

TOSSICOLOGIA POLMONARE

- 1. **Tossicologia inalatoria** che fa riferimento alla via di introduzione*
- 2. **Tossicologia del tratto respiratorio** che fa riferimento alla tossicità sull'organo bersaglio*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

*Il tessuto polmonare può essere danneggiato **direttamente** o **secondariamente** dai prodotti del metabolismo.*

*Gli effetti più importanti della maggior parte delle sostanze tossiche inalate sono dovuti ad un **carico ossidativo indebito**. Lo stress ossidativo può dar origine a patologie quali la **bronchite cronica**, **l'enfisema**, i disordini interstiziali (**fibrosi**) e il **cancro**.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

In risposta all'insulto tossico, le cellule polmonari rilasciano potenti mediatori chimici che possono influenzare criticamente le funzioni polmonari.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

TRANSITO NASALE

Il tratto nasale è un filtro che riscalda e umidifica l'aria.

Gas idrosolubili sono efficacemente assorbiti dalla mucosa nasale che è costituita da:

- 1. Vestibolo: epitelio squamoso-stratificato*
- 2. Camera anteriore: epitelio colonnare/cuboide non cigliato*
- 3. Epitelio respiratorio pseudostratificato cigliato*
- 4. Epitelio olfattivo*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

TRANSITO NASALE

La maggior parte del transito nasale interno è foderato dall'epitelio respiratorio formato da cellule globose, cigliate, colonnari non cigliate, cuboidali, a spazzola e basali.

Nella parte superiore è localizzato l'epitelio olfattivo che contiene cellule sensoriali. Le terminazioni nervose sono per la maggior parte derivazione del 5° nervo cranico.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

TRANSITO NASALE

Le cellule nasali sono competenti per il metabolismo delle sostanze xenobiotiche.

*Acido cianidrico è facilmente prodotto da organonitrili e la presenza dell'enzima **rodanasi** è essenziale per ridurre gli effetti.*

La mucosa nasale attiva le nitrosamine a composti mutageni.

Nel naso sono localizzate le isoforme 1A1, 2B1 e 4B1 del cit. P-450.

L'epitelio olfattivo è particolarmente vulnerabile

TOSSICOLOGIA POLMONARE

TRANSITO NASALE

Il metabolismo dell'epitelio olfattivo può giocare un ruolo nel facilitare o prevenire l'accesso di inalanti direttamente al cervello: p.e. lo xilene inalato viene metabolizzato e i metaboliti trasmessi al cervello per via assonale.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

VIE AEREE SUPERIORI

*Le vie aeree prossimali (trachea e bronchi) hanno un **epitelio pseudo-stratificato** contenente cellule cigliate e due tipi di cellule non cigliate: **cellule mucose** e **cellule sierose**.*

*Le cellule mucose producono il **muco**, costituito da glicoproteine ad elevato P.M. con contenuto in glucosio dell'80% o più che permea l'epitelio e intrappola gli inquinanti e i detriti cellulari.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

VIE AEREE SUPERIORI

Le cellule sierose producono un fluido nel quale il muco può essere dissolto.

*Lo strato mucoso ha anche funzioni **antiossidanti**, **acido-metabolizzanti** e di **spazzino dei radicali liberi**.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

REGIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI

Unità ventilatoria: è definita come una regione anatomica che collega tutti i dotti alveolari e gli alveoli distali a ciascun dotto di giunzione bronchiolo-alveolare.

In tale regione, le cellule di tipo I e II rappresentano circa il 25% di tutte le cellule, mentre le cellule di tipo III (cellule a spazzola) sono scarsamente rappresentate.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

REGIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI

Le cellule di tipo I sono generalmente le più danneggiate perché rappresentano il bersaglio più ampio.

*Le cellule di tipo II sono cuboidali, producono il **surfactante** e, nel caso di danneggiamento delle cellule di tipo I, vanno incontro a mitosi e rimpiazzano le cellule danneggiate.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

REGIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI

*Le cellule mesenchimali interstiziali sono **fibroblasti** che producono collagene, elastina, periciti, monociti e linfociti.*

Patologia polmonare

- Pneumopatie ostruttive
- Pneumopatie restrittive
- Infezioni
- Tumori
- Pneumopatie vascolari

Pneumopatie ostruttive

Aumentata resistenza al flusso aereo

Diminuzione del volume espiratorio

- Acute
 - Asma
 - restringimento anatomico delle vie aeree
 - Croniche:
 - Enfisema
 - Bronchite cronica
 - Perdita di elasticità del polmone
- spesso associati

Enfisema

- Dilatazione permanente delle vie aeree distali al bronchiolo terminale
- Epidemiologia = evidente associazione con il fumo
- Patogenesi
 - Squilibrio proteasi-antiproteasi
 - Difetto genetico dell'alfa1-antitripsina (inibitore delle proteasi) = enfisema
 - Neutrofili e macrofagi, ricchi di proteasi, si accumulano negli alveoli dei fumatori
 - Stress ossidativo (specie reattive dell'ossigeno contenute nel fumo del tabacco) = deplezione dei meccanismi antiossidanti = danno cellulare = attivazione dei neutrofili

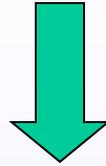
Evoluzione dell'enfisema

- Ipertensione polmonare
 - Vasocostrizione indotta dall'ipossia
 - Diminuzione del letto vascolare



Cuore polmonare cronico

Bronchite cronica



Fumo, inquinanti ambientali

- Ghiandole mucose associate alle vie aeree di piccolo calibro (bronchioli)
 - Ipersecrezione ed ipertrofia
 - Infiltrazione di cellule linfo-mononucleate
- Epitelio di rivestimento
 - Aumento di cellule califormi
 - Perdita dell'epitelio ciliato
 - Metaplasia squamosa

Patologia polmonare

- Pneumopatie ostruttive
- Pneumopatie restrittive
- Infezioni
- Tumori
- Pneumopatie vascolari

Broncopatie restrittive croniche

- Perdita di elasticità dovuta alla fibrosi  patologia dell'interstizio.
- Infiammazione  macrofagi attivati rilasciano mediatori solubili (TGF β e PDGF)  attivazione della proliferazione dei fibroblasti.

Infezioni batteriche

- Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*)
 - *Haemophilus influenzae*, *staphilococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*
- Portatori di malattie croniche (diabete, BPCO, scompenso cardiaco) o di immunodeficienza
- Polmonite lobare (intero lobo) o broncopolmonite (focolai multipli)
- Quattro fasi
 - Congestione
 - Epatizzazione rossa
 - Epatizzazione grigia
 - Risoluzione
- Complicanze
 - Ascesso
 - Empiema
 - Organizzazione

Pneumopatie restrittive

Riduzione della funzionalità polmonare dovuta a ridotta espansione dei polmoni

- Acute
 - Acute respiratory distress syndrome
- Croniche
 - Pneumoconiosi (asbestosi, silicosi)
 - Sarcoidosi
 - Fibrosi polmonare secondaria (ARDS, polmonite interstiziale)
 - Fibrosi polmonare idiopatica

Polmoniti atipiche

- Sintomatologia meno marcata
 - Tosse poco produttiva
 - Febbre non elevata
 - Bianchi moderatamente aumentati
- Quadro istologico dominato dall'infiltrazione linfoplasmacellulare dell'interstizio
- *Mycoplasma pneumoniae*
- Virus, clamidie e rikettsie

Alterazioni emodinamiche

- Embolia polmonare
- Edema polmonare acuto

INALAZIONE DI SOSTANZE TOSSICHE

Gli IRRITANTI possono essere suddivisi in 4 categorie

AGENTI FISICI: *CO₂,
metano, idrogeno, azoto*

IRRITANTI: *acido acetico, agroleina,
ammoniaca, formaldeide, cloro, ozono
etc...*

TOSSICI SISTEMICI: *CO,
cianuro, arsenico*

*Idrocarburi volatili(cloroformio,
acetone, benzene, anilina etc)*

SENSIBILIZZANTI POLMONARI:
*isocianato, ammine,
metalli, polveri organiche*

La gravita' del danno dipende dal **tipo di agente**, dalla **concentrazione** e dalla **durata** dell'esposizione

PATOGENESI I

Nel 20% dei casi aumentano la mortalità dei grandi ustionati

Nel 60% dei casi la morte sopraggiunge per polmonite

PATOGENESI II

- Danno diretto sulla mucosa delle vie respiratorie alterando tutti i meccanismi di difesa (*muco, cilia vibratili, drenaggio linfatico*)
- Riducono il numero e la funzione dei macrofagi alveolari
- Processo infiammatorio reattivo che si crea a livello alveolare (essudato plasmatico) è utile perché diluisce la sostanza tossica che ha raggiunto l'alveolo; se diventa eccessivo provoca edema polmonare con alterazione V/Q

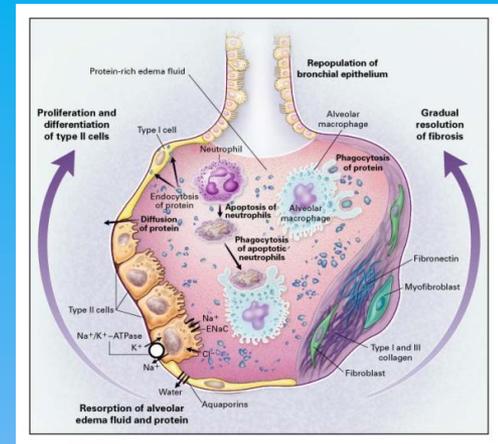
ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome

Grave ed acuta alterazione della struttura e della funzionalità polmonare caratterizzata da:

- ipossiemia ↓PaO₂
- ↓bassa compliance
- ↓bassa capacità funzionale residua
- infiltrati bilaterali all'immagine radiografica

PATOGENESI



Processo infiammatorio che coinvolge sia l'endotelio che l'epitelio alveolare

ARDS DIRETTO

POLMONARE



Danno EPITELIALE

Consolidamento parenchimale

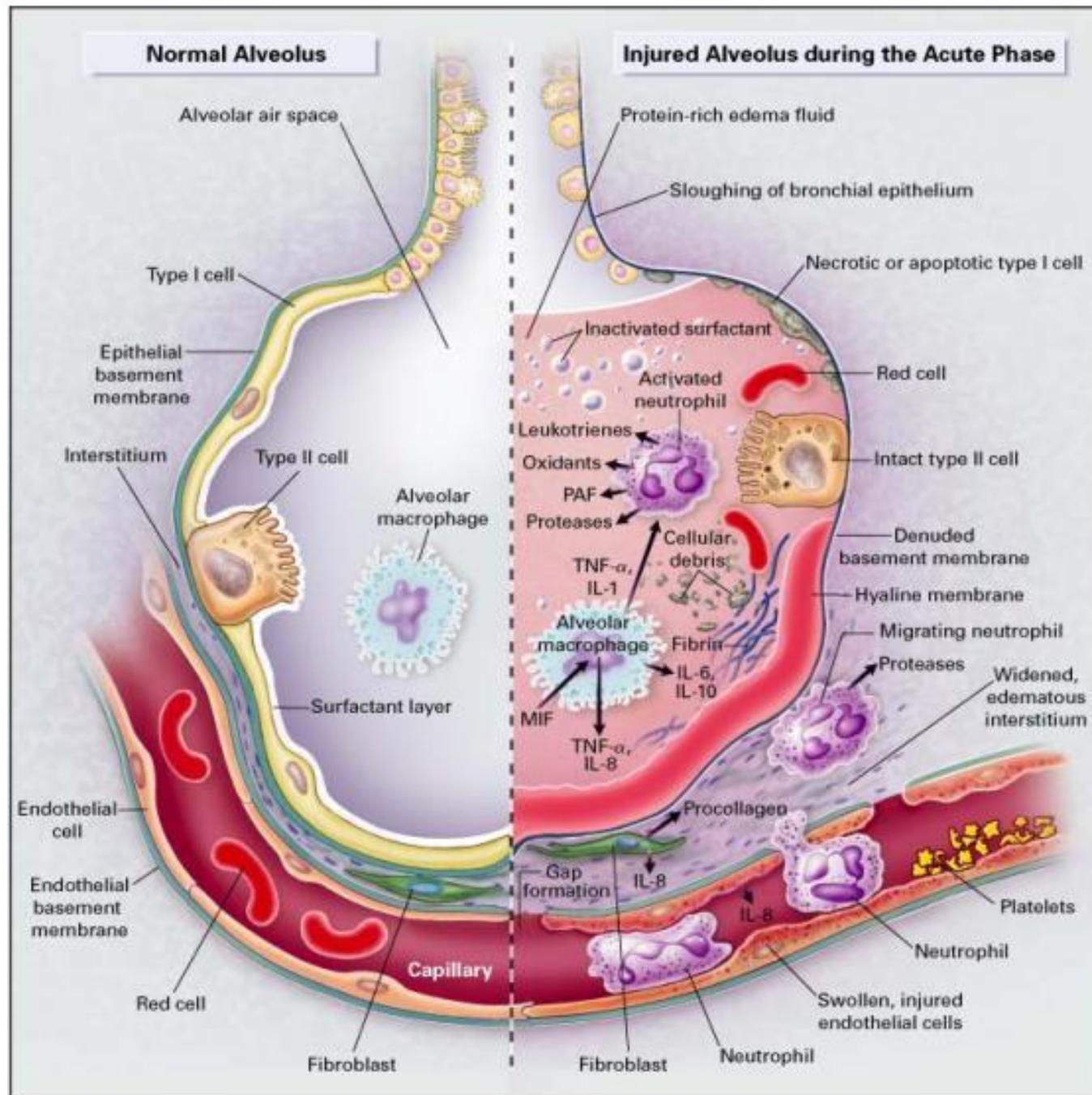
ARDS INDIRETTO

EXTRAPOLMONARE



Danno ENDOTELIALE

Edema interstiziale



FATTORI DI RISCHIO PER ALI ED ARDS

Table 27.2 Clinical risk factors for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Direct	Indirect
Pneumonia (46%)*	Non-pulmonary sepsis (25%)
Aspiration of gastric contents (29%)	Multiple trauma (41%)
Lung contusion (34%)	Massive transfusion (34%)
Fat embolism	Pancreatitis (25%)
Near drowning	Cardiopulmonary bypass
Inhalational injury	
Reperfusion injury	

*Denotes the percentage of ICU at-risk cases that developed ALI.¹³

INTOSSICAZIONE DA MONOSSIDO DI CARBONIO

CO

AFFINITA' con Hb

200 – 250 > O₂

P_ACO 1 mmHg → 40% HbCO

**% HbCO è direttamente proporzionale al
TEMPO DI ESPOSIZIONE e P_ACO**

MECCANISMO PATOGENETICO

↓ CONTENUTO ARTERIOSO O_2



↓ **DO₂**

↓ CESSIONE O_2 AI TESSUTI PERIFERICI
spostamento a sx della curva di dissociazione dell'Hb

INTERFERISCE CON ATTIVITA'
CITOCROMO OSSIDASI

Effetto tossico del monossido di carbonio (CO)

- Il CO si lega **fortemente** seppure **reversibilmente** al Fe^{2+} dell'eme. Quando il CO si lega ad una subunità dell' Hb, causa un' aumento dell' affinità per l' O_2 delle altre subunità. La carbon-monossi-Hb (HbCO) diventa così incapace di rilasciare l' O_2 nei tessuti.
- L' affinità della Hb per il CO è 220 volte superiore a quella per l' O_2 . Quindi bastano piccolissimi quantitativi di CO nell' ambiente per produrre concentrazioni tossiche di HbCO
- L' avvelenamento da CO si tratta con la ossigeno terapia (in camera iperbarica se possibile), che facilita il distacco del CO dalla Hb

L'ossido di carbonio viene *assorbito* esclusivamente per *via respiratoria*.

La quantità di HbCO che si forma è strettamente correlata alla concentrazione del CO nell'aria, alla entità della ventilazione polmonare ed al tempo di esposizione. L'HbCO, cessata l'esposizione, *si dissocia* lentamente con formazione di CO, che diffonde negli alveoli per essere eliminato con l'aria espirata, e di Hb che riacquista la capacità di legare e trasportare O₂.

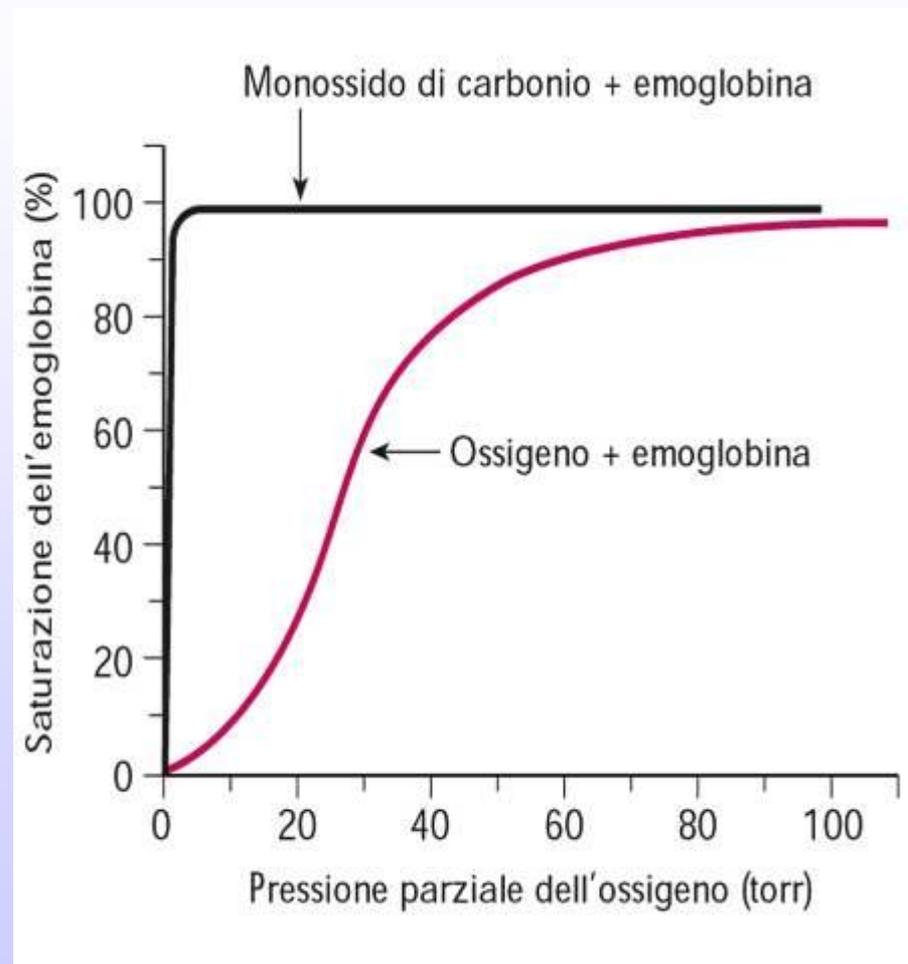
La velocità di dissociazione dell'HbCO, e quindi di eliminazione del CO, in un soggetto a riposo, è correlata col tipo di gas inalato: aria, O₂ puro, O₂ sotto pressione. Tale comportamento è di guida per la terapia dell'ossicarbonismo acuto.

Infatti è stato dimostrato che, in condizioni di riposo, la concentrazione ematica del CO si dimezza in 320 minuti circa se il soggetto inala aria; in 80 minuti se inala ossigeno puro; in 23 minuti se inala ossigeno sotto pressione (3 atmosfere). Ne consegue che il trattamento di elezione dell'ossicarbonismo acuto è proprio la ossigenoterapia iperbarica (a 2-3 atmosfere).

Il legame emoglobina-O₂ e il monossido di C

Il **monossido di carbonio** (gas inodore, incolore prodotto nella combustione incompleta dei materiali organici) è **tossico** in quanto **si lega più velocemente** dell'O₂ all'Hb formando **carbossi-emoglobina** (affinità x Hb circa 240 volte maggiore dell'ossigeno);

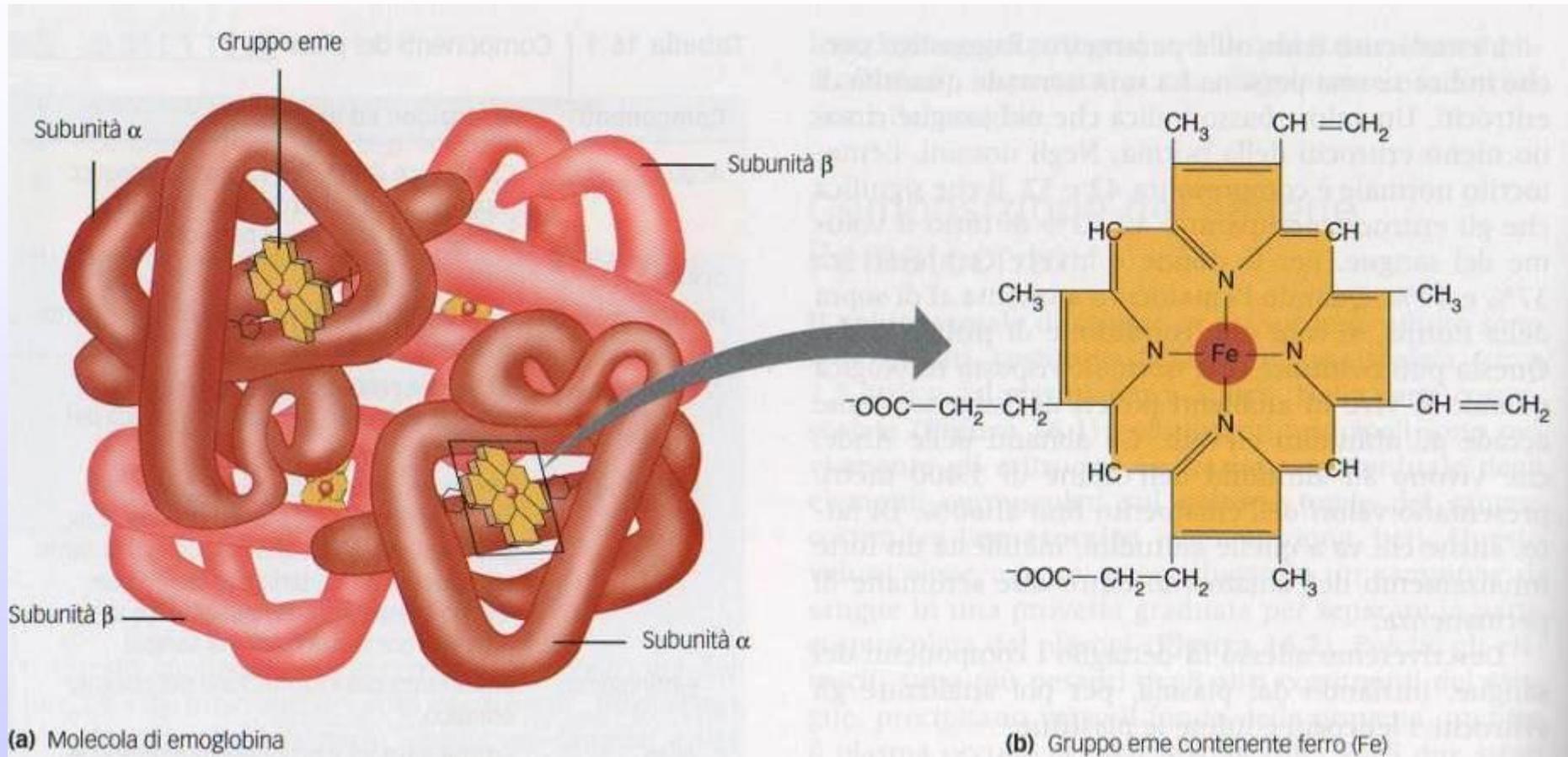
Esso impedisce il legame dell'O₂ con l'Hb e ne **diminuisce**, di conseguenza, **la capacità di trasportare O₂ del sangue**



Trasporto dell'ossigeno

- Ciascun litro di sangue arterioso contiene circa 200 ml di ossigeno:
 - 3 ml **disciolti nel plasma o nel citosol degli eritrociti (1,5%)**. Solo questo ossigeno disciolto contribuisce alla P_{O_2} sanguigna
 - 197 ml **(98,5%) trasportati legati all'emoglobina**, proteina che si trova negli eritrociti

L'emoglobina



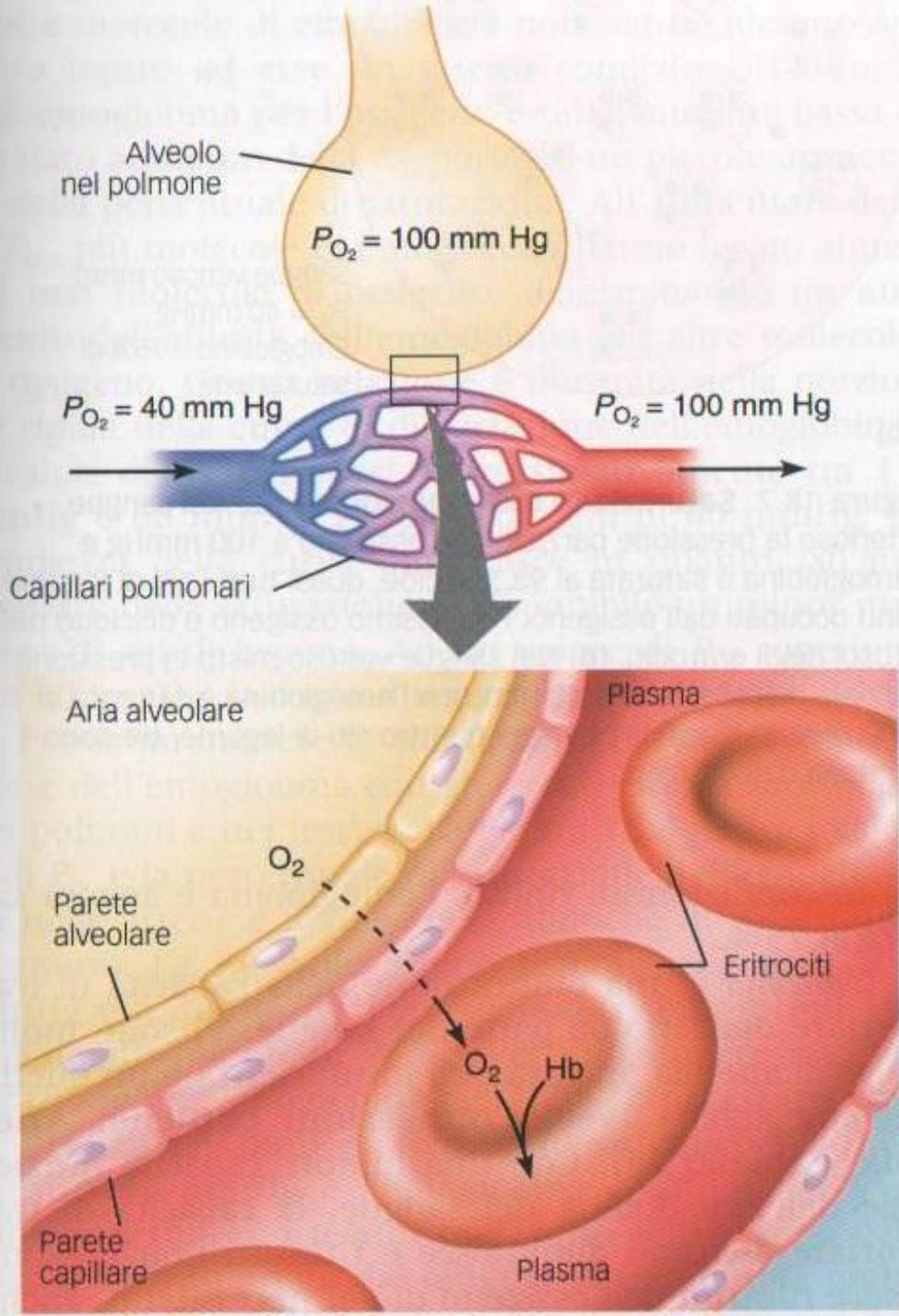
Cromoproteina costituita da 4 subunità proteiche, due α e due β . Ciascuna subunità contiene una **globina** (catena polipeptidica globulare) fissata con un legame covalente ad un **gruppo eme** (protoporfirina) che contiene **Fe⁺⁺**

Concentrazione dell'emoglobina nel sangue

- Varia con l'età: nel neonato è pari a circa 20 g/100 ml di sangue, nell'adulto ha un valore di circa **15 g/100 ml nel maschio** e **14g/100 ml nella femmina**
- Si ha **anemia** quando la concentrazione di emoglobina scende sotto i 13 g/100 ml nel maschio e sotto i 12 g/100 ml nella femmina
- In alcune situazioni, come l'adattamento ad alta quota, si può avere un aumento dei globuli rossi (**policitemia**) e della concentrazione di emoglobina per assicurare un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti anche in presenza di una diminuita P_{O_2}

Emoglobina e ossigeno

- Ciascun gruppo eme della emoglobina è in grado di legare una molecola di ossigeno
- Quindi ogni molecola di emoglobina può trasportare fino a 4 molecole di ossigeno
- Ogni legame di una molecola di O_2 con l'Hb aumenta l'affinità dell'Hb per l' O_2 e quindi aumenta la probabilità che altro O_2 si leghi (cooperazione positiva)
- Il complesso costituito da emoglobina e ossigeno è detto ossiemoglobina (HbO_2)
- Una molecola di emoglobina priva di ossigeno è detta desossiemoglobina

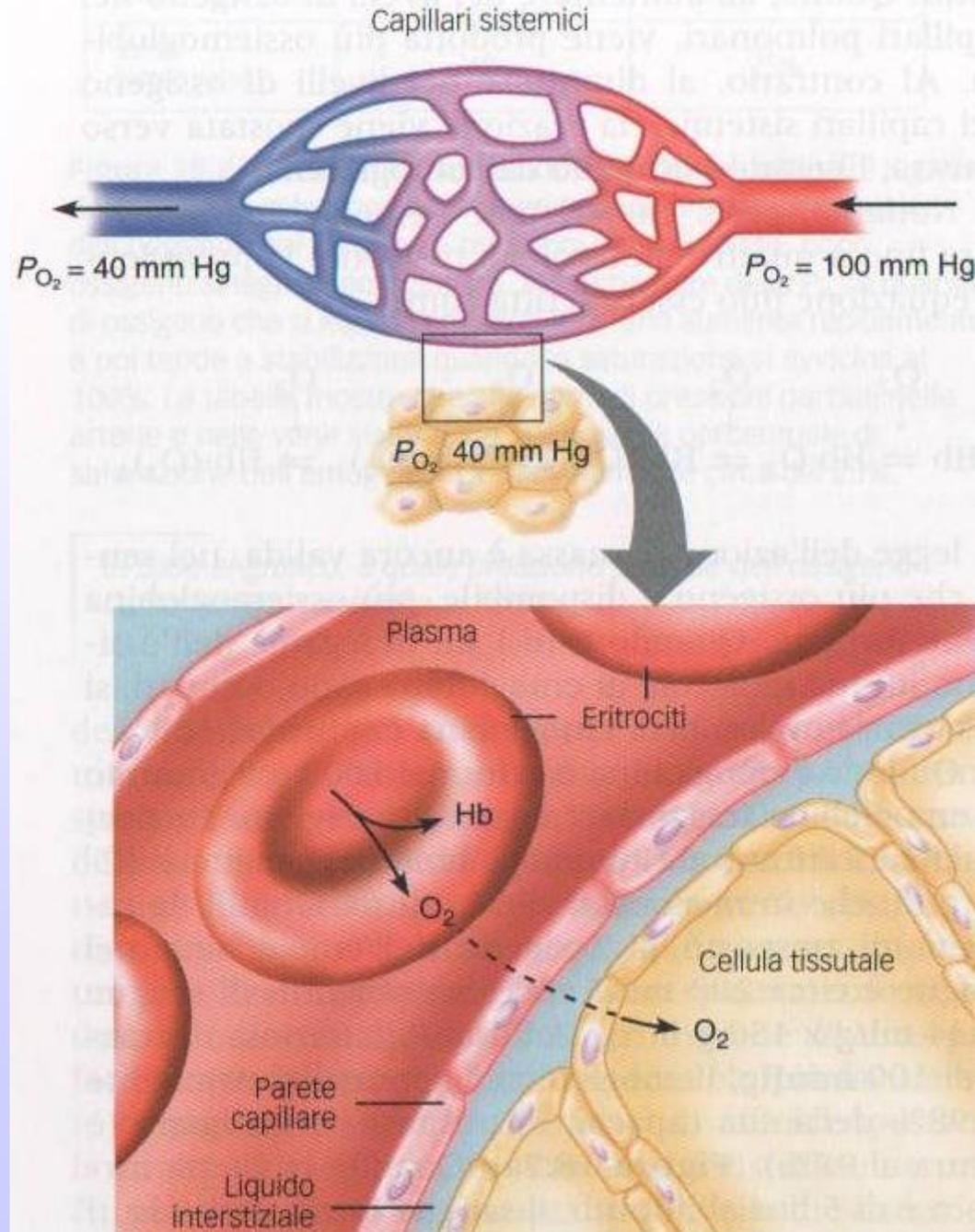


Nei polmoni

- L'ossigeno si sposta dall'aria alveolare al sangue capillare e si lega all'emoglobina

Nei tessuti

Quando il sangue raggiunge i tessuti, le molecole di ossigeno si dissociano dall'emoglobina e diffondono alle cellule



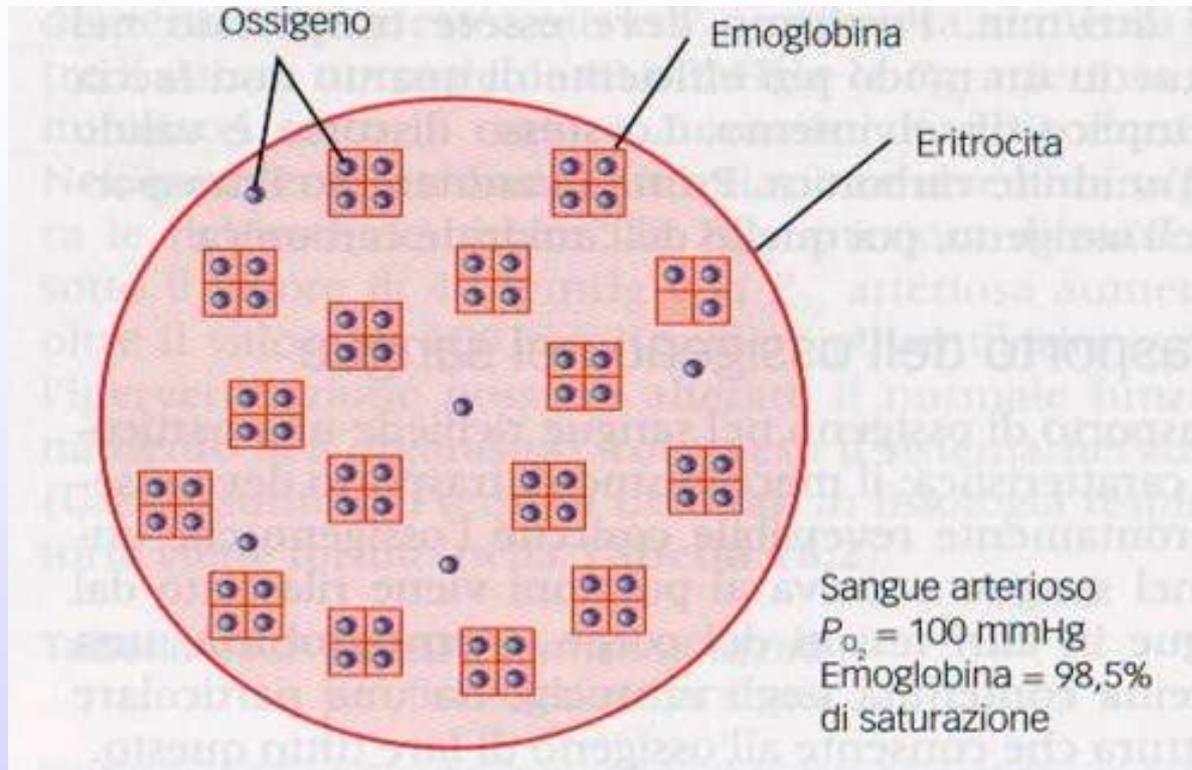
Reversibilità di legame

- Affinché l'emoglobina sia utile al trasporto di ossigeno, è necessario che essa si leghi all'ossigeno in maniera **reversibile**
- Il legame deve quindi essere sufficientemente forte da poter legare grandi quantità di ossigeno a livello polmonare, ma non così forte da non poterlo cedere ai tessuti

Il legame emoglobina-O₂ dipende dalla
P_{O2}

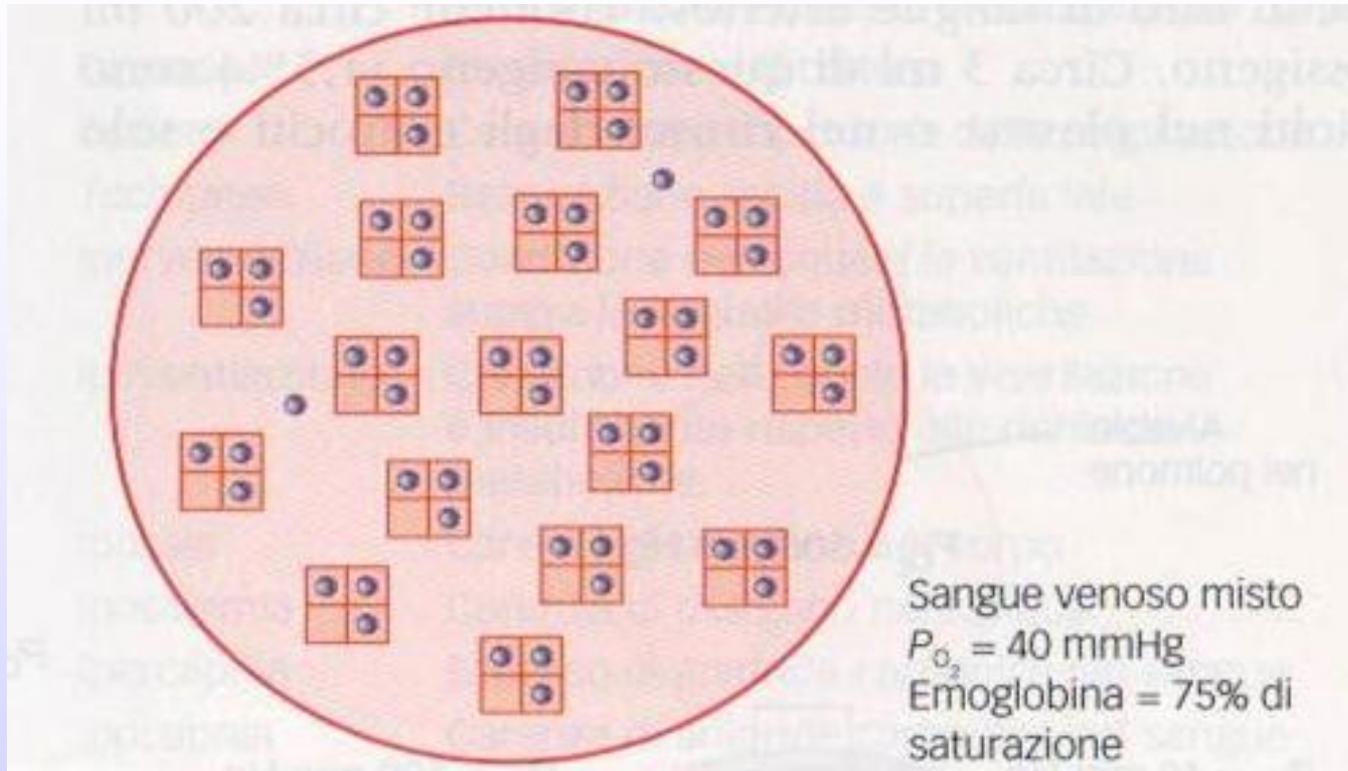
- Il legame o il rilascio di ossigeno dipende dalla P_{O2} del sangue:
 - un'elevata P_{O2} facilita il legame dell'O₂ con l'emoglobina
 - una bassa P_{O2}, ne facilita il distacco

Saturazione dell'emoglobina



Nel **sangue arterioso** la P_{O_2} è di **100 mmHg** e **l'emoglobina è saturata al 98,5%**, cioè quasi tutti i siti di legame sono occupati dall' O_2 . Pochissimo ossigeno è disciolto nel citosol degli eritrociti

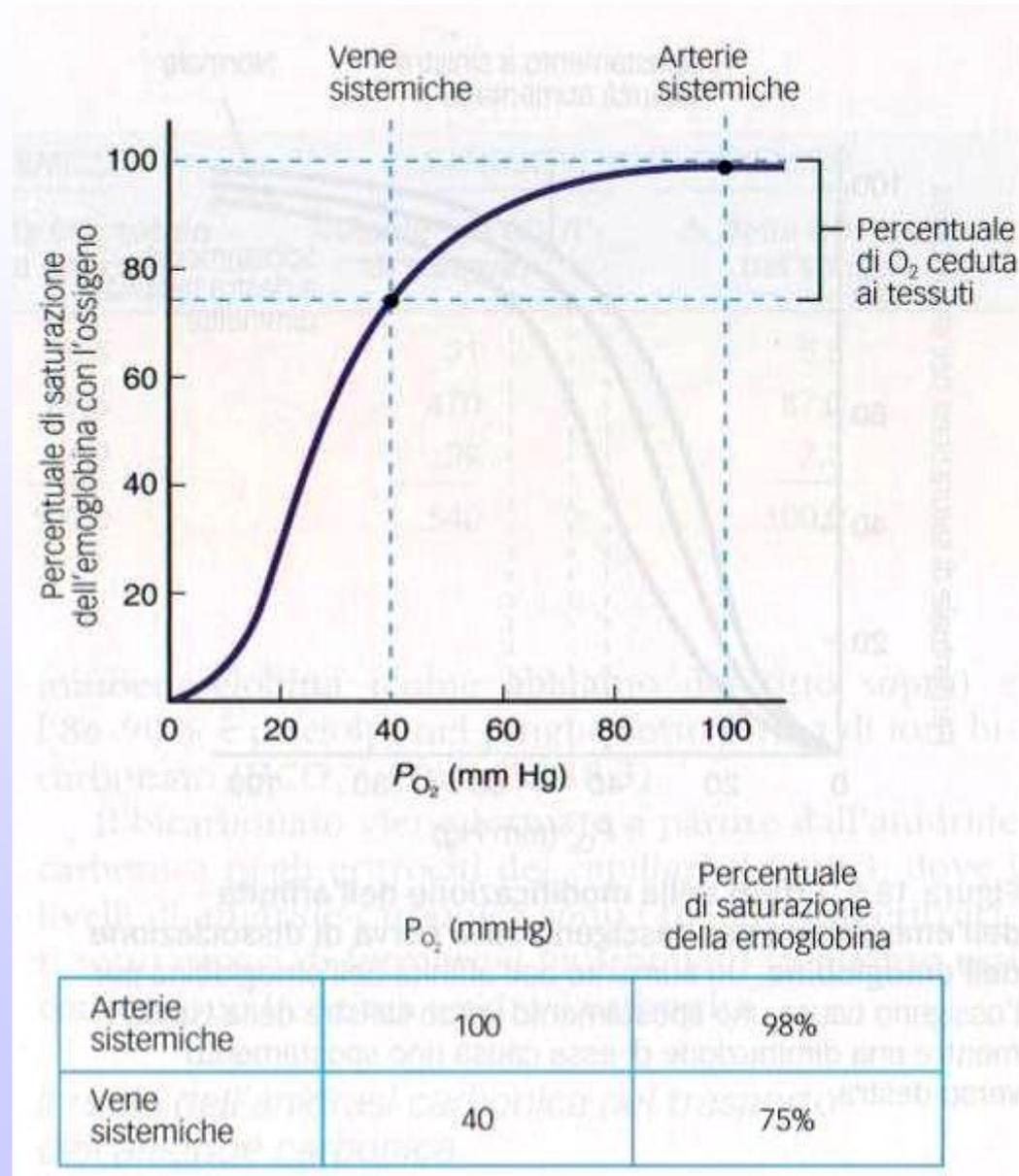
Saturazione dell'emoglobina



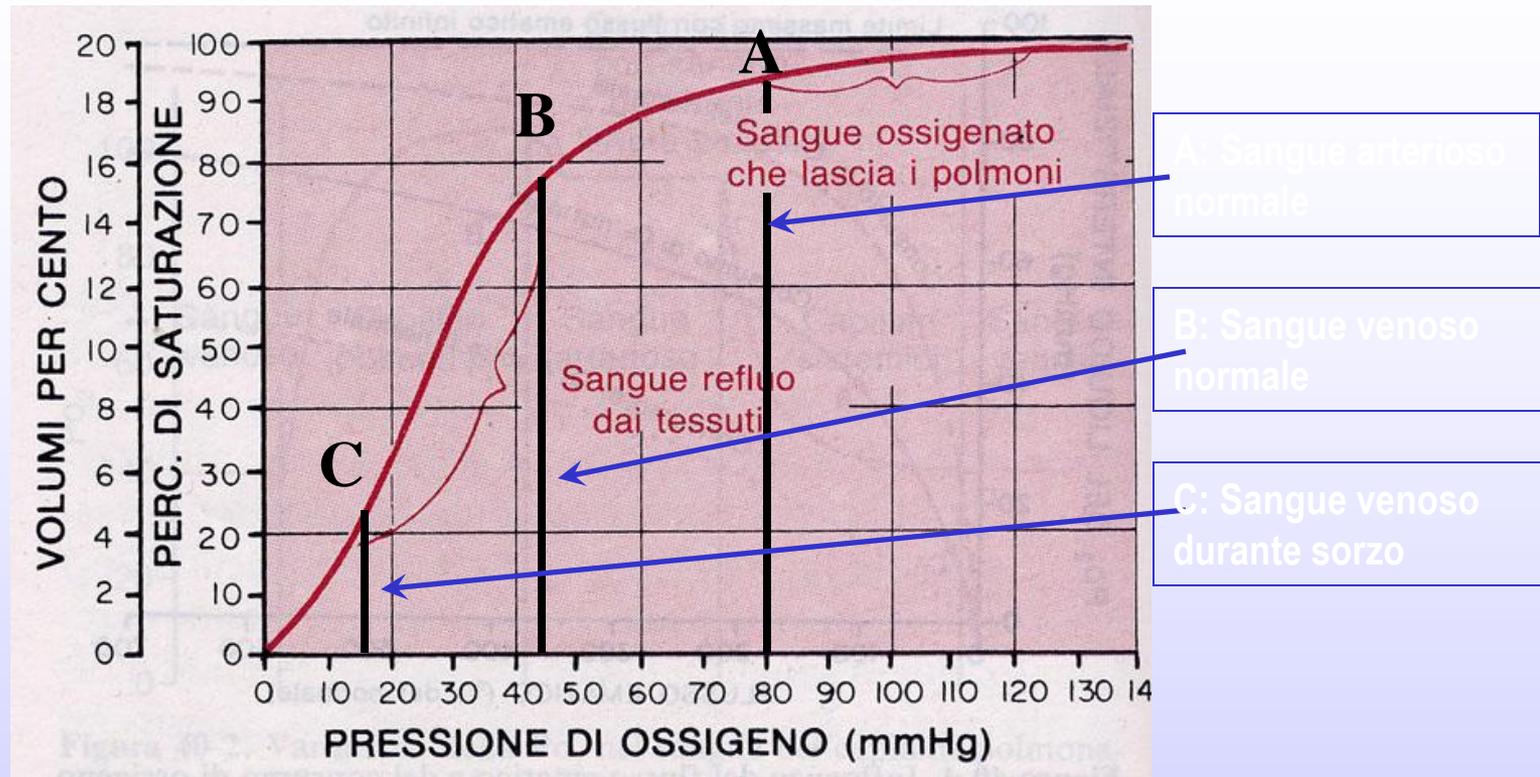
Nel **sangue venoso misto** la PO_2 è di **40 mmHg** e **l'emoglobina è saturata al 75%**, cioè ogni 4 siti di legame, 3 sono occupati dall'ossigeno

Curva di dissociazione dell'emoglobina

- A pressioni parziali basse, poco O_2 si lega all'Hb.
- All'aumentare della P_{O_2} la quantità di O_2 che si lega all'Hb prima aumenta rapidamente, poi tende a stabilizzarsi quando la saturazione si avvicina al 100%.
- Come mostra la tabella, alle normali pressioni parziali nelle arterie e nelle vene sistemiche, a riposo, la percentuale di saturazione dell'Hb varia solo del 25% circa.



CURVA DI DISSOCIAZIONE dell'HbO



A: PO2 = 100 mm/Hg saturazione Hb = 97% O2 legato = 19.4 vol%

B: PO2 = 40 mm/Hg saturazione Hb = 75% O2 legato = 14.4 vol%

differenza artero-venosa = 5 vol% in questo caso ad ogni passaggio nei capillari 100ml di sangue cedono **5ml** di ossigeno ai tessuti.

C: PO2 = 15 mm/Hg saturazione Hb < 20% O2 legato = 4.4 vol%

differenza artero-venosa = 15 vol% in questo caso ad ogni passaggio nei capillari 100ml di sangue cedono **15ml** di ossigeno ai tessuti.

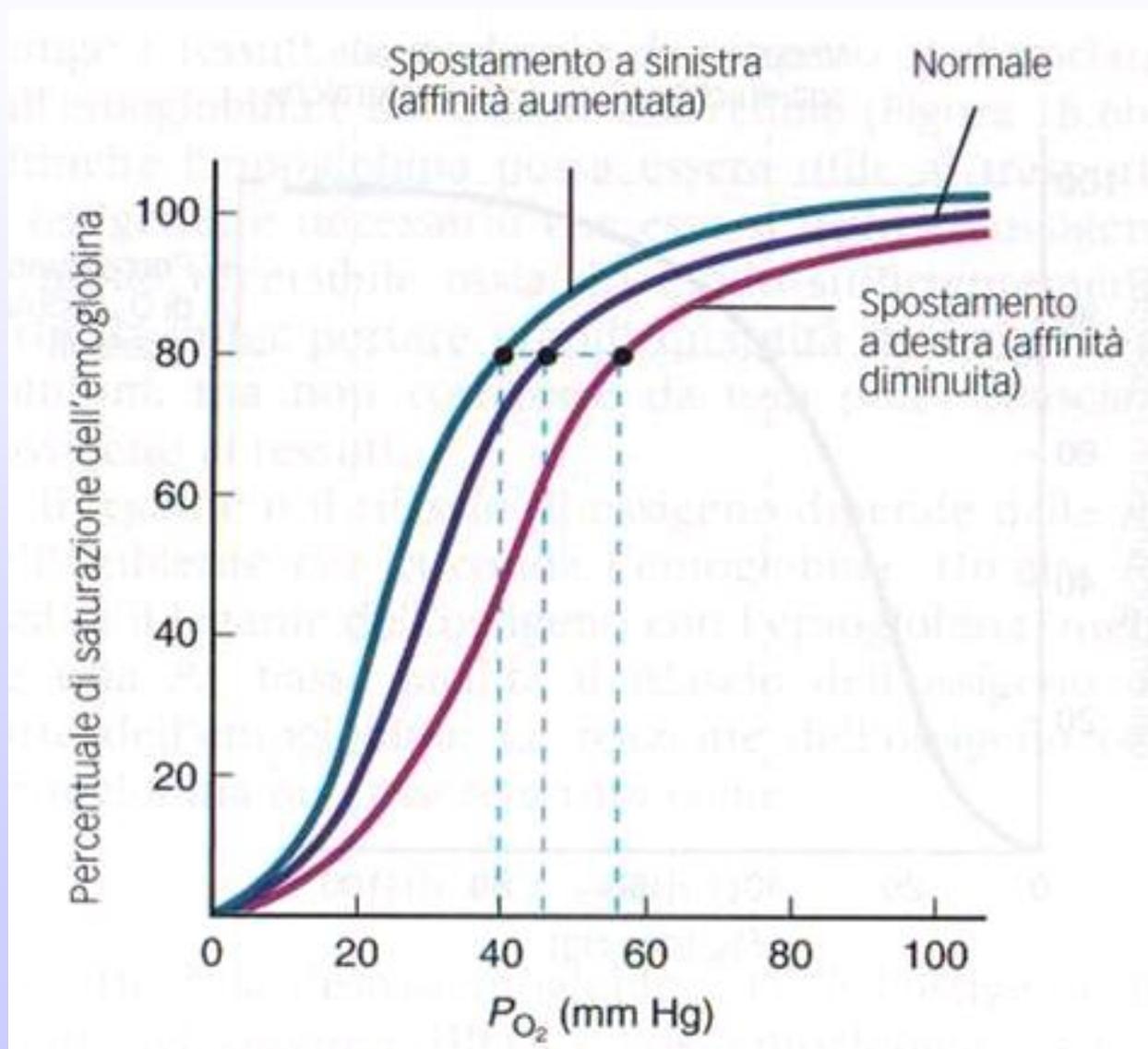
La struttura quaternaria della deossiemoglobina prende il nome di :

- forma **T (tesa)**
- mentre quella della ossiemoglobina viene chiamata forma **R (rilasciata)**;
- nello stato teso vi sono una serie di interazioni elettrostatiche piuttosto forti tra amminoacidi acidi e amminoacidi basici che portano ad una struttura rigida della deossiemoglobina (ecco il perché del "forma tesa"),
- mentre quando si lega l'ossigeno, l'entità di queste interazioni diminuisce (ecco il perché del "forma rilasciata").
- Inoltre, in assenza di ossigeno, la carica dell'istidina (vedi struttura) viene stabilizzata dalla carica opposta dell'acido aspartico mentre,
- in presenza di ossigeno, c'è la tendenza da parte della proteina, a perdere un protone;
- tutto ciò comporta che l'emoglobina ossigenata sia un acido più forte dell'emoglobina deossigenata: *effetto bohr*

Variazioni dell'affinità dell'Hb per l'O₂

- Esistono per lo meno altri **quattro fattori** (T, pH, 2,3-DPG, P_{CO2}) che possono **influenzare l'affinità** dell'Hb per l'O₂
- Tali cambiamenti si riflettono in uno **spostamento** verso destra o verso sinistra **della curva** di dissociazione dell'Hb
- Lo **spostamento** della curva **verso destra** indica una **diminuzione di affinità**, cioè indica che l'O₂ **viene liberato** più facilmente dall'Hb, rendendolo disponibile ai tessuti
- Viceversa, uno **spostamento** della curva **verso sinistra** indica che l'O₂ **viene caricato** più facilmente dall'Hb per via di una **maggiore affinità**
- Quindi, per uno spostamento **verso destra** è necessaria una P_{O2} **più alta di 45mmHg** per ottenere una **saturazione dell'80%**, per uno spostamento **verso sinistra** è sufficiente una P_{O2} **inferiore ai 45mmHg** per determinare la stessa percentuale di saturazione

Effetti della modificazione dell'affinità dell'Hb per l'O₂ sulla curva di dissociazione

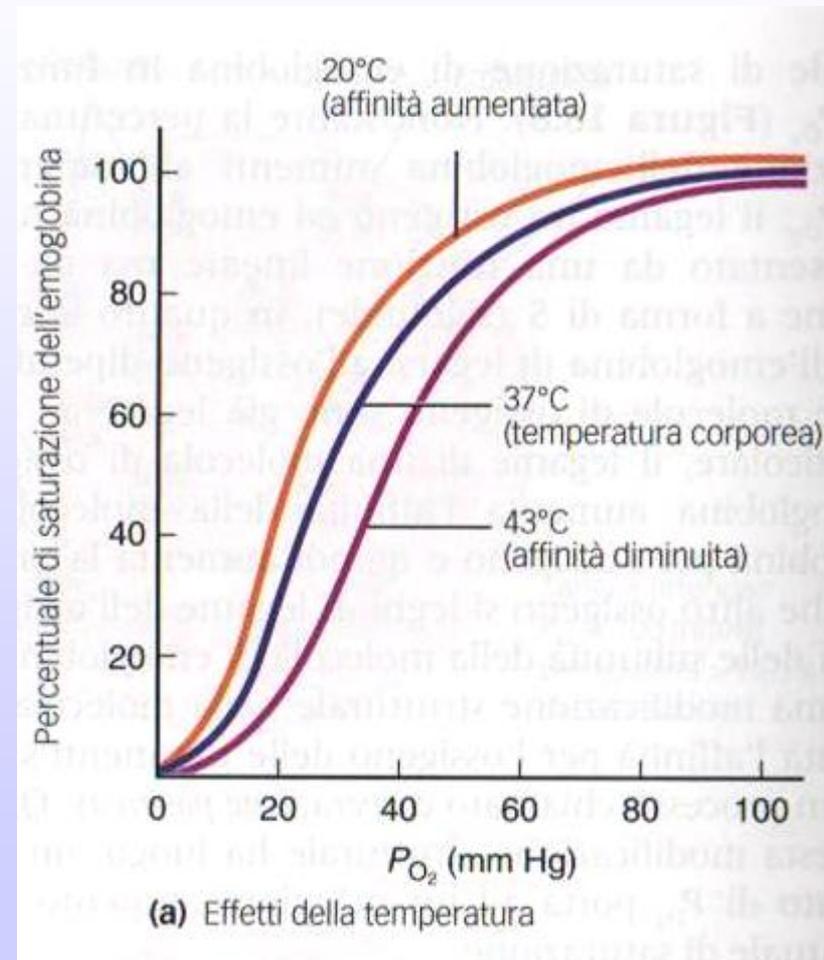


Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dalla Temperatura

La **T** influenza l'affinità dell'Hb per l'O₂ **alterando la struttura dell'Hb** (come fa per la struttura terziaria di tutte le proteine, quindi **effetto non specifico**)

Poiché **all'aumentare del metabolismo la T aumenta**, diminuendo l'affinità dell'Hb per l'O₂, **l'O₂ viene rilasciato più facilmente ai tessuti**, soprattutto se molto attivi

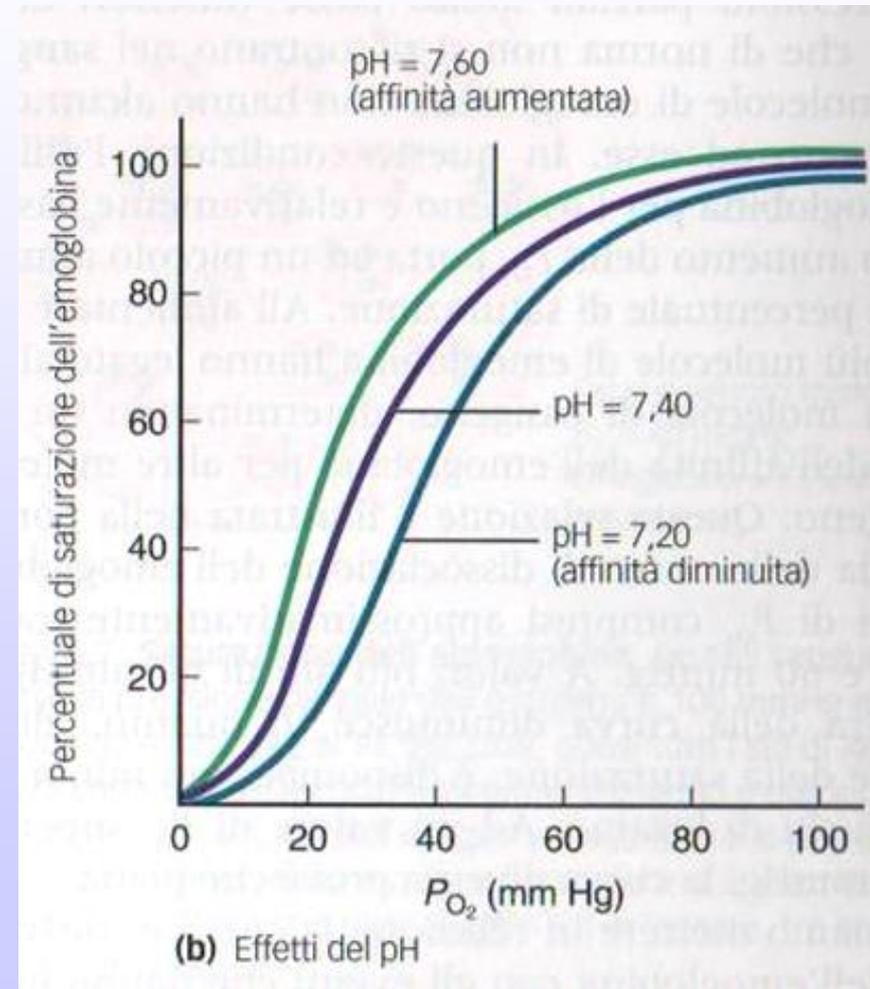
Viceversa, **la diminuzione della T del sangue durante il passaggio nei polmoni, promuove il legame tra Hb e O₂**



Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dal pH (effetto Bohr)

Quando la concentrazione degli H⁺ aumenta, l'affinità dell'Hb per l'O₂ diminuisce, viene rilasciato più O₂ e la curva si sposta verso destra

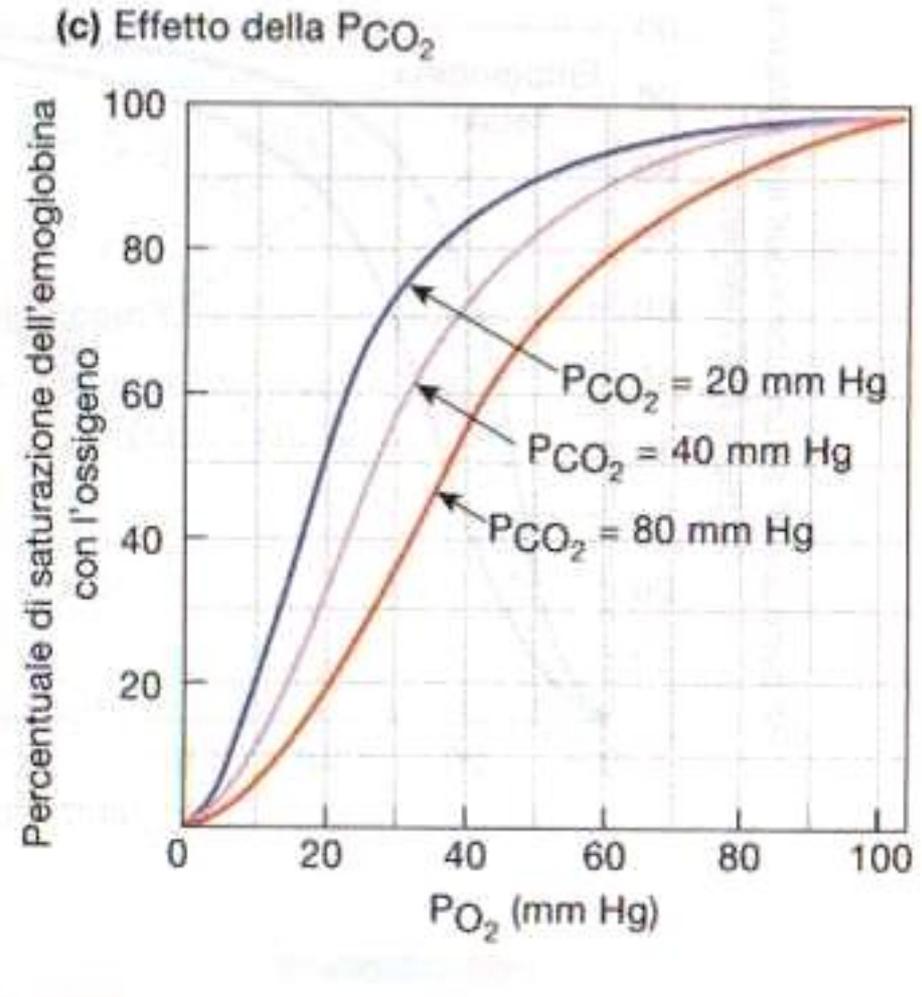
Ad es. nel corso del metabolismo anaerobio delle fibre muscolari si produce acido lattico che rilascia H⁺ nel citoplasma e nel liquido extracellulare con abbassamento del pH



Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dalla P_{CO2}

Nel sangue pH e P_{CO2} sono strettamente correlati: un **aumento della P_{CO2}** si accompagna ad una diminuzione del pH (con **spostamento verso destra della curva e diminuzione dell'affinità per l'O₂**) e viceversa

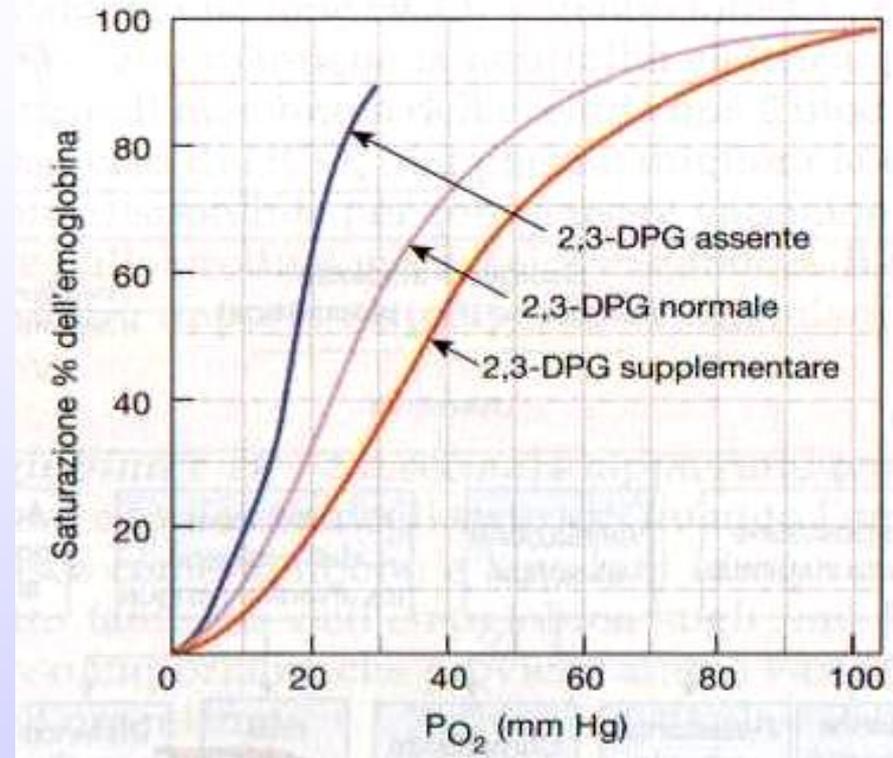
Ma le modificazioni della curva dovute ad una variazione della P_{CO2}, non sono totalmente spiegabili sulla base della variazione del pH perché esiste anche un fattore specifico regolato esclusivamente dalla P_{CO2}



Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dal 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato)

Il 2,3-DPG è prodotto dagli eritrociti come **prodotto intermedio della glicolisi**

L'ossi-emoglobina ad alte concentrazioni inibisce l'enzima che forma il 2,3-DPG e quindi i livelli di 2,3-DPG sono bassi ed hanno poco effetto sull'affinità dell'Hb

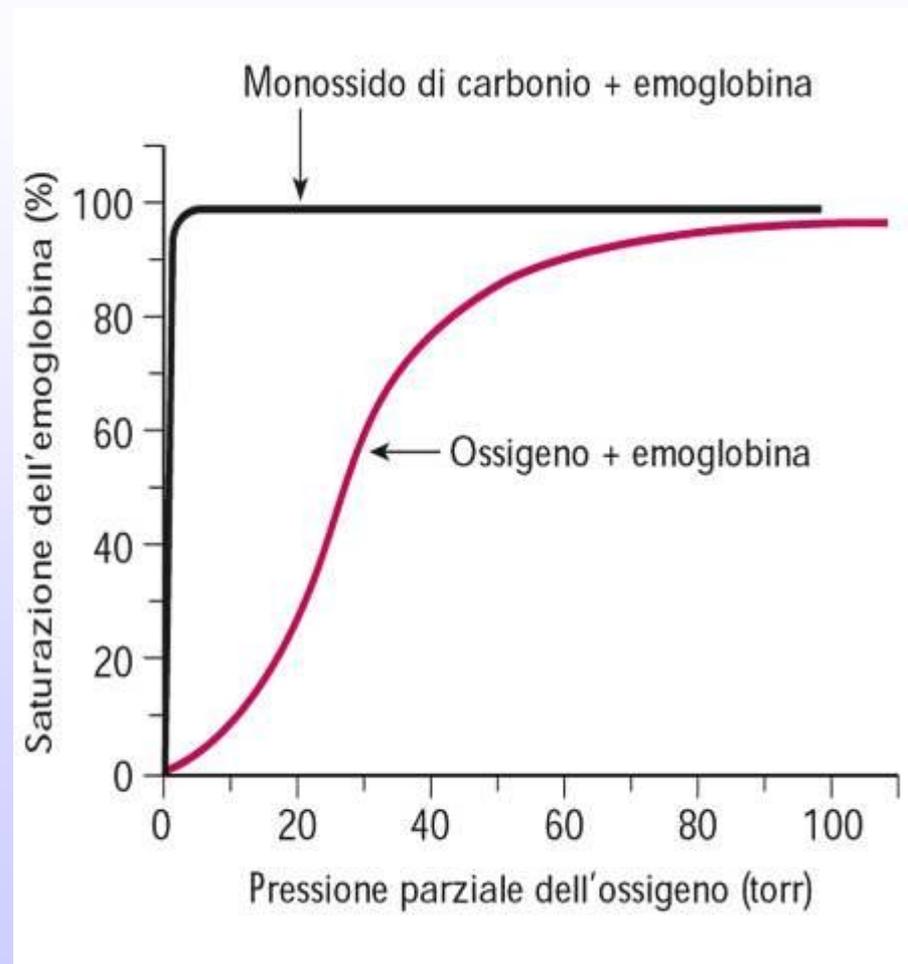


Ma se i **livelli di ossi-emoglobina sono bassi** (come quando i rifornimenti di O₂ sono ridotti), interviene **la sintesi del 2,3-DPG che diminuisce l'affinità dell'Hb per l'O₂ favorendone il rilascio** nei tessuti che ne hanno bisogno (anemia, altitudine)

Il legame emoglobina-O₂ e il monossido di C

Il **monossido di carbonio** (gas inodore, incolore prodotto nella combustione incompleta dei materiali organici) è **tossico** in quanto **si lega più velocemente** dell'O₂ all'Hb formando **carbossiemoglobina**

Esso impedisce il legame dell'O₂ con l'Hb e ne **diminuisce**, di conseguenza, **la capacità di trasportare O₂ del sangue**



MANIFESTAZIONE CLINICA

%HbCO SEGNI e SINTOMI

0-10	nessuno
10-40	cefalea, vasodilatazione periferica(ROSSO CILIEGIA)
40-50	aumento FR e FC, possibilità sincope
50-60	sincope, coma, convulsioni intermittenti, Cheyne-Stokes
60-70	depressione funzione respiratoria e cardiaca, possibile morte
70-80	insufficienza respiratoria e cardiaca, morte

SPESSO ESISTE
DISCREPANZA
TRA QUADRO CLINICO
E %
HbCO.

DIPENDE DALLA
CONDIZIONE
PREESISTENTE DEL PZ

(pat.di base, gravidanza, fumo di sigaretta)

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

- DOSAGGIO COHb

O₂ compete con CO nel legame con Hb

Emivita della HbCO 5 h in aria ambiente

FiO₂ 21% (1 ATM)



O₂ 100% emivita HbCO < 1h



O₂ IPERBARICA nei casi + GRAVI

INTOSSICAZIONE DA CIANURO

CAUSE

Il **CIANURO** è presente in INSETTICIDI,
DETERGENTI PER ARGENTERIA,
SEMI DI MANDORLA ALBICOCCA, MELA

L'acido cianidrico **HCN** è un gas

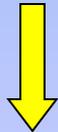
L'infusione continua e prolungata di
NITROPRUSSATO DI Na libera notevoli
quantità di **CN**

MECCANISMO PATOGENETICO

CN reagisce con ione FERRICO (Fe^{3+} OSSIDATO)
della CITOCROMO OSSIDASI



INIBISCE RESPIRAZIONE CELLULARE
ridotto utilizzo cellulare di O_2



IPOSSIA ISTOTOSSICA

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Segni aspecifici da **sofferenza neuronale**:
cefalea, alterazione dello stato di coscienza,
convulsioni, iperpnea, arresto respiratorio.

Odore di mandorle amare

Colore rosso vivo del sangue venoso:

↓ $SaO_2 - SvO_2$ $SvO_2 > 85\%$
per NON UTILIZZO dell' O_2

Acidosi lattica

TOSSICITA'
CN $\mu\text{g/ml}$

LIEVE
0.5-2.5

GRAVE
2.5-3

FATALE
> 3

TERAPIA

NITRITI ossidano Fe dell'Hb, producendo MetHb che compete con citocromo ossidasi per legare CN, si forma cianometHb e citocromo ossidasi viene riattivata.

TIOSOLFATO per favorire escrezione di cianometHb.

O₂ terapia / O₂ terapia iperbarica

TOSSICOLOGIA POLMONARE

PRINCIPI GENERALI NELLA PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE CAUSATO DAGLI XENOBIOTICI

Un tipo importante di danno è quello causato da un carico ossidativo eccessivo come quello generato da:

ozono

ossidi nitrosi

fumo di tabacco

TOSSICOLOGIA POLMONARE

PRINCIPI GENERALI NELLA PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE CAUSATO DAGLI XENOBIOTICI

La idro-solubilità è il fattore critico nel determinare la penetrazione di un gas:

altamente solubili: SO_2 non progredisce oltre la mucosa nasale ed è relativamente non tossica, ma se veicolato da materiale particolato può superare tale barriera e penetrare in profondità.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

PRINCIPI GENERALI NELLA PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE CAUSATO DAGLI XENOBIOTICI

relativamente insolubili: ozono e ossidi di azoto penetrano profondamente nel polmone.

insolubili: CO e H₂S passano il tratto respiratorio e entrano nel torrente circolatorio per essere distribuiti all'organismo.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

PRINCIPI GENERALI NELLA PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE CAUSATO DAGLI XENOBIOTICI

Fattore importante può risultare il metabolismo ossidativo (es. idrocarburi policiclici aromatici) mediato soprattutto dal cit. P-450 1A1.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

BRONCOPNEUMOPATIE PROFESSIONALI

Sono un complesso di condizioni patologiche dell'apparato respiratorio che hanno in comune una relazione causa-effetto con l'esposizione ad agenti lesivi negli ambienti di lavoro.

*La deposizione nelle vie aeree degli aerosoli inalati è condizionata dalla **dimensione, densità, proprietà igroscopiche e carica elettrica** delle particelle, dall'**anatomia del tratto respiratorio** e dalle **caratteristiche del flusso aereo** durante il ciclo respiratorio.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

BRONCOPNEUMOPATIE PROFESSIONALI

La deposizione può avvenire per *sedimentazione gravitazionale* ed è influenzata dal diametro e dalla densità delle particelle, per *impatto inerziale* e, nel caso di particelle con diametro $< 0,1 \mu$, per *diffusione browniana*.

Solo particelle con $\varnothing < 5 \mu$ raggiungono i polmoni. Quelle con $\varnothing > 10 \mu$ non superano il filtro costituito dalle vie nasali, che trattengono anche il 50% delle particelle con \varnothing di circa 5μ . Solo il 20% delle particelle con \varnothing compreso tra $0,1$ e $0,5 \mu$ viene trattenuto, mentre la maggior parte di esse viene riespirata.

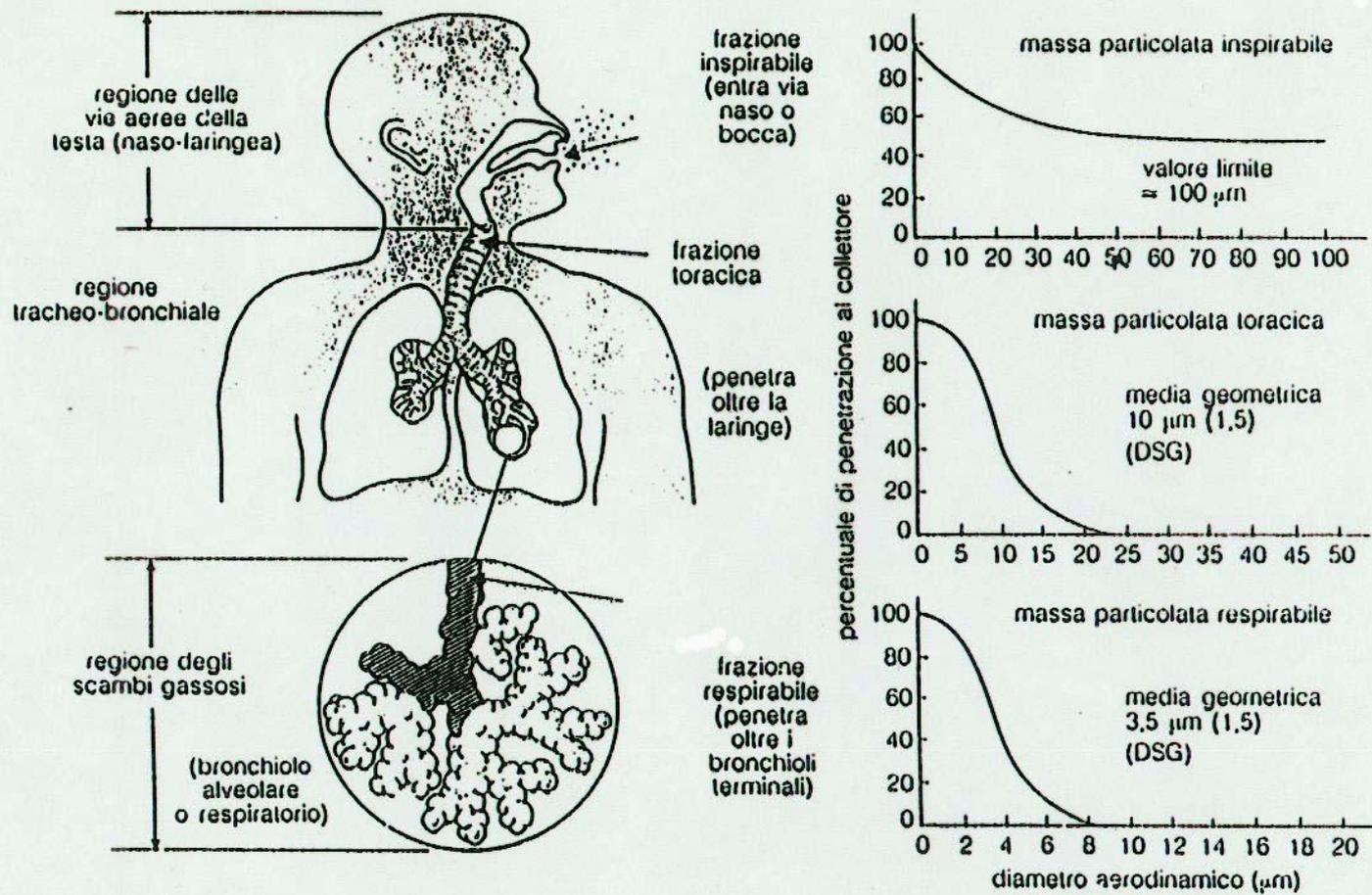


Fig. 1.7. - Caratteristiche delle tre frazioni di massa raccomandate dall'ACGIH per il campionamento selettivo delle polveri.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

IL DANNO POLMONARE

*a) gas tossici: tracheobronchiti
edema polmonare
polmonite emorragica
distruzione epitelio alveolare*

Gli effetti sono condizionati dal \emptyset e dalla idrosolubilità.

Ammoniaca e anidride solforosa, altamente idrosolubili, esplicano il loro effetto a livello delle vie aeree superiori e raggiungono le vie distali solo se inalate in grande quantità.

Fosgene e ossidi di azoto, poco idrosolubili, hanno effetti sul polmone profondo.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

IL DANNO POLMONARE

b) polveri

c) sostanze sensibilizzanti

TOSSICITA' Bleomicina

- **Bleomicina**. La tossicità polmonare da bleomicina è la più comune malattia polmonare da chemioterapia ed è anche la meglio studiata. Da tempo, infatti, si è notato che un numero significativo dei pazienti trattati con questo farmaco sviluppava un danno polmonare tossico. Protocolli di studio che utilizzavano frequenti controlli della funzionalità respiratoria e radiografie del torace hanno rivelato che più del **20%** dei pazienti trattati avrebbe sviluppato una malattia polmonare clinica e che **l'2%** sarebbe morto per le sequele polmonari. Più noti sono gli altri parametri riguardanti la tossicità polmonare come il fatto che vi è un aumento significativo di lesioni polmonari negli ultrasessantenni ed in coloro che hanno ricevuto una dose totale di bleomicina superiore alle **450** unità con una percentuale di decessi del **10%** in coloro che hanno ricevuto una dose superiore a **550** unità.

- In questi studi, il frequente monitoraggio della capacità di diffusione del monossido di carbonio poteva far prevedere una successiva evoluzione verso la forma clinica, preceduta da una diminuzione dei volumi polmonari. È stato suggerito che, qualora si assista ad una progressiva caduta nella capacità di diffusione del monossido di carbonio, il farmaco venga sospeso. C'è una correlazione ben definita con precedente o concomitante radioterapia toracica, in grado di aumentare l'incidenza di tossicità polmonare grave da bleomicina. Esiste anche la prova di un effetto sinergico tra precedente o concomitante somministrazione di bleomicina e una successiva somministrazione di ossigeno ad alta concentrazione, come comunemente si usa durante anestesia e nel periodo di recupero post-operatorio. Non è noto per quanto tempo dopo esposizione a bleomicina una alta concentrazione di ossigeno inspirato possa predisporre alla tossicità polmonare, ma certamente un intervallo inferiore ai sei mesi è da considerare molto rischioso. Sembrerebbe anche esistere un sinergismo tra bleomicina e ciclofosfamide. La tossicità polmonare da bleomicina può essere reversibile se le lesioni tossiche sono di entità minima. In una casistica è stato dimostrato che se il paziente sopravvive all'evento acuto, le lesioni polmonari sono reversibili. Tuttavia, in presenza di una significativa ipossia da fibrosi, il processo può progredire nonostante la somministrazione di corticosteroidi.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

PNEUMOCONIOSI

Si intende per pneumoconiosi un accumulo di polvere nei polmoni e la reazione dei tessuti alla loro presenza.

- 1. Pneumoconiosi sclerogene: silicosi, asbestosi*
- 2. Pneumoconiosi non sclerogene:
baritosi, stannosi*

*Le particelle tra 0,5 e 5 μ (frazione respirabile) raggiungono le porzioni distali del polmone e si depositano per *impatto o sedimentazione*.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

SILICOSI

Pneumoconiosi legata all'inalazione di biossido di silicio (SiO_2) presente sotto varie forme:

- a) silice libera cristallina: quarzo, tridimite, cristobalite;*
- b) silice libera amorfa anidra: pietra pomice, vetro di quarzo;*
- c) silice libera amorfa idrata: farina fossile (terra di diatomee), silice colloidale.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

SILICOSI

Quarzo e silice amorfa si trasformano, al di sopra di 1500°C, in cristobalite, forma allotropica nettamente più silicotigena.

Fonti di rischio:

- 1. Industria estrattiva*
- 2. Industria siderurgica*
- 3. Industria dei laterizi, refrattari, ceramica*
- 4. Industria del vetro*
- 5. Industria degli abrasivi (carborundum)*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

SILICOSI

Quadro radiologico:

*micronodulazioni con opacità rotondeggianti di tipo **p**, **q** e **r** che iniziano nei **campi polmonari medi**.
Costante è l'impegno ilare.*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ASBESTOSI

Fibrosi polmonare interstiziale, causata dall'esposizione a polveri contenenti asbesto (amianto).

L'asbesto è costituito da silicati di magnesio e ferro a struttura fibrosa.

- 1. Gruppo del serpentino: crisotilo (amianto bianco)*
- 2. Gruppo degli anfiboli: crocidolite (amianto blu), amosite (amianto bruno), antofillite, tremolite, actinolite*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ASBESTOSI

Il 90% dell'amianto impiegato è crisotilo.

La caratteristica delle fibre del crisotilo è di essere relativamente corte e ricurve, per cui difficilmente raggiungono le vie aeree distali.

Gli anfiboli sono invece a struttura rettilinea con un rapporto lunghezza/diametro particolarmente elevato, caratteristica che permette loro di raggiungere la pleura.

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ASBESTOSI

Quadro radiologico

Reticolazione caratterizzata da piccole opacità irregolari (s, t, u) che iniziano ai campi inferiori, si estendono ai campi medi e, infine, ai campi superiori.

Il quadro è simile alla fibrosi idiopatica primitiva.

Nell'asbestosi è quasi una costante la compromissione pleurica, che si presenta con la formazione di placche per lo più calcifiche della pleura parietale che assumono l'aspetto caratteristico a colata di cera. Non è infrequente il solo riscontro di interessamento pleurico (asbestosi pleurica)

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ASBESTOSI

*La presenza di versamento pleurico ematico può accompagnare l'insorgenza del **mesotelioma**.*

I valori limite:

<i>ACGIH</i>	<i>0,1 fibre/cc tutte le forme</i>
<i>D. Lvo 277/91</i>	<i>crisotilo 0,6 fibre/cc</i>
	<i>altri 0,2 fibre/cc</i>

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ALTRE PNEUMOPATIE

Pneumoconiosi da altri silicati:

talcosi, caolinosi

Pneumoconiosi da polveri miste:

*antracosi, baritosi, stannosi, ceriosi, alluminosi,
siderosi*

*Pneumoconiosi da polveri miste a basso contenuto in
silice libera:*

*pneumoconiosi dei minatori di carbone,
siderosilicosi, liparosi*

TOSSICOLOGIA POLMONARE

ALTRE PNEUMOPATIE

MMMVF:

lana di vetro e di roccia (\varnothing 5-15 μ , solo in minima parte \varnothing tra 0,7 e 5 μ)

Fibre ceramiche

Pneumoconiosi da metalli duri

Berilliosi

Asma allergico

Alveolite allergica estrinseca

Bissinosi

Broncopneumopatie da gas irritanti

Bronchite cronica

Tumori