

Intossicazione da CO da produzione endogena: un case report

De Fina L., Tanasi P., Brauzzi M.
Centro Medicina Subacquea ed Iperbarica
Ospedale Misericordia, ASL 9 Grosseto

Summary

Carbon monoxide (CO) in tissues and cells can originate from inhalation of CO or endogenously. Endogenous production, carboxyhemoglobin (COHb) formation, and exhaled CO levels are influenced by physiological factors, including disease. It is suggested that endogenous CO production can be used as a biomarker for oxidative and inflammatory processes. Heme oxygenase (HO) degrades heme to carbon monoxide (CO), ferrous ions, and the bile pigment biliverdin, which is subsequently reduced to the other important bile pigment, bilirubin, by biliverdin reductase. Fe²⁺ liberated from the heme molecule upregulates ferritin production, and bile pigments are potent endogenous antioxidants. Like nitric oxide, CO activates soluble guanylate cyclase and elevates cGMP in target tissues, which dilates blood vessels. It also does this by directly activating potassium channels in vascular smooth muscle cells. In addition, CO inhibits platelet aggregation and proliferation of vascular smooth muscle cells, inhibits apoptosis, and stimulates angiogenesis.

We describe a case of endogenous carbon monoxide poisoning which has been induced by a very severe hemolytic crisis in an otherwise healthy patient.

Keywords: hyperbaric oxygenation, CO poisoning, endogenous CO.

■ Introduzione

Stress di qualsiasi genere producono un potenziamento della produzione di eme ossigenasi-1 (HO-1), il cosiddetto “enzima da stress universale” trovato in tutto il corpo, che si decompone dalle proteine eme in ferro, biliverdina (che è quindi convertita poi in bilirubina, un potente antiossidante) e monossido di carbonio. Gli stress che sono stati indicati causano la produzione di HO-1 negli animali e negli esseri umani includono il calore, la luce, il suono, gli odori, i campi elettromagnetici, le infezioni, i traumi fisici e la tensione mentale o psicologica. La capacità di così tanti tipi di stress fisici e biologici, chimici e mentali di produrre HO-1 spiega perché i sintomi principali da stress cronico sono così simili all'avvelenamento da CO indipendentemente dagli stressanti. L'attività dell'HO-1 indotta da stress e l'attività relativamente costante di un altro isoenzima, HO-2, che non rispondono allo stress, incidono insieme per almeno il 75% della produzione di CO del corpo umano. Altre sorgenti di CO includono l'auto ossidazione dei fenoli, dei flavenoidi e alometani, la foto-ossidazione di composti organici e la perossidazione lipidica dei lipidi della membrana.

A conferma di ciò, è stato riscontrato che il monossido di carbonio, formato per azione della HO-1, può comportarsi da messaggero biologico (1). Il CO endogeno si produce, arrivando a valori patologici di COHb nei disturbi del metabolismo epatico, nelle neoplasie del colon (2), nella intossicazione acuta da cloruro di metilene (3) e in alcuni tipi di anemia emolitica.

Infatti oltre ai bene conosciuti effetti letali, potrebbe sembrare paradossale, ma il CO endogeno è una molecola essenziale, ubiquitaria, cosiddetta “signaling” che partecipa nella trasmissione del segnale in molti tipi di tessuto (4, 5), compresi quelli del sistema nervoso centrale e periferico (4, 6, 7). Nel sistema nervoso il CO è uno dei gas, insieme all'ossido nitrico (NO) e l'idrogeno

Indirizzo per la richiesta di estratti

Marco Brauzzi

U.O.s. Medicina Subacquea ed Iperbarica
ASL 9 Grosseto - Ospedale Misericordia
Via Senese - 58100 Grosseto

solforoso (H_2S) (5) che funziona come neurotrasmettore. Questi gas vengono definiti “messaggeri neuronali atipici” perché non sono incapsulati nelle vescicole sinaptiche e non si legano ai recettori post sinaptici. Al contrario le molecole gassose di CO sono sintetizzate all'interno delle cellule e diffondono nel mezzo extracellulare per agire localmente in maniera paracrina o autocrina influenzando i canali ionici o alternativamente attivando la guanilato ciclasi solubile (sGC) o il citosolico cGMP (8, 9).

L'attività HO può essere misurata direttamente nel sangue e in diversi organi, ma naturalmente varia ampiamente, mentre i livelli di CO endogeni, che includono anche qualsiasi contributo esogeno, possono essere misurati direttamente nel respiro, nel sangue o nel muscolo. Le più comuni misurazioni del livello di carbossiemoglobina (COHb) identificano solamente la percentuale d'emoglobina che è legata al CO, ma questo è normale nei casi d'avvelenamento cronico da bassi livelli di CO e anche nei casi acuti non coerentemente riferiti ai sintomi

■ Caso clinico

Paziente di sesso maschile della età di 45 aa. si presenta in pronto soccorso con anemia microcitica, iperbilirubinemia, valore anomalo di COHb (7,1%), modesta ipossiemia (76,3 mm Hg), urine ipercromiche. In anamnesi familiarità per favismo.

Viene immediatamente richiesta la consulenza alla nostra UO. Il paziente non è fumatore e nega qualunque tipo di esposizione a rischio per intossicazione acuta da CO. Viene comunque disposta la respirazione di O_2 ad alti flussi (10 l/min) ed il trattenimento in osservazione di pronto soccorso.

Dopo circa 5 ore viene ripetuta la Emogasanalisi e con grande sorpresa si osserva un peggioramento della ipossiemia con una COHb sostanzialmente stabile (6,8%).

Approfondendo l'anamnesi si accerta che il paziente ha ingerito fave nei giorni precedenti (2-3 giorni) e che in passato in occasione della consumazione di questo tipo di cibo aveva accusato dei vaghi disturbi addominali che non è in grado di meglio precisare.

Nei giorni successivi si assiste ad un progressivo rientro a valori normali della PaO_2 e della COHb. Un dosaggio della Glucosio 6-fosfato deidrogenasi ha dimostrato una carenza di questo enzima

Il paziente viene quindi dimesso con diagnosi di “Anemia emolitica da carenza di Glucosio 6-fosfato deidrogenasi”.

■ Discussione

Come noto, in condizioni di stress, in particolare se vi è una ipossiemia, si producono i radicali liberi, specie chimiche molto reattive che vengono prodotte normalmente

durante il metabolismo cellulare; essi sono coinvolti nel mantenimento del tono vascolare, nelle difese immunitarie, nell'eliminazione di molecole xenobiotiche. Tuttavia il “release” di elevate concentrazioni di radicali può risultare dannoso in quanto essi sono in grado di reagire con tutte le macromolecole biologiche (lipidi, proteine, DNA), alterandone la funzione. Nei sistemi biologici esistono una serie di meccanismi di difesa che cooperano per mantenere i radicali liberi entro livelli fisiologici. Un'alterazione dell'equilibrio tra produzione e rimozione di queste specie radicaliche viene definito appunto “stress ossidativo”; questo è coinvolto nell'eziopatogenesi di numerose patologie: aterosclerosi, catarattogenesi, favismo, fototossicità, invecchiamento precoce cutaneo, danni da riperfusione post-ischemica, alcolismo, morbo di Parkinson, Alzheimer e cancro. Tra le difese antiossidanti cellulari è emerso recentemente il ruolo della eme-ossigenasi, enzima largamente distribuito nei tessuti dei mammiferi, la cui funzione principale è quella di degradare l'eme a biliverdina, ferro e monossido di carbonio (CO). Sono state identificate due distinte forme di questa proteina; l'eme-ossigenasi 2 costitutiva, cioè sempre presente nelle cellule e l'eme-ossigenasi 1, inducibile, cioè sintetizzata dalla cellula in risposta a determinati stimoli. Quando le cellule dei mammiferi sono infatti sottoposte ad uno stress fisico, metabolico o ambientale rispondono aumentando la biosintesi di alcune proteine denominate “proteine da stress”. L'eme-ossigenasi appartiene a questa categoria di proteine cellulari, infatti la sua espressione è aumentata da tutti quei fattori in grado di produrre un'alterazione delle funzioni cellulari. La rilevanza fisiologica della induzione dell'eme-ossigenasi 1 in seguito a situazioni di stress non è ancora pienamente compresa, ma è evidente che l'espressione di questo gene rappresenta una parte di quel complesso meccanismo di difesa che le cellule ed i tessuti attuano contro stimoli stressogeni.

Il **favismo** è una malattia genetica, ereditaria, ed è dovuta alla mancanza dell'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi). Le manifestazioni principali sono a carico dei globuli rossi. Infatti il G6PD è un enzima coinvolto nello shunt dei pentosi ed ha l'importante funzione di trasformare il glucosio-6-fosfato in 6-fosfogluconato. Nel far ciò l'enzima trasferisce due atomi di idrogeno al NADP, che diventa pertanto NADPH₂. Il NADPH₂ è importante in quanto, trasferendo i 2 atomi di idrogeno, riesce a trasformare il glutatione dalla sua forma ossidata dimerica alla sua forma ridotta monomerica. Successivamente l'enzima glutatione perossidasi ritrasforma il glutatione ridotto in glutatione ossidato liberando 2 atomi di idrogeno, che vengono trasferiti a vari composti con forte azione ossidante, come ad esempio l'acqua ossigenata, al fine di deossificarli. Pertanto una carenza dell'enzima G6PD determinerà una minore presenza di NADPH₂, un'impossibilità di ridurre il glutatione ossidato e quindi impossibilità di trasferire, nel processo inverso di ossidazione del glutatione ridotto, l'idrogeno ai composti ossidanti, i quali

si accumuleranno e distruggeranno le membrane cellulari degli eritrociti, causando gravi anemie.

Si manifesta come una grave forma di anemia tradizionalmente osservata dopo l'ingestione di fave fresche o secche, crude o cotte, o dall'assunzione di determinati farmaci come sulfamidici, salicilati, chinidina e alcuni anti-malarici.

La divicina, sostanza tossica contenuta nelle fave, distrugge rapidamente i globuli rossi, causando, nel soggetto colpito, debolezza, impallidimento, urine rossastre, nausea, vomito e crisi emolitica grave, tutti sintomi correlati al favismo.

Nei casi più gravi si determina un'anemia emolitica come nel caso descritto.

La caratteristica è ereditaria con carattere recessivo con il gene localizzato sul cromosoma X, le donne quindi risentono in forma lieve del difetto genetico, mentre nei maschi si riscontrano le manifestazioni più gravi.

Le zone endemiche per il favismo in Italia erano la Sardegna, l'Italia Meridionale ed il Delta del Po, in Africa ed in tutto il bacino del mar Mediterraneo, ossia nelle stesse zone dove il *plasmodium falciparum* (agente eziologico della malaria), ha colpito in passato, o colpisce tuttora, le popolazioni.

Ciò perché i globuli rossi malati degli individui fabici sono relativamente resistenti all'infezione del plasmodio, determinando, di conseguenza, una sorta di selezione naturale, così come è avvenuto per l'anemia mediterranea.

Nel caso in esame ci siamo trovati in particolare difficoltà nel fare una diagnosi attendibile in quanto il paziente non presentava nessuno dei sintomi tipici della intossicazione acuta da CO se non un senso di malessere generale ed una astenia difficili da classificare. Inoltre è risultata sorprendente la scarsa o nulla risposta alla ossigenoterapia normobarica.

Per questo motivo abbiamo ritenuto utile per i colleghi che lavorano nel settore segnalare questa rara, ma possibile situazione clinica che può mettere in difficoltà anche chi ha una buona esperienza in medicina iperbarica.

■ Riassunto

Si descrive un caso clinico in cui è stata osservata una percentuale anomala di COHb in un soggetto con sintomatologia non riferibile ad intossicazione da CO e con anamnesi negativa per fattori di rischio (tabagismo) ed esposizione in ambienti inquinati. La diagnosi finale di "favismo" spiega la produzione endogena di CO e quindi la anomala percentuale osservata al momento dell'accesso in pronto soccorso. Viene inoltre analizzata la fisiopatologia del favismo e le sue connessioni con i meccanismi biologici che inducono la produzione endogena di CO. Come noto, in condizioni di stress, in particolare se vi è

una ipossiemia, si producono i radicali liberi, specie chimiche molto reattive che vengono prodotte normalmente durante il metabolismo cellulare; essi sono coinvolti nel mantenimento del tono vascolare, nelle difese immunitarie, nell'eliminazione di molecole xenobiotiche. Tuttavia il "release" di elevate concentrazioni di radicali può risultare dannoso in quanto essi sono in grado di reagire con tutte le macromolecole biologiche (lipidi, proteine, DNA), alterandone la funzione. Nei sistemi biologici esistono una serie di meccanismi di difesa che cooperano per mantenere i radicali liberi entro livelli fisiologici. Un'alterazione dell'equilibrio tra produzione e rimozione di queste specie radicaliche viene definito appunto "stress ossidativo"; questo è coinvolto nell'eziopatogenesi di numerose patologie: aterosclerosi, catarattogenesi, favismo, fototossicità, invecchiamento precoce cutaneo, danni da riperfusion post-ischemica, alcolismo, morbo di Parkinson, Alzheimer e cancro.

Parola chiave: ossigeno iperbarico, intossicazione CO, CO endogeno.

■ Bibliografia

- 1) Dean J.B., D'Agostino D.P. "Biological effects of endogenous Carbon monoxide" *Medicina Subacquea ed Iperbarica*, pp. 34-38 n. 2 Giugno 2007.
- 2) Dijkstra G., Blokzijl H., Bok L., Homan M., van Goor H., Faber K.N., Jansen P.L., Moshage H. "Opposite effect of oxidative stress on inducible nitric oxide synthase and haem oxygenase-1 expression in intestinal inflammation: anti-inflammatory effect of carbon monoxide". *J. Pathol*, 204 (3): 296-303 (2004).
- 3) Vezzani G. et al. "Intossicazione acuta da cloruro di metilene come fonte di produzione endogena di CO". *Atti XIX Congresso SIMSI La Spezia Settembre 1990*.
- 4) Maines M.D. "The heme oxygenase system: a regulator of second messengers gases". *Annual reviews of Pharmacology and toxicology* 37, 517-554 (1997).
- 5) Baranano D.E. et al. "Atypical neural messengers". *Trends in Neurosciences* 24, 99-106 (2001).
- 6) Mazza E. et al. "Expression of heme oxygenase in the oxygen sensing regions of the rostral ventrolateral medulla". *J Appl Physiol* 91, 379-385 (2001).
- 7) Prabhakar N.R. "Endogenous carbon monoxide in control of respiration". *Respiration Physiology* 114, 57-64 (2005).
- 8) D'Agostino D.P. "Heme oxygenase is necessary for hypoxic chemosensitivity of cultural rostral ventrolateral medullary neurons". *Doctoral dissertation The state University of New Jersey* (2004).
- 9) Ryter S.W. & Otterbein L.E. "Carbon monoxide in biology and medicine". *Bioessays* 26, 270-280 (2004).