seriata dei marcatori cardiaci in tutti i pazienti ricoverati per un quadro di intossicazione da CO di grado moderato-severo e di procedere con l'esecuzione dell'esame ecocardiografico nei pazienti con positività degli indici di citonecrosi miocardica e nei soggetti con preesistente cardiopatia ischemica. Il riscontro di danno miocardico nei pazienti intossicati da CO sembra determinare una prognosi sfavorevole a lungo termine, ma questo dato necessita di ulteriori conferme.

**Parole chiave:** Carbossiemoglobina; Danno cardiaco; Monossido di carbonio.

## Ringraziamenti

Si ringrazia Antonella Berni per la collaborazione alla stesura del manoscritto.

## Bibliografia

1. Pizzola A, Caberti L, Vezzani G. Quadro clinico della intossicazione acuta da CO. *Medicina Subacquea e Iperbarica* 2007; 2: 24-8.
2. Karlinski RA, Dreier J, Camporesi EM. Update on carbon monoxide poisoning. *Medicina Subacquea e Iperbarica* 2007; 2: 20-3.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Carbon monoxide related deaths - United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1309-12.
4. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999; 15: 297-317.
5. Meredith T, Vale A. Carbon monoxide poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 77-9.
6. Forbes WH, Sargent F, Roughton FJW. Rate of carbon monoxide uptake by normal men. *Am J Physiol* 1945; 143: 594-608.
7. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-5.
8. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 80-6.
9. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007; 262: 122-30.
10. Hirano M, Davidson M, DiMauro S. Mitochondria and the heart. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 201-10.
11. Ely EW, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse workers' headache: emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Med* 1995; 98: 145-55.
12. Burney RE, Wu SC, Nemiroff MJ. Mass carbon monoxide poisoning: clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 394-9.
13. Kales SN. Carbon monoxide intoxication. *Am Fam Physician* 1993; 48: 1100-4.
14. Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985; 23: 309-13.
15. Mevorach D, Heyman SN. Clinical problem solving: pain in the marriage. *N Engl J Med* 1995; 332: 48-50.
16. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 481-3.
17. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 613-29.
18. Locatelli C, Casagrande I, Coen D, et al. Linee guida per la gestione e il trattamento del paziente con intossicazione acuta da monossido di carbonio. *Giornale Italiano di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso* 2000; 2 (Suppl 2): 163-73.
19. Rocco M, Ditri L, Brauzzi M, et al. Linee guida sulle indicazioni all'ossigenoterapia iperbarica. *Medicina Subacquea e Iperbarica* 2007; 1: 7-8.
20. Myers RA, Thom SR. Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Kindwall EP, ed. *Hyperbaric medicine practice*. Flagstaff, AZ: Best Publishing, 1994: 357.
21. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J. Med* 2002; 347: 1057-67.
22. Klebs E. Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den thierischen Organismus. *Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1865; 32: 450-517.
23. Scharf SM, Thames MD, Sargent RK. Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary-artery disease: report of a case. *N Engl J Med* 1974; 291: 85-6.
24. Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990; 97: 491-4.
25. McMeekin JD, Finegan BA. Reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can J Cardiol* 1987; 3: 118-21.
26. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem* 1995; 28: 1-29.
27. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 35-44.  
**Prima rassegna della letteratura che analizza in modo sistematico il danno miocardico conseguente ad intossicazione da monossido di carbonio.**
28. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339: 1603-8.  
**Sintetica ma completa rassegna che valuta i principali aspetti dell'intossicazione da monossido di carbonio, con particolare riferimento al danno neurologico ed agli effetti dell'ossigeno iperbarico.**
29. Rodkey FL, O'Neal JD, Collison HA, Uddin DE. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Clin Chem* 1974; 20: 83-4.
30. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944; 141: 17-31.
31. Gandini C, Broccolino M, Scarpini S, Travaglia A, Pirovano C, Brenna S. Heart damage caused by carbon monoxide poisoning. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds. *Handbook on hyperbaric medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 312-30.

32. Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1970; 174: 193-204.
33. Fukui Y, Akane A, Takahashi S, Matsubara K, Maseda C. Derivative spectrophotometric studies on cytotoxic effects of carbon monoxide. *Forensic Sci Int* 1987; 33: 75-82.
34. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Engl J Med* 2004; 350: 800-8.
35. Wittenberg BA, Wittenberg JB. Myoglobin-mediated oxygen delivery to mitochondria of isolated cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7503-7.
36. Favory RI, Lancel S, Tissier S, et al. **Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 320-5.  
**Lavoro sperimentale recente, effettuato su cuore isolato di ratto, che documenta i diversi meccanismi con cui si determina la cardiotoxicità dopo esposizione al monossido di carbonio.**
37. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123: 234-47.
38. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998; 26: 797-801.
39. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995; 76: 17B-24B.
40. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 181-90.
41. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1239-48.
42. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 1023-31.
43. Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, et al. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide. *Circulation* 1995; 91: 2306-9.
44. Ewing JF, Raju VS, Maines MD. Induction of heart heme oxygenase-1 (HSP32) by hyperthermia: possible role in stress-mediated elevation of cyclic 3':5'-guanosine monophosphate. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 408-14.
45. Thompson N, Henry JA. Carbon monoxide poisoning: poisons unit experience over five years. *Hum Toxicol* 1983; 2: 335-8.
46. Balzan MV, Cacciottolo JM, Mifsud S. Unstable angina and exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J* 1994; 70: 699-702.
47. Diltoer MW, Colle IO, Hubloue I, et al. Reversible cardiac failure in an adolescent after prolonged exposure to carbon monoxide. *Eur J Emerg Med* 1995; 2: 231-5.
48. Elkharrat D, Raphael JC, Tainturier C, Brunel D, De Truchis P, Goulon M. Angioscintigraphie cardiaque au cours de l'intoxication aiguë par oxyde de carbone. *Réan Soins Intens Méd Urg* 1986; 2: 61-6.
49. Cosby RS, Bergeron M. Electrocardiographic changes in carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 1963; 11: 93-6.
50. Middleton GD, Ashby DW, Clark F. Delayed and long-lasting electrocardiographic changes in carbon monoxide poisoning. *Lancet* 1961; 1: 12-4.
51. Thiels H, Van Durme JP, Vermeire P, Pannier R. Immediate and late electrocardiographic changes in the course of acute carbon monoxide poisoning. *Lille Med* 1972; 17: 191-5.
52. Carnevali R, Omboni E, Rossati M, Villa A, Cecchini M. Electrocardiographic changes in acute carbon monoxide poisoning. *Minerva Med* 1987; 78: 175-8.
53. Sheps DS, Herbst MC, Hinderlinter AL, et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990; 113: 343-51.
54. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, et al. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615-24.
55. Corya BC, Black MJ, McHenry PL. Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *Br Heart J* 1976; 38: 712-7.
56. Mair J, Puschendorf B. Conventional markers: limitation of aspartate aminotransferase, creatine kinase and lactate dehydrogenase isoenzymes. In: Mair J, et al, eds. *Myocardial injury: laboratory diagnosis*. Austin, TX: RG Landes, 1997: 27-48.
57. Feld RD, Vandersteen DP, Kelley CM, et al. Cardiac troponin (cTnI): a useful marker of myocardial damage in carbon monoxide poisoning [abstract]. *Clin Chem* 1997; 43: S125.
58. Gandini C, Michael M, Broccolino M, et al. Carbon monoxide poisoning and cardiac damage. Preliminary results. In: Marconi A, Oriani G, Wattel F, eds. *Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*. Milan, 1996: 335-41.
59. Pach J, Hubalewska-Hoza A, Pach D, Szpak D. Usefulness of rest and forced perfusion scintigraphy (SPECT) to evaluate cardiotoxicity in acute carbon monoxide poisoning. *Przegl Lek* 2001; 58: 297-300.
60. Hubalewska-Hoza A, Pach D, Pach J, et al. Clinical and scintigraphic (99mTc-MIBI SPECT) heart evaluation in young acutely carbon monoxide poisoned patients. *Przegl Lek* 2003; 60: 226-32.
61. Hubalewska A, Pach D, Pach J, et al. Clinical status of carbon monoxide-poisoned patients and the results of rest 99mTc-MIBI and 99mTc-Amiscan heart scintigraphy performed in the acute phase of intoxication and stress-rest 99mTc-MIBI scintigraphy six months later. *Przegl Lek* 2004; 61: 213-6.
62. **Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning.** *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1513-6.  
**Primo lavoro sistematico che analizza le manifestazioni cardiovascolari indotte dall'intossicazione da monossido di carbonio su un campione di 230 soggetti esposti e trattati con ossigeno iperbarico.**
63. **Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning.** *JAMA* 2006; 295: 398-402.  
**Primo studio osservazionale prospettico, effettuato sulla stessa popolazione del lavoro precedente che ha mostrato come il danno miocardico conseguente all'intossicazione da monossido di carbonio costituisca un significativo predittore di mortalità.**
64. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 2007; 99: 322-4.
65. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
66. Rastelli G, Brianti V, Pizzola A, et al. Sofferenza miocardica contrattile in corso di intossicazione acuta da CO. Dati preliminari. *Medicina Subacquea e Iperbarica* 2007; 2: 56-8.
67. Ebisuno S, Yasuno M, Yamada Y, et al. Myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning: case report. *Angiology* 1986; 37: 621-4.
68. Fiorista F, Casazza F, Comolatti G. Infarto miocardico silente da intossicazione acuta da monossido di carbonio. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 583-7.