

VELENI CONVULSIVANTI

- ❖ Tra le sostanze convulsivanti alcuni composti di natura organica sono chiamati maggiormente in causa negli avvelenamenti: **STRICNINA, METALDEIDE, CRIMIDINA.**
- ❖ Le indagini epidemiologiche evidenziano che I **carnivori** domestici sono gli animali più interessati da questo avvelenamento caratterizzato da **sintomi essenzialmente di tipo convulsivo.**

VELENI CONVULSIVANTI

DEFINIZIONI

Convulsione: contrazione brusca ed involontaria che può interessare pochi o numerosi gruppi muscolari. Possono essere:

Toniche: contrazione prolungata nel tempo, con irrigidimento della muscolatura

Cloniche: succedersi rapido di contrazioni e rilassamento dei muscoli

Epilessia: ricorrenti accessi convulsivi e crisi parossistiche causati dall'attivazione improvvisa ed abnorme di un gran numero di neuroni cerebrali

VELENI CONVULSIVANTI

DEFINIZIONI

Tetania: crampi tonici bilaterali, intermittenti, quasi sempre dolorosi di alcuni muscoli o gruppi di muscoli volontari senza alterazione della coscienza

Spasmo: contrazione di un gruppo di muscoli striati o lisci, involontaria, prolungata e ripertuta. Reversibile spontaneamente spesso accompagnata da dolore

Atassia: disturbo della coordinazione del corpo in rapporto con l'equilibrio, sia nel mantenimento della postura sia nella marcia

VELENI CONVULSIVANTI –stricnina-

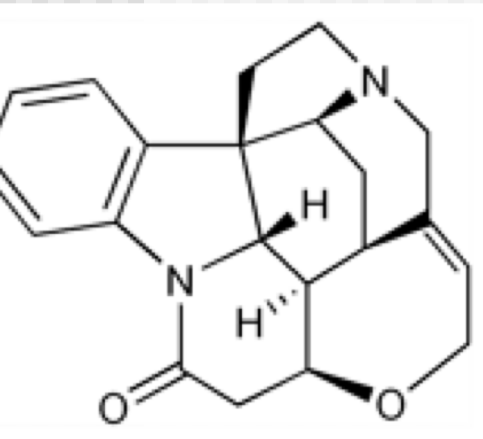


PROPRIETA' CHIMICO FISICHE

Stricnina:

Alcaloide estratto dalla noce vomica (*Strycnos Nux vomica*) e dalle fave di S. Ignazio (*Strycnos ignatii*). Chimicamente è caratterizzato dall'aver una struttura policiclica con un gruppo indolico;

- ❖ Polvere biancastra, in forma di sale (nitrato, solfato), leggermente amara, poco solubile in acqua;
- ❖ aderisce tenacemente al carbonio del suolo
- ❖ la persistenza ambientale non è lunga (più del 90% scompare dal suolo in 40 giorni) La degradazione dall'ambiente dipende dalla presenza e dallo sviluppo di organismi **microbici** e **fungini** del suolo



VELENI CONVULSIVANTI

PROPRIETA' CHIMICO FISICHE

Stricnina

- ❖ E' una delle sostanze più tossiche che si conosca.
- ❖ La stricnina è estremamente tossica per i **pesci**, gli **invertebrati marini**, gli **uccelli** ed i **mammiferi**. La specie più colpita è quella **canina (avvelenamento doloso)**.
- ❖ E' documentato l'avvelenamento secondario. Ad es. è ritenuta responsabile dell'estinzione dell'ultima colonia di grifoni in Sicilia e del Gipeto e dell'avvoltoio monaco in Sardegna



VELENI CONVULSIVANTI

TOSSICITA'

DL x OS della **STRICNINA**

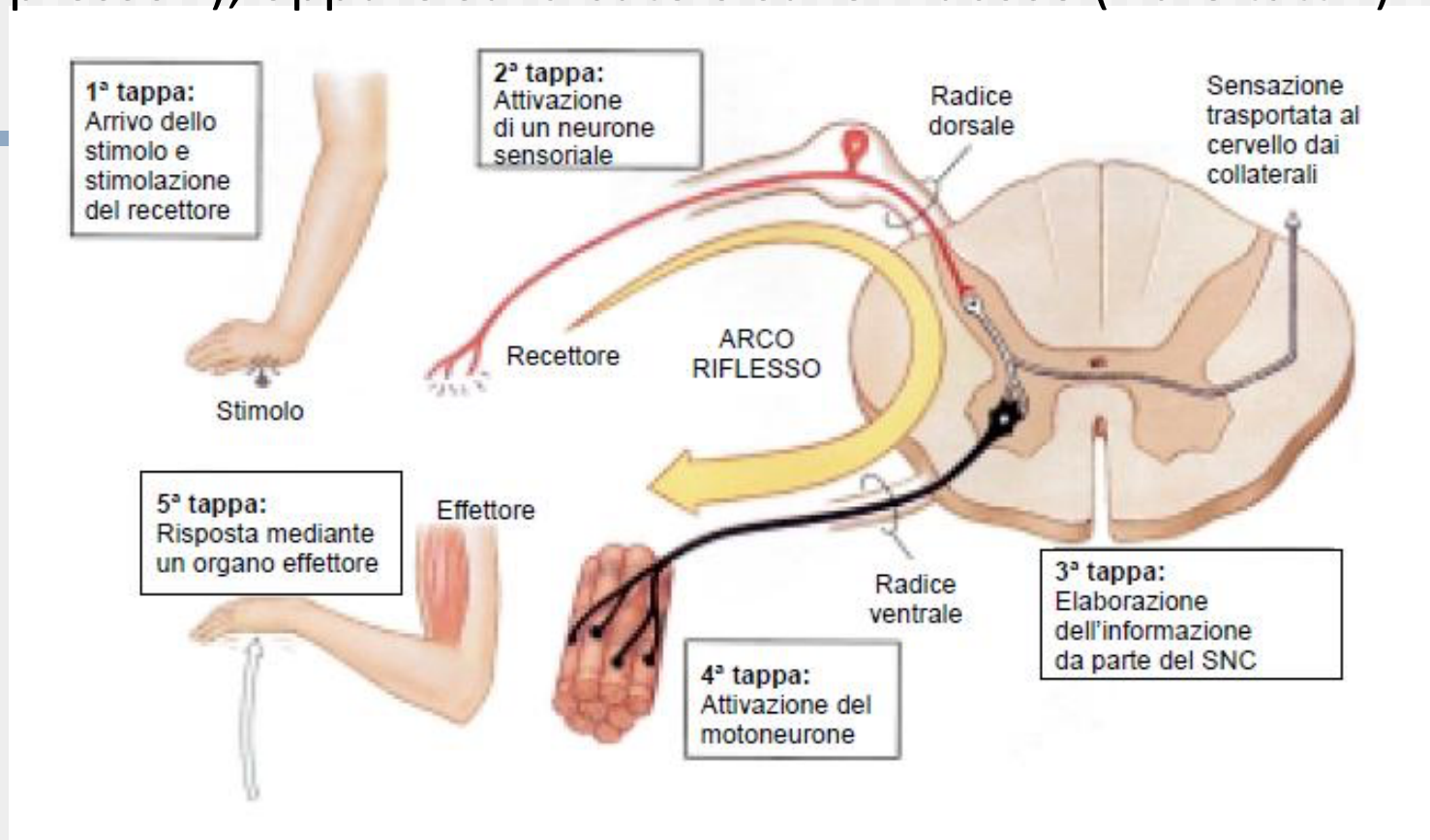
SPECIE	DL ₅₀ x OS mg/Kg peso corporeo
Gatto	2.0
Bovino	0.5
Cane	0.5 – 1.2
Cavallo	0.5
Uomo	30 – 60
Maiale	0.5 – 1
Ratto	2.2 - 14

VELENI CONVULSIVANTI

TOSSICOCINETICA

- ❖ La stricnina è rapidamente **assorbita** nel tratto gastro-enterico. Inizia già a livello della mucosa buccale
- ❖ Una parte circola nel sangue **legato alle proteine** ed agli **eritrociti**, si distribuisce in tutti i tessuti, maggiori concentrazioni si osservano nel fegato e nel rene.
- ❖ La **metabolizzazione** (detossificazione) avviene ad opera di enzimi microsomiali epatici (P450)
- ❖ Viene **escreta** immodificata nelle urine fino al 20% della dose assunta,
- ❖ La stricnina e i metaboliti vengono eliminati entro 24 ore dall'assunzione. L'assunzione di piccole dosi è spesso ben tollerata in quanto non dà luogo a fenomeni di accumulo

Dal punto di vista neurofisiologico, l'arco riflesso inizia con uno **stimolo sensitivo**, che agisce sul tendine muscolare (fibre contrattili), sull'osso (baro pressori), oppure sulla cute o sulle mucose (fibre tattili).



Questo stimolo causa, direttamente o meno, un **allungamento del muscolo**; questo una volta registrato dai recettori presenti nei **fusi neuromuscolari** invia, tramite fibre afferenti, un segnale al motoneurone del midollo spinale, dal quale parte un impulso efferente che viaggia nel nervo motorio e causa la **contrazione del muscolo** corrispondente.

VELENI CONVULSIVANTI

MECCANISMO D'AZIONE

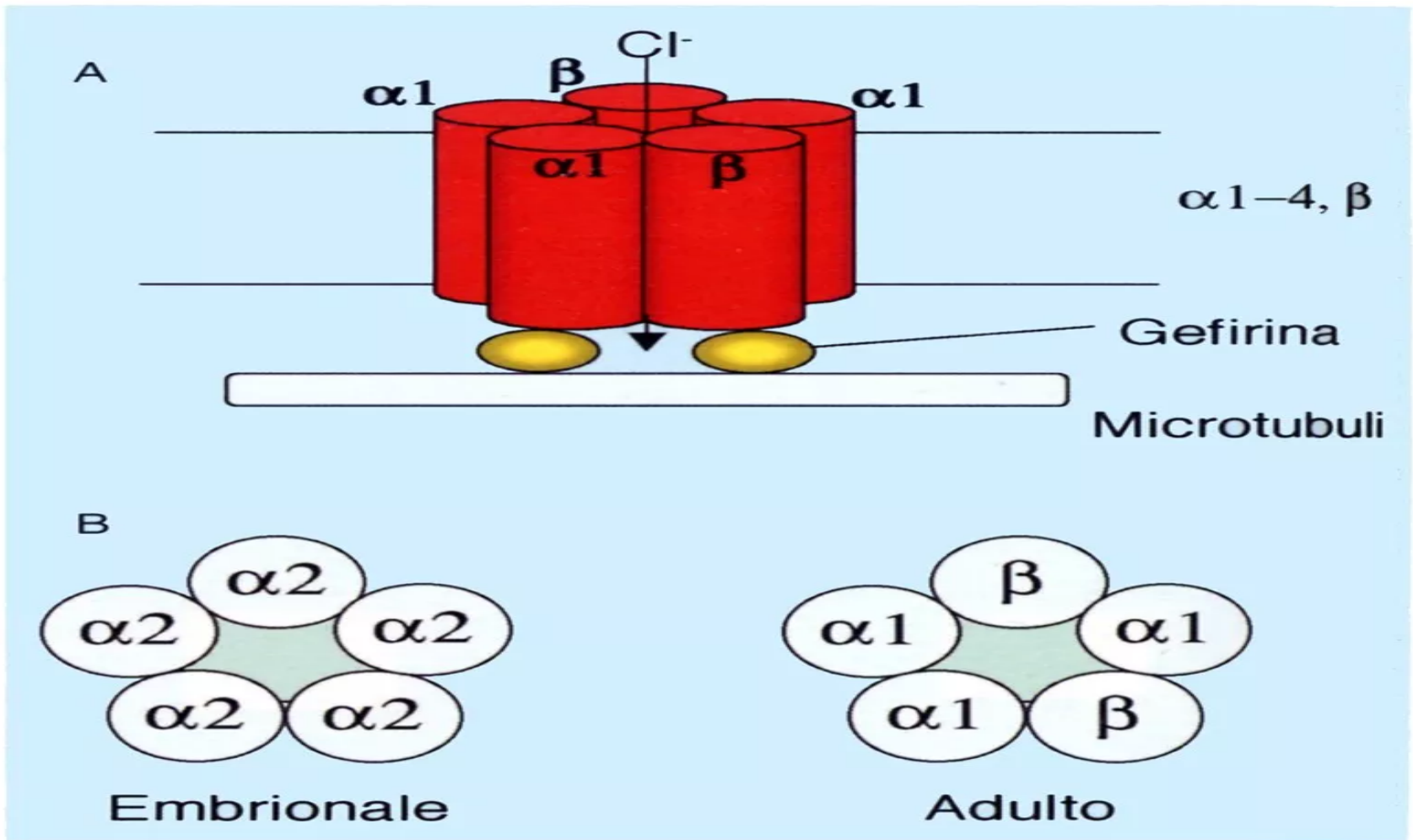
❖ La **STRICNINA** blocca l'azione inibitoria della **GLICINA** nelle cellule delle corna ventrali del midollo spinale (cellule del Renshaw)

(Glicina: neurotrasmettitore inibitorio presente a livello di midollo spinale, cervello e talamo)

❖ L'azione della stricnina compromette la normale funzionalità del sistema nervoso, determinando una **risposta esagerata** degli **archi riflessi**. - Il legame della stricnina con il recettore della glicina determina l'apertura dei canali del Cl⁻ e quindi iperpolarizzazione. Ciò comporta che stimoli di qualunque natura (tattili, uditiva, visiva) ed intensità (ad es. normali movimenti peristaltici) determinano risposte anomale ed esagerate a causa dell'assenza dei meccanismi di modulazione, scatenando crisi convulsive.

❖ La risultante è un severo **spasmo muscolare** che porta ad una **iperestensione** del corpo a causa della contrazione predominante del gruppo dei muscoli estensori dei lombi

❖ Comparsa di **convulsioni di tipo tetanico**



Rappresentazione schematica del recettore per la glicina. A) Le cinque subunità recettoriali sono assemblate a formare un canale centrale permeabile allo ione Cl^- . È indicata, inoltre, la proteina periferica gefirina, che favorisce l'ancoraggio del recettore sulla struttura del citoscheletro. B) Il recettore per la glicina visto dall'alto, con le subunità che compongono la sua forma embrionale (omomeric α_2) e quella adulta (eteromeric $\alpha_1\beta$).

VELENI CONVULSIVANTI

SINTOMATOLOGIA

- ❖ Il bersaglio principale della stricnina è il **SNC**
- ❖ I segni clinici si evidenziano da **10** a **120** minuti dopo l'ingestione
- ❖ La severità dei sintomi è in stretta dipendenza dalla dose assunta
- ❖ Gli animali esposti a **basse** dosi di stricnina evidenziano una **leggera atassia e rigidità muscolare**
- ❖ Gli animali esposti ad **alte** dosi mostrano un rapido insorgere dei sintomi caratterizzati da **spasmi muscolari e convulsioni**

VELENI CONVULSIVANTI

SINTOMATOLOGIA

Nel cane intossicato da stricnina si osserva:

Una **fase prodromica** che si stabilisce circa 15 minuti dopo l'assunzione e nella quale si riscontra nervosismo, ansietà, apprensione, aumento della frequenza respiratoria ed ipersalivazione, mancata risposta ai comandi del proprietario.

Gradualmente si instaurano la rigidità muscolare, gli spasmi (i sintomi si evidenziano a partire dai muscoli della faccia, del collo e poi dei lombi)

Questo stadio, sfocia rapidamente nella **fase convulsiva**

VELENI CONVULSIVANTI

SINTOMATOLOGIA

Gli episodi convulsivi possono essere intermittenti o continui

Durante questi episodi la **respirazione** diviene anormale a causa della contrazione del diaframma, dei muscoli toracici ed addominali

La maggior parte dei cani intossicati mostra un aumento della frequenza e della severità di questi episodi in seguito a stimolazione

Il **vomito** non è frequente nei cani avvelenati

La **morte** interviene dai 10 minuti alle 24-48 ore dopo l'assunzione ed è la risultante della paralisi midollare e dell'ipossia. (quando gli impulsi nervosi giungono al muscolo un rapidissima successione, la fibra muscolare perde la capacità di decontrarsi (tetano stricnico).

VELENI CONVULSIVANTI

DIAGNOSI

ANAMNESI

SINTOMATOLOGIA

REPERTI CLINICI

REPERTI ANATOMO-PATOLOGICI

VELENI CONVULSIVANTI

REPERTI CLINICI

Scarse indicazioni da analisi ematobiochimiche

Nei casi sospetti si effettua la ricerca della stricnina con **metodiche analitiche** quali:

- ❖ HPLC
- ❖ GASCROMATOGRAFIA
- ❖ GASCROMATOGRAFIA-SPETTROMETRO DI MASSA

Le matrici utilizzabili sono:

- ❖ Vomito? (contenuto gastrico)
- ❖ Siero
- ❖ Urine

VELENI CONVULSIVANTI

LESIONI ANATOMO-PATOLOGICHE

**NEI CASI DI AVVELENAMENTO DA STRICNINA NON SI RILEVANO
LESIONI MACROSCOPICHE O ISTOLOGICHE CARATTERISTICHE**

Nell'uomo è possibile riscontrare necrosi della corteccia cerebrale dovuta a scarsa perfusione ed ipossia cerebrale
(segno aspecifico)

VELENI CONVULSIVANTI

TERAPIA

Riduzione dell'assorbimento intestinale del tossico

- ❖ Emetici e Lavaggio gastrico (generalmente controindicati nella fase acuta)
- ❖ **Carbone attivo (molto efficace nel legare la stricnina)**

Appropriata terapia sintomatica mirata a combattere l'ipertermia, l'ipossia e l'acidosi

- ❖ Respirazione assistita
- ❖ Diuretici (furosemide) Fluidoterapia (Ringer Lattato)

Minimizzare gli spasmi muscolari e le convulsioni

- ❖ Pentobarbitale (GABA-mimetico) 3-15 mg/Kg IV
- ❖ Benzodiazepine – Diazepam- (anticonvulsivante, ansiolitico, miorilassante) 0.5 – 5 mg/Kg IV

VELENI CONVULSIVANTI –metaldeide-

PROPRIETA' CHIMICO FISICHE

METALDEIDE

E' un trimero dell'acetaldeide ottenuto per **sintesi**. Solido bianco in forma di lunghi cristalli, con odore di etanolo. Infiammabile. Insolubile nell'acqua e poco solubile nei solventi organici

Viene impiegata principalmente come limacida nella protezione dei prodotti dell'agricoltura e della floricoltura

Generalmente è commercializzata in forma di **granuli**, ma anche in forma **liquida** ed in **pellet**

VELENI CONVULSIVANTI

TOSSICITA'

La METALDEIDE è considerata un composto con moderata tossicità quando assunta per via orale (*sfortunatamente il cane, al contrario del gatto, trova questo composto estremamente appetibile*)

- ❖ La DL_{50} è di **210-600** mg/Kg peso corporeo per il **CANE**
- ❖ La DL_{50} è di **207** mg/Kg peso corporeo per il **GATTO**

La via **inalatoria** non è una "normale" via di esposizione alla metaldeide, tuttavia può verificarsi attraverso l'inalazione delle polveri di metaldeide presenti nelle formulazioni commerciali

LC_{50} valutate in 4 ore di esposizione e:

- ❖ **203** mg/m³ ratto; **203** mg/m³ topo; **175-700** mg/m³ maiale della Guinea;

VELENI CONVULSIVANTI

TOSSICOCINETICA

La metaldeide è **assorbita** nel tratto gastro-enterico

La scarsa solubilità in acqua di questo composto ne riduce l'assorbimento

Nello stomaco parte della metaldeide subisce **un'idrolisi acida** e viene trasformata in acetaldeide

La **metabolizzazione** avviene "probabilmente" a livello microsomiale epatico

Circa l'8% della metaldeide assunta viene escreta imm modificata nelle urine e nelle feci

I metaboliti vengono escreti principalmente per via **polmonare**

VELENI CONVULSIVANTI

MECCANISMO D'AZIONE

Gli effetti tossici sono da attribuire alla **METALDEIDE** o al suo metabolita **ACETALDEIDE**?

Alcuni studi suggeriscono che l'acetaldeide non svolge un'importante azione tossica in quanto viene rapidamente ossidata a diossido di carbonio.

La **METALDEIDE** attraversa la barriera emato-encefalica e va ad agire sul sistema GABA-ergico

La disfunzione di questo sistema sembra essere determinata dall'inibizione del GAD (acido glutammico decarbossilasi), con conseguente deplezione del neurotrasmettitore GABA

VELENI CONVULSIVANTI

MECCANISMO D'AZIONE

Inoltre...

la metaldeide determina un aumento dell'attività delle monoamino ossidasi (**MAO**) con diminuzione della concentrazione di **noradrenalina** e **5-idrossitriptamina**

VELENI CONVULSIVANTI

SINTOMATOLOGIA

Prima fase: depressione, ipersalivazione, vomito, diarrea, iperestesia, ipertermia, iperpnea, tachicardia, incoordinazione, atassia, tremori muscolari

Seconda fase: opistotono e convulsioni

I segni clinici si evidenziano circa **3 ore** dopo l'ingestione

La sintomatologia **convulsiva** è generalmente **continua**

La **morte** sopraggiunge entro **4 – 24 ore** per insufficienza respiratoria

Nel **GATTO**, al contrario del cane, si manifesta **nistagmo** e la sintomatologia **convulsiva** viene **evocata da stimoli** esterni

VELENI CONVULSIVANTI

DIAGNOSI

ANAMNESI

SINTOMATOLOGIA

REPERTI CLINICI

REPERTI ANATOMO-PATOLOGICI

VELENI CONVULSIVANTI

REPERTI CLINICI

Scarse indicazioni da analisi ematobiochimiche

Nei casi sospetti si effettua la ricerca della METALDEIDE con **metodiche analitiche** quali:

- ❖ HPLC
- ❖ GASCROMATOGRAFIA
- ❖ GASCROMATOGRAFIA-SPETTROMETRO DI MASSA

Le matrici utilizzabili sono:

- ❖ Vomito (contenuto gastrico)
- ❖ Siero
- ❖ Urine

VELENI CONVULSIVANTI

TERAPIA

Riduzione dell'assorbimento

- ❖ Emetici (**cane**: apomorfina 0.03 mg/Kg IV; 0.04 mg/Kg IM)
(**gatto**: xilazina 1.1 mg/Kg IM, SC)
- ❖ Lavaggio gastrico
- ❖ Evaquazione del retto (clistere)
- ❖ Carbone attivo

Controllo dell'eccitazione nervosa

- ❖ Pentobarbitale (3-15 mg/Kg)
- ❖ Benzodiazepine -Diazepam- (0.5 – 5 mg/Kg IV)

VELENI CONVULSIVANTI –Crimidina-

PROPRIETA' CHIMICO FISICHE

CRIMIDINA

Derivato clorurato della pirimidina. Solido cristallino, inodore ed incolore.

Utilizzata in passato come **rodenticida**

VELENI CONVULSIVANTI

TOSSICITA'

DL₅₀ x OS mg/kg peso corporeo

SPECIE	CRIMIDINA
Cane	0.5 – 1
Ratto	1,25

MECCANISMO D'AZIONE

Il principale meccanismo d'azione della crimidina è l'inibizione della vitamina B6, che utilizzata nel metabolismo dei carboidrati e degli amminoacidi. L'esatto meccanismo di come la crimidina antagonizzi la vitamina B6 è sconosciuto. Un altro meccanismo di tossicità della crimidina è legato al suo effetto di inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi, similmente a quanto visto per organofosforici e carbamati.

La vitamina B6 è un derivato della piridina. **Con il termine vitamina B6 si raggruppano tre sostanze affini che si distinguono soltanto per il gruppo in posizione 4 e che hanno un'attività vitaminica B6 identica.** Questo gruppo può essere un alcool (piridossolo o piridossina), una aldeide (piridossale) o una amina (piridossamina).

Le tre forme vitaminiche possono essere fosforilate ed una di esse, il piridossal-fosfato, ha un ruolo metabolico particolarmente importante, in quanto è la forma coenzimatica attiva.

Il piridossal-fosfato si lega a diversi tipi di enzimi formando una base di Schiff, vale a dire un legame tra l'aldeide (CHO) in posizione C4 della vitamina ed il residuo aminico (NH₂) di un aminoacido (la lisina) dell'enzima. Transaminasi, Transulforasi, racemasi, decarbossilasi, transferasi ecc.

VELENI CONVULSIVANTI

SINTOMATOLOGIA

Prima fase: turbe del comportamento ed opistotono

Seconda fase: crisi cloniche con movimento di "pedalage"
alternati a fasi di prostrazione

Morte per asfissia

VELENI CONVULSIVANTI

STRICNINA	METALDEIDE	CRIMIDINA
<p>Pima fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Inquietudine ■ Iperriflessività ■ Contrazioni muscolari progressive <p>Seconda fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ iperestesia ■ accessi convulsivi di tipo tonico ■ opistotono <p>Ipertermia</p> <p>Morte per asfissia durante una crisi convulsiva</p>	<p>Prima fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ inquietudine ■ indebolimento del treno posteriore <p>Seconda fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ incoscienza ■ indifferenza agli stimoli esterni ■ violente crisi toniche <p>Ipertermia</p> <p>Midriasi</p> <p>Vomito</p> <p>Rilassamento degli sfinteri</p> <p>Morte per asfissia</p>	<p>Prima fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ turbe del comportamento ■ opistotono <p>Seconda fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ crisi cloniche con "pedalage" (crisi epilettiformi) alternate a fasi di prostrazione <p>Ipertermia</p> <p>Morte per asfissia</p>