

Intossicazione acuta da CO e danno miocardico

G. Rastelli*, V. Brianti*, R. Fiorini*, D. Guarneri*,
L. Caberti**, M. Mordacci**, G. Vezzani**

*U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale di Vaio - AUSL di Parma

**U.O. di Anestesia - Rianimazione e Terapia Iperbarica, Ospedale di Vaio - AUSL di Parma

Summary

Carbon monoxide (CO) intoxication often leads to cardiac damage, although most published data relate to its neurological manifestations. The myocardial hypoxia due to the formation of carboxyhemoglobin (COHb) 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 the mitochondrial respiration and oxidative stress. The cardiac damage secondary to CO poisoning can be detected in patients with known ischemic heart disease and 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 subject's medical history, analysing electrocardiographic alterations, and determining the biochemical markers of cardiac necrosis. Moreover an echocardiogram can highlight the extent of the alterations in left ventricular function due to the myocardial stunning associated with CO intoxication and evaluate its evolution over time.

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

Keywords: Carbon monoxide (CO), Carboxyhemoglobin (COHb), Cardiac damage.

L'intossicazione acuta da CO è la causa più comune di av-

Indirizzo per la richiesta di estratti:

G. Rastelli

Ospedale di Vaio-Fidenza ASL Parma

Servizio di Anestesia,

Rianimazione e Terapia Iperbarica

43036 Fidenza (PR) - Tel. 0524-515238

velenamento accidentale nei paesi industrializzati e si è recentemente stimato che determini 40-50.000 accessi all'anno nei dipartimenti di emergenza (1) e circa 500 decessi l'anno negli Stati Uniti (2). 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 (3-4). Nondimeno il cuore è organo bersaglio di primaria importanza in tutte le condizioni cliniche che comportino ischemia, per l'elevato consumo di ossigeno del muscolo cardiaco. Gli effetti cardiotoxici del CO si possono manifestare sia in pazienti affetti da malattia coronarica (CAD) (5), che in soggetti con coronarie integre (6). 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 (7).

■ Basi fisiopatologiche del danno miocardico da CO

La tossicità del monossido di carbonio deriva dalla combinazione (Tab. 1) di ipossia tissutale e danno diretto CO-mediato a livello cellulare (8). Il CO compete infatti con l'O₂ 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'O₂ (9); la quota di emoglobina disponibile per il trasporto di O₂ perciò si riduce. Inoltre il rilascio di O₂ ai tessuti è alterato perché la carbossiemoglobina (CO-Hb) sposta verso sinistra la curva di dissociazione dell'emoglobina dall'ossigeno e rende la sua forma maggiormente iperbolica (10). Peraltro la formazione di CO-Hb da sola non spiega il danno cardiaco correlato all'intossicazione da CO (11); un ruolo importante infatti, oltre all'ipossia miocardica, risulta derivare dall'azione diretta del CO sul cuore tramite la frazione di CO libero dissolto nei fluidi biologici (12). In particolare il CO compete con O₂ per gli atomi di ferro dell'ematina del cito-

romo a³ (13) ed inibisce in modo significativo l'attività della citocromo-ossidasi cardiaca (14), interferendo negativamente in tal modo sulla respirazione cellulare mitocondriale (15). È noto anche come il CO si leghi all'eme della mioglobina intracardiaca, inibendo l'uptake dell'O₂ mioglobina dipendente (16). Uno studio sperimentale recente, eseguito su cuori isolati di ratti, ha confermato che il CO promuove una parziale e reversibile inibizione della respirazione mitocondriale ed è stato dimostrato che questa inibizione ha una durata di oltre 48 ore dopo la riosigenazione in aria (17).

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 (18). Queste osservazioni supportano l'ipotesi che l'intossicazione da CO si manifesti a livello cardiaco con un quadro di tipo sindrome da miocardio stordito (19), considerando che lo stunning consiste in una disfunzione ventricolare transitoria e reversibile, che si verifica quando una riperfusione fa seguito ad un breve evento ischemico (20). È noto infatti come i radicali liberi siano coinvolti nella genesi dello stunning (21) 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 (22).

Inoltre numerosi studi hanno evidenziato che il CO endogeno esercita un ruolo fisiologico, simile a quello ben noto svolto dall'ossido nitrico (NO) (23), attivando l'enzima guanilato ciclastasi solubile che conduce alla generazione di GMP ciclico, similmente a quanto espletato dal NO (24). In condizioni fisiologiche è probabile che il CO endogeno, prodotto a livello del sistema cardiovascolare, sia il maggior contribuente alla produzione di GMP ciclico, essendo ai limiti della rilevanza nel cuore l'enzima NO-sintetasi (25). Il CO endogeno quindi agirebbe come regolatore del tono vascolare sia in condizioni fisiologiche che patofisiologiche, come ad esempio l'ipossia, attraverso le sue capacità vasodilatanti. Risulta quindi molto verosimile che un sovraccarico di CO, quale si realizza nella condizione di intossicazione da CO, possa causare una sregolazione dei normali processi fisiologici in cui questo gas è normalmente coinvolto (11).

■ 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 (26), 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 che in assenza di CAD (27). La

disfunzione cardiaca secondaria all'azione miocardio-tossica esercitata dal CO può essere inoltre evidenziata dalla coesistenza di dispnea ed ipotensione (28), e nei casi di intossicazione severa sono stati descritti casi relativi a sindromi "life-threatening", quali infarto miocardico acuto (29), edema polmonare acuto e shock cardiogeno (30).

Elettrocardiogramma. Sono stati descritti numerosi pattern di alterazioni elettrocardiografiche rapidamente reversibili (31) oppure prolungate (32) 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 (33). È importante sottolineare come non sia stata evidenziata una correlazione tra i livelli plasmatici di CO-Hb ed il grado di severità delle alterazioni elettrocardiografiche (34). Sono stati inoltre documentati disturbi del ritmo cardiaco, sia di tipo sopra (tachicardia sinusale e fibrillazione atriale) che ventricolare (battiti ectopici ventricolari) (35).

Ecocardiografia. L'ischemia miocardica, sotto il profilo ecocardiografico, si manifesta principalmente come anomalie della contrattilità che vanno dall'ipocinesia all'acinesia, con distribuzione segmentaria o globale. 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 (36). 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 (7).

Marcatore di necrosi miocardica. Considerata la bassa specificità dei marcatori cardiaci tradizionali come la creatininchinasi (CK) ed il suo enzima cardiospecifico (CKMB) si è esteso l'utilizzo della troponina (Tn) quale marcatore dotato di elevata sensibilità e specificità nel rilevare la presenza di necrosi miocardica anche in concomitanza di necrosi muscolare (37). Sia la Tn-I che la Tn-T sono state utilizzate con successo per la diagnosi di necrosi miocardica correlata all'intossicazione da CO (38).

■ Nuove acquisizioni

Nel complesso le segnalazioni in Letteratura inerenti le 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 "case report". Solamente pochissimi anni fa è stata pubblicata su di una rivista prestigiosa (39) 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 ossigenoterapia iperbarica (HBO₂) per intossica-

zione 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 Tn-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 (39).

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 tre volte superiore rispetto a quello atteso in soggetti di pari età (40). 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% versus 18%) tra i soggetti intossicati acutamente 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 che costituisce anche un significativo fattore predittivo di incrementata mortalità (40).

Ancor più recentemente (41) in una piccola coorte selezionata di pazienti intossicati da CO trattati con HBO₂, senza coronaropatia o altre patologie cardiache di base, è stata effettuata una valutazione ecocardiografica seriata di

base, dopo 24 ore ed a distanza di una settimana. Il 40% dei soggetti presentava una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) < al 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 Tn-I era negativa in tutti i pazienti con normale pattern di contrattilità all'esame ecocardiografico, mentre i livelli di peptide natriuretico atriale tipo B (marcatore sensibile di disfunzione cardiaca), erano significativamente più elevati nei soggetti con contrattilità miocardica depressa. La frazione di eiezione tendeva a migliorare già alla 24^a ora ($63 \pm 4\%$) per poi incrementare ulteriormente ed in modo significativo a distanza di una settimana ($68 \pm 6\%$), a dimostrazione che la depressione della contrattilità miocardica, espressione del danno miocardico conseguente all'intossicazione da CO, si protrae per un tempo prolungato. Anche una nostra recente segnalazione (42), confermata successivamente da ulteriori osservazioni (Fig. 1) effettuate complessivamente in 20 soggetti sottoposti a HBO₂ a seguito di intossicazione da CO di grado medio-severo (tutti con evidenza di danno miocardico), ha dimostrato, utilizzando valutazioni seriate dell'ecocardiografia, 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 (41), in cui tutti i soggetti con positività della Tn-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 (43) che in presenza di CAD (44).

■ Conclusioni

Il danno miocardico risulta essere 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 seriata 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 riscon-

Tab. 1. Intossicazione da CO e danno miocardico: principali meccanismi etiopatogenetici.

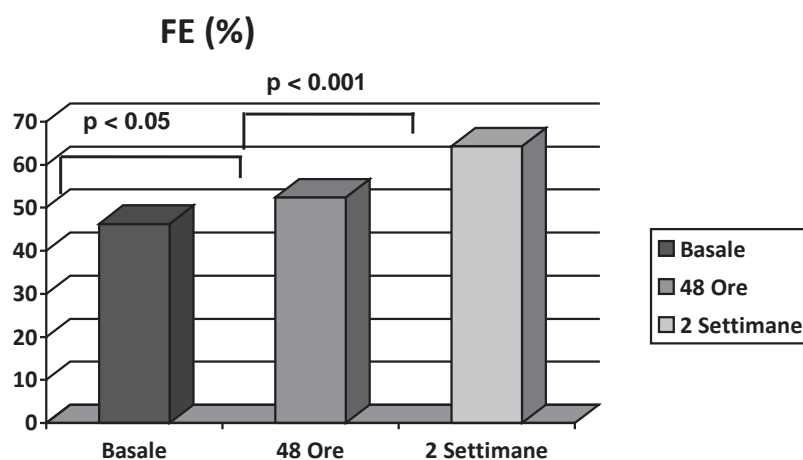
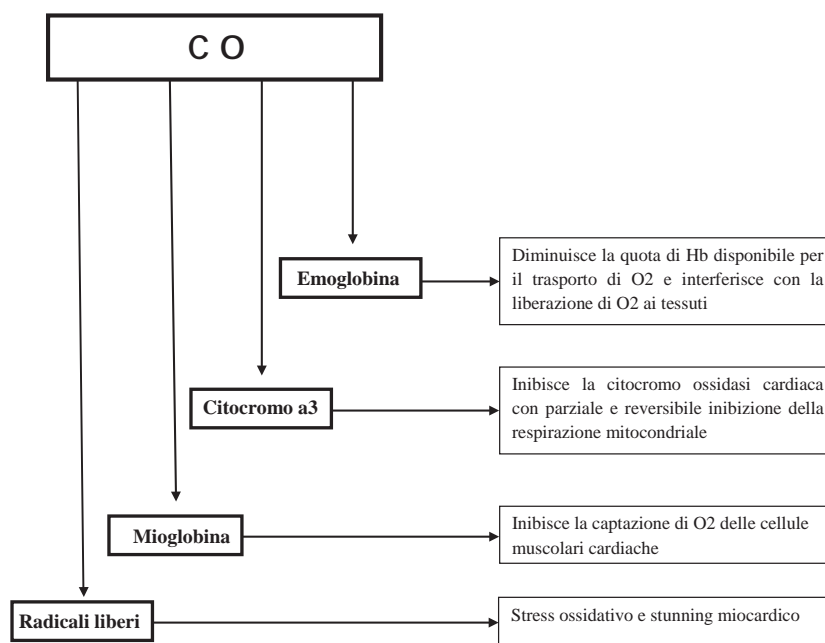


Fig. 1. Valutazione ecocardiografica seriatata della frazione di eiezione (FE%) del ventricolo sinistro in un gruppo di 20 soggetti con segni di danno miocardico da intossicazione da CO.

tro di danno miocardico possa condizionare una prognosi sfavorevole a lungo termine.

■ Bibliografia

- Karlnoski RA, Dreier J, Camporesi EM. Update on Carbon Monoxide Poisoning. *Medicina Subacquea e Iperbarica* 2007;2:20-23.
- CDC. Carbon monoxide related deaths - United States, 1999-2004. *Morb Mort Wkly Rep (MMWR)* 2007;56(50):1309-1312.
- Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol.* 1983;40:433-435.
- Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262:122-130.
- Scharf SM, Thames MD, Sargent KR. Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in Coronary-Artery-Disease. *N Engl J Med* 1974;291:85-86.
- Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990;97:491-494.
- Mc Meekin J, Finegan B. reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can J Cardiol* 1987;3:118-121.
- Ernst A, Zibrak JD. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603-1608.
- Rodkey FL, O'Neal JD, Collison HA et al. Relative affinity

- of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Clin Chem* 1974;20:83-84.
10. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944; 141:17-31.
 11. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *Clinical Toxicology* 2001;39(1):35-44.
 12. Gandini C, Broccolino M, Scarpini S, et al. In: Oriani G, et al. *Handbook of hyperbaric therapy*. Berlin: Springer-Verlag, 1996:302-320.
 13. Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1970;174:193-204.
 14. Fukui Y, Akane A, Takahashi S, et al. Derivative spectrophotometric studies on cytotoxic effects of carbon monoxide. *Forens Sci Int* 1987;33:75-82.
 15. Kales S, Christiani D. *Acute Chemical Emergencies*. N Engl J Med 2004;350:800-808.
 16. Wittenberg BA, Wittenberg JB. Myoglobin-mediated oxygen delivery to mitochondria of isolated cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7503-7507.
 17. 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; 174:320-325.
 18. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:234-247.
 19. Triatapepe 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.
 20. Ferrari R. Disturbances during myocardia ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:17B-24B.
 21. Zweier JL, Toluksder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovascular Res* 2006;70(2): 167-169.
 22. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1239-1248.
 23. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 1997;10:1023-1031.
 24. Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, et al. Vascular smooth muscle cell heme oxygenase generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide. *Circulation* 1995; 91:2306-2309.
 25. 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;271:408-414.
 26. Thompson N, Henry JA. Carbon monoxide poisoning: Poisons Unit's experience over 5 years. *Human Toxicol* 1983; 2:335-338.
 27. Balzan MV, Caciottolo JM, Mifsud S. Unstable angina and exposure to carbon monoxide. *Ostgrad Med J* 1994;70: 699-702.
 28. 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;2:231-235.
 29. 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.
 30. Elkharrat D, Raphael JC, Tainturier C, et al. Angioscintigraphie cardiaque au cours de l'intoxication aigue par l'oxyde de carbone. *Rean Soins Intens Med Urg* 1986;2:61-66.
 31. Cosby RS, Bergeron M. Electrocardiographic changes in carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 1963;11:93-96.
 32. Middleton GD, Ashby DW, Clark F. Delayed and long-lasting electrocardiographic changes in carbon monoxide poisoning. *Lancet* 1961;1:12-4.
 33. Thiels H, Van Durme JP, Vermeire P, et al. Modifications electrocardiographiques immediate et tardives au cours de l'intoxication oxycarbonée aigue. *Lille Medical* 1972;17: 191-195.
 34. Carnevali R, Omboni E, Rossati M, et al. Electrocardiographic changes in acute carbon monoxide poisoning. *Minerva Med* 1987;78:175-178.
 35. Sheps DS, Herbst MC, Hinderlinter AL, et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Int Med* 1990;113:343-351.
 36. Corya BC, Black MJ, Mc Henry PL. Echocardiographic finding after acute carbon monoxide poisoning. *Br Heart J* 1976;38:712-717.
 37. Feld RD, Vandersteen DP, Kelley CM. Cardiac troponin (cTnI): a useful marker of myocardial damage in carbon monoxide poisoning. *Clin Chem*. 1997;43:85.
 38. Gandini C, Michael M, Broccolino M, et al. Carbon monoxide poisoning and cardiac damage. Preliminary results. In: *International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*. Milan, Sept 4-8, 1996;335-341.
 39. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1513-1516.
 40. Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006;295:398-402.
 41. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 2007; 99:322-324.
 42. 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;2:56-58.
 43. Ebisuno S, Yasuno M, Yamada Y, et al. Myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning: case report. *Angiology* 1986;37:621-624.
 44. Fiorista F, Casazza F, Comolatti G. Silent myocardial infarction after acute exposure to carbon monoxide. *G Ital Cardiol* 1993;23:583-587.
 45. Rastelli G, Callegari S, Locatelli C, et al. Myocardial injury in carbon monoxide poisoning.
 46. *G Ital Cardiol* 2009;10:227-233.