

XV Congresso Nazionale della SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

19-22 gennaio 2009
 Policlinico G.B. Rossi, P.le L.A. Scuro (Borgo Roma), Verona

PROGRAMMA DEL CONGRESSO

	Aula Magna De Sandre	Aula 1	Aula 2
19/01/09 (ore 16.30)	Saluti dalle Autorità		
19/01/09 (ore 17.00)	Letture Fondazione Trabucchi: Laura Suter Dick – Tossicogenomica		
19/01/09 (ore 18.30)	Cocktail di benvenuto		
20/01/09 (8.30 – 10.30)	Nuovi biomarkers di tossicità indotta da farmaci (E. Chiesara – S. Raimondo)	Tossicologia Occupazionale ed Ambientale (M. E. Fracasso – M. Manno - M. Valoti)	Tossicogenetica e Farmacogenetica: aspetti scientifici e sociali (D. Fornasari – P. Hrelia)
20/01/09 (11.00 – 13.00)	La Nuova Regolamentazione dei Prodotti Chimici nell'Unione Europea – Reach (G. Cantelli Forti – G. Malinverno)	Monitoraggio Ambientale e Biologico (G. B. Bartolucci – L. Perbellini – L. Soleo)	Interferenti Endocrini (E. Giavini – A. Mantovani)
20/01/09 (ore 12.00)	Letture plenaria: Le neurotossine botuliniche fra tossicologia e farmacologia (C. Montecucco)		
20/01/09 (15.00 – 17.00)	Il Tabacco nel contesto della moderna ricerca tossicologica (C. Galli – P. Zuccaro)	Tossicologia forense e sostanze da abuso (E. Bertol – F. Tagliaro)	Comunicazioni libere
21/01/09 (8.30 – 10.30)	Tossicità d'organo nelle intossicazioni acute (E. Chiesara – A. Filippelli – L. Manzo)	Neuroinfiammazione E Neurotossicità (G. Bagetta – M. Marinovich)	Biotossine algali (L. G. Costa – A. Tubaro)
21/01/09 (11.00 – 13.00)	I Centri Antiveneni nei Sistemi Sanitari Nazionale e Regionali dopo l'accordo Stato-Regioni del 28/02/2008 (E. Chiesara – A. Filippelli – L. Manzo)	Meccanismi di morte cellulare (O. Cantoni – V. Mollace)	Sicurezza delle Sostanze Naturali di origine vegetale (G. Calapai – M. Trovato)
21/01/09	Letture plenaria: Il ruolo della ricerca clinica nello sviluppo delle conoscenze in tossicologia (F. Baud)		
21/01/09 (15.00 – 17.00)	Sostanze d'abuso: impatto sanitario e sociale delle nuove tipologie di consumo e delle Smart Drugs (C. Locatelli – P. Nencini – G. Serpelloni)	Comunicazioni libere	Comunicazioni libere
21/01/09 (ore 17.00)	ASSEMBLEA SITOX e CENA SOCIALE		
22/01/09 (8.30 – 10.30)	Terapie avanzate e prodotti biologici: nuovi approcci per la valutazione della qualità e sicurezza (E. Chiesara – A. Meneguz)	Sicurezza Alimentare (C. L. Galli – P. Restani)	Rischio da Farmaci (A. Caputi – G. P. Velo)
22/01/09 (11.00 – 13.00)	Dieta e Chemioprevenzione (M. R. Carratù – P. Hrelia)	Comunicazioni libere	Comunicazioni libere
22/01/09	Simposio Satellite: Effetti Cardiovascolari acuti nelle intossicazioni: efficacia del trattamento antidotico		

Solo due parole...

Patrizia Hrelia

Anche questi ultimi mesi sono stati testimoni di un'intensa attività scientifica ed organizzativa della nostra Società, come testimoniano i resoconti riportati in questo numero.

Ricordiamo ai nostri lettori l'ap-

puntamento del prossimo Congresso Nazionale della SITOX, che si terrà a Verona dal 19 al 22 gennaio 2009. Dal programma riportato, il convegno si prospetta un evento scientificamente ricco e stimolante.

Auspichiamo quindi una folta partecipazione e rivolgiamo in particolare un invito ai più giovani, affinché l'evento possa essere l'occasione per un proficuo scambio di idee. ■

DAI NOSTRI INVIATI

Dal 7 all'11 settembre 2008 si è tenuto a Bologna il XIII International Symposium on Luminescence Spectrometry. Nell'ambito del convegno è stato organizzato un workshop che ha affrontato il tema della sicurezza alimentare, sia da un punto di vista analitico/ispettivo, che tossicologico. In particolare, la sessione "Food toxicology and crime" ha visto la partecipazione di alcuni Soci invitati come relatori. Riportiamo a seguito un sunto di queste relazioni.

Il ruolo della moderna tossicologia nella gestione degli allarmismi nel settore alimentare

Patrizia Hrelia

Gli alimenti rappresentano una matrice estremamente complessa di sostanze chimiche, alcune con proprietà nutrizionali, ingredienti e contaminanti. La Tossicologia degli alimenti presenta caratteristiche uniche a causa proprio della natura e della complessità degli alimenti. Finalità della disciplina è contribuire alla definizione della sicurezza dell'alimento, degli ingredienti, dei contaminanti. La valutazione della sicurezza viene affrontata con approcci pratici e fattibili, che tengono in considerazione le specifiche condizioni d'uso, come il livello di utilizzo e la categoria di consumatori.

Per la maggior parte degli ingredienti o dei contaminanti inevi-

tabili ma prevedibili, come i residui di fitofarmaci e le micotossine, i limiti di tolleranza vengono calcolati applicando la formula in cui la dose senza alcun effetto avverso osservato in studi di tossicità sull'animale (NOAEL, Non Observed Adverse Effect Level) viene divisa per un fattore di sicurezza variabile (da 10 a 1000), in funzione della tipologia di popolazione a rischio e dalla qualità delle informazioni tossicologiche disponibili. Il parametro ottenuto è la dose giornaliera ammissibile (ADI, Admissible Daily Intake), che indica la dose che può essere assunta giornalmente da un individuo adulto anche per tutto l'arco della vita senza rischio appa-

rente per la salute, allo stato attuale delle conoscenze. Per molti effetti tossicologici (es. tossicità cronica) si identificano valori sperimentali come il Lowest Adverse Effect Level (LOAEL) o il LED₁₀ (Lowest Effective Dose₁₀), che vengono successivamente utilizzati per la valutazione del rischio.

La fase finale è rappresentata dal confronto delle conoscenze acquisite relativamente al processo di caratterizzazione del pericolo con i dati sull'esposizione umana. È evidente che maggiore è la distanza tra parametri come NOEL e il valore di esposizione, maggiore è il margine di sicurezza (MOS, Margin of Safety, o MOE, Margin of

Exposure) associato all'esposizione stessa. Un consenso scientifico può anche considerare accettabile la presenza e l'uso di una sostanza genotossica sulla base di questo processo valutativo.

Negli ultimi anni si è spesso assistito a vere e proprie frodi nel settore alimentare, che hanno creato allarmismi e sfiducia nel consumatore. Gli organi competenti a livello nazionale e comunitario sono stati quindi chiamati a fare una valutazione del rischio per la salute associato alla presenza di questi contaminanti non intenzionali. Esempi recenti sono la contaminazione da coloranti Sudan o la presenza di acrilammide in alimenti amidacei dopo cottura ad alte temperature.

In seguito al primo rapporto effettuato nel 2003 sulla presenza illegale del colorante Sudan I in alcuni alimenti nell'Unione Europea, sono state presentate numerose notifiche sulla presenza di questo e altri coloranti illegali nel peperoncino in polvere e

nel curry in polvere, o in prodotti contenenti peperoncino o curry in polvere, curcuma e olio di palma. Esistono prove sperimentali che dimostrano che il colorante Sudan I è sia genotossico, sia cancerogeno. Benché per i coloranti Sudan II, Sudan III, Sudan IV manchino prove definitive, per le loro analogie strutturali con il Sudan I sarebbe prudente presupporre una loro potenziale genotossicità e una loro probabile cancerogenità. Un percorso scientifico valutativo basato sull'identificazione di LOAEL e di MOE ha portato alla conclusione che l'assunzione di alimenti contaminati da coloranti Sudan, limitatamente al periodo temporale di contaminazione denunciato, era associata ad un rischio per la salute trascurabile, visti i valori di MOE desunti (fino a 5 ordini di grandezza).

Diverso il caso dell'acrilammide, la cui presenza negli alimenti era stata denunciata dalle autorità norvegesi nel 2002. L'acrilammide è una sostanza di prevalente interesse industriale che

può formarsi negli alimenti, solitamente nei prodotti amidacei tra cui patatine fritte, pane e fette biscottate, durante il processo di cottura (frittura, cottura al forno e alla griglia) a temperature pari o superiori a 120°C. L'acrilammide è un noto cancerogeno negli animali da laboratorio. I valori di MOE ottenuti nel percorso della valutazione del rischio hanno portato alla conclusione che vi è la necessità di ridurre al minimo l'esposizione di acrilammide derivante da tutte le fonti, compresa la dieta. La Commissione Europea ha finanziato allo scopo una serie di progetti di ricerca, volti a esaminare le sostanze nocive che si formano nel corso dei processi di cottura, in particolare l'acrilammide, concentrandosi sull'identificazione, la caratterizzazione e la riduzione al minimo dei rischi.

Questi sono solo alcuni esempi di come la moderna Tossicologia offra un contributo unico alla valutazione dei rischi esistenti ed emergenti relativi alla sicurezza alimentare umana.

Sostanze naturali come contaminanti o veleni

Maria Laura Colombo

Alcune fra le più note sostanze naturali possano interferire con il benessere e la salute umana, costituendo un potenziale pericolo o a causa di contaminazioni non volute oppure perché espressamente usate quali veleni.

Le sostanze naturali caratteristiche del mondo vegetale sono molteplici sia per la varietà delle strutture molecolari (alcaloidi, tannini, saponine, glicosidi cardioattivi, solforati, cianogenetici, olii essenziali, ecc.) che per la quantità che si può ritrovare

all'interno del vegetale.

Molte piante, dovendo vivere in habitat diversi e talvolta ostili e, soprattutto, non potendo allontanarsi se aggredite da un predatore (sono ancorate al terreno con le radici), hanno sviluppato un programma di difesa: sintetizzano composti chimici tossici per l'uomo e per gli animali, potendo così difendersi chimicamente e sopravvivere nonostante i predatori.

Le sostanze naturali esplicano una diversa tossicità a seconda

dell'età della persona che ne sia venuta in contatto (bambino, anziano, donna in gravidanza o allattamento, sportivo, ecc.) ed anche a seconda del genere. In questi ultimi anni la letteratura si sta sempre più arricchendo di dati che mettono in risalto la differente risposta alla presenza di xenobiotici a seconda del sesso.

Fra gli esempi ricordati vi è stata la coniina presente nella cicuta, l'anisatina nell'anice giapponese tossico, la ricina, ricavata dai semi di *Ricinus communis*, l'a-

brina ottenuta dai semi di *Abrus precatorius* oppure ancora l'aconitina ed alcaloidi correlati contenuti in *Aconitum napellus*, una pianta delle nostre Alpi.

In generale, si può concludere che proprio per le sostanze contenute, si è solitamente portati ad identificarle come "piante tossiche": esse lo diventano per noi che ne facciamo un uso improprio,

volutamente oppure inconsapevolmente. Tutto dipende dall'uomo, dal suo comportamento e dal suo grado e desiderio di conoscenza. Ed è proprio questo il punto: soltanto la conoscenza corretta, lo studio di fonti sicure ed attendibili permettono di sapere e quindi di potersi difendere da ciò che ci potrebbe recare danno.

Ed, infine, non va dimenticato che le piante, solitamente definite "tossiche" per la produzione di determinati metaboliti, sono in realtà utili ed indispensabili per la preparazione di nuovi farmaci e sono costantemente ricercate dagli studiosi per aggredire nuove e vecchie malattie. ■

Tossine algali come potenziali armi bioterroristiche

Aurelia Tubaro

Le tossine algali sono metaboliti secondari prodotti da microalghe costituenti il fitoplancton che, quando le condizioni ambientali diventano favorevoli, possono proliferare raggiungendo talvolta concentrazioni molto elevate (milioni di cellule/L di acqua marina). Il fitoplancton funge da nutrimento per molti organismi marini come zooplancton, molluschi filtratori e pesci, e quindi le tossine contenute nelle microalghe si concentrano ed entrano nella catena trofica.

Trattandosi di sostanze stabili al calore ed ai normali processi di preparazione degli alimenti, possono raggiungere anche l'uomo. È stato, infatti, stimato che ogni anno si verificano nel mondo circa 60.000 casi di intossicazioni da tossine algali marine.

Uno di questi composti, la saxitossina, è talmente tossica da essere stata inserita nell'elenco delle armi chimiche citato dalla Convenzione di Parigi (1993), insieme a vari gas nervini e alla ricina.

In realtà, le biotossine marine non sono da considerarsi armi

chimiche in senso stretto, da utilizzare in un teatro di guerra, ma vista l'elevata tossicità di alcune di esse e la relativa facilità di reperimento, vanno piuttosto viste come potenziali armi biologiche per attacchi terroristici (Poli *et al*, 2005). Infatti scopo di un attacco terroristico è quello di creare soprattutto molto panico, utilizzando tossine che provochino patologie debilitanti e ad effetto.

Le possibili vie di esposizione sono la via inalatoria o la via orale, attraverso l'ingestione di cibo o di acqua contaminati.

Tra i sei tipi di intossicazione prodotti da tali tossine (Tab. 1), sicuramente l'intossicazione paralitica (PSP) è la più importante dal punto di vista del potenziale bioterroristico.

Responsabili di tale intossicazione sono la saxitossina ed i suoi derivati (Fig. 1), prodotti da varie specie di *Alexandrium*, *Pirodinium* e *Gymnodinium*, dinoflagellati distribuiti nelle acque temperate e tropicali di tutto il mondo e facilmente coltivabili in laboratorio, oltre che da cianobatteri di acqua dolce.

Nonostante programmi di

monitoraggio vengano attuati in molti Paesi, ogni anno vengono riportati oltre 2.000 casi di intossicazione PSP, con una letalità mediamente del 15%.

La sintomatologia, prevalentemente neurologica, si manifesta in modo diverso a seconda della quantità di tossina ingerita.

A basse dosi, il paziente riferisce parestesie alle labbra ed alla bocca che si diffondono poi alle estremità. Se la quantità di tossina ingerita è bassa, il tutto regredisce in poche ore, senza ulteriori conseguenze.

Nel caso in cui la quantità di tossina sia più elevata, le parestesie dalle estremità si diffondono al tronco, il paziente diventa atassico ed ha difficoltà a parlare.

Le dosi letali provocano morte per paralisi respiratoria.

Nelle condizioni più gravi è necessario il ricovero ospedaliero per garantire un adeguato supporto respiratorio finché la tossina non viene eliminata (l'emivita di questi composti è di 9-10 ore, circa).

Non esiste antidoto e l'intervento terapeutico è sintomatico.

Data l'elevata affinità per i canali del Na⁺, la STX blocca il passaggio ionico attraverso la membrana cellulare, inibendo la depolarizzazione.

La Saxitossina ed alcuni suoi derivati sono quindi particolarmente tossici: è stato stimato che la dose letale per un adulto sia tra 5 e 10 mg di equivalenti di STX, mentre i primi sintomi probabilmente si manifestano dopo ingestione di 1-3 mg di equivalenti di STX.

Nei molluschi contaminati, la concentrazione di tossina può variare da 10 a 20 equivalenti di STX per 100 g di polpa: l'ingestione di pochi molluschi può quindi provocare intossicazione. Grazie ai monitoraggi continui, viene attuato il blocco della

raccolta dei molluschi quando la concentrazione di equivalenti di STX raggiunge gli 800 µg/kg di polpa e i media danno ampia diffusione alla notizia, a tutto vantaggio di eventuali terroristi, che potrebbero così raccogliere illegalmente il materiale già sufficientemente contaminato, senza bisogno di estrarre la tossina.

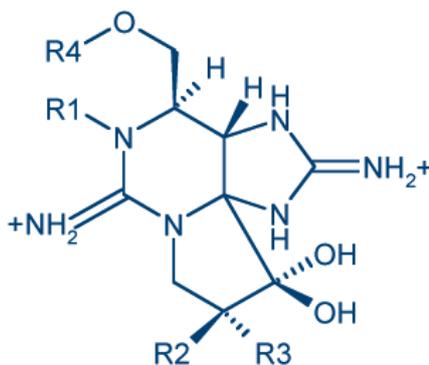
I molluschi contaminati sono infatti indistinguibili da quelli non contaminati e la presenza della tossina può essere rilevata solo mediante saggi chimici e/o biologici.

Ne consegue che questi composti hanno un elevato potenziale bioterroristico: i molluschi contaminati possono infatti essere usati direttamente a questo

scopo, mentre l'utilizzazione di queste tossine per contaminare l'acqua potabile presupporrebbe un'elevata concentrazione delle stesse, oltre alla loro estrazione dal materiale contaminato.

Anche l'uso per via aerosol di queste tossine (la STX sembra essere 5 volte più tossica dopo esposizione aerosol nel topo che dopo somministrazione i.p.) non appare particolarmente verosimile, perché comporterebbe quantità di tossina pura particolarmente elevate che ne limiterebbero l'uso su larga scala.

Fig. 1 - Saxitossina e derivati.



Tossina	R1	R2	R3	R4
STX	H	H	H	H ₂ N-CO
neoSTX	OH	H	H	
GTX1	OH	H	OSO ₃ ⁻	
GTX2	H	H	OSO ₃ ⁻	
GTX3	H	OSO ₃ ⁻	H	H
GTX4	OH	OSO ₃ ⁻	H	
dcSTX	H	H	H	
dcNEO	OH	H	H	
dcGTX1	OH	H	OSO ₃ ⁻	O ₃ S-NH-COO
dcGTX2	H	H	OSO ₃ ⁻	
dcGTX3	H	OSO ₃ ⁻	H	
dcGTX4	OH	OSO ₃ ⁻	H	
B1 (GTX5)	H	H	H	O ₃ S-NH-COO
B2 (GTX6)	OH	H	H	
C3	OH	H	OSO ₃ ⁻	
C1	H	H	OSO ₃ ⁻	
C2	H	OSO ₃ ⁻	H	
C4	OH	OSO ₃ ⁻	H	

Tab. 1 – Principali Intossicazioni da biotossine Algali.

	Tossine responsabili	Letalità	Sintomi	Insorgenza	Trattamento	Durata
PSP	Saxitossina e derivati	Sì	Parestesia, assopimento, atassia, debolezza, perdita della coordinazione, difficoltà respiratoria.	Minuti-ore	Di supporto, incluso supporto respiratorio.	Giorni
NSP	Brevitossine	No	Nausea, parestesia orale, atassia, mialgia, fatica.	Minuti-ore	Di supporto	1-3 giorni
CFP	Ciguatossine	Raramente	Nausea, vomito, diarrea, seguiti da un quadro neurologico complesso che include: inversione caldo/freddo, debolezza, formicolio. Mialgia e fatica sono comuni.	Minuti-ore	Di supporto; il trattamento tempestivo con mannitolo i.v. può diminuire i sintomi.	Settimane-mesi
DSP	Acido okadaico e dinophysistossine	No	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale.	Minuti-ore	Di supporto	2-4 giorni
ASP	Acido domoico	Sì	Vomito, diarrea, crampi addominali, che progrediscono in confusione, disorientamento, perdita di memoria, attacchi convulsivi, coma.	Ore	Di supporto	Mesi (anni per i problemi della memoria)
AZP	Azaspiracidi	No	Nausea, vomito, diarrea, crampi addominali.	Ore	Di supporto	Giorni

Da un borsista SITOX: un anno di ricerca

Fabiana Morroni

Grazie anche alla borsa elargita dalla SITOX, ho potuto svolgere un periodo di ricerca all'estero dal settembre 2007 all'agosto 2008, presso il laboratorio di *Molecular Neuropathogenesis - Department of Neurobiology and Behavior*, dell'*University of California, Irvine*, diretto dal Prof. Frank LaFerla. Durante tale periodo, ho avuto l'opportunità di utilizzare un modello transgenico murino, CaM/Tet-DTA, unico nel suo genere, in cui è possibile indurre la morte selettiva dei neuroni dell'ippocampo.

Come è ben noto, l'ippocampo fa parte del sistema limbico e svolge un ruolo chiave nei processi di apprendimento e memoria ed è la regione che si riscontra maggiormente colpita in pazienti affetti dal morbo di Alzheimer (AD). Il progetto assegnatomi e da me sviluppato nel corso di questo anno ha riguardato lo studio della capacità di recupero del danno ippocampale, attraverso l'uso di specifici test, che favoriscono il processo di apprendimento, compromesso nel modello CaM/Tet-DTA. È stata, inoltre, valutata la

relazione tra *learning* e neurogenesi. Diversi studi dimostrano infatti che nuovi neuroni continuano ad essere generati anche in età adulta e che le due aree principalmente coinvolte in questo processo siano il bulbo olfattivo e il giro dentato nell'ippocampo. Nonostante negli ultimi anni ci sia stata una crescente attenzione nei confronti della neurogenesi, anche per suoi possibili impieghi terapeutici, i meccanismi e il reale significato di questo processo non sono stati ancora del tutto chiariti. Recenti evidenze sugge-

riscono una sua possibile implicazione nei processi di apprendimento e memoria. Durante il primo mese ho acquisito le tecniche necessarie per l'utilizzo degli animali negli studi in vivo, mediante la partecipazione a specifici corsi organizzati dall'*University Laboratory Animal Resources (ULAR)* e dal *Collaborative Institutional Training Initiative (CITI)*. Per migliorare le mie conoscenze nel campo delle Neuroscienze e dell'AD in particolare, ho inoltre frequentato il corso *Molecular Neuroscience*, tenuto dal Prof. F. LaFerla. Nel corso dell'anno ho anche partecipato ai seminari settimanali organizzati dall'*Institute for Brain Aging and Dementia*, nei quali ho avuto la possibilità di confrontarmi con i maggiori esperti dell'AD.

Ho appreso tutte le procedure necessarie per l'allestimento ed il mantenimento di colonie di topi transgenici (es. topi 3xTg-AD e CaM/Tet-DTA). Inoltre, ho acquisito le metodiche di immunostochimica per valutare i pro-

cessi neurodegenerativi a livello di specifiche aree cerebrali, quali l'ippocampo e la corteccia, nonché tecniche biochimiche per la valutazione dell'espressione proteica. Infine, ho avuto la possibilità di apprendere ed utilizzare test comportamentali, quali *Morris Water Maze*, *Object Recognition*, *Contextual Fear Conditioning*, che, usati parallelamente alle tecniche immunostochimiche, costituiscono un utile strumento per la valutazione del grado di severità delle disfunzioni cognitive.

Il modello CaM/Tet-DTA è un modello transgenico inducibile, in cui il promotore tetracicla-sensibile è usato per abrogare o indurre l'espressione della tossina difterica, responsabile del danno neuronale. La specificità della lesione è conferita dall'utilizzo del *cis-acting element Calcium-calmodulin kinase II α (CaMKII α)*.

La comprovata selettività di questo sistema consente di avere un danno neuronale circoscritto, indispensabile per valutare le

funzioni cognitive sia prima che dopo l'induzione della lesione.

In particolare, durante questo studio sono state analizzate le risposte comportamentali di topi CaM/Tet-DTA precedentemente sottoposti a training per la stimolazione dell'area ippocampale interessata. Inoltre, è stato valutato il coinvolgimento del processo della neurogenesi nel recupero delle funzioni cognitive connesse all'apprendimento ed alla memoria.

Il modello utilizzato, anche in base ai dati ottenuti, si è rivelato un sistema efficace nello studio dei meccanismi di apprendimento e memoria, nonché della relazione tra tali processi e la neurogenesi.

Durante il mio periodo di ricerca ad Irvine ho ottenuto risultati molto interessanti, che saranno a breve oggetto di pubblicazione e che concorreranno a quella che è la mia ambizione scientifica maggiore: identificare una nuova strategia farmacologica per la prevenzione ed il contenimento della neurodegenerazione.

International Continuing Education Course in Clinical Toxicology - Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Tissues

Sarah Vecchio

A quattro anni dall'ultima edizione, si è svolto a Pavia dal 15 al 17 maggio 2008 il congresso "Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies: Clinical and Public Health Issues. International Continuing Education Course in Clinical Toxicology". La manifestazione scientifica è stata organizzata dalla SITOX con la collabora-

zione dell'Università degli Studi e della Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, ed è stata accreditata dal Ministero della Salute nell'ambito del programma di educazione continua ECM con 13 crediti per i medici e biologi e con 19 crediti per i farmacisti.

Si è trattato di un'importante ed interessante occasione di incontro

e di confronto per esperti nazionali ed internazionali nel settore della tossicologia clinica, ma anche di un importante momento di aggiornamento per i medici che operano nell'area della medicina critica e dell'urgenza. Numerosa è stata anche la partecipazione degli specializzandi delle scuole di Tossicologia Medica, Anestesia e

Rianimazione, Pediatria, Medicina Interna, Farmacologia e Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Pavia.

I lavori si sono aperti con il meeting pregressuale del 14 maggio che ha visto l'intervento di Hugo Kupferschmidt, presidente dell'EAPCCT (European Association of Poison Control Centres and Clinical Toxicologists) e responsabile dello Swiss Toxicological Information Centre di Zurigo, il quale ha sottolineato l'importanza dell'attività dei Centri Antiveneni (CAV) nell'ambito dei Servizi Sanitari dei Paesi europei e la necessità di creare una rete integrata di servizi nella prospettiva di una collaborazione sempre più globale. Loredana Vellucci, del Dipartimento della Prevenzione del (ex) Ministero della Salute, insieme a Emanuela Balocchini (Assessorato Sanità Regione Toscana - Conferenza Stato Regioni), Luigi Macchi e Antonio Fanuzzi (Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia) hanno illustrato l'accordo siglato dalla Conferenza Stato Regioni il 28 febbraio 2008 che sancisce i compiti, le funzioni, le attività ed i requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveneni italiani, nonché il loro ruolo nei sistemi sanitari regionali e nazionale. Lo stesso accordo prevede l'inserimento dei CAV nella rete di sorveglianza sindromica, anche in base al fatto che tali servizi specialistici svolgono funzioni non riconducibili ad altre strutture operative del Servizio Sanitario Nazionale. Proprio in relazione a questo riconoscimento di funzioni nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, Carlo Locatelli (Consiglio Direttivo SITOX e Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica) è intervenuto illustrando le prospettive di sviluppo dei CAV italiani e sottolineando la

necessità di risorse adeguate (economiche, tecnologiche, laboratori, personale) e di un'integrazione operativa e funzionale sia nel sistema per l'emergenza, sia nel sistema di degenza ordinaria ospedaliera. Ciò consentirà di garantire un servizio effettuato da medici specialisti sempre più efficiente ed efficace. Paolo Danesino (Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina Legale, Università di Pavia) è quindi intervenuto sul problema specifico delle responsabilità medico-legali legate alle attività dei CAV e alla particolare attività di consulenza specialistica a distanza.

La giornata si è conclusa con l'intervento di Luigi Manzo (Direttore Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica, Università di Pavia) e di Elena Dalla Toffola (Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione, Università di Pavia) sul riassetto delle Scuole di Specializzazione di Area Sanitaria, in particolare nella Classe dei Servizi Clinici Specialistici, di cui fa parte anche la Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica.

Nella prima giornata del congresso sono state affrontate le evidenze di efficacia e sicurezza degli antidoti nelle intossicazioni da cianuri, esteri organo-fosforici, carbamati, sostanze metaemoglobinizzanti e monossido di carbonio. Gli interventi hanno dato voce alle esperienze di diversi paesi quali Francia (Frédéric Baud), Belgio (Philippe Hantson), Svizzera (Martin Wilks) e Italia; sono state inoltre analizzate le potenzialità e i limiti dei laboratori di tossicologia nel campo della diagnostica relativa a tali intossicazioni (Antonella Valli, Laboratorio di Tossicologia Analitica, Policlinico San Matteo, Pavia). I dati di maggior rilievo riguardano le importanti evidenze di efficacia

che supportano la precoce somministrazione di idrossocobalamina nelle intossicazioni da cianuri che, ad esempio, si sviluppano in conseguenza di esposizione a fumi d'incendio in ambiente civile (abitazioni).

Philippe Hantson ha esposto un'interessante revisione critica del ruolo del carbone vegetale attivato quale antidoto "storico" di largo impiego nelle intossicazioni acute, della cui efficacia si discute ancora oggi. Primo Botti (Centro Antiveneni di Firenze) è intervenuto sul trattamento antidotico delle metaemoglobinemie e Giuliano Vezzani (Centro di Terapia Iperbarica, Fidenza) ha sottolineato il valore antidotico dell'ossigeno iperbarico nella prevenzione del danno neurotossico ritardato da monossido di carbonio.

Un'intera sessione è stata dedicata all'analisi di problematiche estremamente attuali quali le intossicazioni da alcoli e sostanze d'abuso. Teodora Macchia (Istituto Superiore della Sanità) ha illustrato l'attività dell'Early Warning System, il Sistema di Allerta Rapida europeo e italiano che, attraverso specifici monitoraggi, può consentire l'identificazione precoce di nuove sostanze immesse nel mercato illecito e di nuove modalità di abuso. Il sistema può inoltre contribuire a contenere la diffusione di nuove sostanze d'abuso e ad avviare specifiche attività di prevenzione e di salute pubblica.

Sono seguiti interventi relativi alla recente casistica di intossicazioni da cocaina contaminata con atropina (Giuseppe Bacis, Centro Antiveneni di Bergamo) e ad altri problemi di salute correlati all'abuso di sostanze. Particolare interesse ha suscitato la descrizione di un protocollo concordato fra sanitari, Forze dell'Ordine e Prefettura (Maria Luisa Farina, Centro Antiveneni di Bergamo) per la

gestione in pronto soccorso dei "body-packers". Raffaella Butera (Centro Antiveneni di Pavia) ha comparato l'efficacia di due diversi antidoti (etanolo e fomepizolo) nelle intossicazioni da glicoli e metanolo. Hugo Kupferschmidt (Zurigo) ha illustrato la diffusione delle smart drugs e le intossicazioni ad esse correlate, mentre Pietro Papa (Laboratorio di Tossicologia Analitica, Policlinico San Matteo, Pavia) ha fornito indicazioni sul ruolo del laboratorio nella diagnosi in urgenza per questo tipo di patologia tossicologica. Davide Lonati (Centro Antiveneni di Pavia) ha analizzato in particolare l'intossicazione di massa da metanolo che si è verificata nel corso degli ultimi 2 anni in Sicilia e il ruolo che il Centro Antiveneni di Pavia ha avuto nell'identificazione e nella gestione di tale emergenza tossicologica. Si tratta di un valido esempio dell'importanza del sistema di sorveglianza e allerta che i CAV assicurano al nostro sistema sanitario, nonché dell'efficace collaborazione fra CAV, laboratori di tossicologia, servizi di pronto soccorso e di medicina d'urgenza, rianimazioni, servizi di igiene pubblica, Forze dell'Ordine e Istituzioni sanitarie regionali e nazionali.

Il secondo giorno di congresso è stato dedicato all'emergenza chimica industriale e NBCR, eventi per i quali i CAV sono un riferimento essenziale insieme ai servizi che operano nel sistema dell'urgenza-emergenza. I lavori sono stati aperti da Adriana Volpini e Marco Leonardi, del Dipartimento della Protezione Civile (Presidenza del Consiglio dei Ministri) che hanno illustrato l'organizzazione e le attività del Dipartimento per la risposta alle emergenze chimiche di tipo convenzionale e per il coordinamento degli interventi sanitari. Luigi Moscatelli (ENI) è intervenuto in merito alla

necessità di collaborazione fra industria e centri antiveneni (come dimostra l'accordo operante fra ENI e CAV di Pavia), al fine di migliorare la gestione sanitaria di eventuali incidenti chimici in ambito industriale connessi ad attività produttive: la rapida disponibilità di antidoti stoccati *ad hoc* negli insediamenti in base ad una specifica identificazione dei rischi, procedure e formazione specifiche sono i fondamenti per assicurare appropriatezza negli interventi. Sulla problematica della necessità di antidoti è intervenuto anche Carlo Locatelli. A differenza di altri eventi per i quali i sistemi sanitari nazionale e regionali sono maggiormente preparati, nelle emergenze chimiche industriali, infatti, il problema medico principale è l'intossicazione acuta, estremamente variabile nelle sue manifestazioni e in genere poco nota agli operatori dell'emergenza. Per evitare che impreparazione, ritardi, iniziative improvvisate e mancanza di appropriatezza del trattamento possono tradursi in inefficacia dell'intervento sanitario, sono necessari una rapida e corretta diagnosi fornita da CAV specializzati in tale ambito e un'adeguata disponibilità di antidoti.

Interessante e fonte di vivace discussione l'analisi, presentata da Valeria Petrolini (Centro Antiveneni di Pavia), sulle necessità organizzative e formative per la gestione delle emergenze chimico-industriali espresse dai sanitari che operano nel settore dell'urgenza. I risultati dell'indagine conoscitiva, condotta mediante questionario strutturato inviato a tutti i servizi d'urgenza del territorio nazionale, hanno evidenziato gravi carenze organizzative e formative di tali servizi sia per quanto riguarda la preparazione che le possibilità di intervento. Ne è emersa la necessità di affrontare questa criticità con azioni miglio-

native adeguate, in una nuova prospettiva di preparazione tecnica mirata.

I successivi interventi di Giovanni Ricatti (Difesa Civile, Ministero degli Interni), Virgilio Costanzo e Gratiliano Gai (Ministero della Salute) e di Giocondo Santoni e Antonio Medica (Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, Firenze) hanno inoltre sottolineato l'importanza dell'acquisizione, mediante esercitazioni e simulazioni, di una precisa preparazione tecnica e pratica nell'affrontare le emergenze NBCR che permetta il corretto utilizzo degli antidoti e dei presidi disponibili sul territorio nazionale, conoscenze che non fanno attualmente parte del bagaglio culturale "naturale" del personale medico ed infermieristico, ma che si impongono nel quadro dei nuovi scenari di difesa civile.

In tema di difesa civile è stata inoltre data particolare rilevanza alla "scorta nazionale antidoti" approntata nel nostro Paese per poter fronteggiare eventuali eventi di natura terroristica. Nell'ambito delle emergenze nucleari e radiologiche, inoltre, Paul Dargan (Londra) ha illustrato le caratteristiche principali dell'intossicazione da polonio e le difficoltà relative alla gestione (diagnosi, trattamento, aspetti di sanità pubblica) di simili tipi di evento.

Il pomeriggio è stato dedicato all'inquadramento dell'organizzazione e della risposta dei sistemi territoriale ed ospedaliero, all'emergenza chimica industriale e NBCR con relazioni mirate all'intervento sul territorio, alle procedure ospedaliere per la gestione di pazienti contaminati da agenti chimici (Ivo Casagrande, Alessandria) e radiologici (Alfredo Muni, Alessandria) e alla formazione in medicina delle catastrofi (Antonio Morra). Aree di decontaminazione *ad hoc* nei nuovi dipartimenti d'urgenza ospedalieri, dispositivi di protezione indivi-

duale e procedure specifiche possono contribuire a migliorare la gestione di emergenze tossicologiche.

L'Ing. Cusin (Mestre) ha poi relazionato sulle procedure di intervento tecnico dei Vigili del Fuoco, ivi compresa l'identificazione delle sostanze in causa attraverso rilevazioni ambientali, mentre Raimondi (118 Pavia) ha descritto, anche mediante casi clinici esemplificativi, alcune delle problematiche legate all'applicazione della decontaminazione sanitaria nella fase extraospedaliera.

Di grande interesse è risultata la presentazione delle problematiche inerenti l'intossicazione botulinica (terzo giorno di congresso). Ne sono stati illustrati i principali aspetti fisiopatologici ed epidemiologici, sia nell'adulto che nel bambino (Ernesto di Florio, Clara Volpe – Napoli - e Lucia Fenicia, ISS Roma), il meccanismo d'azione della tossina (Ornella Rossetto, Padova), le relative metodiche di determinazione (Dario de Medici, ISS, Roma), le criticità relative alla diagnosi e alla terapia del botulismo infantile (Liviana Dalt, Padova), l'inquadramento

neurofisiologico (Enrico Alfonsi, IRCCS Mondino, Pavia) ed il problema, molto attuale, del botulismo iatrogeno da utilizzo della tossina in ambito estetico (Alessandro Russo, CAV Roma). Al termine della sessione è stato presentato il progetto di ricerca "botulismo infantile" nell'ambito del programma di collaborazione Italia-USA (sezione malattie rare), a cui partecipano Unità Operative dell'Istituto Superiore di Sanità ed il Centro Antiveneni della Fondazione Maugeri di Pavia con la collaborazione scientifica dell'IBTPP (Infant Botulism Treatment and Prevention Program, USA), al fine di promuovere il riconoscimento, la diagnosi e, in generale, le conoscenze sulla malattia.

I lavori del Convegno si sono conclusi con una panoramica delle questioni relative all'ingestione di caustici e corrosivi, problema oggi più che mai frequente. Sono stati illustrati i percorsi nell'urgenza del paziente adulto (Anna Maria Ferrari, Reggio Emilia) e pediatrico (Antonio Vitale, Napoli), gli aspetti clinico-tossicologici (Andrea Giampreti, Centro Antiveneni Pavia) e il ruolo diagnosti-

co dell'endoscopia in urgenza (Alfredo Rossi, Milano). Dalla discussione è emerso il quadro di una patologia complessa, dalle caratteristiche variabili in rapporto alle modalità dell'ingestione, alle sostanze assunte e al tipo di paziente, che richiede quindi una gestione il più possibile integrata e coordinata tra medici dell'urgenza, endoscopisti e medici dei Centri Antiveneni.

Per tutta la durata del congresso i partecipanti sono stati coinvolti attivamente mediante le numerose esercitazioni pratiche con discussione dei casi clinici. La partecipazione numerosa e attenta a tutte le sessioni del congresso ha testimoniato il gradimento dell'evento formativo, ormai alla sua 4° edizione in 8 anni, il quale viene anche ormai considerato da molti clinici italiani un evento di riferimento per il miglioramento delle conoscenze nel settore della tossicologia clinica.

Per coloro che sono interessati, sono ancora disponibili alcune copie degli atti del Convegno, che possono essere richiesti alla Segreteria SITOX.



Intossicazioni da Metanolo

Davide Lonati e Carlo Locatelli

Il 21 maggio 2008 si è svolto a Catania un importante incontro dal titolo "Intossicazioni da metanolo in Sicilia: aspetti clinici e di sanità pubblica", organizzato dalla Azienda Ospedaliera Universitaria V. Emanuele, Ferrarotto e S. Bambino di Catania, in collaborazione con il Centro Nazionale di Informazione Tossicologica – Centro Antiveneni di Pavia, con il patrocinio della Società Italiana di Tossicologia

(SITOX) e della Società Italiana di Medicina d'Emergenza (SIMEU) della Regione Sicilia. L'incontro di aggiornamento scientifico-organizzativo ha visto, inoltre, la partecipazione del Ministero della Salute e dell'Assessorato alla Sanità della Regione Sicilia, data l'importanza della tematica trattata; le intossicazioni da metanolo, benché rappresentino un evento eccezionale, possono costituire una vera

e propria emergenza per la salute pubblica che coinvolge ed interessa diversi settori pubblici, tra cui i Servizi di Pronto Soccorso e di Medicina di Urgenza, i Centri Antiveneni ed i Laboratori di Tossicologia, nonché l'Autorità Giudiziaria, le Forze dell'Ordine e i Rappresentanti delle Comunità straniere eventualmente coinvolte. Nel periodo agosto 2006 – marzo 2007, infatti, si sono verificati diversi decessi conseguenti

a intossicazione da metanolo tra i componenti di comunità straniere presenti in Sicilia (Ministero della Salute, DGSAN, 03.04.2007), con un progressivo incremento dei casi segnalati, probabilmente dovuto ad una crescente consapevolezza dell'esistenza del problema ed al miglioramento della diagnostica mirata.

Ciò che è emerso dall'incontro di Catania è il ruolo sempre più

importante svolto dai Centri Antiveleni, già a partire dalle fasi iniziali del monitoraggio per l'individuazione dei "casi sentinella" e, successivamente, per la gestione e la stesura delle procedure operative, per la consulenza specialistica nei singoli casi, per la raccolta dei dati e per la segnalazione di ulteriori casi alle Autorità competenti.

Infine, è stata sottolineata l'importanza dell'Allerta Rapida da

parte dei Servizi di Emergenza, del supporto dei Laboratori di Tossicologia e della Banca Dati Nazionale Antidoti (www.cavpavia.it) per il reperimento dell'antidoto specifico e la validità delle procedure di prevenzione avviate dal Ministero della Salute, attraverso un programma informativo e di comunicazione multilingue, rivolto ai cittadini ed alle Comunità straniere residenti in Sicilia. ■

EUROTOX Merit Award

Claudio Colosio

Domenica 5 ottobre 2008, cerimonia d'apertura del 45° Congresso delle Società Europee di Tossicologia: il Presidente uscente, Prof. Corrado Lodovico Galli, chiama sul palco il Prof. Vito Foà, dimesso per pensionamento lo scorso anno dall'Università degli Studi di Milano, consegnandogli, alla presenza del Professor Aristidis Tzatsakis, presidente del Congresso, un importante riconoscimento alla carriera, che il Prof. Foà riceve tra gli applausi della sala gremita, presenti, tra gli altri, la moglie Ruth e un gruppetto di allievi che lo hanno seguito sin dagli anni '70-'80. Il Prof. Foà riceve il riconoscimento, ringraziando con il minimo di parole che ritiene di poter pronunciare senza tradire quell'emozione che chi lo conosce bene gli legge con facilità nello sguardo.

La cerimonia ha rappresentato un riconoscimento non formale ad uno scienziato che ha attraversato l'intera storia della tossicologia occupazionale, imprimendo in modo indelebile alla disciplina il segno della sua produzione scientifica e delle sue intuizioni, a partire dalle prime importanti indagini di tossicologia industriale condotte negli anni '70, sino alle evo-

luzioni più recenti, al passaggio dalle macrodosi alle microdosi, all'allargamento degli interessi della disciplina verso l'ambiente nel suo complesso. Un carriera pressoché interamente svolta presso la Clinica del Lavoro Luigi Devoto di Milano, e poi nel Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Milano, ove per molti anni ha diretto il locale laboratorio di Tossicologia Occupazionale e Ambientale, interrotta negli anni '80 da un periodo trascorso presso l'Università di Bari, ove è stato Direttore della locale Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro.

Riteniamo che il principale contributo del Prof. Foà alla disciplina sia stato lo sforzo profuso per legare il classico approccio tossicologico, basato sullo studio in vitro o sull'animale da esperimento, alla Medicina del Lavoro e all'Igiene Industriale, discipline principalmente interessate alla ricerca ed allo sviluppo di azioni preventive in comunità di lavoratori esposti nell'ambiente di lavoro a fattori di rischio chimici. Questo ha contribuito a creare la possibilità di impiegare informazioni inerenti il meccanismo d'azione

dei tossici occupazionali, il loro metabolismo e la loro interazione con i sistemi biologici, ottenute dalla tossicologia, in comunità di lavoratori, per definire adeguati indicatori di esposizione o indicatori di effetto precoce, necessari per definire la necessità, l'entità e la tipologia di interventi preventivi appropriati.

Informazioni tossicologiche provenienti da studi di laboratorio sono anche impiegate per la definizione di limiti di esposizione a tossici occupazionali, con quell'approccio "health based" che rappresenta un ulteriore momento di sinergia e interazione tra la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale e la Tossicologia. Anche a questo livello si è sviluppata l'attività del Prof. Foà, che ha per un lungo periodo rappresentato l'Italia nello "Scientific Committee on Exposure Limits" (SCOEL) dell'Unione Europea, agendo anche come Presidente del Comitato stesso. Significativo anche il contributo che il Prof. Foà ha portato alla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale, organo di riferimento tossicologico per il Ministero della Salute Italiano. ■



Nella fotografia sono presenti, da sinistra a destra, i Proff. Corrado Galli, Vito Foà e Aristidis M. Tsatsakis, Presidente della Società Greca di Tossicologia.

INDICE

XV Congresso nazionale della Società Italiana di Tossicologia	1	Sostanze naturali come contaminanti o veleni	3	International Continuing Education Course in Clinical Toxicology - Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Tissues	7
Solo due parole...		Maria Laura Colombo	3	Sarah Vecchio	7
Patrizia Hrelia	2	Tossine algali come potenziali armi bioterroristiche		Intossicazioni da metanolo	
Il ruolo della moderna tossicologia nella gestione degli allarmismi nel settore alimentare		Aurelia Tubaro	4	Davide Lonati e Carlo Locatelli	10
Patrizia Hrelia	2	Da un borsista Sitox: un anno di ricerca		Eurotox Merit Award	
		Fabiana Morroni	6	Claudio Colosio	11

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia
 Fondata nel 1967
 Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.:
 96330980580
 Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di
 Milano n. 3512 pag. 606 vol. II
 Dir. Resp.: Patrizia Hrelia
 Anno XI - N. 2
 Ottobre 2008

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:
 Giorgio Cantelli Forti

Presidente-eletto
 Marina Marinovich

Consiglieri:

Marco Brughera
 Orazio Cantoni
 Enzo Chiesara
 Carlo Locatelli
 Annarita Meneguz
 Sergio Raimondo

Segretario: Maria Enrica Fracasso

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Marina Marinovich

Segreteria editoriale: Ida Ceserani

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano - Tel 02-29520311.

Fax 02-29520179 - E-mail: sitox@comm2000.it

Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Società Italiana di Tossicologia

Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

SITOX informa

Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

Impaginazione e stampa: Media Print, Livorno

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 2 AUT. Dr/CBPA/CENTRO1 valida dal 05/05/2006" Numero Progressivo 2 Periodicità: quadrimestrale