



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PAICSAT
PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



The Society for Ultrasound in Anaesthesia
ITALIAN CHAPTER



SINDROME NEUROLOGICA TARDIVA NEL PAZIENTE CON INTOSSICAZIONE DA CO

BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

Matteo Ciuffreda, U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore-AST ANCONA, Fabriano (AN)

Sergio Sorrenti, U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore-AST Ancona, Fabriano (AN)

Emanuele Pisello, U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore-AST Ancona, Fabriano (AN)

Luca Brugiaferri, Scuola di Specializzazione Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore-Università Politecnica delle Marche, Ancona

Vincenzo Zanon, ATIP-Care, Unità di Medicina Subacquea e Iperbarica, Padova

Cristiano Plangatelli, U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore-AST Ancona, Fabriano (AN)

Dario Galante, U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore, Cerignola (FG)

Revisori:

Carla Aromatario

U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Pescara

Nicola Zagaria

UOSVD Anestesia e Rianimazione, Isernia

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SINDROME NEUROLOGICA TARDIVA NEL PAZIENTE CON INTOSSICAZIONE DA CO

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

INDICE

1. Scopo e campo di applicazione
2. Destinatari
3. Introduzione
4. Epidemiologia e Fisiopatologia
5. Quadro clinico e fattori di rischio
6. Follow-up e algoritmo
7. Diagnosi differenziale
8. Conclusione
9. Bibliografia

SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento stabilisce i criteri da seguire, fondati sulla letteratura scientifica indicizzata e sulle linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali di recente emissione, circa il corretto management del paziente adulto, pediatrico e della donna in gravidanza durante una crisi neurologica tardiva.

La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire.

DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nei servizi di emergenza/urgenza.

INTRODUZIONE ⁽¹⁻⁷⁾

L'intossicazione da CO è un evento raro dalle conseguenze drammatiche, rappresenta comunque la più frequente causa di intossicazione nei paesi sviluppati.

L'intossicazione da monossido di carbonio in Italia è una causa frequente di avvelenamento, si stima che nel 93% sia dovuta a cause accidentali, ogni anno si hanno circa 600 decessi, i 2/3 da ricondurre a gesti volontari. L'incidenza è di circa 20 casi ogni 100.000 abitanti, con un tasso di letalità del 5.8%.

Nel 51 % dei casi si tratta di maschi e nel 49% di femmine, le donne gravide rappresentano circa il 2.3% dell'intera popolazione di intossicati, mentre i soggetti con meno di 12 anni rappresentano circa il 18%.

L'intossicazione avviene per via inalatoria: il CO inalato si lega con l'emoglobina, formando la carbossiemoglobina (COHb), tale legame è più stabile di circa 200-300 volte di quello formato tra emoglobina ed ossigeno, in questo modo il CO impedisce il normale trasporto dell'ossigeno ai tessuti periferici.

Si assiste ad uno spostamento verso sinistra della curva di dissociazione O₂-Hb, con conseguente ipossia tissutale.

La tossicità del CO è legata a due meccanismi:

- ipossia tissutale (danno indiretto)
- infiammazione tissutale (danno diretto).

Non esistono segni e sintomi caratteristici dell'intossicazione, di conseguenza elementi fondamentali per la diagnosi devono essere l'attenta valutazione dell'anamnesi e degli elementi circostanziali.

In caso di intossicazione, la gravità del quadro clinico è correlata alla concentrazione di CO nell'ambiente in cui ha soggiornato il paziente e alla durata dell'esposizione.

La sintomatologia, che non correla in maniera direttamente proporzionale con la gravità, è in relazione ai livelli di CO e CO-Hb nel sangue e organi bersaglio.

Vengono considerati diagnostici valori di CO-Hb >5% negli adulti non fumatori e nei bambini, >10% negli adulti fumatori.

In base alla % CO-Hb l'intossicazione può essere classificata come:

-Lieve <25%

-Moderata 10-25%

-Grave >25%

Il quadro clinico può essere molto eterogeneo e costellato di segni e sintomi altamente aspecifici che possono trarre in errore e/o ritardare la diagnosi. (Tab. 1)

CLASSE DI GRAVITA'	SEGNI E SINTOMI	
Grado 1: Asintomatico (*)	Assenti	
Grado 2: Lieve	Cefalea Vertigini	Nausea Vomito
Grado 3: Moderata	Confusione mentale Lentezza di ideazione Debolezza Atassia Anomalie comportamentali Alterazioni test psicosomatici	Dispnea da sforzo Tachipnea Tachicardia Cardiopalmi Ipoacusia Visione offuscata
Grado 4: Severa	Sopore Coma Convulsioni Sincope Disorientamento Alterazioni TC encefalo Ipotensione/shock Rabdomiolisi	Dolore toracico Palpitazioni Aritmie Segni ischemia all'ECG Edema polmonare Acidosi lattica Bolle cutanee Arresto cardiaco

Tab. 1 Segni e sintomi clinici intossicazione da CO. (*) Patients with positive COHb levels.

EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA ⁽⁸⁻²³⁾

La sindrome neurologica tardiva o sindrome post-intervallare è una delle conseguenze che possono verificarsi a seguito dell'intossicazione da monossido di carbonio.

Viene anche definita encefalopatia tardiva, è un sottotipo raro di leuco-encefalopatia acquisita con alterazioni patologiche tipiche, tra cui l'alterazione simmetrica del globo pallido, la degenerazione generalizzata o focale e la necrosi della corteccia cerebrale e la demielinizzazione generalizzata della sostanza bianca.

La frequenza di questa sindrome viene stimata fra il 5 e il 76% a seconda dei metodi di indagine e della durata del follow-up.

Il tasso di invalidità da ricondurre a questa sindrome può raggiungere il 78% e il tasso di mortalità il 31%, causando un pesante onere per le famiglie e la società.

La patogenesi non è chiara, tra i meccanismi chiamati in causa ritroviamo:

- l'insulto ipossico/ischemico secondario all'alterato trasporto e cessione di ossigeno ai tessuti;
- le modificazioni cardiocircolatorie;
- il legame del CO con la catena mitocondriale e il conseguente blocco della catena respiratoria;
- la perossidazione di lipidi cerebrali con alterazione MBP;
- l'adesione leucocitaria all' endotelio del microcircolo cerebrale;
- il ruolo degli aminoacidi eccitatori;
- l'inibizione dei meccanismi endogeni di contrasto allo stress ossidativo;
- apoptosi e necrosi neuronale;
- l'autofagia;
- le reazioni infiammatorie e danni immunitari nel tessuto cerebrale, con conseguente aumento significativo dei livelli di interleuchina-4 (IL-4), IL-6, IL-13 e del fattore di necrosi tumorale- α (TNF α) nel sangue o nel liquido cerebrospinale (CSF)
- l'iperattivazione patologica della neurotrasmissione eccitatoria può causare eccitotossicità, portando a degenerazione sinaptica e neuronale.

QUADRO CLINICO E FATTORI DI RISCHIO⁽⁸⁻²³⁾

Il tempo tra l'intossicazione e l'insorgenza dei sintomi è stimato in 22,4 giorni (da 2 a 40 giorni). Il quadro clinico risulta essere eterogeneo per caratteristiche dei sintomi ed intensità. (Tab. 2)

Deficit della memoria	Incontinenza urinaria e/o fecale
Difficoltà di concentrazione	Disturbi della marcia e della postura
Deterioramento cognitivo	Cecità corticale
Convulsioni	Sintomi e segni simili alla Sclerosi Multipla
Neuropatie periferiche	Alterazioni della personalità
Afasia di Wernicke	Sindrome di Korsakoff
Agnosia	Mutismo
Quadri psicotici	Sindrome maniaco-depressiva
Alterazioni EEG	Disturbi motori (parkinsonismo, movimenti coreoatetosici)

Tab. 2 Segni e sintomi clinici

Il deterioramento delle funzioni cerebrali spesso concomita con l'aumento dell'attività fisica e lo stimolo mentale durante la fase di recupero post-acuta.

Per tale motivo il paziente con esposizione a CO (per lo meno quelli sintomatici) dovrebbero osservare un adeguato periodo di riposo fisico ed evitare sovraccarichi mentali e psicologici. Pur non esistendo in dicità di predittività circa lo sviluppo del quadro clinico, sono stati identificati alcuni fattori favorenti. (Tab. 3)

Eta' > 40-45 anni	GCS <= 9 in fase acuta
Anomalie cardiovascolari pre-esistenti	Durata esposizione CO
Coma perdurante per almeno 2-3 giorni	Persistenza anomalie EEG
Ritardo nell'inizio terapia iperbarica	Convulsioni/epilessia

Tab. 3. Fattori favorenti crisi neurologica tardiva

La maggior parte degli studi indicano che il trattamento con ossigenoterapia iperbarica è associato ad una minore incidenza di sequele neurologiche (cliniche e sub-cliniche).

La sindrome neurologica tardiva può risolversi spontaneamente o richiedere fino a due anni per il miglioramento clinico o permanere indefinitamente.

FOLLOW UP E ALGORITMO

Una volta superata la fase acuta, il follow-up del paziente affetto da intossicazione da monossido di carbonio è finalizzato principalmente a verificare la risoluzione dell'eventuale danno cardiaco e a sorvegliare la comparsa della sindrome neurologica ritardata.

I test neuropsicometrici andrebbero somministrati a tutti i pazienti che hanno subito un'esposizione al CO (documentata da livelli anomali di COHb e/o da segni e sintomi clinici di intossicazione).

Questi test devono essere somministrati al termine della seduta di ossigenoterapia (iperbarica o normobarica) e vanno ripetuti successivamente con cadenza regolare.

Ideale, se le condizioni cliniche lo permettono, sarebbe la somministrazione anche prima della seduta di ossigenoterapia.

È opportuno che tutti i pazienti vengano seguiti con accurato follow-up per un periodo massimo di 8 mesi, da tarare in base al quadro clinico.

Il percorso di follow-up dovrebbe prevedere: test neuropsicologici seriati, eventualmente associati a valutazione neurologica.

I test neuropsicologici dovranno essere confrontati con i precedenti al fine di identificare eventuali anomalie o variazioni.

Un' accurato esame obiettivo neurologico prima della seduta di ossigenoterapia e al termine della stessa risulta essenziale come punto di partenza.

L' esame obiettivo neurologico va ripetuto durante il periodo di follow-up, nel caso di insorgenza di anomalie sarebbe opportuno far eseguire al paziente una valutazione specialistica neurologica.

Durante il follow-up, nel caso in cui insorgono segni e sintomi clinici andrà valutato l'utilizzo di indagini neurofisiologiche e di neuroimaging.

L'elettroencefalografia (EEG) è un metodo di rilevamento neurofisiologico semplice, non invasivo e a basso costo.

Questo esame può rilevare nei pazienti affetti da sindrome neurologica post intervallare un'onda θ irregolare di ampiezza medio-bassa o un'onda δ di alta ampiezza.

Possono essere rilevate anomalie nella fase di recupero, anche in assenza di manifestazioni cliniche.

Esiste una correlazione tra il tasso di alterazione dell'EEG e la gravità della sindrome neurologica tardiva.

L'EEG potrebbe avere un ruolo anche nella previsione dell'insorgenza della sindrome post-intervallare.

Il monitoraggio del potenziale evocato cerebrale (BEP) può riflettere la funzione cerebrale rilevando i segnali elettrici generati da stimoli specifici (ad esempio, suono, luce, ecc.).

Tra i potenziali possiamo ricordare: il potenziale evocato visivo (VEP), i potenziali evocati somato-sensoriali (SEP), i potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (BAEP), ecc.

I pazienti affetti da sindrome neurologica post-intervallare presentano anomalie della latenza di picco e inter-picco di BAEP.

VEP, SEP e BAEP sono indicatori sensibili per valutare la disfunzione cerebrale e prevedere l'insorgenza della sindrome.

Tuttavia, l'EEG o i potenziali evocati richiedono l'esperienza dei professionisti nell'esecuzione e nell'interpretazione dei dati.

Tra le tecniche di neuroimaging la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la tomografia ad emissione di fotoni (SPET) risultano più sensibili della semplice TAC nel rilevare, anche precocemente, le anomalie a carico del SNC.

La combinazione di più procedure può in alcuni casi permettere una migliore efficacia diagnostica.

Nel follow-up auspicabile è il coinvolgimento della medicina territoriale. (Fig. 1)

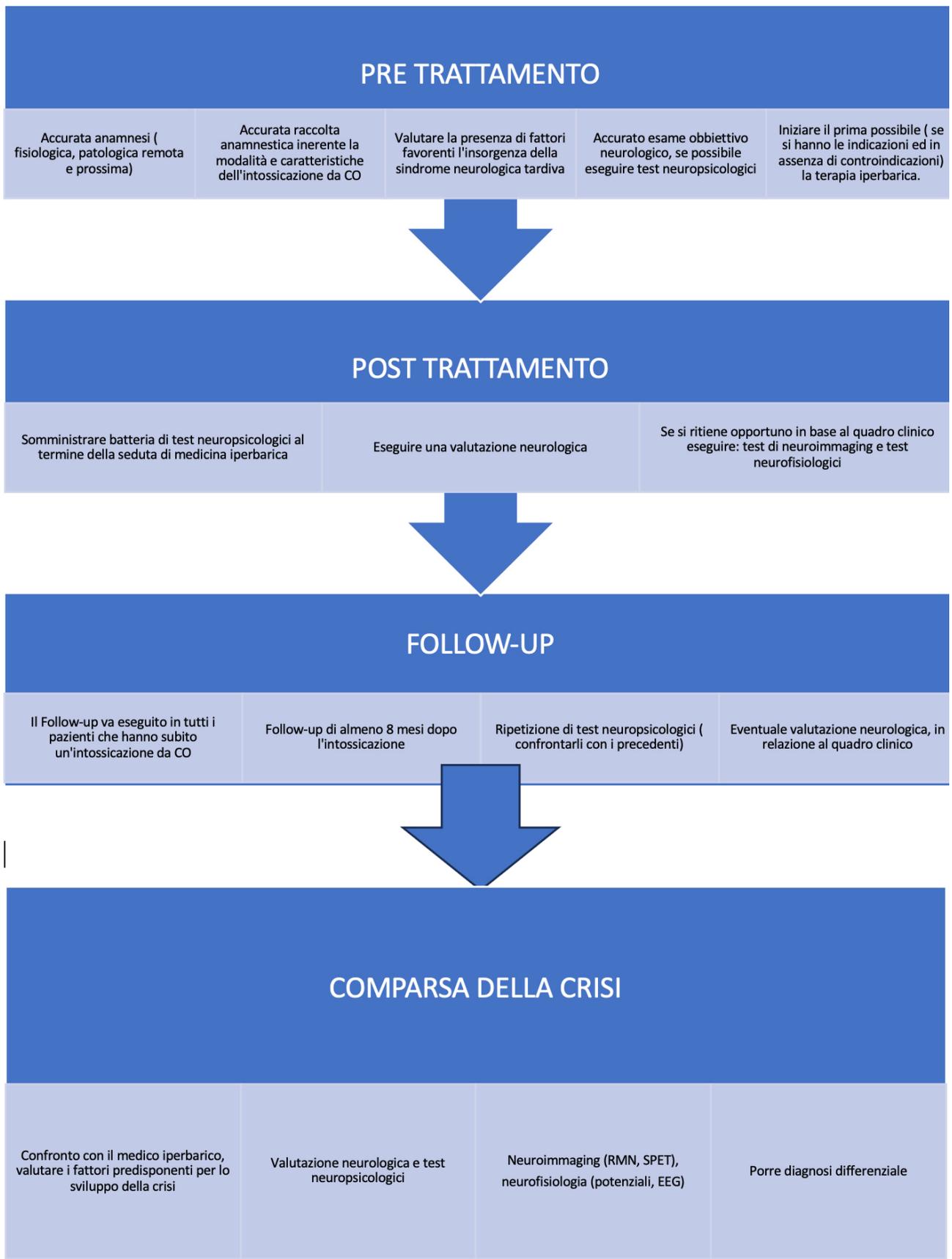


Fig. 1. Algoritmo decisionale

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La sindrome neurologica tardiva deve essere posta in diagnosi differenziale con le principali sindromi neurologiche, come ad esempio: meningoencefaliti, sindromi demenziali, Parkinson e parkinsonismi, processi espansivi, patologie cerebro-vascolari, sindromi psichiatriche, epilessia ecc...

A tal fine dovranno essere adottate tutte le tecniche strumentali e laboratoristiche per porre diagnosi.

La storia clinica (intossicazione da CO, fattori predisponenti la sindrome neurologica tardiva, trattamento iperbarico) così come il confronto con il medico iperbarico risulta essenziale per porre una corretta diagnosi.

CONCLUSIONI

L'adozione di protocolli presso le strutture iperbariche, la corretta formazione del personale, e la chiara informazione del paziente dei famigliari e del suo medico di famiglia risultano essere essenziale per instaurare progetti di follow-up atti a identificare precocemente le anomalie neurologiche.

La sindrome post-intervallare è poco nota al personale sanitario, dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti intossicati da monossido di carbonio che presentano disturbi neurologici, dopo un periodo di intervallo libero dai segni e sintomi clinici.

Fondamentale è la corretta formazione degli operatori e l'adozione di protocolli operativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Locatelli C, Casagrande I, Coen D et al. Linee guida per la gestione e il trattamento del paziente con intossicazione acuta da monossido di carbonio, GIMUPS 2000;1 (suppl.):163-173.
2. Mordacci M, Vezzani G. Linee guida SIMSI/SIAARTI/AN CIP per il trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO. Medicina subacquea e iperbarica 2007; 2:42-44.
3. Gandini C, Butera R, Locatelli C, Manzo L. Monossido di carbonio. In: Tossicologia Medica, Paoletti R. ed, UTET, Torino 2004:114-122.
4. Butera R, Candura SM, Locatelli C, et al. Neurological sequelae of carbon monoxide poisoning: role of hyperbaric oxygen. Indoor Environ 1995;4:134-139.
5. Choi è. Sequele neurologiche ritardate nell'intossicazione da monossido di carbonio. Arch Neurol. 1983 luglio; 40(7):433-5. DOI: 10.1001/archneur.1983.04050070063016. PMID: 6860181.
6. He F, Liu X, Yang S, Zhang S, Xu G, Fang G, et al. Valutazione della funzione cerebrale nell'avvelenamento acuto da monossido di carbonio con potenziali evocati multimodali. Environ Res. (1993) 60:213-26. 10.1006/enrs.1993.1029.
7. Emerson TS, Keiler J. Pattern shift visivo ha evocato un potenziale screening per HBO2 nell'avvelenamento da monossido di carbonio da lieve a moderato. Sottomarino Hyperb Med. (1998) 25:27-32.

- 8.Tsai PH, Chou MC, Chiang SW, Chung HW, Liu HS, Kao HW, et al. Lesioni precoci della sostanza bianca in pazienti con intossicazione acuta da monossido di carbonio: uno studio di imaging per curtosì di diffusione specifica del tratto e un articolo conforme a STROBE. *Medicina*. (2017) 96:e5982. 10.1097/MD.00000000000005982
- 9.Zhang Y, Wang T, Lei J, Guo S, Wang S, Gu Y, et al. Danno cerebrale dopo avvelenamento da monossido di carbonio: uno studio di imaging longitudinale della curtosì diffusionale. *AJNR Am J Neuroradiolo*. (2019) 40:1630–7. 10.3174/ajnr. A6201
- 10.Suzuki Y. Fattori di rischio per encefalopatia ritardata a seguito di avvelenamento da monossido di carbonio: importanza del periodo di incapacità di camminare nella fase acuta. *PLoS UNO*. (2021) 16:e0249395. 10.1371/journal.pone.0249395
- 11.Tomaszewski C. Carbon Monoxide. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nel son LS (eds). *Goldfrank's Toxicology Emergencies* (8th ed). McGraw-Hill, New York;2006:1689-1704.
- 12.Di Pietro P, Chiossi M. *Tossicologia clinica degli avvelenamenti acuti in età pediatrica*. Società Editrice Europea SEE, Firenze, 1999.
- 13.Vezzani G, Pizzola A, Cantadori L et al. Hyperbaric treatment in the pregnant patient with acute CO intoxication: outcome and follow-up neonatal and pediatric. *Medicina subacquea e iperbarica*, 2007;2:61.
- 14.Savioli G, Gri N, Ceresa IF, Piccioni A, Zanza C, Longhitano Y, Ricevuti G, Daccò M, Esposito C, Candura SM. Carbon Monoxide Poisoning: From Occupational Health to Emergency Medicine. *J Clin Med*. 2024 Apr 23;13(9):2466. doi: 10.3390/jcm13092466. PMID: 38730995; PMCID: PMC11084260.
- 15.Megas I.F., Beier J.P., Grieb G. The History of Carbon Monoxide Intoxication. *Medicina*. 2021;57:400. doi: 10.3390/medicina57050400.
- 16.Jannot X, Diallo AO, Didierjean J, Terrade JE, Andrès E, Feuermann M, Lorenzo-Villalba N. Delayed Neurological Sequelae of Carbon Monoxide Intoxication Initially Treated as Infectious Meningo Encephalitis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2025 Mar 3;12(3):005235. doi: 10.12890/2025_005235. PMID: 40051738; PMCID: PMC11882007.
- 17.Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The Diagnosis and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:863–870. doi: 10.3238/arztebl.2018.0863.
- 18.Geraldo AF, Silva C, Neutel D, Neto LL, Albuquerque L. Delayed leukoencephalopathy after acute carbon monoxide intoxication. *J Radiol Case Rep*. 2014;8:1–8. doi: 10.3941/jrcr.v8i5.1721.
- 19.Hu H, Pan X, Wan Y, Zhang Q, Liang W. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. 2011;29:261–264. doi: 10.1016/j.ajem.2009.09.030.
- 20.Shprecher D, Mehta L. *The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy*. *NeuroRehabilitation*. 2010;26:65–72.

21. Wang Y, Zhou Z, Zhang D, Jiang Y. Predictors of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning: a literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Mar 26;12:1559264. doi: 10.3389/fmed.2025.1559264. PMID: 40206479; PMCID: PMC11979149.
22. Onda H, Nishino T, Kojima M, Miyake N, Shigeta K, Tominaga N, Yokobori S. A scoring system with high predictive performance for poor outcomes in acute carbon monoxide poisoning. *Sci Rep*, 15(1):14491, 25 Apr 2025
23. Al Lawati YK, Hazra D, Al-Alawi AKA, Al Abri S. A Rare Case of Acute Carbon Monoxide Toxicity Mimicking Stroke and Successfully Managed with Hyperbaric Oxygen Therapy. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 25(1):50-53, 02 May 2025