

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute

Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione

Corso di Laurea magistrale a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

Avvelenamenti nel Triveneto: quadri anatomopatologici
a confronto

Relatore

Prof. Ranieri Verin

Correlatore

Dott. Nicola Pozzato

Laureanda

Ghirardello Anna

Matricola 1236285

Anno accademico: 2023-2024

Sommario

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE.....	8
1.1 PREMESSA E INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2 ORIGINE DELLO STUDIO: PROGETTO DI RICERCA IZSVE	15
1.3 OBIETTIVI PROGETTO DI TESI.....	20
CAPITOLO 2: RICERCA BIBLIOGRAFICA.....	22
2.1 GLICOLETILENICO	22
2.1.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA.....	22
2.1.2 TOSSICOCINETICA.....	22
2.1.3 TOSSICODINAMICA.....	23
2.1.4 SINTOMATOLOGIA.....	24
2.1.5 DIAGNOSI.....	26
2.1.6 TERAPIA.....	26
2.1.7 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO	27
2.2 RODENTICIDI ANTICOAGULANTI.....	38
2.2.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA.....	38

2.2.2	TOSSICOCINETICA.....	39
2.2.3	TOSSICODINAMICA.....	40
2.2.4	SINTOMATOLOGIA.....	41
2.2.5	DIAGNOSI.....	42
2.2.6	TERAPIA.....	42
2.2.7	QUADRO ANATOMOPATOLOGICO	43
2.3	METALDEIDE	49
2.3.1	CARATTERISTICHE MOLECOLA.....	49
2.3.2	TOSSICOCINETICA.....	49
2.3.3	TOSSICODINAMICA.....	50
2.3.4	SINTOMATOLOGIA.....	50
2.3.5	TERAPIA.....	51
2.3.6	QUADRO ANATOMOPATOLOGICO	51
2.4	CARBAMMATI	58
2.4.1	CARATTERISTICHE MOLECOLA.....	58
2.4.2	TOSSICOCINETICA.....	59
2.4.3	TOSSICODINAMICA.....	60
2.4.4	SINTOMATOLOGIA.....	61

2.4.5	DIAGNOSI.....	62
2.4.6	TERAPIA.....	63
2.4.7	QUADRO ANATOMOPATOLOGICO	63
2.5	ORGANOFOSFORICI.....	69
2.5.1	CARATTERISTICHE MOLECOLA.....	69
2.5.2	TOSSICOCINETICA.....	69
2.5.3	TOSSICODINAMICA.....	71
2.5.4	SINTOMATOLOGIA.....	72
2.5.5	DIAGNOSI.....	73
2.5.6	TERAPIA.....	74
2.5.7	QUADRO ANATOMOPATOLOGICO	75
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI		78
3.1	SELEZIONE DEI CASI.....	78
3.2	ESTRAZIONE DELLE INFORMAZIONI DALLE DESCRIZIONI AUTOPTICHE E COSTRUZIONE DELLA TABELLA	80
3.3	IDENTIFICAZIONE DEGLI ORGANI MAGGIORMENTE COINVOLTI E DELLE LESIONI PIÙ FREQUENTI	85
3.4	STANDARDIZZAZIONE DEL LESSICO UTILIZZATO	87

3.5	ELABORAZIONE STATISTICA DEI DATI OTTENUTI	88
3.6	INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI	90
CAPITOLO 4: RISULTATI		91
4.1	CASI SOSPETTATI E CASI CONFERMATI DI AVVELENAMENTO E SPECIE COINVOLTE.....	91
4.2	QUADRI ANATOMOPATOLOGICI RISCONTRATI E ASSOCIAZIONE CON L'ASSUNZIONE DI MOLECOLA TOSSICA	99
4.3	ASSOCIAZIONI FRA RILIEVI AUTOPTICI E POSITIVITÀ A UNA DATA MOLECOLA TOSSICA	102
4.3.1	RODENTICIDI ANTICOAGULANTI	102
4.3.2	METALDEIDE.....	104
4.3.3	CARBAMMATI.....	106
4.3.4	ORGANOCLOLORURATI	108
4.3.5	ORGANOFOSFORATI	110
4.3.6	GLICOLE ETILENICO	112
4.3.7	PESTICIDI.....	114
4.4	SINTOMATOLOGIA	121
4.4.1	RODENTICIDI ANTICOAGULANTI	125
4.4.2	METALDEIDE.....	127

4.4.3	CARBAMMATI.....	129
4.4.4	ORGANOCOLORURATI	131
4.4.5	ORGANOFOSFATI.....	133
4.4.6	GLICOLETILENICO	135
4.4.7	PESTICIDI (CARBAMMATI, ORGANOCOLORURATI, ORGANOFOSFATI).....	137
	CAPITOLO 5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	142
	BIBLIOGRAFIA.....	146
	RINGRAZIAMENTI	149

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 PREMESSA E INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA

Prima di introdurre le motivazioni e gli obiettivi per i quali questo progetto di tesi è stato condotto, si ritiene necessaria una premessa riguardante il problema di fondo da cui lo studio prende origine.

Questo studio nasce dalla consapevolezza di come ad oggi il fenomeno degli avvelenamenti urbani di animali domestici e fauna selvatica siano una realtà estremamente frequente e con un'ampia diffusione sul territorio.

La distribuzione di esche o materiale avvelenato, costituisce un pericolo non solo per la salute animale ma anche in termini di salute pubblica, se si considera una possibile ingestione accidentale.

Vista la diffusione del fenomeno, è stata riproposta e migliorata l'ordinanza ministeriale del 2008 riguardante questo fenomeno. Nell'ordinanza ministeriale del 12 luglio del 2019 infatti viene riportato che:

“Art.1

Ai fini della tutela della salute pubblica, della salvaguardia e dell'incolumità delle persone, degli animali e dell'ambiente, è vietato a chiunque utilizzare in modo improprio, preparare, miscelare e abbandonare esche e bocconi avvelenati o contenenti sostanze nocive o tossiche, compresi vetri, plastiche e metalli o materiale esplosivo, che possono causare intossicazioni o lesioni o la morte del soggetto che li ingerisce. Sono vietati, altresì, la detenzione, l'utilizzo e l'abbandono di qualsiasi

alimento preparato in maniera tale da poter causare intossicazioni o lesioni o la morte del soggetto che lo ingerisce”

L'articolo 2 si riferisce invece a sostanze utilizzate per la disinfestazione e derattizzazione, importanti da citare, perché come vedremo in seguito contenenti delle molecole tossiche oggetto di questo studio.

“Art 2.

1. Le operazioni di derattizzazione e disinfestazione, eseguite da imprese specializzate, sono effettuate mediante l'impiego di prodotti autorizzati con modalità tali da non nuocere in alcun modo alle persone e alle altre specie animali non bersaglio e sono pubblicizzate dalle stesse ditte tramite avvisi esposti nelle zone interessate con almeno cinque giorni lavorativi d'anticipo. Gli avvisi devono contenere l'indicazione di pericolo per la presenza del veleno, gli elementi identificativi del responsabile del trattamento, la durata del trattamento e l'indicazione delle sostanze utilizzate e dei relativi antidoti.

2. Al termine delle operazioni di cui al comma 1 il responsabile della ditta specializzata provvede alla bonifica del sito mediante il ritiro delle esche non utilizzate e delle carcasse di ratti o di altri animali deceduti, informando l'azienda sanitaria locale e l'istituto zooprofilattico sperimentale territorialmente competenti in caso di recupero di specie non infestanti.”

Nonostante dunque, ci sia una legislazione precisa in merito, il fenomeno è tutt'oggi in espansione.

Nei seguenti articoli l'ordinanza riporta l'iter corretto da seguire nel caso di sospetti avvelenamenti.

“Art3

1. Il proprietario o il responsabile dell'animale, deceduto a causa di esche o bocconi avvelenati o che abbia manifestato una sintomatologia riferibile ad avvelenamento, segnala l'episodio ad un medico veterinario che emette la diagnosi di sospetto avvelenamento, corredata da referto anamnestico. L'ente gestore territorialmente competente o il sindaco sono responsabili per gli animali selvatici e domestici senza proprietario.”

“Art 4

1. Il medico veterinario che emette diagnosi di sospetto avvelenamento di un esemplare di specie animale domestica o selvatica ne dà immediata comunicazione al sindaco, al servizio veterinario dell'azienda sanitaria locale e all'istituto zooprofilattico sperimentale territorialmente competente, compilando e inviando il modulo di cui all'allegato 1 della presente ordinanza sul Portale nazionale degli avvelenamenti dolosi degli animali, istituito presso il Centro di referenza nazionale per la medicina forense veterinaria dell'Istituto zooprofilattico sperimentale del Lazio e della Toscana.

A partire dal 2019, infatti, una collaborazione fra il Ministero della Salute e l'istituto zooprofilattico sperimentale di Lazio e Toscana ha portato alla creazione di un portale interattivo (avvelenamenti.izslt.it) per rispondere alla necessità di affrontare in modo

più efficace il problema degli avvelenamenti, il quale rappresenta una minaccia per la salute degli animali domestici e della fauna selvatica.

Grazie al portale interattivo, è possibile garantire un monitoraggio costante del fenomeno, consentendo di raccogliere informazioni dettagliate sui casi segnalati, sulle sostanze coinvolte e sulle modalità di esposizione.

Questo sistema è stato costruito in modo centralizzato partendo dalle denunce di sospetti avvelenamenti fino ad arrivare alla diagnosi definitiva, l'obiettivo era quello di garantire un monitoraggio continuo del fenomeno, fornendo sia informazioni sulle più frequenti modalità di somministrazione delle molecole tossiche sia generando mappe che permettano di tracciarne la diffusione spazio temporale.

La parte gestionale del portale prevede:

- la registrazione dei dati da parte del medico veterinario che può inserire le informazioni necessarie e gestire il campionamento, con la compilazione della relativa modulistica
- la gestione informatizzata dei prelievi effettuati dai veterinari, la registrazione di tutte le informazioni e l'invio dei campioni ai laboratori degli IZZS in modo da permettergli di disporre in modo automatico di tutte le informazioni necessarie all'identificazione del campione ed all'esecuzione degli esami richiesti
- la ricezione diretta e informatizzata degli esiti di laboratorio relativi agli esami eseguiti dagli IZZS e dei relativi referti

“Art 5

1. Ai fini dell'identificazione del veleno o della sostanza che ha provocato l'avvelenamento, l'azienda sanitaria locale territorialmente competente o il medico veterinario, previa informazione alla azienda sanitaria locale territorialmente

competente, assicurano l'invio di carcasse di animali deceduti per avvelenamento e campioni biologici da essi prelevati, nonché di esche o bocconi sospetti di avvelenamento, all'istituto zooprofilattico sperimentale competente per territorio. L'ASL o il medico veterinario compilano e inviano sul Portale il modulo di cui all'allegato 2, sezione A e/o sezione B della presente ordinanza e accompagnano i campioni e le carcasse con una copia cartacea del modulo inviato o l'identificativo univoco generato dal Portale nonché con la diagnosi di sospetto avvelenamento corredata da referto anamnestico di cui all'art. 3.

2. L'azienda sanitaria locale può autorizzare il proprietario dell'animale ad inviare direttamente all'istituto zooprofilattico sperimentale territorialmente competente le carcasse di animali deceduti per avvelenamento, i campioni biologici, nonché le esche o i bocconi sospetti.”

Relativamente agli esami chimico-tossicologici, l'ordinanza ministeriale individua gli IZS come unici laboratori idonei ad effettuare la conferma diagnostica dei sospetti avvelenamenti dolosi. Ad oggi la conferma del sospetto ottenuta attraverso esami eseguiti presso altri laboratori non può essere ritenuta conforme e quindi non viene riconosciuta.

“Art 6

1. Gli istituti zooprofilattici sperimentali sottopongono a necropsia l'animale ed effettuano gli opportuni accertamenti e analisi di laboratorio sui campioni pervenuti o prelevati in sede necroscopica per verificare la presenza di sostanze tossiche o nocive negli stessi.

2. *Gli esami necroscopici sugli animali morti per sospetto avvelenamento sono eseguiti e refertati entro quarantotto ore dal loro conferimento e gli esiti comunicati immediatamente alle autorità competenti e al veterinario richiedente. L'esame ispettivo delle esche o dei bocconi che si sospettano contenere sostanze tossiche o nocive deve essere eseguito o refertato entro ventiquattro ore dal loro conferimento e gli esiti comunicati immediatamente alle autorità competenti e al richiedente.*

3. *Sulla base del quadro anatomopatologico riscontrato, a seguito degli esami necroscopici eseguiti ai sensi del comma 2, il responsabile della necropsia può confermare o meno il sospetto di avvelenamento e decidere se è necessario proseguire con gli accertamenti di laboratorio chimico-tossicologici. Gli esiti delle valutazioni sulla conferma o meno del sospetto di avvelenamento sono immediatamente comunicati dall'istituto zooprofilattico sperimentale di prima accettazione al medico veterinario che ha segnalato l'evento, alle autorità competenti e, in caso di conferma del sospetto avvelenamento, all'autorità giudiziaria, mediante l'invio, attraverso il Portale, del modulo di cui all'allegato 3, sezione A, della presente ordinanza. Gli accertamenti di laboratorio chimico-tossicologici, ove ritenuti necessari per la rilevazione delle sostanze tossiche, sono conclusi e refertati entro trenta giorni dall'arrivo del campione in laboratorio e gli esiti comunicati dall'istituto zooprofilattico sperimentale di prima accettazione al medico veterinario che ha segnalato l'evento, alle autorità competenti e, in caso di accertato avvelenamento, all'autorità giudiziaria, mediante l'invio, attraverso il Portale, del modulo di cui all'allegato 3, sezione B, della presente ordinanza.*

4. *Nel caso in cui il campione da analizzare sia costituito solo da esche o bocconi sospetti, prima degli esami di laboratorio deve essere eseguito un esame ispettivo atto ad evidenziare la presenza di materiali nocivi, compresi vetri, plastiche e metalli o materiale esplosivo. In caso di riscontro positivo sui campioni, l'istituto zooprofilattico sperimentale territorialmente competente deve darne immediata comunicazione al medico veterinario che ha segnalato l'evento, alle autorità competenti e all'autorità giudiziaria, mediante l'invio, attraverso il Portale, del modulo di cui all'allegato 3, sezione C, della presente ordinanza.*

5. Per i campioni conferiti dagli organi di Polizia giudiziaria per specifiche investigazioni su casi di avvelenamento, vincolati dal segreto istruttorio, le comunicazioni relative al caso sono concordate con gli organi di Polizia giudiziaria richiedenti.”

Gli istituti zooprofilattici dunque eseguono le necrosco pie ed effettuano gli opportuni accertamenti e analisi sui campioni inviategli oppure prelevati in sede di necropsocopia. Le tempistiche di refertazione sono definite dall'ordinanza: 48 ore per gli esami necropsocopici e 24 ore per gli esami ispettivi sulle esche. I risultati devono essere comunicati nell'immediato al veterinario richiedente e alle autorità competenti.

In base ai risultati ottenuti in sede autoptica, il responsabile della necropsocopia può confermare o meno il sospetto di avvelenamento e decidere se siano necessari ulteriori accertamenti di laboratorio, i quali devono essere eseguiti entro 30 giorni dall'arrivo del campione. Gli esiti sono comunicati al veterinario richiedente e alle autorità competenti, compresa l'autorità giudiziaria, se venisse confermato l'avvelenamento.

Per cercare di risolvere la problematica, negli ultimi anni sono stati elaborati dei modelli predittivi in ambito criminologico, il cui obiettivo è quello di creare delle mappe di previsione per identificare le coordinate spazio temporali più probabili in cui si verificheranno gli atti criminosi.

1.2 ORIGINE DELLO STUDIO: PROGETTO DI RICERCA IZSVE

L'opportunità di condurre un progetto di tesi riguardante questo argomento è nata dalla collaborazione con l'istituto zooprofilattico delle Venezie, che, grazie ad un lavoro integrato di diverse figure professionali ha sviluppato il progetto di ricerca corrente RC 11/20 IZSVE, finanziato dal Ministero della Salute, con il titolo di: "Strumenti di profilazione geografica e di operatività sul campo a supporto delle misure di prevenzione e repressione degli avvelenamenti dolosi negli animali" (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024). Per completezza e per una migliore contestualizzazione si inserisce in questa tesi un breve riassunto degli argomenti della ricerca.

Tale progetto era articolato in 3 ambiti:

1. modello previsionale
2. attività diagnostica
3. networking

Per quanto riguarda il modello previsionale sono stati estratti dal gestionale di laboratorio Izilab i dati storici relativi agli anni 2014-2019, considerando i casi in cui:

- era stata rilevata la sostanza tossica
- erano state riscontrate lesioni che fanno esplicito riferimento all'intossicazione
- era stata rilevata la presenza di materiali lesivi

Il dataset includeva informazioni come data, luogo del prelievo, specie animale coinvolta, esiti analitici, e, per i casi sospetti non confermati, il comune di prelievo e il relativo codice ISTAT.

Queste informazioni sono state integrate con informazioni di tipo geografico, sociale, economico e demografico relative alle aree da cui provengono i diversi casi considerati.

Il passo successivo è stato lo sviluppo di modelli di classificazione, ovvero di algoritmi, che partendo da degli input inseriti (ovvero dai dati estratti in precedenza da Izilab) sono stati progettati per elaborare degli output e quindi essere in grado di ottenere delle previsioni efficaci sulla base di ciò che è stato registrato in passato.

Relativamente a ciò che emerso da questo studio, in realtà l'implementazione di modelli predittivi per la sorveglianza degli avvelenamenti non è risultata particolarmente efficace, l'algoritmo infatti fatica a dare una previsione affidabile sulla positività o negatività di un animale nel momento in cui viene ritrovato.

Lo studio ha però evidenziato quali sono i limiti di tale modello previsionale come ad esempio la casistica ristretta o l'assenza di altre informazioni utili (come la presenza di esercizi commerciali dove sono reperibili le sostanze oppure la presenza in quell'area di attività umane "disturbate" dalla presenza di animali che potrebbero quindi indurre maggiormente l'uomo a compiere atti dolosi di avvelenamento).

È stato quindi elaborato uno strumento che se adeguatamente implementato, col tempo può diventare estremamente utile per combattere questo tipo di problematica.

Per quanto riguarda l'ambito diagnostico, ci si è concentrati principalmente su:

- la diagnostica di laboratorio per l'identificazione della positività alle molecole tossiche
- il quadro anatomopatologico presentato dai soggetti caso di studio

- la sintomatologia presentata dai soggetti risultati poi positivi

Come prima cosa in questa sezione vengono elencati e specificati i metodi con cui rilevare la presenza di molecole tossiche partendo da matrici diverse fra loro come siero, sangue, plasma. Infatti è stata effettuata un'implementazione del metodo che consente di determinare la presenza di molecole tossiche in: sangue intero, plasma e siero di cani e gatti. Il protocollo di estrazione scelto prevede l'impiego di una minima quantità di matrice e una procedura di preparazione dei campioni veloce e semplice, quindi facilmente applicabile alle analisi di routine in sospetti casi di avvelenamento.

In parallelo è stata integrata anche la metodica di spettrometria di massa ad alta risoluzione in tempo reale sempre con il fine di velocizzare e guidare la scelta dei metodi analitici di riferimento.

Per quanto riguarda invece il quadro anatomopatologico e le diverse lesioni riscontrate dai soggetti in esame, esso è il punto di partenza per questo progetto di tesi, dunque il modo in cui sono state classificate le lesioni, le modalità con cui sono state registrate e riportate e i risultati di tali esami saranno oggetto di approfondita discussione nel corso di questo lavoro.

La ricerca di una stretta associazione fra una determinata lesione e l'assunzione di una molecola tossica, è stata identificata come necessità in quanto potrebbe permettere una diagnosi specifica, un'individuazione precoce della causa di morte e fornire nuovi spunti per individuare i meccanismi d'azione delle molecole.

Nello stesso progetto è stato fatto uno studio approfondito anche sui sintomi presentati dagli animali risultati positivi alle sostanze tossiche, al fine di individuare una

correlazione tra sintomatologia e molecola, con lo scopo di ottenere poi un'individuazione precoce della stessa.

In riferimento, invece all'ultimo ambito, ovvero quello del networking, il lavoro si proponeva anche di individuare le criticità associate alla gestione dei casi di avvelenamento sul territorio i bisogni di formare e informare veterinari, forze dell'ordine e personale IZS nelle zone coinvolte.

L'obiettivo primario era quello di individuare le difficoltà e i limiti nella attuale gestione dei casi di avvelenamento, per questo sono stati coinvolti inizialmente dei medici veterinari pubblici e privati in una discussione sul tema. Successivamente sono state organizzate interviste (telefoniche e digitali) con esponenti delle forze dell'ordine, per far emergere il loro punto di vista.

È stato quindi redatto un questionario, sottoposto poi ai medici veterinari operanti nel triveneto per indagare: esperienze, percezione del fenomeno, bisogni formativi dei veterinari, dati socio anagrafici.

Il tema centrale evidenziato dalle domande poste ai diversi soggetti coinvolti riguarda la comunicazione, in particolare nell'ambito della gestione dei casi di avvelenamento degli animali. È stato rilevato un cambiamento positivo con l'attivazione del Portale nazionale degli avvelenamenti dolosi degli animali, soprattutto per quanto riguarda la semplificazione della procedura di segnalazione. Gli intervistati hanno espresso il desiderio di avere accesso a dati aggiornati e mappe territoriali sul fenomeno, e tali informazioni sono ora consultabili attraverso il portale.

Parallelamente, sono state intraprese azioni di formazione e comunicazione, tra cui l'organizzazione di una giornata formativa per medici veterinari e forze dell'ordine, la realizzazione di un video e di un opuscolo divulgativo sugli avvelenamenti degli animali, un video informativo per i medici veterinari sul Portale nazionale degli avvelenamenti dolosi degli animali e la pubblicazione di aggiornamenti sul sito web dell'IZSve.

1.3 OBIETTIVI PROGETTO DI TESI

Il progetto di tesi proposto mira a una comprensione più approfondita dei quadri anatomopatologici osservati negli animali esposti a molecole tossiche specifiche. Partendo dalla fonte di dati fornita dallo studio condotto dall'Istituto Zooprofilattico delle Venezie, l'obiettivo principale di questo lavoro è stato di esplorare le possibili relazioni tra le lesioni autoptiche e l'assunzione di una specifica molecola tossica.

Una parte essenziale di questo progetto riguarda l'analisi statistica dei dati raccolti. Attraverso l'uso di metodi statistici, sarà possibile valutare in modo accurato la forza e la significatività delle relazioni tra le variabili in esame. Questo approccio consentirà di identificare eventuali tendenze nei dati, offrendo così una prospettiva più completa sulle interazioni tra le lesioni autoptiche e le molecole tossiche.

Una volta completata l'analisi statistica, ci sarà l'interpretazione dei risultati.

Questo processo implica una valutazione critica dei risultati ottenuti e delle loro implicazioni per la diagnosi e la prevenzione delle intossicazioni da sostanze tossiche negli animali. Ad esempio, la scoperta di correlazioni significative tra determinate lesioni autoptiche e l'assunzione di una particolare molecola tossica potrebbe suggerire e ampliare le conoscenze sugli effetti di date molecole sull'organismo.

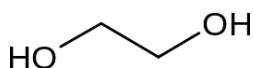
Inoltre, è importante considerare il contesto più ampio in cui si inserisce questo studio. Le intossicazioni da sostanze tossiche rappresentano un problema significativo per la salute e il benessere degli animali domestici e selvatici.

In conclusione, ci aspettiamo che i risultati di questo studio forniscano una base per futuri progressi nella prevenzione delle intossicazioni da sostanze tossiche negli animali e nella promozione del benessere degli animali e alla conservazione della fauna selvatica.

CAPITOLO 2: RICERCA BIBLIOGRAFICA

2.1 GLICOLETILENICO

2.1.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA



Il glicoletilenico (1-2 etandiolo) è un alcool bivalente a basso peso molecolare, appartenente alla categoria dei dioli (Robert H. Poppenga, 2011). È un composto utilizzato in maniera ambivalente sia in ambiente domestico che in un contesto industriale. Il suo utilizzo trova applicazione come liquido anti refrigerante nei radiatori, come conservante per il legno oppure nei detergenti.

Tuttavia, pur essendo un composto versatile e ampiamente utilizzato, il glicoletilenico può rappresentare una fonte di intossicazione accidentale per gli animali domestici. In particolare, la sua presenza nei liquidi refrigeranti per i radiatori dell'auto lo rende un potenziale pericolo per cani, gatti e altri animali domestici che potrebbero ingerirlo accidentalmente. Questo tipo di intossicazione è molto comune e può avere gravi conseguenze sulla salute degli animali.

2.1.2 TOSSICOCINETICA

Il glicoletilenico è caratterizzato da una velocità di riassorbimento intestinale rapida ed una volta arrivato al flusso sanguigno presenta un volume di distribuzione pari a 0.6-0.8l/kg di peso corporeo. Ricordiamo inoltre che la molecola in questione non si lega alle proteine plasmatiche. Il picco di concentrazione di glicoletilenico nel sangue si ha in un lasso di tempo compreso fra 1-4 ore dall'assunzione della molecola stessa (Robert H. Poppenga, 2011).

Una volta nel fegato il glicoletilenico subisce una serie di reazioni metaboliche, o biotrasformazioni, le quali portano alla formazione di composti metabolici che risultano tossici per l'organismo.

Questo processo è noto come bioattivazione e genera metaboliti che differiscono chimicamente dal composto originale (Robert H. Poppenga, 2011).

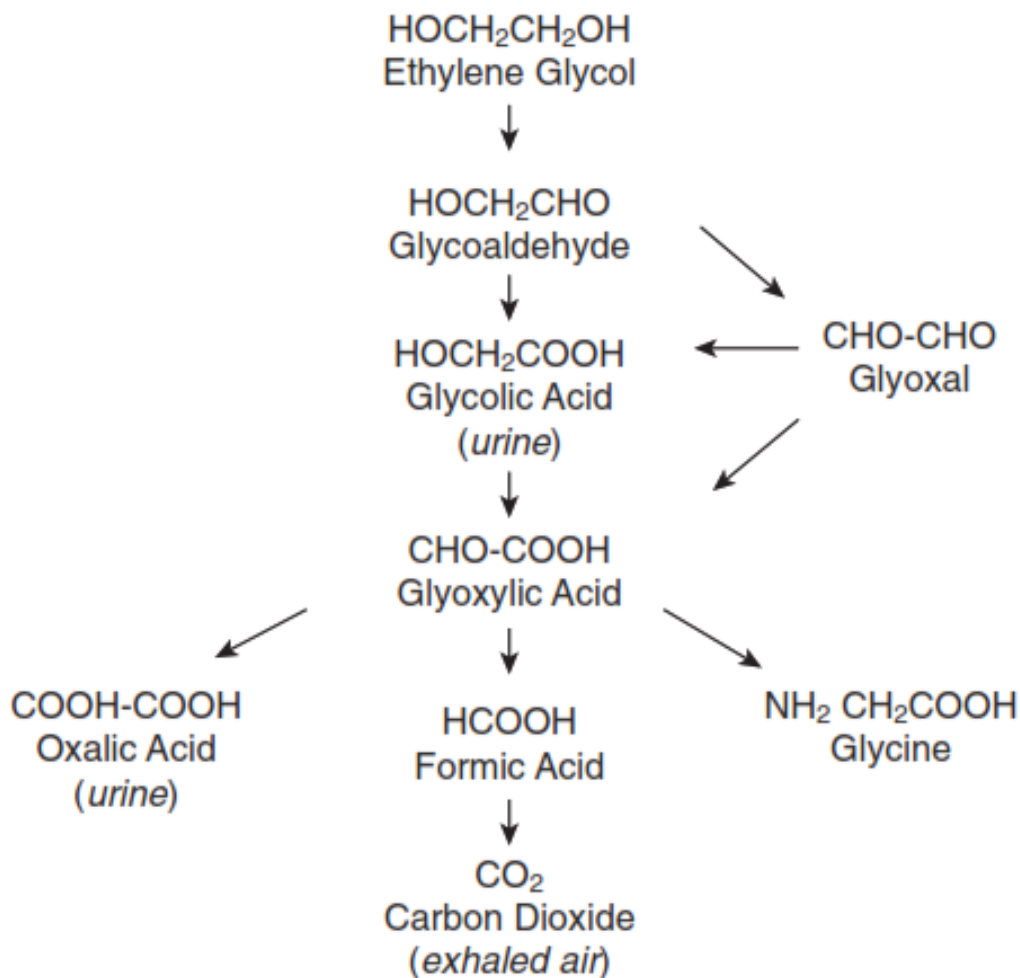


Figura 2.1.1 (Robert H. Poppenga, 2011): Partendo dal glicol etilene con l'azione dell'aldeide deidrogenasi si ottiene la glicolaldeide, la quale viene a sua volta metabolizzata portando sequenzialmente alla formazione di: acido glicolico, acido gliossilico e acido ossalico. Dall'acido gliossilico si ottengono anche l'acido formico e la glicina.

L'acido glicolico, l'acido ossalico e la glicina vengono eliminati tramite le urine.

2.1.3 TOSSICODINAMICA

Al glicoletilenico sono da imputare 3 azioni sull'organismo (Robert H. Poppenga, 2011):

1. Depressione del sistema nervoso centrale: questa azione è tipica di tutti gli alcoli a catena corta compreso il glicoletilenico

2. Acidosi metabolica: l'assunzione di glicoletilenico può determinare uno squilibrio acido base dell'organismo portando ad una condizione di acidosi metabolica, la quale è dovuta principalmente agli acidi intermedi che si producono durante il metabolismo (acido gliossilico e acido glicolico)
3. Azione nefrotossica: l'acido ossalico reagisce con il calcio formando l'ossalato di calcio, un sale che viene eliminato per via renale causando un danno meccanico al tubulo renale provocando quindi insufficienza renale

La dose minima letale di glicoletilenico puro nei cani è di circa 6,6 ml/kg. I gatti sono più sensibili, con una dose minima letale di circa 1,5 ml/kg (Robert H. Poppenga, 2011).

2.1.4 SINTOMATOLOGIA

Parlando di sintomi riscontrati in caso di intossicazione da glicoletilenico possiamo suddividere la sintomatologia in 3 fasi (Robert H. Poppenga, 2011):

1. Prima fase sintomatologica: depressione del sistema nervoso centrale, inizia subito dopo l'esposizione alla molecola tossica e dura fino a circa 12 ore dopo l'ingestione. Nei cani sono comuni sintomi come poliuria e polidipsia, assenti invece in caso di intossicazione nei gatti.
2. Seconda fase sintomatologica: dopo la formazione della glicolaldeide (4-12 ore seguenti al consumo del glicoletilenico) si sviluppa acidosi metabolica: le conseguenze dell'acidosi si traducono con:
 - edema cerebrale dovuto alla deposizione dei cristalli di ossalato di calcio nella parete dei piccoli vasi sanguigni del cervello
 - edema polmonare significativo
 - insufficienza cardiaca congestizia
 - aritmie cardiache
 - shock cardiocircolatorio
3. Terza fase sintomatologica: la terza fase è caratterizzata dall'insufficienza renale. Il danno renale dovuto alla formazione dei cristalli di ossalato di calcio, avviene

circa 24-72 ore dopo l'ingestione del composto, l'animale presenterà dunque oliguria e dolore al fianco.

ANALISI DI LABORATORIO

Sono disponibili dei kit per il test di positività al glicoletilenico che rivelano l'intossicazione nel caso in cui la concentrazione della molecola sia superiore a 50mg/dl.

Nel caso dei gatti, questi possono presentare segni di intossicazione significativi anche a livelli di concentrazione molecolare ematica inferiori a 50mg/dl.

Ciò significa che la sensibilità del test non è sufficiente per escludere l'intossicazione da glicoletilenico nel gatto.

Inoltre nei pazienti che presentano la tossicosi nelle sue ultime fasi, il livello del glicoletilenico nel sangue è basso a causa del suo catabolismo.

Nei cani, nelle fasi iniziali della tossicosi è frequente riscontrare isostenuria, a differenza dei gatti.

Nei cani i cristalli di calcio possono essere rilevati dalle 3-6 ore consecutive all'ingestione della molecola, tuttavia la mancanza di cristalli non esclude l'intossicazione da glicoletilenico.

Circa 24-48 ore dopo l'ingestione quando l'insufficienza renale ha già portato allo svilupparsi di oliguria e anuria, si potranno riscontrare importanti aumenti dell'azoto ureico nel sangue (BUN), della creatinina e del potassio sierico.

Circa il 50% dei pazienti presenterà anche una diminuzione del calcio nel sangue a causa della formazione di ossalato di calcio.

Spesso è presente iperglicemia dovuta all'inibizione del metabolismo del glucosio secondaria alla produzione di metaboliti a base di aldeidi e all'insulino resistenza indotta dall'acidosi (Robert H. Poppenga, 2011).

2.1.5 DIAGNOSI

Per la diagnosi da intossicazione da glicoletilenico ci si basa sull'anamnesi, sui sintomi clinici tipici di questa situazione tossicologica, i risultati di laboratorio precedentemente elencati e il ritrovamento di tracce di glicoletilenico in vomito, urina o sangue. L'aspirazione di contenuto gastrico tramite sondino può essere utile se effettuata nei 30-60 minuti successivi all'ingestione. La misurazione dell'acido glicolico nell'intossicazione da glicoletilenico può essere utile, pur essendo più correlato direttamente alla tossicità rispetto alla quantità di glicoletilenico presente nel sangue (Robert H. Poppenga, 2011).

2.1.6 TERAPIA

Per massimizzare le probabilità di successo della terapia, è necessario intervenire con tempestività nel caso in cui si tratti di intossicazione da glicoletilenico.

Le strategie terapeutiche impiegate consistono in (Robert H. Poppenga, 2011):

- Indurre il vomito tramite lavanda gastrica
- Reidratare l'animale con composti alcalinizzanti per ripristinare l'equilibrio acido base dell'organismo, cercando quindi di contrastare l'acidosi metabolica
- Somministrare diuretici ad azione rapida, con l'intento di aumentare la produzione di urina, favorendo l'eliminazione veloce del composto tossico, cercando inoltre di prevenire l'insorgenza dell'insufficienza renale
- L'antidoto di elezione è il 4 metilpirazolo che funge da substrato competitivo per l'alcol deidrogenasi ovvero l'enzima coinvolto nel metabolismo del glicoletilenico, in questo modo agisce sul metabolismo della sostanza tossica, rallentandolo e riducendo la formazione di composti tossici nell'unità di tempo. Si utilizza una dose d'attacco di 15mg/kg seguita ogni 12 ore da 4 dosi a 10mg/kg

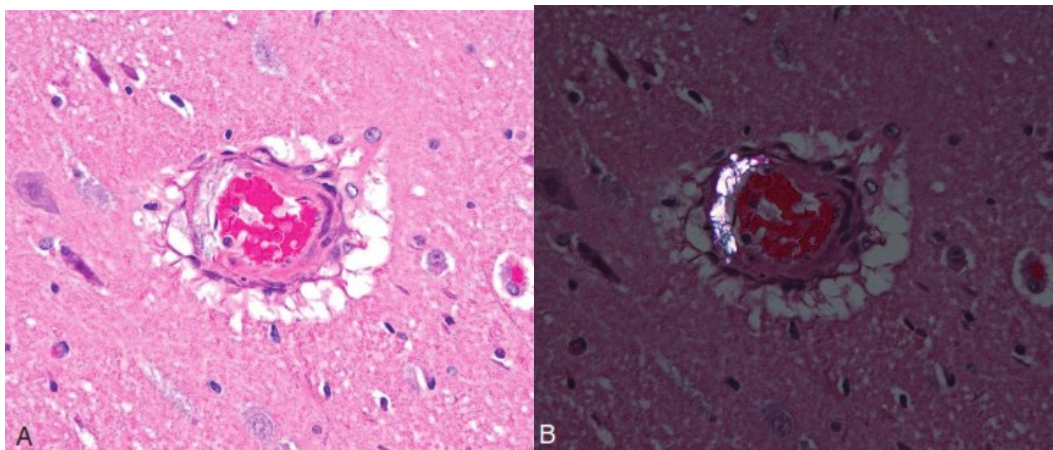
2.1.7 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Dal punto di vista anatomo patologico in un animale intossicato da glicoletilenico il quadro principale e più significativo è a livello renale, anche se possono essere rilevate altre lesioni concomitanti.

A livello renale gli ossalati di calcio possono essere riscontrati nel lume tubulare, nelle cellule tubulari e nell'interstizio. Le lesioni più gravi si notano nei tubuli prossimali e variano dal rigonfiamento cellulare alla necrosi. Negli animali che sopravvivono alla fase acuta dell'avvelenamento, il gran numero di ossalati di calcio a livello renale e nel sedimento urinario è il segno patognomonico di questo tipo di avvelenamento.

Può comunque, esserci la presenza di ossalati nel sedimento urinario di un cane che non è stato avvelenato ma la quantità sarà molto minore rispetto a quella riscontrata in caso di intossicazione da glicoletilenico (Grant, 2017).

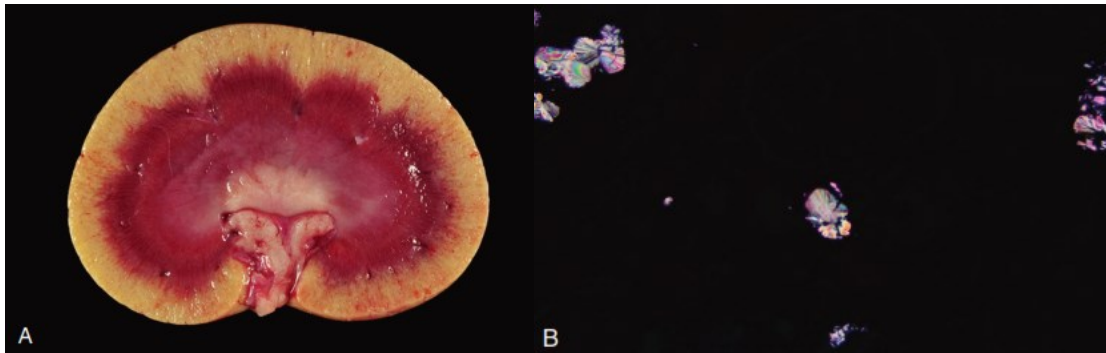
Si possono inoltre riscontrare edema polmonare ed edema cerebrale, come conseguenza dell'azione della molecola tossica sulla circolazione sanguigna (Robert H. Poppenga, 2011).



Intossicazione da glicoletilenico nel gatto (Grant, 2017)

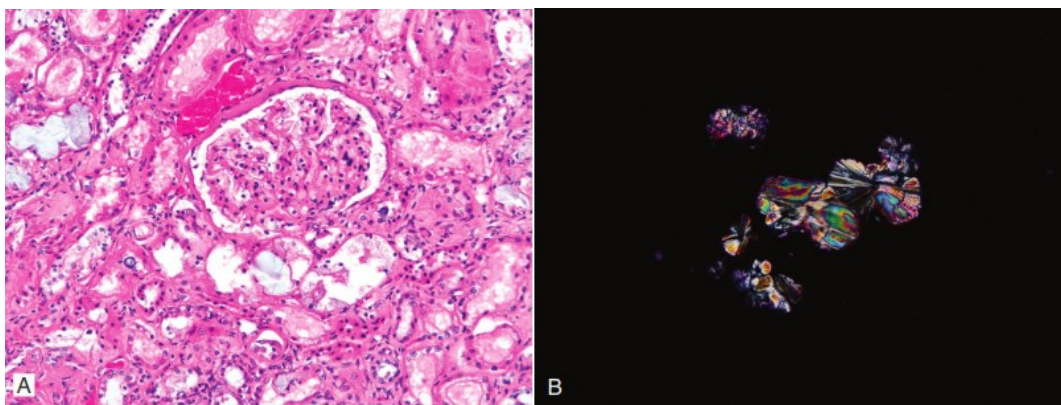
Figura 2.1.2 A: ossalati di calcio nella parete di un vaso cerebrale

Figura 2.1.2 B: utilizzo della luce polarizzata per mettere in evidenza gli ossalati di calcio.



Necrosi tubulare acuta in un gatto causata da intossicazione da glicoletilenico (Grant, 2017)

Figura 2.1.3 A: la corticale renale si presenta leggermente rigonfiata



Necrosi tubulare acuta in un gatto causata da intossicazione da glicoletilenico (Grant, 2017)

Figura 2.1.4 A: gli ossalati di calcio sono presenti a livello del lume tubulare, come vengono poi resi evidenti tramite la luce polarizzata in figura 2.1.4 B

A supporto di quanto menzionato, si possono citare molteplici studi eseguiti fino ad oggi aventi come oggetto di studio animali coinvolti da intossicazione da glicoletilenico i quali hanno riportato lesioni sovrapponibili a quelle precedentemente esposte.

Uno studio in merito è stato eseguito su un gruppo di 25 gatti sui quali la diagnosi di intossicazione da glicoletilenico era stata confermata in precedenza dall'esame istologico.

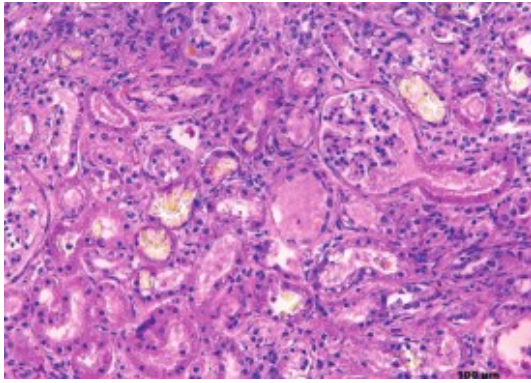


Figura 2.1.5: Nefropatia caratterizzata dalla deposizione di Sali di calcio (Amoroso, 2017)

case n°	Kidney		Effusion		Lung		Liver		GI tract
	enlarged	pale	pleural	peritoneal	congestion	oedema	degeneration	congestion	gastritis
1	+			+				+	
2		+	+	+	+		+		+
3	+		+	+			+		
4			+		+				
5			+	+		+	+		
6	+							+	
7			+	+	+			+	+
8								+	
9			+		+		+		
10								+	
11					+				+
12	+			+	+			+	
13			+		+	+			+
14				+	+	+		+	
15			+	+			+	+	
16		+	+	+	+				
17	+		+	+	+		+		
18						+		+	
19	+						+		+
20				+					
21			+	+	+				
22						+		+	+
23	+	+	+	+					
24	+	+	+	+				+	
25			+	+				+	

Figura 2.1.6 (Amoroso, 2017)

Nella tabella soprastante possiamo vedere rappresentate le lesioni anatomopatologiche riportate dai 25 gatti in cui è stata accertata l'intossicazione da glicoletilenico (Amoroso, 2017).

Per quanto riguarda i reni 7/25 presentavano un aumento del volume renale e 5/25 pallore, inoltre in 3/25 si è visto un aumento dell'evidenza della regione di congiunzione cortico midollare e in 1/25 congestione dei capillari subcapsulari.

A livello di apparato respiratorio 11/25 presentavano iperemia polmonare che in 2/11 era associata a polmonite oppure ad edema in 1/25 o ad entrambi (1/25).

In 13/25 era presente liquido sieroso emorragico all'apertura della cavità pleurica. 8/25 presentavano emorragia del tratto gastrointestinale e 1/25 feci emorragiche. Degenerazione epatica è stata riscontrata in 13/25 mentre congestione epatica in 11/25. 13/25 presentavano anche effusioni sierose emorragiche in cavità peritoneale.

Infine 2/25 presentavano congestione cerebrale e 2/25 edema sottocutaneo.

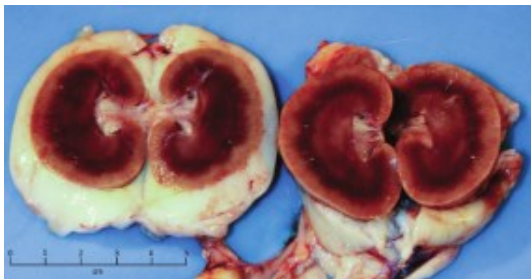


Figura 2.1.7 (caso 3): esame macroscopico dei reni, si riscontra una corticale pallida, la midollare iperemica con una giunzione corticomidollare particolarmente accentuata (Amoroso, 2017).



Figura 8 (caso 17): effusione emorragica pleurica, congestione polmonare, degenerazione epatica e reni aumentati di volume (Amoroso, 2017)



Figura 2.1.9 (caso2): effusione pleurica sieroemorragica, epatomegalia con presenza di fibrina sul fegato, reni pallidi (Amoroso, 2017)

Possiamo inoltre citare un altro studio (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012), sempre riguardante l'intossicazione da glicoletilenico, avente come oggetto di studio 6 cani nei quali l'intossicazione era stata precedentemente accertata svolta all'università di Iasi. Dal punto di vista anatomopatologico dalle seguenti immagini si possono osservare le lesioni riportate dai soggetti.



Figura 2.1.10: reni pallidi, globulari, con superficie raggrinzita e presentano petecchie emorragiche multifocali (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012).

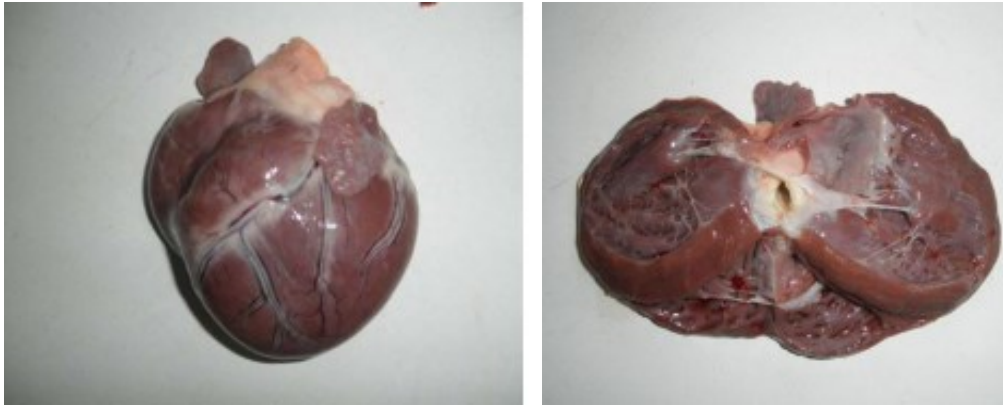


Figura 2.1.11: Cuore pallido con un'importante dilatazione del ventricolo sinistro (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012).

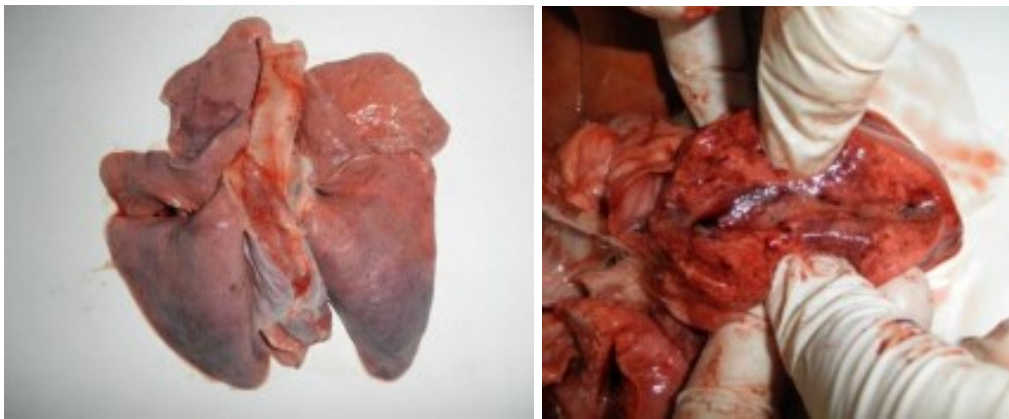


Figura 2.1.12: Polmoni aumentati di volume, con iperemia e un liquido rossastro alla superficie di taglio riscontrato anche in trachea e nei bronchi (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)



Figura 2.1.13: In tutti i casi la milza risultava aumentata di volume, aumentata di consistenza e di colore rossastro nerastro (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

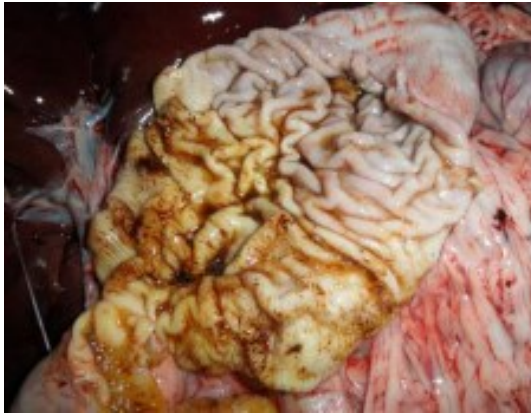


Figura 2.1.14: Il tratto gastrointestinale è caratterizzato da petecchie emorragiche multifocali disseminate (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

Dal punto di vista istopatologico sono state riportate le seguenti lesioni:

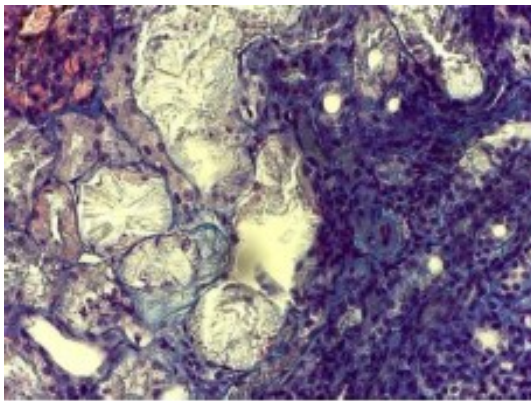


Figura 2.1.15: a livello renale la deposizione di ossalati di calcio induce la degenerazione renale (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

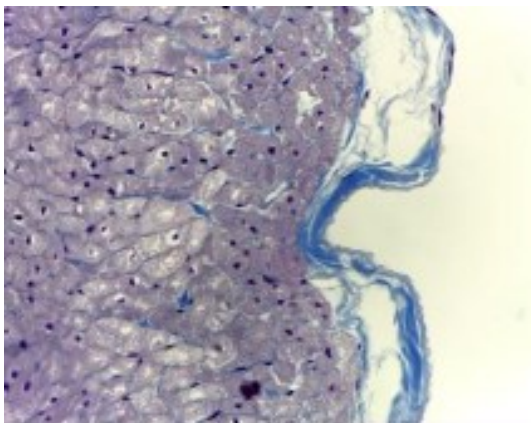


Figura 2.1.16: in due casi è presente edema subepicardico (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

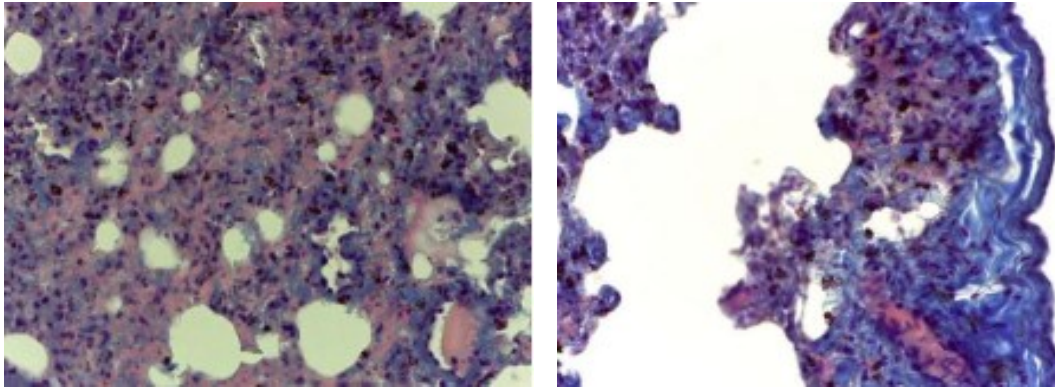


Figura 2.1.17A (Pașca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012): congestione ed edema pulmonare

Figura 2.1.17B: (Pașca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012) enfisema pulmonare

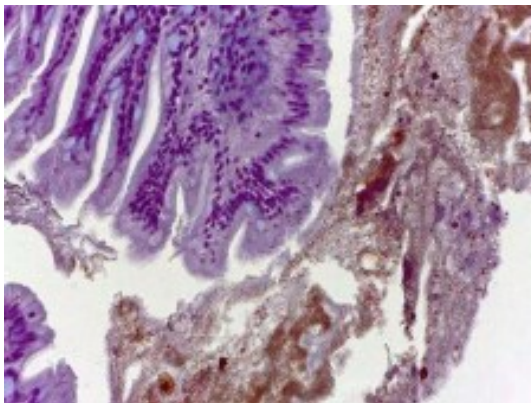


Figura 2.1.18: gastrite emorragica (Pașca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

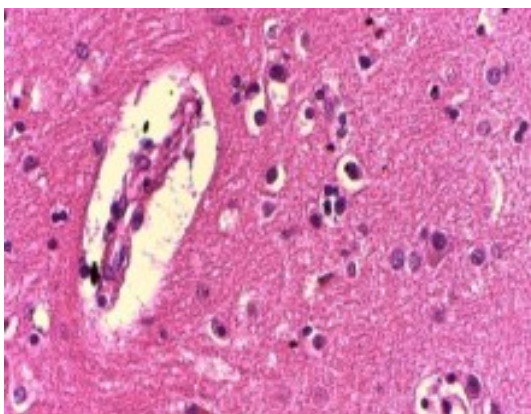


Figura 2.1.19: edema cerebral (Pașca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

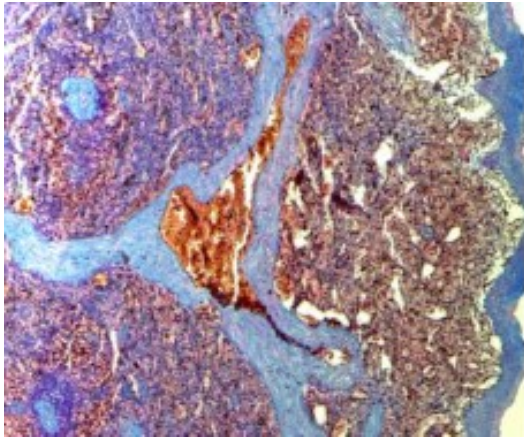


Figura 2.1.20: stasi splenica (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

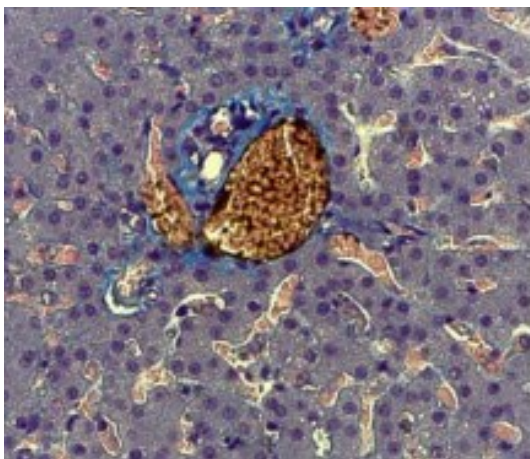


Figura 2.1.21: stasi epatica (Paşca, Solcan, Sindilar, & Lazar, 2012)

La maggior parte degli studi che trattano l'intossicazione da glicoletilenico in veterinaria fanno riferimento come oggetti di studio a cani e gatti in quanto, vista anche la natura zuccherina del composto, l'avvelenamento avviene spesso in seguito all'ingestione accidentale del liquido anti refrigerante per auto, in sede quindi domestica.

Ci sono però stati dei rari casi di intossicazione da glicoletilenico anche in animali da reddito, lo studio al quale si fa riferimento in questa sede riguarda un avvelenamento avvenuto in un allevamento di vacche da latte Holstein e riportato in un articolo pubblicato da *Acta Veterinaria Scandinavica* (Agerholm & Jørgen, 2022).

In questo articolo viene evidenziato che nell'allevamento in questione nel 2021 è avvenuta la morte di alcuni vitelli i quali avevano presentato uno sviluppo corretto per le prime due settimane, mentre successivamente erano andati incontro ad apatia, depressione e morte in un paio di giorni. Il problema è stato rilevato quando l'assistente responsabile dell'alimentazione dei vitelli ha notato una patina bluastra sul latte somministrato agli animali, ha ispezionato il sistema di raffreddamento del latte dopo la pastorizzazione e ha riscontrato che la causa del problema, ovvero una perdita in un raccordo del tubo di raffreddamento (come detto in precedenza il glicoletilenico è presente nel liquido di raffreddamento).

Due dei vitelli in questione sono stati sottoposti a esame post mortem, e sono emersi in entrambi un rammollimento della corteccia renale e un aumento di volume epatico. Inoltre uno dei vitelli presentava necrosi epatica multifocale mentre l'altro presentava un iniziale stato di steatosi epatica. Non sono state rilevate altre lesioni agli organi toracici o addominali.

L'analisi microscopica del sedimento urinario post centrifugazione ha rilevato la presenza di numerosi sali di ossalato di calcio.

L'istologia del tessuto renale ha evidenziato la presenza di grave necrosi tubulare acuta diffusa, tubuli dilatati e desquamazione delle cellule epiteliali nel lume tubulare.

Sotto l'esposizione alla luce polarizzata, è stata rilevata la presenza di ossalati di calcio.

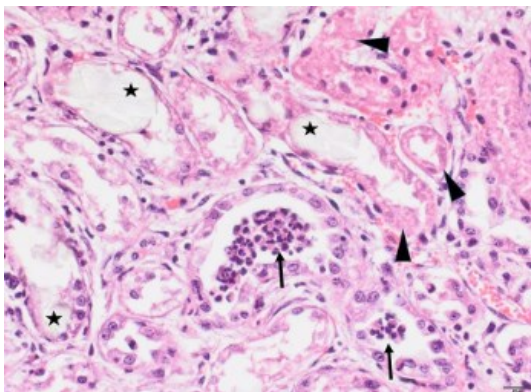


Figura 2.1.22: necrosi tubulare renale (indicatori), presenza intratubulare di ossalati (asterisco) in associazione ad una perdita dell'epitelio tubulare, con le frecce vengono indicate cellule necrotiche (Agerholm & Jørgen, 2022)

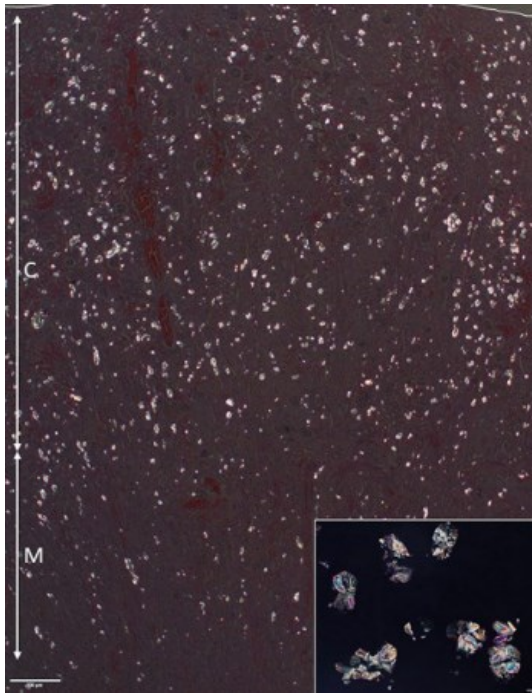


Figura 2.1.23: sezione di rene con la luce polarizzata, vengono messi in evidenza gli ossalati di calcio (Agerholm & Jørgen, 2022)

2.2 RODENTICIDI ANTICOAGULANTI

2.2.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA

I rodenticidi anticoagulanti sono biocidi utilizzati per la lotta contro i roditori per evitare danni all'essere umano, alle coltivazioni e alle derrate alimentari.

Esistono diverse formulazioni di rodenticidi anticoagulanti, tra cui granuli, polveri, gel e pellet, che vengono utilizzati in base alla situazione e alle esigenze specifiche.

Le cause più comuni di intossicazione da rodenticidi includono l'ingestione accidentale di esche da parte di animali domestici, l'ingestione di esche camuffate a scopo doloso nonché l'ingestione da parte di cani e gatti di farmaci utilizzati per la terapia umana contenenti warfarin (cumadin).

I principi attivi si dividono in due famiglie a seconda del capostipite da cui derivano:

- 4 IDROSSI CUMARINA: Warfarin, dicumarolo, coumatetralyl, bromadiolone, brodifacoum e difenacoum
- 1-3 INDANDIONE: pindone, clorfacinone, difacinone (più idrosolubili)

1 GENERAZIONE	2 GENERAZIONE
Warfarin	Brodifacoum
Chlorophacinone	Bromadiolone
Diphacinone	Difenacoum
Pindone	Difethialone

Molto spesso nelle preparazioni commerciali i composti ad azione anticoagulante sono associati a (Capolongo, 2023):

- Sulfamidici: alterando il microbiota intestinale permettono una riduzione della vitamina k (una delle due fonti della produzione di vitamina k oltre a quella alimentare è la produzione a partire dai batteri del microbiota intestinale), in questo modo vanno ad amplificare maggiormente l'azione anticoagulante del rodenticida agendo su un ulteriore fronte
- Piperonil butossido: inibisce il metabolismo, e poiché i rodenticidi sono inattivati dalla biotrasformazione ne si allunga l'emivita

2.2.2 TOSSICOCINETICA

I rodenticidi anticoagulanti, essendo sostanze lipofile, sono facilmente assorbibili a livello intestinale conseguentemente all'ingestione. Una volta assorbiti, questi composti hanno la capacità di legarsi in modo significativo alle proteine plasmatiche (Robert H. Poppenga, 2011), rallentando così la loro distribuzione nell'organismo ma rallentando anche il tempo che intercorre fra l'assunzione del composto e la manifestazione dei sintomi, allungando di fatto il tempo necessario affinché il proprietario si renda conto dell'avvenuto avvelenamento (Capolongo, 2023).

In condizioni di dosaggi non troppo elevati, l'animale può presentare sintomi lievi o essere asintomatico per diversi giorni, che possono variare dai 3 ai 7 circa, a seconda della quantità di sostanza assunta. Durante questo periodo, l'animale può mostrare segni di anoressia e abbattimento, ma può essere assente una sintomatologia evidente in grado di allarmare il proprietario, ciò fa sì che quando i sintomi si rendono espliciti l'avvelenamento è spesso già in fase avanzata (Robert H. Poppenga, 2011).

Alcuni composti di ultima generazione possono presentare significativi legami con le proteine tissutali, oltre che con le proteine plasmatiche, il che contribuisce ulteriormente a prolungare la permanenza del composto nell'organismo, aumentandone l'emivita.

Il principio attivo del rodenticida anticoagulante è in grado di attraversare tutte le barriere biologiche, compresa quella emato-encefalica, il che significa che può raggiungere il sistema nervoso centrale. Di conseguenza, a seconda di dove si localizza il rodenticida e di come si distribuisce, le emorragie possono verificarsi in diversi distretti anatomici, inclusi il cervello e altri organi vitali. Il metabolismo dei rodenticidi anticoagulanti avviene principalmente a livello epatico, dove vengono prodotti idrossilati che possono essere atossici o meno tossici rispetto al composto di partenza. Tuttavia, l'eliminazione del principio attivo è prevalentemente urinaria, sebbene possa verificarsi anche un'eliminazione biliare in misura minore, a seconda del tipo di composto e della specie animale coinvolta. Indipendentemente dal metodo di eliminazione, il processo è generalmente molto lento, il che può contribuire alla persistenza dei sintomi e alla gravità dell'avvelenamento (Capolongo, 2023).

2.2.3 TOSSICODINAMICA

I rodenticidi anticoagulanti interferiscono con l'abilità epatica di riciclare la vitamina K.

La vitamina K è un cofattore importante nell'attivazione di 4 fattori della coagulazione (II, VII, IX, X).

Per comprendere come funziona questo meccanismo, è importante capire il ruolo della vitamina K nella coagulazione del sangue. Durante il processo di coagulazione, il calcio svolge un ruolo chiave, poiché è coinvolto nella formazione dei coaguli. Tuttavia, poiché il calcio ha due cariche positive, è necessario un cofattore che possa fornire due cariche negative per legarlo efficacemente. Qui interviene la vitamina K: essa agisce come cofattore nella reazione di carbossilazione, che è essenziale per attivare i fattori della coagulazione. La carbossilazione consente ai fattori della coagulazione di acquisire le due cariche negative necessarie per legare il calcio e avviare la cascata coagulativa.

Tuttavia, affinché la vitamina K possa svolgere il suo ruolo di cofattore, deve essere ridotta a vitamina K-idrochinone, che fornisce gli elettroni necessari per la reazione di carbossilazione. Dopo aver ceduto gli elettroni, la vitamina K-idrochinone diventa un

eossido (vitamina K-eossido). Successivamente, per poter essere riutilizzata, la vitamina K-eossido deve essere ridotta nuovamente a vitamina K.

È a questo punto che entrano in gioco i rodenticidi anticoagulanti: essi competono con la vitamina K-eossido per l'enzima vitamina K-eossidoreduttasi, responsabile della sua riduzione a vitamina K. Di conseguenza, si verifica un accumulo di vitamina K-eossido e una carenza di vitamina K-idrochinone disponibile per il processo di carbossilazione. Questo porta a una diminuzione dell'attivazione dei fattori della coagulazione e, a un aumento del rischio di sanguinamento e di disturbi emorragici (Capolongo, 2023)

TOSSICITÀ

Animale	Bromadiolone	Brodifacoum	Difenacoum
Coniglio	1,0	0,2	2,0
Suino	3,0	10,0	80,0
Cane	10,0	3,5	50,0
Gatto	25,0	25,0	100,0

DL₅₀ mg/kg peso corporeo

Figura 1.2.2: dose tossica per le diverse specie. Appunti di lezione (Capolongo, 2023)

2.2.4 SINTOMATOLOGIA

- Petecchie
- Mucose pallide
- Epistassi
- Convulsioni
- Emoperitoneo
- Ematemesi
- Melena
- Dolore addominale
- Ematuria

- Collasso cardiocircolatorio
- Tachicardia
- Ifema

(Capolongo, 2023)

2.2.5 DIAGNOSI

Anamnesi: quando parliamo di avvelenamenti l'anamnesi riveste un ruolo chiave per il raggiungimento di una diagnosi efficace in un tempo breve. Può essere fondamentale infatti sapere se l'animale ha frequentato luoghi dove sono stati fatti trattamenti derattizzanti o se c'è il sospetto di somministrazione dolosa della sostanza tossica.

INDAGINI LABORATORISTICHE:

- Esame emocromocitometrico
- Tempo di sanguinamento
- Tempo di coagulazione
- Fibrinogeno
- Prodotti di degradazione della fibrina
- Test di Quick
- Accumulo di vitamina k epossido

(Capolongo, 2023)

2.2.6 TERAPIA

Nel trattamento dell'intossicazione da rodenticidi anticoagulanti, l'antidoto principale è rappresentato dalla somministrazione di vitamina K. Questo trattamento è essenziale per ripristinare i livelli adeguati di vitamina K nel corpo e permettere il corretto funzionamento dei fattori della coagulazione (Capolongo, 2023)

- La terapia d'attacco prevede l'uso della vitamina K per via endovenosa, con dosaggi compresi tra 3 e 5 mg/kg ogni 12 ore. È importante monitorare

attentamente il paziente per minimizzare il rischio di shock ipovolemico, in quanto l'intossicazione può causare gravi disturbi emorragici che possono portare a una significativa perdita di sangue. (Nagy & Laszlo, 2015)

- Una volta stabilizzato il paziente, si passa alla terapia di mantenimento, che prevede la somministrazione di vitamina K per via orale da parte del proprietario dell'animale. Le dosi consigliate variano da 0,25 a 5 mg/kg al giorno e il trattamento può protrarsi per diverse settimane, a seconda del tipo di rodenticida coinvolto e dalla quantità di composto ingerita. Per i principi attivi di prima generazione, il trattamento può durare due settimane, mentre per quelli di seconda generazione è consigliabile prolungarlo per 3-4 settimane (ultimamente si consiglia di estenderlo fino a 5 settimane), per garantire una corretta guarigione

La somministrazione della vitamina K può avvenire attraverso diverse vie, ma la via endovenosa è preferibile quando possibile. Questo perché il paziente deve essere ben idratato prima di procedere con iniezioni sottocutanee o intramuscolari. Per i cuccioli o in casi di difficoltà nell'uso della via endovenosa, è possibile utilizzare preparazioni rettali.

Oltre alla somministrazione di vitamina K, possono essere necessarie terapie di supporto per gestire eventuali complicanze legate all'intossicazione. Queste possono includere trasfusioni in caso di anemia significativa, terapia reidratante per trattare l'ipovolemia e il trattamento di emergenza per emotorace o emoperitoneo, che possono verificarsi a causa dei disturbi emorragici associati all'intossicazione

2.2.7 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Le lesioni causate da un'intossicazione da anticoagulanti nei cani e nei gatti sono principalmente caratterizzate da emorragie diffuse o da sanguinamenti significativi in diversi distretti corporei. Questi eventi emorragici sono il risultato del blocco della normale cascata di coagulazione del sangue, causato dall'ingestione di rodenticidi anticoagulanti.

Uno studio significativo condotto presso l'Università di Cluj Napoca (Nagy & Laszlo, 2015) ha esaminato 66 casi di cani avvelenati da rodenticidi anticoagulanti nel periodo

compreso tra gennaio 2010 e giugno 2015. Questo studio ha coinvolto cani di varie età, compresi cuccioli di due mesi e cani anziani fino a dodici anni. La popolazione dello studio comprendeva sia maschi che femmine, con 31 maschi e 35 femmine. Nei casi esaminati, due cani sono stati esposti al Brodifacoum e quattro casi hanno riportato un'esposizione al Warfarin, mentre per gli altri casi l'origine dell'intossicazione è rimasta sconosciuta.

All'esame post mortem dei cani avvelenati, è emerso un quadro patologico caratterizzato da sanguinamenti rilevanti in diversi distretti corporei. Questi sanguinamenti possono manifestarsi in varie sedi anatomiche, tra cui tessuti molli, organi interni e cavità corporee. L'emorragia può verificarsi a livello dei polmoni, dell'addome, dei tessuti sottocutanei e in altri distretti, causando un deterioramento significativo delle condizioni del paziente.

Inoltre, va notato che le lesioni possono essere aspecifiche e variare in gravità a seconda della dose e del tipo di anticoagulante ingerito, oltre che alla tempestività del trattamento. La diagnosi e il trattamento tempestivi sono cruciali per mitigare le complicanze legate alle emorragie e massimizzare le possibilità di sopravvivenza del paziente.



Figura 2.2.3: ematoma sublinguale (Nagy & Laszlo, 2015)



Figura 2.2.4: emorragie muscolari diffuse massive macroscopiche (Nagy & Laszlo, 2015)

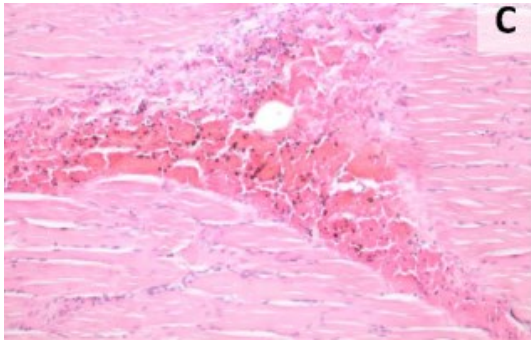


Figura 2.2.5: emorragie muscolari diffuse massive microscopiche (Nagy & Laszlo, 2015)

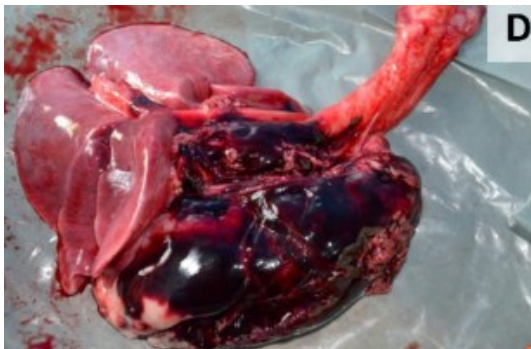


Figura 2.2.6: ematoma timico in un animale giovane (Nagy & Laszlo, 2015)

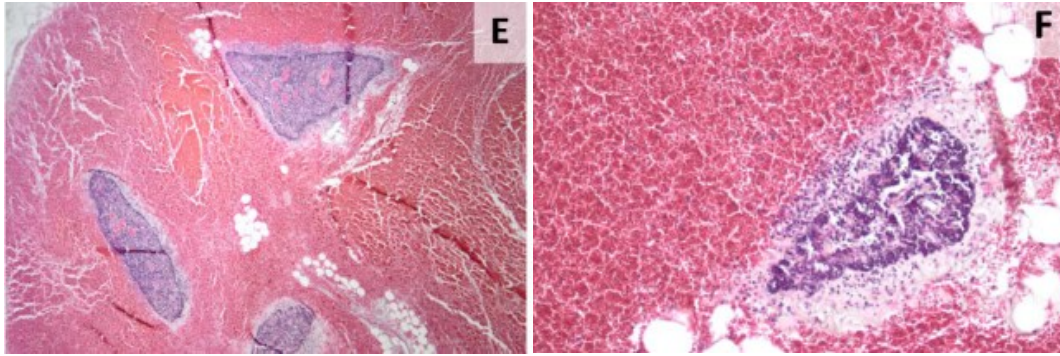


Figura 2.2.7 E e F: timo in microscopia, perdita della normale architettura, si ha una dilatazione dei setti dovuti all'emorragia (Nagy & Laszlo, 2015)

Il secondo studio da citare è stato condotto dall'Iowa State University, il focus dello studio è sempre l'intossicazione da anticoagulanti nei cani. Sono stati registrati 62 casi, in cui c'è stata la conferma di intossicazione, conferiti all'università nel periodo compreso tra gli anni 2010 e 2020 (Stroope, 2022).

Anche in questo caso, l'emorragia è risultata essere la lesione predominante riscontrata in diversi siti dell'organismo

I siti più comuni dove l'emorragia è stata registrata sono:

- Spazio pleurico (emotorace): 37%
- Parenchima polmonare: 24%
- Addome: 24%
- Spazio retroperitoneale: 23%
- Sub cutaneo: 21%
- Gastrointestinale: 18%
- Pericardio: 13%
- Cavità orale: 13%
- Cavità ansale: 11%
- Occhi: 8%
- Tratto urinario: 7%

Inoltre il 73% dei cani presentava mucose emorragiche e il 53% emorragie cavitare

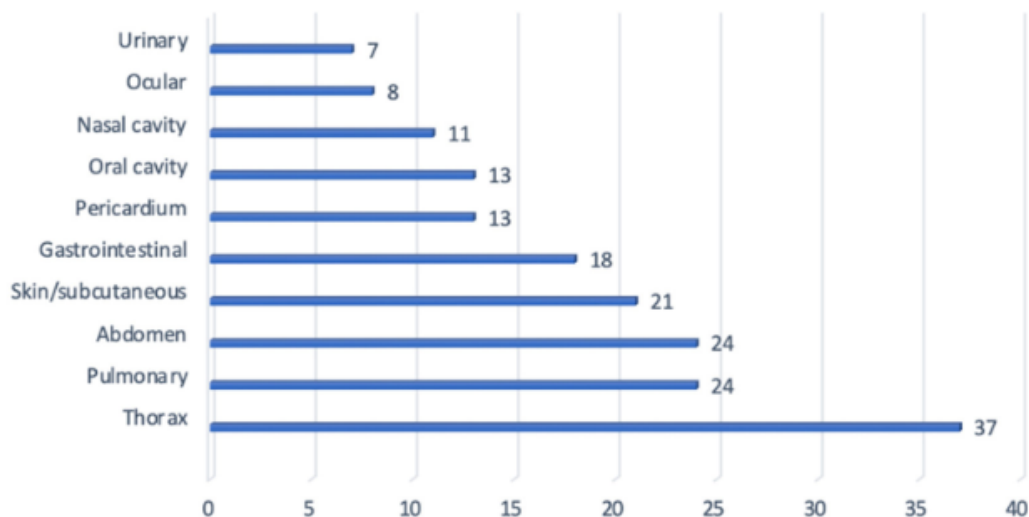


Figura 2.2.8 (Stroope, 2022)

Un altro studio a cui facciamo riferimento differisce da quelli citati in precedenza in quanto l'oggetto di studio non è un cane o un gatto, ma un Falco Tinninulus, deceduto ad Aprile 2019. Poiché la specie in questione è una specie protetta, l'animale è stato trasferito all'università di Zurigo per una valutazione forense dettagliata al fine di individuare le cause del decesso (Stalder, 2021).

All'esame autoptico è stato riscontrato che il piumaggio non presentava alterazioni importanti. All'apertura cloacale è stato identificato del materiale mucoso sanguinolento.

L'animale si presentava in buone condizioni, con un ottimo stato di nutrizione. Cute e sottocute non presentavano alterazioni. Era presente un sanguinamento nella zona sinistra della testa, lungo la parte centrale e nella zona sopraorbitaria.

I muscoli della regione del petto si presentavano di colore rosso scuro, mentre i muscoli delle cosce e i muscoli delle ali erano pallidi senza segni evidenti di sanguinamento.

È stato inoltre riscontrata un'effusione cardiaca emorragica, che ha causato un tamponamento cardiaco.

A livello polmonare, è stato osservato un abbondante sanguinamento in entrambi i polmoni, indicativo di una compromissione della funzionalità respiratoria. Inoltre, è

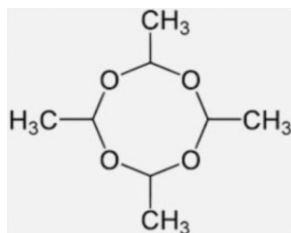
stata riscontrata una grande quantità di sangue non coagulato nella cavità celomatica. Altri organi, come il fegato e la milza, presentavano una colorazione più scura del normale, indicativa di congestione, mentre i reni mostravano segni di congestione soprattutto a livello del polo craniale.



Figura 2.2.9: (Stalder, 2021)

2.3 METALDEIDE

2.3.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA



È un tetramero composto da quattro molecole di acetaldeide.

La metaldeide è un composto alla base di intossicazioni sia accidentali che dolose, viene infatti utilizzato come pesticida, come combustibile per i fornelli da campeggio, ed essendo facilmente reperibile viene spesso scelto come fonte in caso di avvelenamento doloso.

Può essere disponibile sotto forma di pellet, formulazioni in polvere, formulazioni liquide e può variare la quantità di composto presente all'interno della formulazione.

È una sostanza lipofila, non polare, poco solubile in acqua.

L'effetto sulle limacce provoca irritazione e disidratazione.

2.3.2 TOSSICOCINETICA

La metaldeide viene rapidamente assorbita a livello gastrointestinale e viene metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. A livello gastrico, a causa dell'acidità del pH una parte della metaldeide viene trasformata in acetaldeide. In passato non si aveva la certezza di quale fosse effettivamente il composto responsabile dei danni tossici, si è successivamente scoperto che probabilmente è la stessa metaldeide la causa della tossicità. Infatti già a livello della mucosa gastrica sono presenti degli enzimi che scindono l'acetaldeide in acido acetico e CO₂ (Capolongo, 2023).

La maggior parte della metaldeide però viene assorbita così com'è (la maggior parte quindi non viene trasformata in acetaldeide) ed è la responsabile dell'intossicazione.

L'eliminazione avviene per via renale, attraverso l'urina.

2.3.3 TOSSICODINAMICA

Il meccanismo esatto in cui la metaldeide provoca intossicazione non è ancora molto chiaro, sembra esserci un coinvolgimento del sistema GABAergico. Si ritiene infatti che la metaldeide vada ad inibire la carbossilasi, un enzima che trasforma l'acido glutammico in GABA (ovvero il neurotrasmettitore che interagisce con i recettori per il cloro). Sembra inoltre che come conseguenza dell'intossicazione da metaldeide ci sia anche una riduzione della serotonina e della noradrenalina, accompagnata invece da un aumento dell'attività delle monoaminossidasi, le quali infatti svolgono un ruolo di degradazione dei neurotrasmettitori catecolaminergici come dopamina, adrenalina e noradrenalina.

TOSSICITÀ

La metaldeide è tossica per gli animali a una dose media di circa 300 mg/kg. Tuttavia, è importante notare che la tossicità può variare tra le diverse specie animali e può essere influenzata da fattori come l'età, il peso corporeo e lo stato di salute generale dell'animale.

2.3.4 SINTOMATOLOGIA

L'intossicazione da metaldeide passa attraverso diverse fasi (Capolongo, 2023).

Nella fase prodromica, l'animale può manifestare ipereccitazione, difficoltà di deambulazione e tachipnea.

Nella fase intermedia, possono verificarsi sintomi gastrointestinali come scialorrea vomito e diarrea, insieme a midriasi, tremori e opistotono (una posizione anormale in cui l'animale assume una postura arcuata).

Nella fase finale, l'aumento della temperatura corporea può essere un sintomo predominante.

2.3.5 TERAPIA

1. Cercare di rimuovere il composto dal tratto GI. Questo dipende sempre da quando è stato ingerito il composto e dal fatto che sia una sostanza che eccita il sistema nervoso (quando si è in questa situazione non è consigliato indurre il vomito, potrebbe essere più indicato fare una lavanda gastrica). Inoltre la metaldeide viene assorbita velocemente, quindi indurre il vomito potrebbe non avere senso perché l'assorbimento potrebbe essere già avvenuto (Capolongo, 2023).
2. Le benzodiazepine potrebbero essere utilizzate per la sedazione dell'animale se si ritiene necessario procedere con una lavanda gastrica (Capolongo, 2023)
3. La reidratazione attraverso la fluidoterapia è fondamentale per facilitare l'eliminazione del composto per via renale attraverso l'urina e per accelerare il processo è consigliata la somministrazione di un diuretico come la furosemide (Capolongo, 2023)

2.3.6 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Il quadro anatomopatologico dell'intossicazione da metaldeide è variabile.

Uno studio riguardante l'intossicazione da metaldeide risalente al 1993 prende in esame l'avvelenamento di quattro anatre di giovane età, due di tre settimane e due di sei settimane (Andreason, 1993).

Dal punto di vista clinico gli animali presentavano difficoltà di stare a lungo in stazione e camminare, tremori e spasmi muscolari e opistotono. Solo una delle anatre è deceduta, le altre invece sono giunte a una completa guarigione.

All'esame necroscopico non sono state rilevate lesioni importanti se non una congestione generalizzata agli organi interni.

È stato analizzato il materiale alimentare ingerito dall'animale che è risultato positivo alla presenza della metaldeide.

Un altro studio è tratto da un articolo riguardante un cane di razza German Spitz, undici mesi e 3 kg di peso (Botelho & Machado, 2020). L'animale è stato portato in clinica per una sintomatologia acuta, con vomito e convulsioni tre ore dopo aver ingerito un pesticida contenente metaldeide. L'animale presentava tremori, convulsioni, ipersalivazione, miosi bilaterale, assente riflesso palpebrale e corneale, depressione del riflesso spinale, dispnea e tachicardia. Nelle feci erano presenti i granuli blu tipici dell'intossicazione da metaldeide. L'animale è deceduto poco dopo.

La necropsia ha evidenziato mucose pallide e organi congesti. I reni risultavano di un colore rosso scuro, il fegato presentava delle aree bianco giallastre e petecchie multifocali. La milza era aumentata di volume e nel miocardio erano presenti aree biancastre. A livello gastrointestinale sono stati riscontrati nuovamente i granuli blu azzurri compatibili con l'intossicazione da metaldeide.

Erano inoltre presenti emorragia e iperemia a livello cerebrale, mentre nel cuore è stata registrata una severa iperemia e una dilatazione dei vasi linfatici.

Dal punto di vista istologico è stato evidenziato:

- Necrosi centrolobulari nel fegato, tumefazione delle cellule di Kupfer con multipli granuli intracitoplasmatici di colore blu
- Nei reni sono state riscontrate: degenerazione cellulare, vacuolizzazione tubulare, necrosi e materiale eosinofilo.
- Necrosi a livello splenico
- Erano presenti iperemia della mucosa gastrica
- Necrosi a livello pancreatico

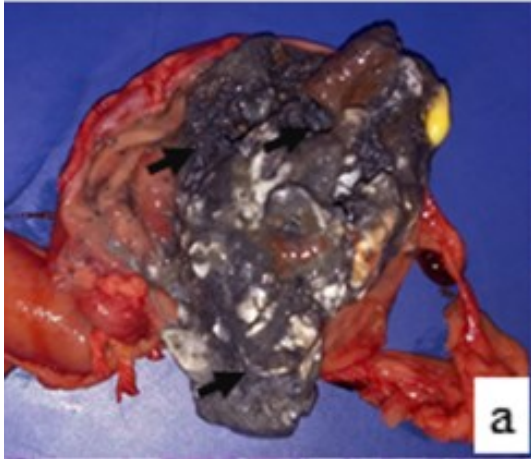


Figura 2.3.1: Lume dello stomaco con granuli neri e blu scuro (Botelho & Machado, 2020)



Figura 2.3.2: Aree giallastre a livello epatico (Botelho & Machado, 2020)

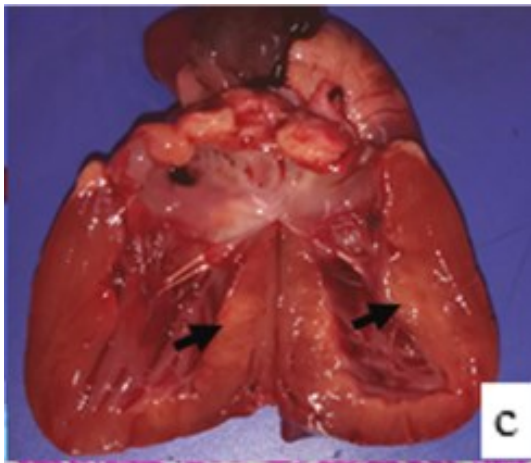


Figura 2.3.3: Aree pallide multifocali sul tessuto miocardico (Botelho & Machado, 2020)

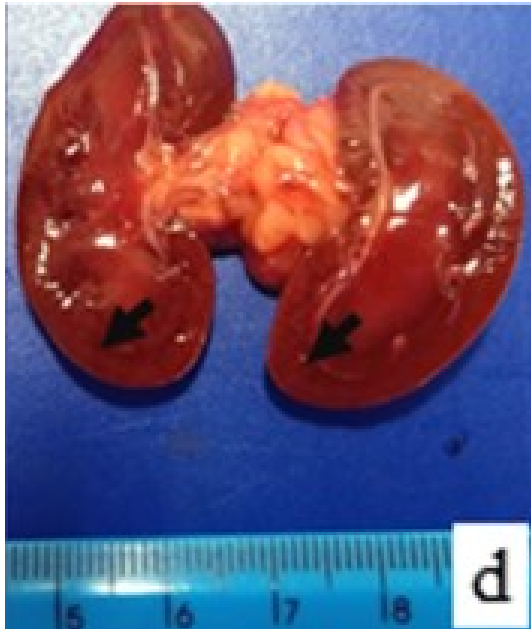


Figura 2.3.4: Reni di colore rosso scuro e con delle linee biancastre corticali (Botelho & Machado, 2020)



Figura 2.3.5: milza con aree pallide e aree nerastre (Botelho & Machado, 2020)

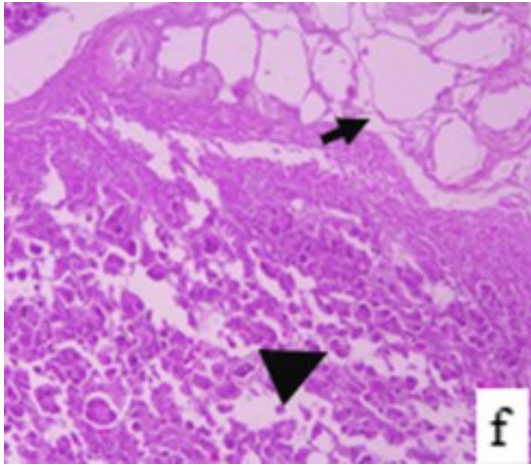


Figura 2.3.6: Necrosi del grasso peripancreatico e necrosi delle cellule epiteliali multifocali (Botelho & Machado, 2020)

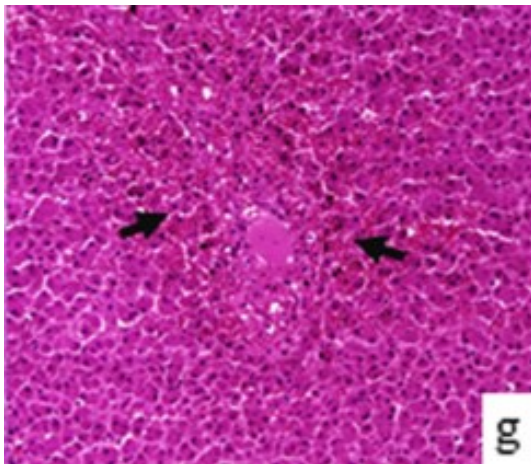


Figura 2.3.7: Necrosi epatica centrilobulare (Botelho & Machado, 2020)

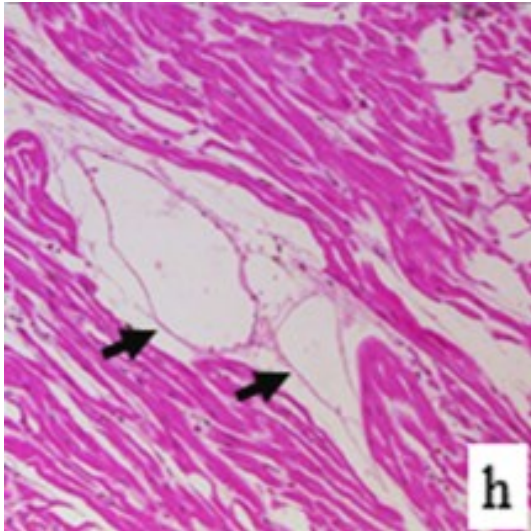


Figura 2.3.8: Dilatazione dei vasi linfatici cardiaci (Botelho & Machado, 2020)

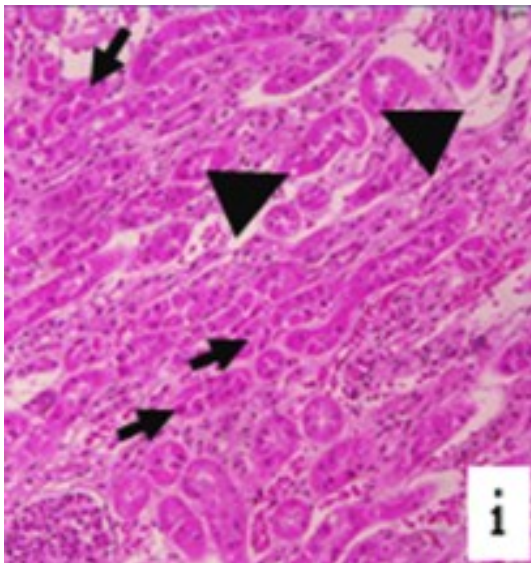


Figura 2.3.9: Vacuolizzazione a livello renale e necrosi e degenerazione tubulare (Botelho & Machado, 2020)

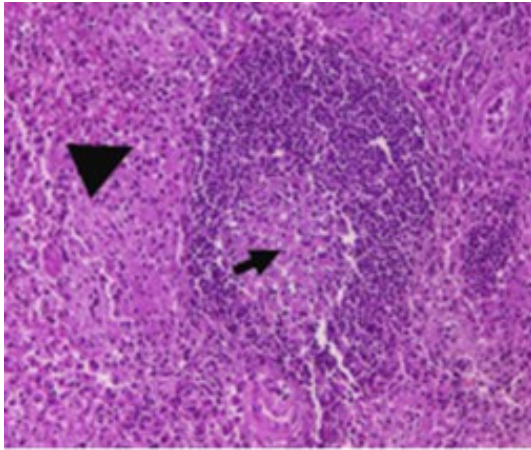


Figura 2.3.10: Necrosi polpa bianca della milza e degenerazione cellulare (Botelho & Machado, 2020)

2.4 CARBAMMATI

2.4.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA

I carbammati sono pesticidi con diverse finalità che si ottengono per sostituzione dell'acido carbamico.

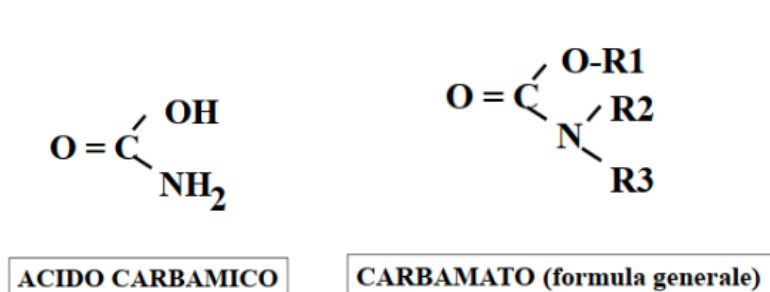


Figura 2.4.1: formula chimica carbammati (Capolongo, 2023)

Composti comuni dei carbammati

Compound	Chemical Name	Acute Oral LD ₅₀ (mg/kg; rat)
Aldicarb	2-methyl-2-(methylthio)propionaldehyde-O-(methylcarbomoyl)oxime	0.9
Carbaryl	1-naphthyl methylcarbamate	307
Carbofuran	2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl methylcarbamate	8
Methomyl	S-methyl N-(methylcarbamoxyloxy) thioacetimidate	17
Propoxur	O-isopropoxyphenyl methylcarbamate	95

Figura 2.4.2: diversi composti dei carbammati (Robert H. Poppenga, 2011)

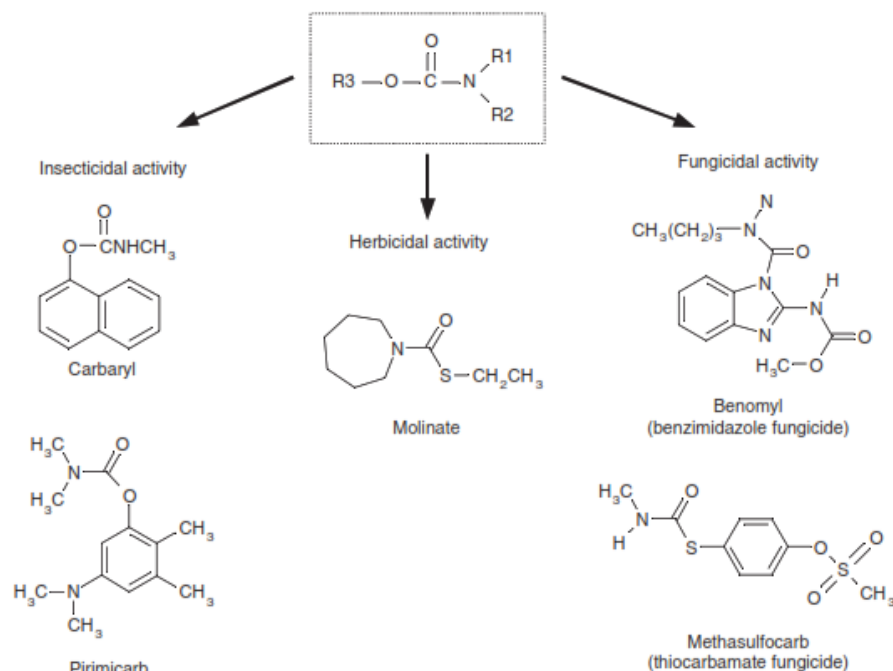


Figure 5.4 General chemical structure of carbamate compounds.

Figura 2.4.3 (Sato & Gupta, 2010)

1. N-N-Dimetilderivati: Questa classe di composti è comunemente impiegata come insetticidi.
2. N-Metilderivati: Questi composti hanno una gamma più ampia di applicazioni. Possono essere utilizzati come insetticidi, ma hanno anche attività come molluschicidi (usati per controllare le popolazioni di lumache e chioccioline), acaricidi o fungicidi.
3. N-Fenilderivati: Questa classe è principalmente impiegata come erbicidi, Gli erbicidi agiscono sopprimendo la crescita delle piante non desiderate, consentendo alle colture desiderate di crescere senza competizione (Capolongo, 2023).

2.4.2 TOSSICOCINETICA

Metabolismo (Sato & Gupta, 2010): A livello epatico, i composti subiscono diverse reazioni metaboliche. Queste includono:

1. idrolisi

2. ossidazione microsomiale (un tipo di reazione di ossidazione che coinvolge gli enzimi microsomiali del reticolo endoplasmatico)
3. coniugazione con beta glucuronidi

Eliminazione: I metaboliti risultanti vengono eliminati dal corpo, principalmente attraverso l'escrezione renale

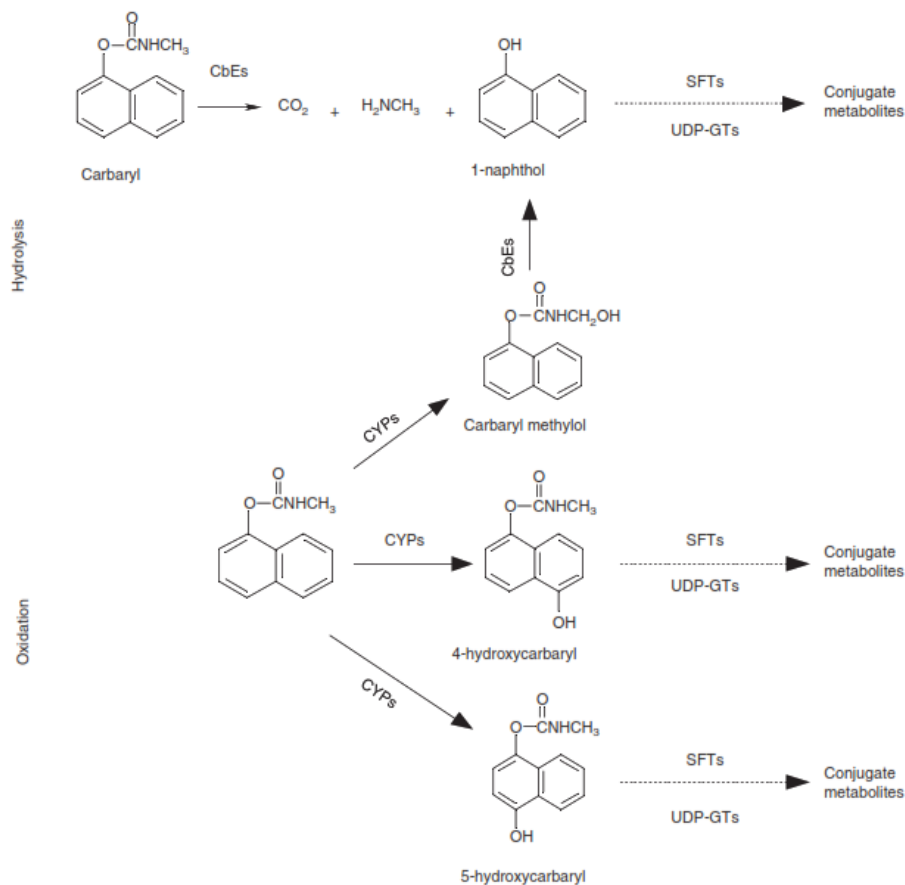


Figura 2.4.4: (Sato & Gupta, 2010)

2.4.3 TOSSICODINAMICA

L'azione tossica dei carbammati è dovuta all'azione come inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE). L'acetilcolinesterasi è un enzima chiave coinvolto nella trasmissione del segnale nervoso. La sua funzione principale è quella di catalizzare la rottura dell'acetilcolina (ACh), in acetato e colina. Questa reazione consente la rapida rimozione dell'ACh dalla sinapsi neurale, preparando i recettori postsinaptici all'arrivo di un nuovo impulso nervoso.

L'acetilcolina svolge un ruolo fondamentale nella trasmissione del segnale nervoso sia a livello periferico che a livello del SNC, questo fa sì che i sintomi da intossicazione siano estesi ad entrambi.

Quando l'AChE viene inibita dai carbammati, l'acetilcolina non viene degradata correttamente e si accumula nella sinapsi nervosa (Gupta, 2012). Questo porta a un eccesso di ACh a livello del recettore postsinaptico.

Questo comporta:

- Continua depolarizzazione del recettore postsinaptico.
- Mancanza di ripolarizzazione.
- Inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori.
- Riduzione della trasmissione del segnale nervoso

2.4.4 SINTOMATOLOGIA

Un'iperstimolazione dei recettori muscarinici causa (Gupta, 2012):

- Miosi
- Aumento delle secrezioni tracheobronchiali
- aumento della minzione
- emesi
- aumento della salivazione
- aumento della lacrimazione
- edema polmonare
- cianosi

L'iperstimolazione dei recettori nicotinici invece porta inizialmente alla contrazione muscolare generalizzata sfociando in tremori e convulsioni, è una condizione che porta alla paralisi.

Gli effetti ascrivibili al SNC includono:

- debolezza
- atassia
- coma

La morte avviene per difficoltà respiratoria e arresto cardiaco (Capolongo, 2023).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale include tutti quegli agenti che possono dare sintomi neuromuscolari e sintomi muscarinici (Robert H. Poppenga, 2011) come:

- micotossine
- piretrine/piretroidi
- pancreatite
- intossicazioni da spazzatura

2.4.5 DIAGNOSI

La ricerca dei composti a livello di sangue, urine e contenuto gastrico, deve essere tempestiva poiché molti di questi composti sono rapidamente idrolizzati.

È possibile misurare il livello di acetilcolinesterasi nel sangue/siero, una diminuzione dell'attività dell'acetilcolinesterasi dal 50% all'80% è tipica di un'esposizione e intossicazione da carbammati.

Species	AChE ($\mu\text{mol/g/h}$)
Cattle	160
Swine	163
Sheep	170
Horse	124
Chicken	1098
Dog	200
Rat	255

(Gupta, 2012)

Prova di atropinizzazione: la somministrazione di atropina può aiutarci a differenziare un'intossicazione da carbammati/organofosforici da un'altra causa di intossicazione. La somministrazione di una dose preanestetica di atropina (0,02 mg/kg IV) non causerà una diminuzione dei sintomi in caso di intossicazione da carbammati, le cause della sintomatologia in questa situazione sono da ricercarsi altrove (Robert H. Poppenga, 2011).

2.4.6 TERAPIA

Nel caso di intossicazione da carbammati, è essenziale fornire un adeguato supporto alla funzionalità respiratoria e cardiocircolatoria, in quanto la compromissione respiratoria è spesso la causa principale di morte. La broncocostrizione, l'aumento delle secrezioni bronchiali e la bradicardia sono sintomi comuni che richiedono un intervento tempestivo.

Nel caso di intossicazione da carbammati, non è consigliato utilizzare la pralidossima come invece viene indicato nel caso di intossicazione da organofosforici in quanto ne potenzierebbe la tossicità. In questi casi la terapia suggerita è l'atropina solfato nella dose di 2mg/kg per quanto riguarda il cane (Gupta, 2012).

2.4.7 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Il primo studio menzionato riguarda sette casi di intossicazione da Carbofuran in cani avvenuti nel periodo compreso tra il 2015 e il 2017 (Pivariu, 2020). In tutti i casi, è stata eseguita la necropsia e l'esame istopatologico, confermando l'avvelenamento da Carbofuran tramite l'analisi mediante gas cromatografia.

Durante l'esame necroscopico e istopatologico, sono stati osservati e documentati i cambiamenti patologici associati all'intossicazione da Carbofuran, che possono includere lesioni polmonari, alterazioni cardiache, anomalie gastrointestinali e altre alterazioni tissutali correlate all'avvelenamento.

Case Nr	External	Musculo-skeletal	Gastrointestinal and liver	Cardiovascular	Respiratory	Urinary	Central nervous System
I	Pink colored foreign substance (abundant) staying the fur around the mouth and muzzle	No significant findings	Pink colored foreign substance (abundant) staying the GI content (mainly bread) and mucosa of the upper GI Diffuse, acute, minimal hepatic congestion	No significant findings	Congestion and acute pulmonary edema (diffuse, acute)	Renal severe congestion, cortical-tubular necrosis (bilateral, diffuse, severe)	Meningeal cerebral congestion (diffuse, mild)
II	Pink-coloring the fur around the muzzle and on parts of the fur with a pink substance Conjunctiva hemorrhage of the third eyelid, acute, severe bilateral hyphema	Thoracic-cervical muscular and subcutaneous hemorrhages, petechial and ecchymosis (associated with hemorrhagic lymph nodes) Hemorrhagic joint fluid	Pink colored foreign substance admixed with chicken meat, feathers and corn within the pharynx, esophagus and stomach Diffuse gastric and small intestinal congestion	Hemorrhagic pericardial content	Trachea: diffuse congestion (severe) Parietal sub pleural hemorrhages, Lung: Bilateral, multifocal-coalescing (ecchymosis) pulmonary acute hemorrhages, with diffuse congestion and edema (severe);	Renal Congestion; Urinary bladder: sub mucosal ecchymosis	Meningeal cerebral congestion and hemorrhage, diffuse, bilateral, acute, severe
III	Unilateral bulbar conjunctiva congestion	No significant findings	Pharynx diffuse congestion and edema Oral, esophageal and gastric contents with pink chicken carcass residue Focal small intestinal hemorrhages (trans mural)	Hemorrhagic pericardial content Aortic valvular diffuse edema	Larynx and trachea: diffuse congestion (severe) Acute, severe, bilateral pulmonary congestion and edema of the bronchi and trachea	Multifocal perivascular cortico-medullary hemorrhages	Meningeal cerebral congestion
IV	Pink coloring of the fur Severe, unilateral hyphema, Epistaxis	No significant findings	Pharyngeal, Esophageal and gastric contents of chicken carcass debris soaked in a pink substance Externally expressed lower digestive (colon) hemorrhages	No significant findings	Pulmonary edema	Sub mucosal hemorrhages (paint brush) Congestion	Congestion
V	Pink bright substance on the fur and muzzle Severe, acute, bilateral hyphema Epistaxis	No significant findings	Gastric pink food contenting the oral cavity on the esophageal level Gastro intestinal and splenic diffuse congestion	Pericardial hemorrhagic content	Acute, severe, bilateral pulmonary hemorrhages, confluent suffusions, edema in the main bronchi and trachea	Sub mucosal multifocal congestion (minimal)	Acute, bilateral, diffuse meningeal cerebral hemorrhage Diffuse brain edema
VI	Foamy salivation, epistaxis, oral cavity hemorrhages, diffuse uveal congestion and hyphema	Acute muscular hemorrhages, axillary area	Pink colored foreign substance (abundant) staying the gastric and duodenal content (bread) and mucosa	Subepicardial congestion, and sub endocardia hemorrhages (suffusions) (RV and A); aortic valvular diffuse edema	Trachea: diffuse congestion (severe) Lung: Multifocal-coalescing (ecchymosis) pulmonary acute hemorrhages, with diffuse congestion and edema (severe); diffuse alveolar emphysema	Congestion	Meningeal congestion (diffuse, mild)
VII	Epistaxis, diffuse uveal congestion and hyphema	Acute muscular hemorrhages thoracic-abdominal and lumbar (massive)	Gastric mucosa congestion (diffuse); gastric content-plastic (possible carbofuran container) admixed with meat (presumably bite), hair, grass and blood	Subepicardial hemorrhages (ecchymosis); Hemorrhagic pericardial content	Trachea: diffuse congestion (severe) Lung: Multifocal (ecchymosis) pulmonary acute hemorrhages diffuse congestion and edema (severe); focal emphysema	-	Meningeal congestion and edema (diffuse, severe)

Figura 2.4.5 (Pivariu, 2020)

La tabella soprariportata, presa dall'articolo di riferimento, illustra tutte le lesioni presentate dai 7 casi in esame, all'esecuzione dell'autopsia.

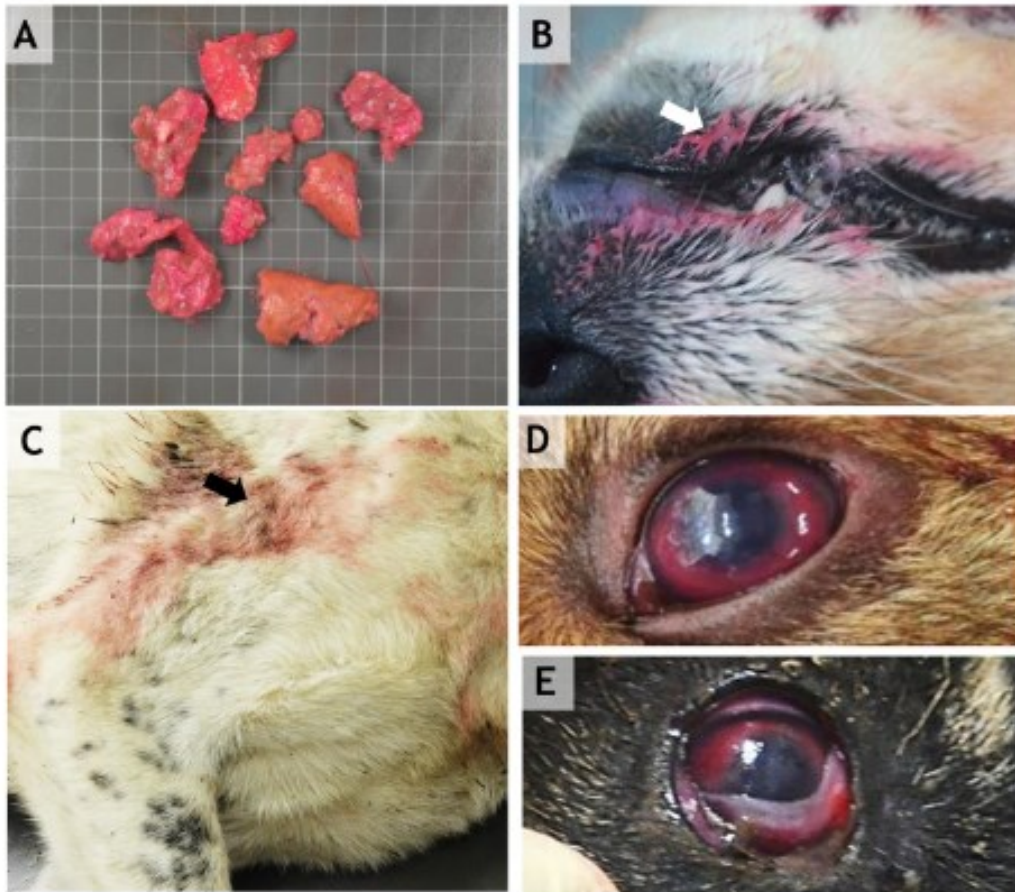


Figura 2.4.6: a) l'esca presenta abbondante liquido rosato; b) e c) presenza di liquido rosato in zona labiale e in zona toracica; d) e e) presenza a livello oculare di iperemia, congestione ed emorragie (Pivariu, 2020)

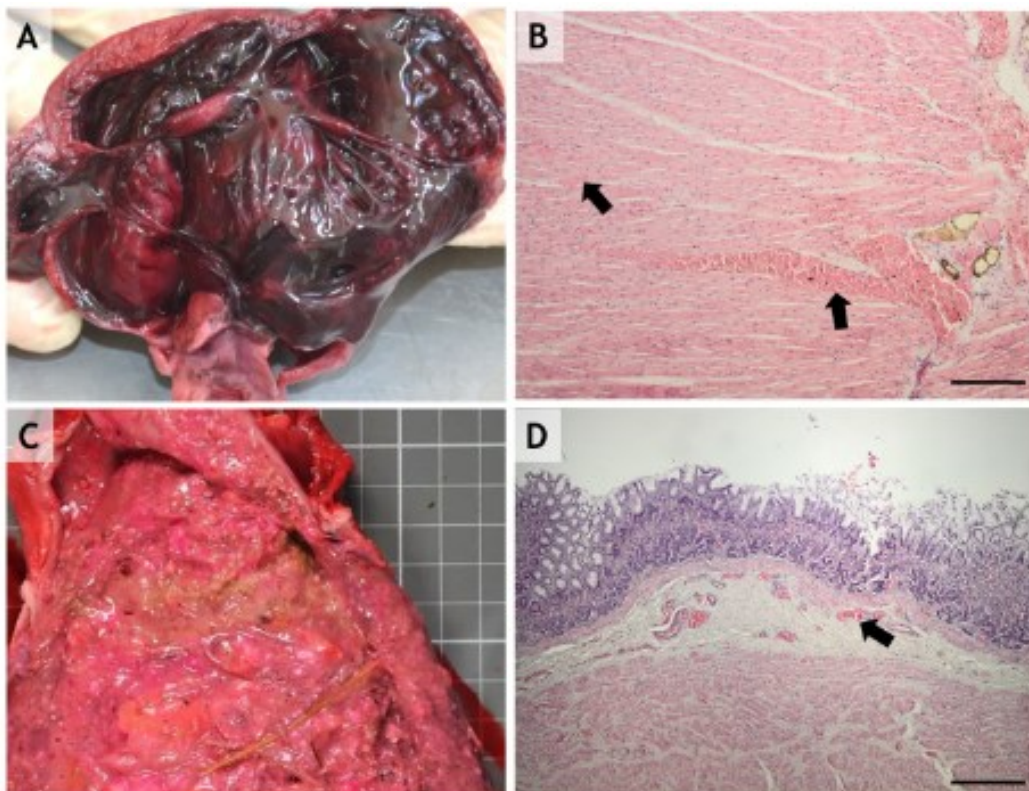


Figura 2.4.7: a) diffuse emorragie sub endocardiche; b) emorragie a livello miocardico; c) congestione gastrica e presenza di materiale rosato; d) congestione gastrica a livello di lamina propria e della sub mucosa (Pivariu, 2020)

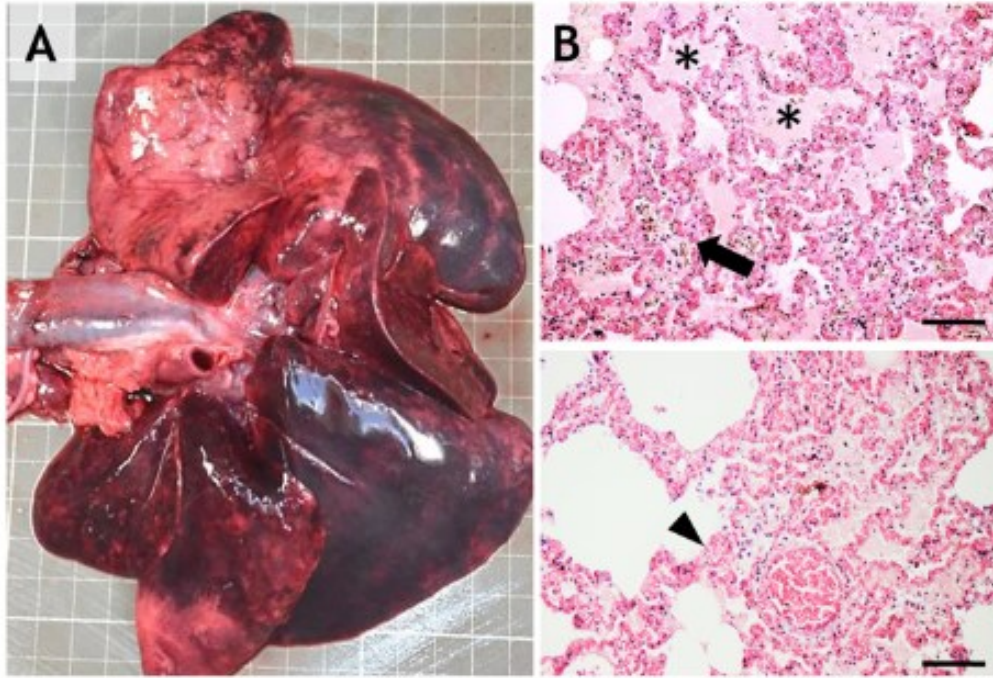


Figura 2.4.8: a) congestione polmonare acuta, diffusa e bilaterale, presenza di edema ed emorragie multifocali b) congestione alveolare (freccia), edema (asterischi) ed emorragia (puntale) (Pivariu, 2020)

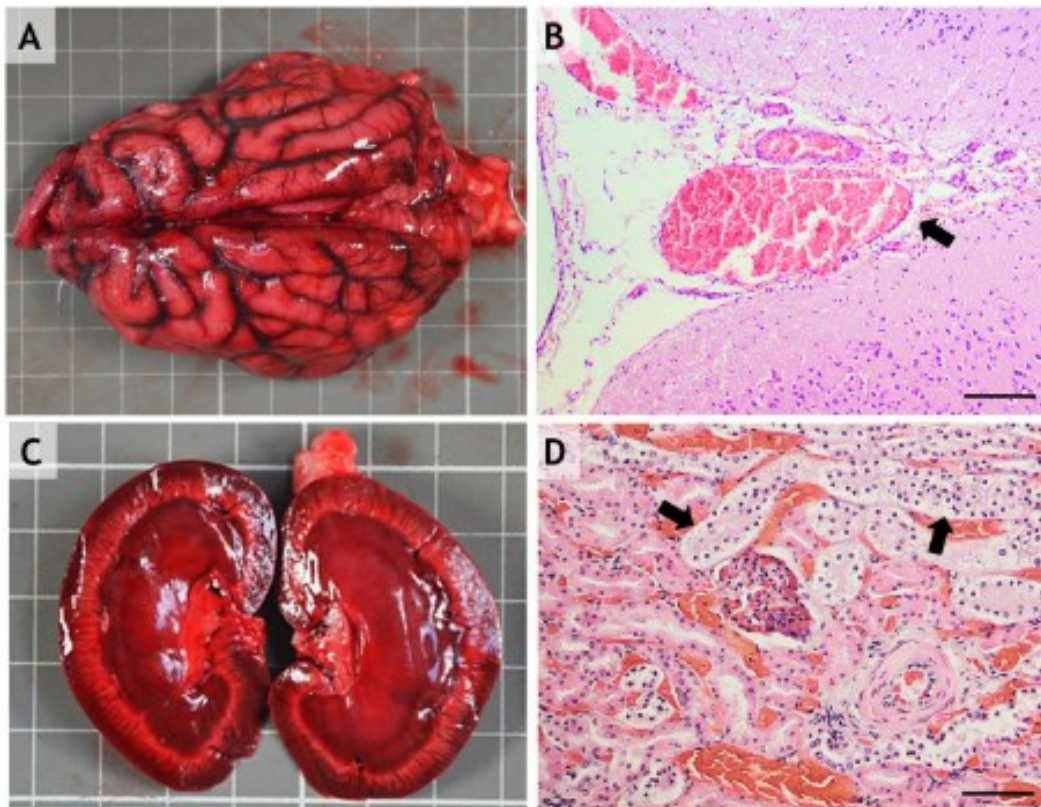


Figura 2.4.9: a) e b) congestione cerebrale; c) e d) congestione renale (Pivariu, 2020)

In conclusione, l'articolo evidenzia che la maggior parte delle lesioni post mortali associate all'intossicazione da Carbofuran si localizzano principalmente a livello dell'apparato respiratorio. Queste lesioni includono congestione, edema ed emorragie polmonari, che riflettono la compromissione respiratoria grave causata dall'avvelenamento.

Oltre alle lesioni polmonari, si osservano anche altre alterazioni patologiche in diversi organi. Le meningi mostrano segni di congestione, indicando un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Inoltre, si riscontra congestione anche a livello renale, epatico e splenico, suggerendo un impatto sistemico dell'avvelenamento da Carbofuran su questi organi vitali.

Questi reperti anatomopatologici confermano l'ampia diffusione degli effetti tossici del Carbofuran nell'organismo, con particolare enfasi sull'apparato respiratorio e altri sistemi vitali come il sistema nervoso centrale e gli organi interni

2.5 ORGANOFOSFORICI

2.5.1 CARATTERISTICHE MOLECOLA

Questi composti sono costituenti degli insetticidi, e pur con dei nuovi composti emergenti, sono tutt'ora ancora utilizzati in agricoltura.

Nonostante diversi tipi di organofosforici abbiano strutture chimiche diverse, tutti gli OP hanno un atomo di fosforo pentavalente e un legame fosforico o trifosforico. Infatti gli organofosforici sono esteri dell'acido fosforico. Di solito, i composti OP hanno due sostituenti alchilici e un gruppo sostituente aggiuntivo.

I diversi composti possono differire fra loro nella solubilità, velocità di attivazione (ovvero la velocità di inibizione dell'acetilcolinesterasi e il tasso di inibizione dell'acetilcolinesterasi stessa).

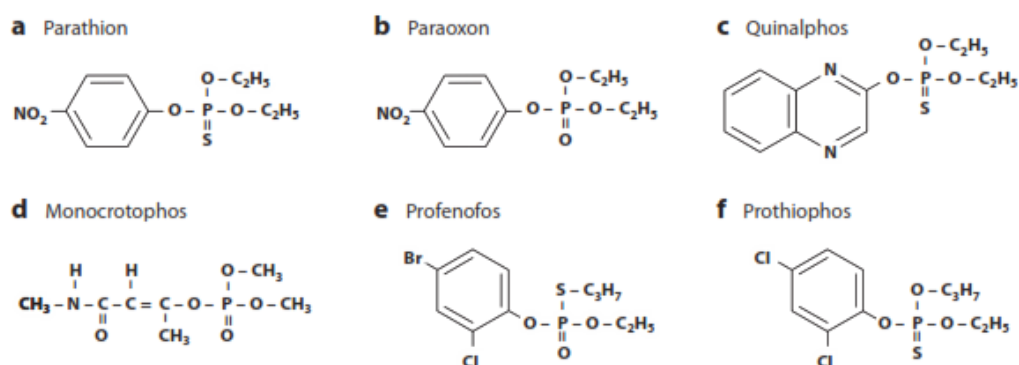


Figura 2.5.1 (Eddleston, 2019)

2.5.2 TOSSICOCINETICA

Sono sostanze liposolubili quindi possono avere attività sistemica a seguito della esposizione cutanea, inalatoria oppure orale. Si distribuiscono in tutti i tessuti, vanno incontro a più o meno completa metabolizzazione epatica e molti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica quindi abbiamo sintomatologia nervosa a carico del sistema nervoso centrale con coinvolgimento cerebrale.

Qui abbiamo degli esempi di composti che vengono attivati a seguito di desulfurazione ossidativa a carico del citocromo P450 a livello epatico:

- Parathion -> paraoxon
- Malathion -> malaoxon
- Dazinon -> diazoxon

Ci sono reazioni che hanno carattere detossificante=> ad esempio quelle operate da alcune esterasi che comportano l'idrolisi di un legame estereo con conseguente inattivazione: le carbossil-esterasi sono presenti a livello ematico, non risentono dell'azione di queste sostanze, ma sono in grado di inattivarle.

Le acetilcolinoesterasi sono presenti a livello delle sinapsi nervose, interessano i recettori muscarinici a livello parasimpatico, i recettori nicotinici a livello simpatico e i recettori nicotinici presenti a livello di SNC; esse sono bersaglio degli organofosforici.

Le esterasi neuronali possono essere oggetto dell'attività degli organofosforici anche se il meccanismo d'azione è differente, e poi sono coinvolte le pseudocolinesterasi. Le colinesterasi di tipo A non risentono dell'attività tossica, mentre le colinesterasi di tipo B, dove includiamo acetilcolinesterasi e pseudocolinesterasi, ne risentono. Sono chiamate in gioco anche reazioni di seconda fase, quindi coniugazione per esempio con acido glucuronico. I metaboliti e le sostanze parentali vengono eliminate prevalentemente per via urinaria. I bovini riescono in alcuni casi ad eliminare per via biliare alcuni composti glucuronati (Capolongo, 2023).

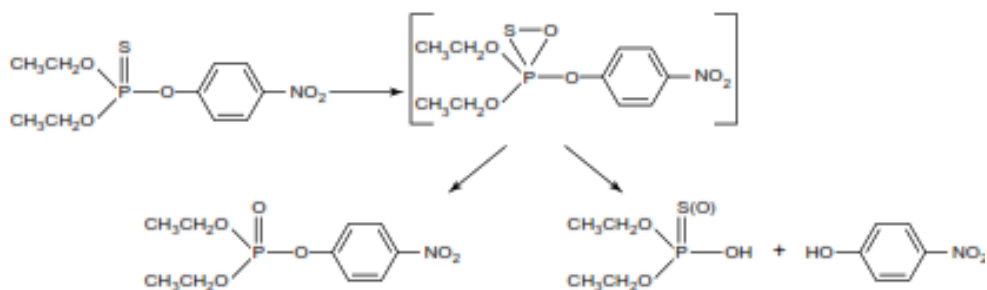


Figura 2.5.2: attivazione del parathion tramite l'azione del CYP450 (Krieger, 2010)

Eliminazione: I metaboliti degli organofosforici, insieme ai composti parentali non metabolizzati, vengono eliminati principalmente attraverso le urine. Alcuni metaboliti possono anche essere escreti attraverso le feci e la bile (Capolongo, 2023)

2.5.3 TOSSICODINAMICA

Gli organi fosforici sono inibitori irreversibili delle acetilcolinesterasi con le quali formano un legame covalente a livello del sito anionico, questo legame se superate le 24 ore di contatto diventa irreversibile e si ha come conseguenza un accumulo di acetilcolina a livello sinaptico.

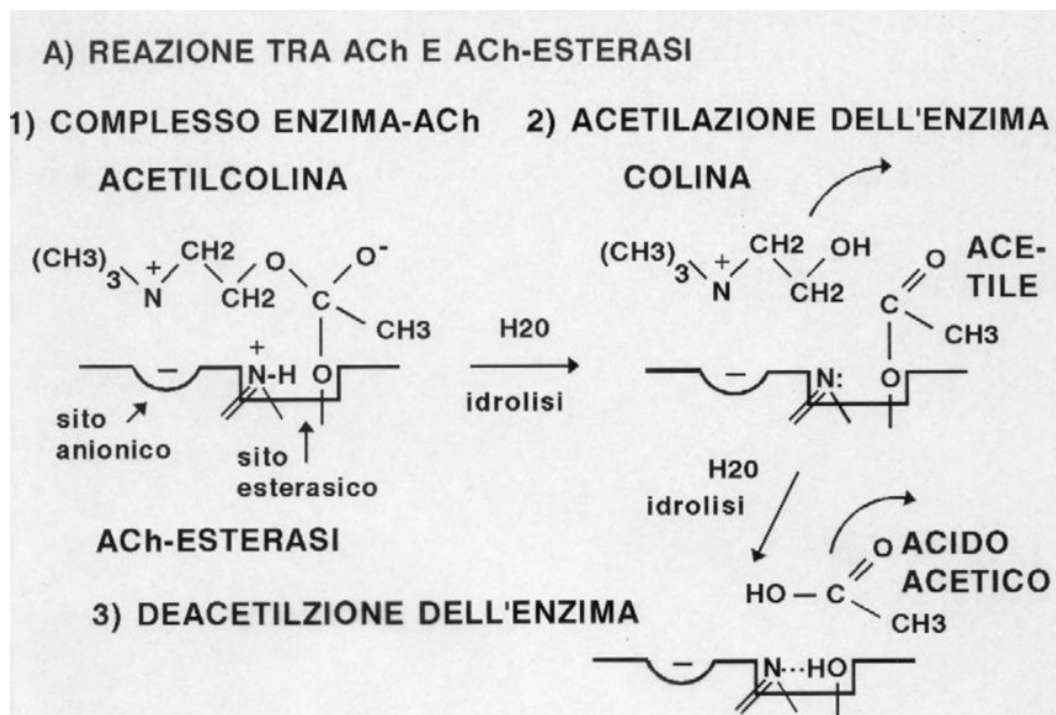


Figura 2.5.3 (Capolongo, 2023)

L'acetilcolinesterasi è un enzima costituito da un sito anionico e un sito esterasico, il primo lega l'azoto quaternario dell'ACh, mentre il secondo lega l'acido acetico che porta una carica negativa. A seguito dell'azione dell'acetilcolinesterasi la colina si stacca dal gruppo acetilico e viene degradato così il neurotrasmettitore. Successivamente si assiste alla deacetilazione dell'enzima quindi al distacco dell'acido acetico dal sito esterasico

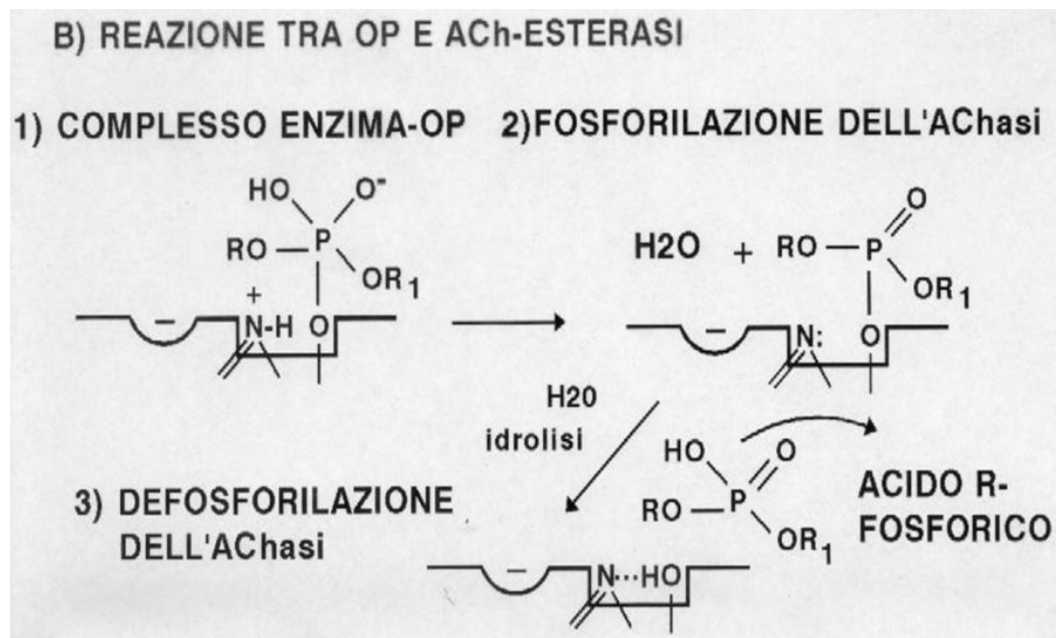


Figura 2.5.4 (Capolongo, 2023)

Quando è presente un organofosforico, dato che esso possiede una carica negativa data dal fosforo, va a bloccare il sito esterasico dell'acetilcolinesterasi, in questo modo viene impedito il legame dell'Ach e la sua successiva degradazione della stessa. Se l'organofosforico viene allontanato entro 12h/24h max, viene liberata l'acetilcolinesterasi che può riprendere la sua attività di degradazione dell'Ach. Superato questo tempo a seguito del distacco e liberazione di un gruppo metilico sostituyente, si ha un legame irreversibile di un sito esterasico con l'acetilcolinesterasi e quindi l'enzima non può essere più riattivato (questo non succede nei carbammati perché il legame che si forma è reversibile) (Capolongo, 2023)

2.5.4 SINTOMATOLOGIA

La gravità della sintomatologia è legata alla specie, al tipo di composto in oggetto, alla quantità e alla formulazione nella quale il principio attivo è contenuto. La sintomatologia è dovuta all'accumulo di acetilcolina a livello dei recettori muscarinici e nicotinici, con un'iperstimolazione degli stessi.

Possiamo suddividere la sintomatologia in 3 fasi che si succedono tra di loro:

1. sintomatologia muscarinica: miosi, scialorrea, lacrimazione, sudorazione, diarrea, aumento della minzione, emesi, broncocostrizione
2. sintomatologia nicotinic a livello di placca neuromuscolare: fascicolazioni e tremori muscolari, barcollamento, nelle fasi finali può subentrare la paralisi
3. sintomatologia nicotinic a livello di SNC: sintomi eccitatori a cui susseguono fasi depressive (convulsioni seguite da prolungati stati depressivi del sensorio)

La morte avviene per insufficienza cardiocircolatoria (collasso cardiocircolatorio, depressione bulbare) e insufficienza respiratoria (broncocostrizione, aumento delle secrezioni, paralisi muscolare) (Capolongo, 2023).

SINDROME INTERMEDIA

Identificata nel gatto, caratteristica degli organofosforici più liposolubili e che nella formula hanno gruppi cloro come il clorpyrifos. Esso viene eliminato più lentamente rispetto agli altri organofosforici per cui c'è una stimolazione protratta dei recettori muscarinici che ha come conseguenza l'internalizzazione del recettore muscarinico (downregulation). La sintomatologia non coinvolge i recettori muscarinici perché non ci sono più, ma riguarda i recettori nicotinici che vengono iperstimolati. È possibile quindi nell'intossicazione da organofosforici che una parte dei segni tipici non si manifestino in quanto non sono coinvolti tutti i recettori (Capolongo, 2023).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- carbammati
- piretrine/piretroidi
- tossine algali
- tossine fungine
- organoclorurati

2.5.5 DIAGNOSI

La misurazione dei livelli di AChasi su sangue/siero comporta qualche problema:

- Non abbiamo per tutte le specie i valori basali di AChasi

- Spesso il test dà falsi negativi
- Non tutti i test disponibili danno una risposta rapidamente

Se si usa il cervello come matrice, questo va congelato (non trattato con formalina), bisogna però ricordare che non tutti gli organofosforici passano la barriera ematoencefalica perciò un risultato negativo non esclude la possibilità che l'intossicazione sia da organofosforici

Prova di atropinizzazione: l'atropina è un inibitore competitivo di Ach per i recettori muscarinici. Si somministra una dose molto bassa di atropina (0.02mg/Kg) e se in 15 minuti c'è una riduzione della salivazione, midriasi e tachicardia, allora non si tratta di un'intossicazione di organofosforici perché si tratta di un meccanismo di inibizione di tipo competitivo: quando 2 sostanze hanno come target lo stesso recettore, vince la sostanza più affine o quella presente in maggior concentrazione (Capolongo, 2023).

2.5.6 TERAPIA

Nel caso di intossicazione da organofosforici abbiamo un accumulo di Ach a livello di recettore quindi affinché l'atropina possa contrastare l'azione di Ach, devo fornire a parità di affinità una quantità di atropina sufficiente per spiazzare l'Ach. Se la somministrazione di un dosaggio molto basso di atropina porta alla remissione dei sintomi (ipersalivazione, bradicardia), allora questo non è dovuto al fatto che l'atropina sia riuscita a spiazzare l'Ach, ma ad esempio l'ipersalivazione può essere dovuta all'irritazione delle fibre sensitive a livello di cavo orale. Diversamente in caso di non remissione di sintomi in 15-30 minuti, si può pensare all'intossicazione da organofosforici quindi viene somministrata atropina solfato (antidoto di elezione) che può contrastare l'azione dell'Ach solo a livello dei recettori muscarinici (attività parasimpaticolitica), non serve per gestire la componente dell'intossicazione legata all'iperstimolazione dei recettori nicotinici.

Si può ripetere la somministrazione di atropina ogni 15-30 min aggiustando la dose, ed eventualmente dilazionando la somministrazione ogni 7-8 ore. In alcuni casi risulta necessario atropinizzare per 24-48 ore, si consiglia comunque di monitorare l'animale per qualche giorno.

L'altro antidoto, la cui somministrazione va valutata attentamente, è la pralidossima che è un composto che si lega al sito anionico dell'Achasi, può formare un legame con l'organo fosforico, si crea quindi un complesso che stacca l'acetilcolinesterasi e riattiva l'enzima. Questa attività della pralidossima però si realizza solo se il legame dell'organo fosforico è ancora reversibile, quindi la somministrazione va fatta entro le 24h. Se si sospetta un'esposizione antecedente alle 24h suggerito da una sintomatologia manifesta, si sconsiglia la somministrazione in quanto si lega all'Ach occupando/rendendo inattiva anche la quota di Achasi che non è legata all'organo fosforico. Non viene usata neanche se si sospetta un'intossicazione da carbammati (Capolongo, 2023).

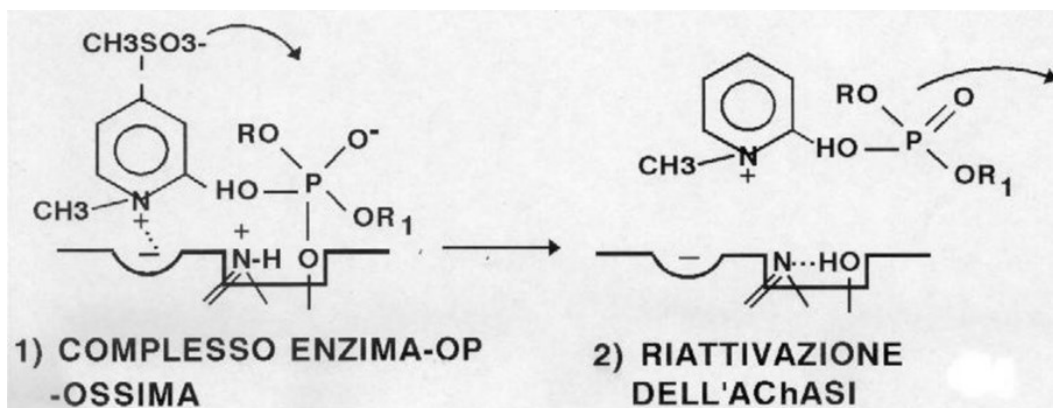


Figura 2.5.5 (Capolongo, 2023)

2.5.7 QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

Lo studio (Solati, 2012) riportato risale al 2012 e ha preso in esame 12 conigli bianchi i quali sono stati divisi in due gruppi, un gruppo di controllo e uno al quale è stato somministrato chlorpyrifos (un'insetticida a base di organofosforici) per via dermica a dosi crescenti per 4 settimane. Nell'articolo preso in esame, vengono riportate le analisi istopatologiche fatte a livello di fegato e cervello.

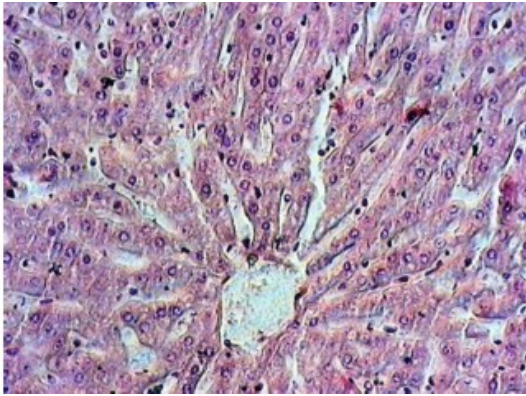


Figura 2.5.6: sezione istopatologica del fegato degli animali facenti parte del gruppo di controllo. Gli epatociti non presentano alterazioni, la struttura epatica si presenta mantenuta (Solati, 2012)

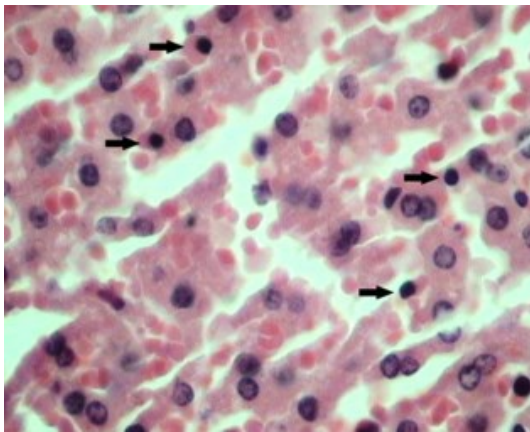


Figura 2.5.7: sezione istopatologica di fegato degli animali facenti parte del gruppo dei trattati. Si evidenzia necrosi degli epatociti (nuclei picnotici indicati dalle frecce) e iperemia (Solati, 2012)

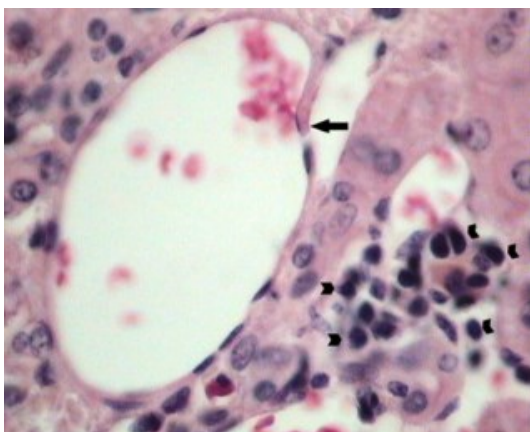


Figura 2.5.8: sezione istopatologica di fegato degli animali facenti parte del gruppo dei trattati. Si evidenzia infiammazione periportale e infiltrazione linfocitica (Solati, 2012)

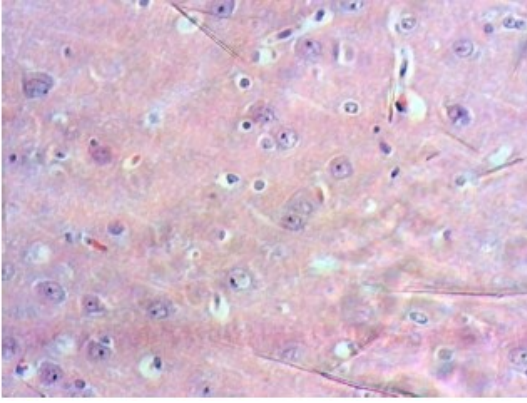


Figura 2.5.9: sezione istopatologica dell'encefalo di animali del gruppo di controllo. I nuclei si presentano privi di alterazioni, i nucleoli sono visibili, i vasi che portano irrorazione all'encefalo presentano una struttura normale (Solati, 2012)

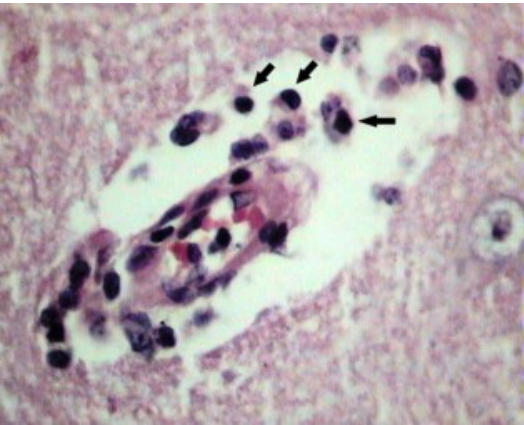


Figura 2.5.10: sezione istopatologica dell'encefalo di animali del gruppo dei trattati. Si può osservare il manicotto perivascolare ed edema perivascolare (Solati, 2012)

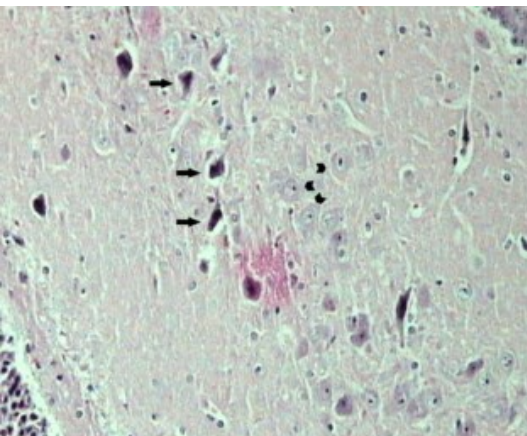


Figura 2.5.11: sezione istopatologica dell'encefalo di animali del gruppo dei trattati. Si nota la necrosi delle cellule neuronali (indicate con la freccia), con addensamento di cromatina (Solati, 2012)

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 SELEZIONE DEI CASI

Per la produzione del dataset utilizzato per l'attività di ricerca inizialmente sono stati estratti dal gestionale di laboratorio dell'Istituto zooprofilattico delle Venezie (Izilab), i dati relativi ad esami autoptici ed ispettivi svolti per sospetto avvelenamento nel periodo 01/01/2020 – 30/09/2021 nel territorio di competenza. È stata presa la decisione di iniziare dall'anno 2020 in quanto è l'anno in cui è entrato in funzione il Portale Nazionale degli Avvelenamenti, permettendo così di affiancare le informazioni presenti in Izilab come sospetto avvelenamento e i dati registrati sul portale nazionale degli avvelenamenti, in particolare quelli sintomatologici.

Attraverso un'analisi comparativa dei dati provenienti dai due sistemi, è stato possibile identificare quei casi di sospetto avvelenamento non correttamente classificati in Izilab o non inseriti nel Portale Nazionale.

I due dataset ottenuti in formato Excel, da Izilab e dal PNAA, dopo opportuna validazione sono stati quindi unificati tramite il "Numero di segnalazione".

Sono stati selezionati solo i casi confermati di avvelenamento, ossia quelli per i quali sia stata riscontrata almeno una positività per la ricerca di rodenticidi, metaldeide, carbammati, organoclorurati, organofosfati su almeno uno dei campioni analizzati o, nel caso del glicole etilenico, presenza di granuli di ossalato nel rene.

I casi sono quindi risultati essere 219 esami autoptici.

Per quanto riguarda le specie coinvolte in riferimento ai casi confermati sono rappresentate da

- 103 cani (47%)
- 79 gatti (36%)
- 18 volpi (8%)
- 4 volatili (2%)
- 15 altro (7%)

3.2 ESTRAZIONE DELLE INFORMAZIONI DALLE DESCRIZIONI AUTOPTICHE E COSTRUZIONE DELLA TABELLA

La prima fase di elaborazione dei dati è consistita in una lettura approfondita delle varie descrizioni relative ad ogni caso. Andando a prestare attenzione alle descrizioni autoptiche riguardanti le lesioni anatomopatologiche si è potuto riscontrare come queste fossero state inserite in forma marcatamente discorsiva con descrittori non uniformi, in quanto inserite da patologi diversi in momenti diversi.

A questo punto risultava dunque estremamente necessario: estrapolare le informazioni utili (quindi applicare una distinzione fra ciò che risultava fisiologico e ciò che risultava invece essere patologico), riorganizzare in modo schematico e ordinato in una tabella seguendo uno schema definito e standardizzato per ognuno dei casi in analisi.

E' stato quindi definito ed applicato uno schema di categorizzazione, inserendo le seguenti voci: alterazioni post mortali (rigor mortis, alterazioni oculari, segni di putrefazione, macchie ipostatiche, esame esterno) e i diversi distretti in cui potevano essere presenti le lesioni, per alcuni distretti sono state poi individuate delle macroclassi in cui poter inserire la lesione (colore, volume, consistenza, etc.).

Inizialmente lo schema prevedeva la seguente lista di distretti e macroclassi:

- Mucose apparenti

- Cute
- Sottocute
- Cervello
- Cervelletto
- Sistema cardiocircolatorio
- Cavità toracica:
 - Versamento
 - Stato degli organi
- Sacco pericardico
- Pericardio
- Cuore
 - Colore
 - Volume
 - Parete
 - Presenza di coaguli
- Cavità nasali
- Trachea
 - Mucosa
 - Contenuto
- Bronchi
- Polmoni
 - Volume
 - Colore
 - Consistenza

- Aspetto
- Cavità addominale
 - Versamento
 - Stato degli organi
- Denti
- Cavità orale
 - Mucosa
 - Contenuto
- Esofago
 - Mucosa
 - Contenuto
- Stomaco
 - Mucosa
 - Contenuto
- Intestino
 - Mucosa
 - Contenuto
- Duodeno
- Digiuno
- Ileo
- Cieco
- Colon
- Retto
- Pancreas

- Colore
 - Aspetto
- Fegato
 - Colore
 - Aspetto
 - Volume
- Cistifellea
 - Mucosa
 - Contenuto
- Reni
 - Colore
 - Aspetto
 - Volume
 - Superficie di taglio
- Milza
 - Colore
 - Volume
 - Aspetto
- Vescica
 - Mucosa
 - Contenuto
- Linfonodi
- Altro

Inoltre sono state inserite anche le voci:

- Materiale sospetto (gastrico o intestinale)
- Feci

3.3 IDENTIFICAZIONE DEGLI ORGANI MAGGIORMENTE COINVOLTI E DELLE LESIONI PIÙ FREQUENTI

Successivamente all'elaborazione del sopracitato schema, è stato necessario procedere estrapolando dalle descrizioni di ciascun caso le informazioni disponibili ed inserendole nel relativo campo della tabella. Per ogni descrizione autoptica quindi sono state estratte le indicazioni riguardanti le lesioni e sono state inserite nella tabella sotto la voce di riferimento

Poiché la quantità di informazioni ottenute era particolarmente ingente, si è andati a individuare quali fossero gli organi maggiormente coinvolti e quali fossero le lesioni più frequentemente riscontrate, in modo da alleggerire la quantità di dati e permettere un'analisi più agevole.

È stata quindi costruita una seconda tabella, dove le colonne erano rappresentative unicamente delle informazioni maggiormente riscontrate, le voci inserite sono state dunque:

1. Stato di nutrizione
2. Congestione delle mucose
3. Pallore delle mucose
4. Versamento
5. Versamento ematico
6. Liquido in trachea
7. Liquido ematico in trachea

8. Congestione
9. Edema
10. Emorragia polmonare
11. Sospetta esca nello stomaco
12. Emorragie gastriche
13. Congestione gastrica
14. Congestione epatica
15. Degenerazione epatica
16. Congestione renale

3.4 STANDARDIZZAZIONE DEL LESSICO UTILIZZATO

Dopo aver identificato le lesioni di interesse all'interno delle descrizioni autoptiche, è emersa la necessità di concentrarsi sulle modalità di descrizione utilizzate. Le descrizioni, provenienti da analisi autoptiche condotte da professionisti differenti, presentavano infatti una notevole varietà lessicale. Questa diversità terminologica rendeva difficoltoso rendere omogenee le informazioni per permettere poi le analisi statistiche. Per risolvere questa problematica è stato condotto un lavoro di standardizzazione del lessico. L'obiettivo era utilizzare un linguaggio uniforme per identificare e descrivere le diverse lesioni, agevolando così l'individuazione rapida e precisa dei casi che presentavano la stessa patologia. Sono state quindi identificate le espressioni più frequentemente utilizzate per descrivere ciascuna lesione e sono state adottate come standard di riferimento. Il risultato di questo lavoro è stato un insieme di termini standardizzati per la descrizione delle lesioni autoptiche.

3.5 ELABORAZIONE STATISTICA DEI DATI OTTENUTI

Una volta completata la categorizzazione è stata eseguita un'analisi statistica per valutare l'associazione fra le lesioni riscontrate nei diversi soggetti e l'assunzione delle molecole tossiche.

Come prima cosa è stato applicato il test di Fisher, ovvero un test statistico per identificare l'associazione fra due variabili categoriali, in questo caso lesioni e avvelenamento. Esso valuta quindi le frequenze del riscontro di lesioni in animali avvelenati e in animali non avvelenati.

Se il valore di probabilità (p-value) ottenuto dal test è inferiore a 0.05, questo indica che vi è una relazione statistica tra la presenza di determinate lesioni e l'avvelenamento.

Quando il test di Fisher produce un risultato significativo, si procede con il calcolo delle percentuali e degli intervalli di confidenza approssimati (IC95%). Questi ultimi forniscono un'indicazione della precisione del risultato del test.

Successivamente è stato utilizzato il test z per il confronto fra proporzioni di 2 campioni indipendenti.

Il test z si basa sul confronto tra le proporzioni di una specifica lesione nei due gruppi presi in considerazione. La proporzione di una lesione rappresenta la frequenza relativa con cui quella particolare lesione è stata riscontrata all'interno di ciascun gruppo di animali. Per esempio, possiamo confrontare la proporzione di animali con una determinata lesione nel gruppo avvelenato con la proporzione di animali con la stessa lesione nel gruppo di controllo non avvelenato.

Il software statistico Stata 17.0 viene utilizzato per eseguire il calcolo del test z. Questo software fornisce i risultati del test, inclusi i valori z e i relativi p-value.

3.6 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Successivamente all'analisi statistica, dopo che essa ha permesso di ottenere una lista delle lesioni più frequentemente riscontrate nei soggetti di studio, raggruppando i soggetti stessi in base alla lesione e alla molecola ingerita, in questo lavoro vengono riportate le associazioni fra il tipo di lesione riscontrata all'analisi autoptica e la molecola alla quale il soggetto è risultato positivo, con l'obiettivo di ampliare le conoscenze relative alla relazione fra la molecola tossica e le lesioni ad essa associate.

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 CASI SOSPETTATI E CASI CONFERMATI DI AVVELENAMENTO E SPECIE COINVOLTE

Dall'elaborazione dei risultati derivati dalle analisi di laboratorio, possiamo affermare che:

- Nel 2020 sono stati rilevati 304 casi sospetti e 180 esche sospette
- Nel 2021 sono stati rilevati 296 casi sospetti e 179 esche sospette

La percentuale di casi confermati nel 2021 è stata di 36.82% mentre per le esche è stata di 39.1%.

Il seguente grafico riporta le percentuali di casi e di esche sospetti e confermati nel biennio 2020 2021

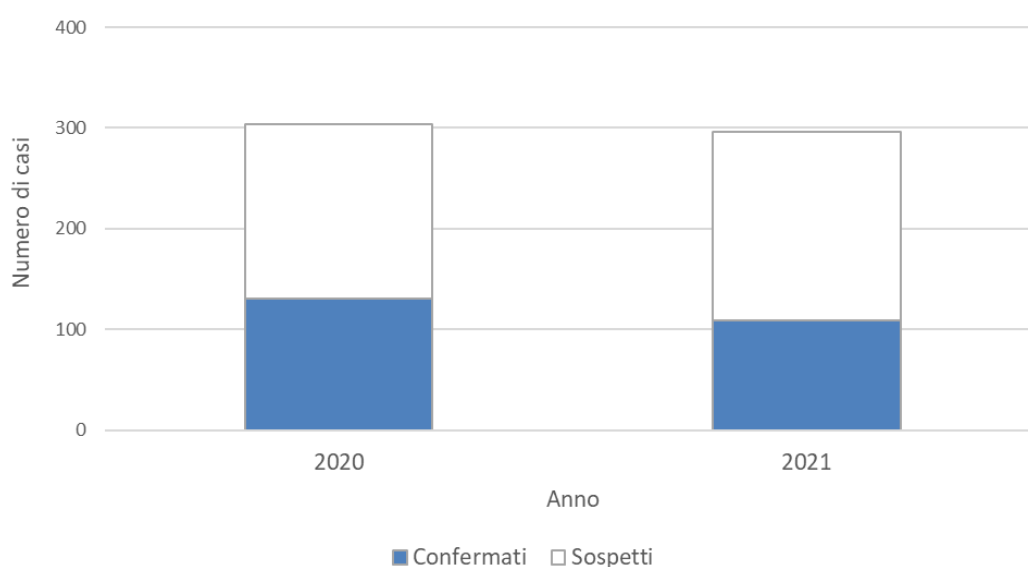


Figura 4.1.1: casi sospetti e confermati nel biennio 2020 2021 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

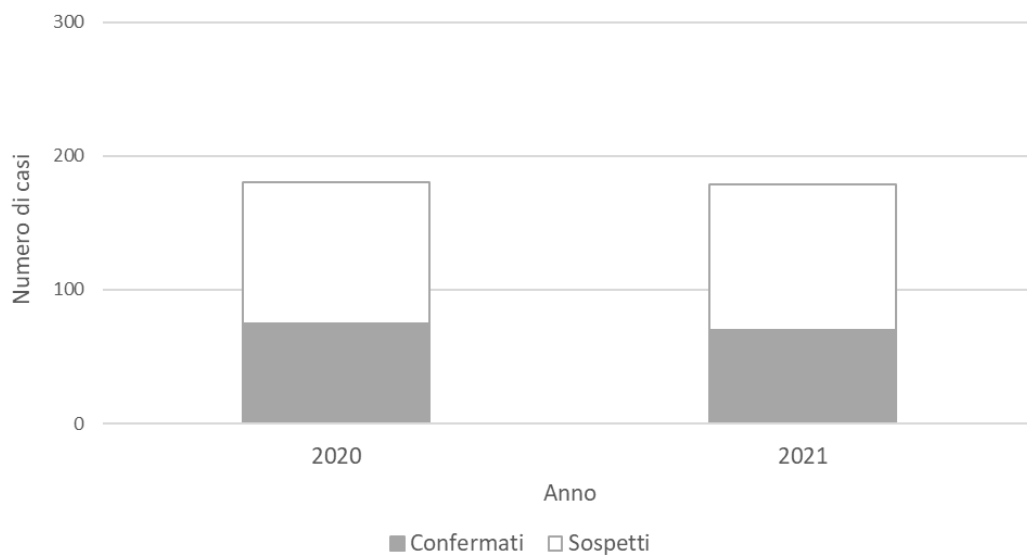


Figura 4.1.2: esche sospette e confermate nel biennio 2020-2021 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In totale i per il biennio 2020-2021 il numero di casi confermati, sui quali poi è stato possibile ricavare i dati riferiti all'esecuzione delle autopsie sono stati 219.

Nella tabella seguente vengono riportati gli animali, suddivisi per specie, che sono stati vittima di avvelenamento nel periodo considerato.

	SOSPETTI VALORE ASSOLUTO	SOSPETTI %	CONFERMATI VALORE ASSOLUTO	CONFERMATI %
CANE	258	43	103	47
GATTO	252	42	79	36
VOLPE	24	4	18	8
VOLATILI	24	4	4	2
ALTRO	42	7	15	7
Totale	600		219	

Tabella 4.1.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Andando ad analizzare le singole specie animali coinvolte, cani e gatti rappresentano l'85% dei casi sospetti (43% cane e 42% gatto) e l'83% dei casi confermati (47% cane e 36% gatto). Gli altri animali maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati la volpe (4% dei sospetti e 8% dei positivi) ed i volatili (4% dei sospetti e 2% dei positivi).

Infine troviamo specie indicate con “altro” in tabella, sotto questa voce sono state raggruppate quelle specie per cui si aveva un numero esiguo di dati raccolti (avevano fatto parte dello studio infatti qualche caso coinvolgente anche: pecore, tassi, sciacalli, faine, topi).

Nel grafico in figura 3 notiamo le percentuali delle specie coinvolte nei casi sospetti

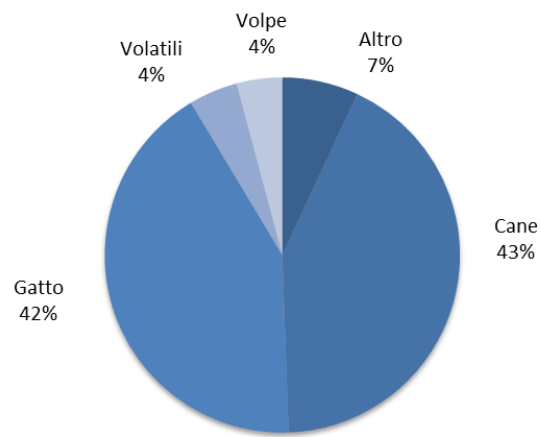


Figura 4.1.3 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Nel grafico in figura 4 vediamo le specie coinvolte nei casi confermati

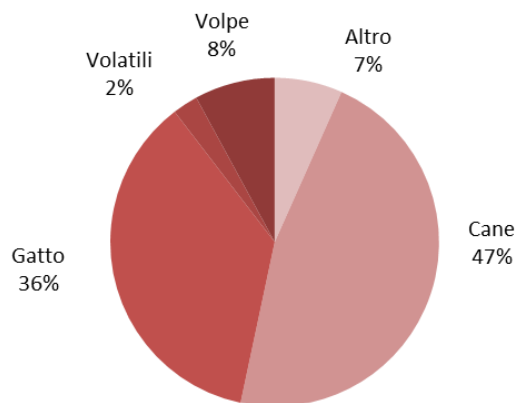


Figura 4.1.4 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Per completezza, e per dare un significato maggiore ai dati appena mostrati possiamo velocemente confrontarli con quelli relativi al periodo 2014-2019 (raccolti per lo studio dell'istituto zooprofilattico delle Venezie precedentemente illustrato)

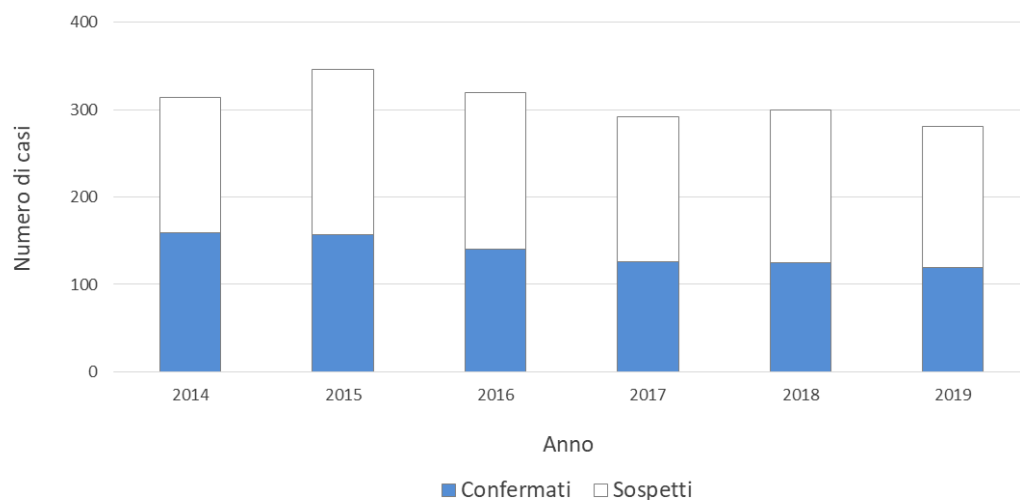


Figura 4.1.5: Distribuzione dei casi sospetti e confermati nelle annate 2014-2019 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

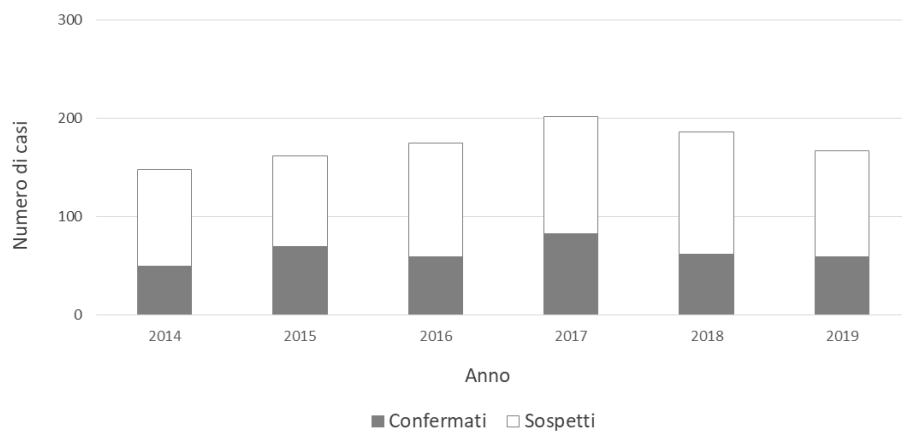


Figura 4.1.6: distribuzione delle esche sospette e confermate nelle annate 2014-2019 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

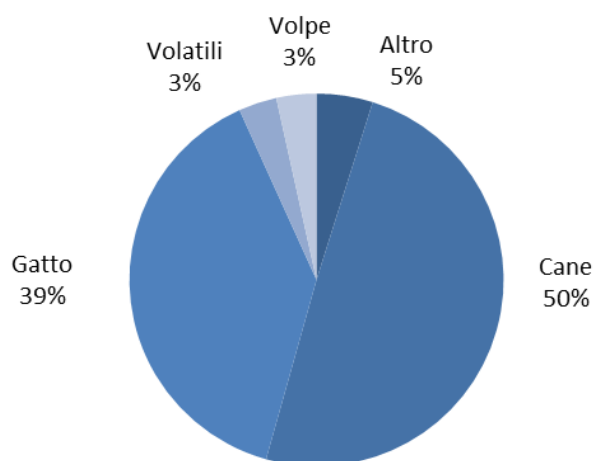


Figura 4.1.7: specie coinvolte nei casi di sospetto avvelenamento nelle annate 2014-2019 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

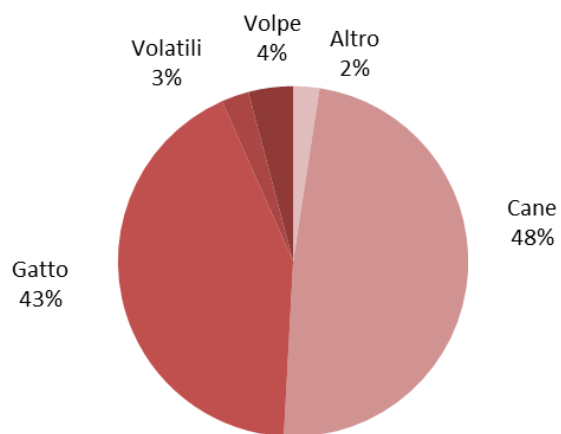


Figura 4.1.8: specie coinvolte nei casi di confermato avvelenamento nelle annate 2014-2019 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Come possiamo dedurre dall'interpretazione e dal confronto fra i grafici relativi al biennio 2020-2021 e quelli relativi alle annate comprese fra il 2014 e il 2019, per quanto riguarda le specie coinvolte dal fenomeno degli avvelenamenti, la frequenza nelle diverse specie non varia molto, con una maggioranza di casi di avvelenamento nel cane, seguito sempre da gatto, volpe, volatili e altre specie.

Per il biennio 2020-2021, oggetto di questo progetto di tesi, la classe di sostanze tossiche più frequentemente causa di avvelenamento è stata quella dei carbammati (24%), seguita dalla metaldeide e da quella dei rodenticidi anticoagulanti (23% per entrambe le classi).

Nelle esche i rodenticidi anticoagulanti sono stati il tossico ritrovato nel 51% dei casi, mentre la metaldeide nel 27%. Tali dati sono riportati nella Figura 9 per gli animali e nella Figura 10 per le esche.

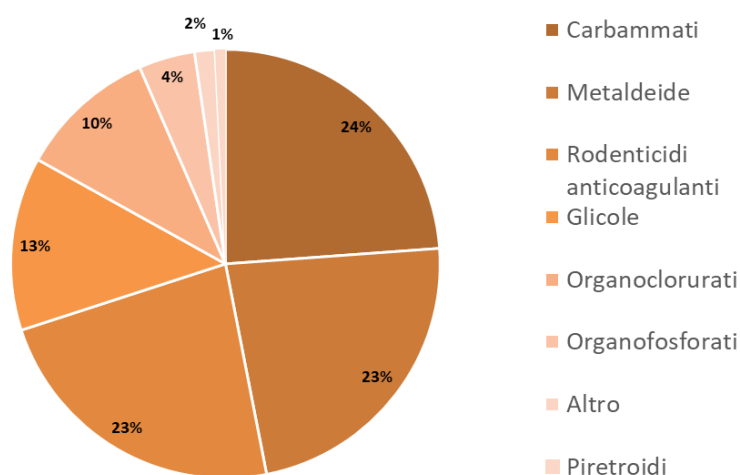


Figura 4.1.9 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

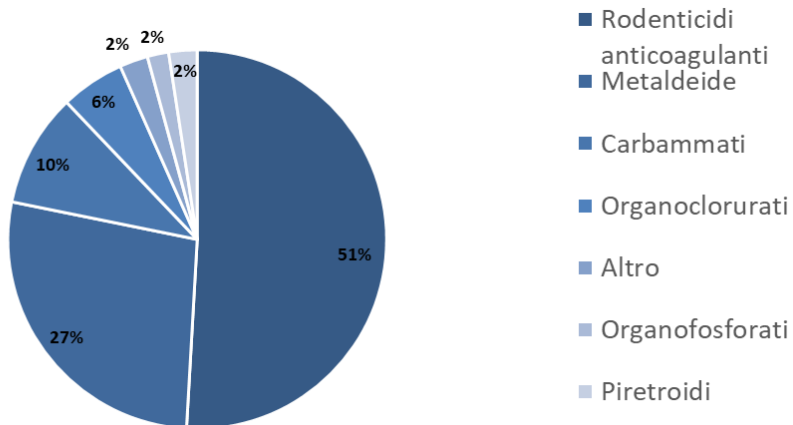


Figura 4.1.10 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

4.2 QUADRI ANATOMOPATOLOGICI RISCONTRATI E ASSOCIAZIONE CON L'ASSUNZIONE DI MOLECOLA TOSSICA

Come riportato nel capitolo relativo ai materiali e metodi, dopo aver analizzato le descrizioni autoptiche di tutti i casi, sono state identificate le lesioni maggiormente indicative e riscontrate più frequentemente, le quali sono state riportate nella tabella sottostante con la relativa frequenza in valori assoluti.

Caratteristica anatomopatologica	N° di rilievi
Buono stato di nutrizione	93
Congestione delle mucose	36
Pallore delle mucose	38
Versamento	70
Versamento ematico	22
Liquido in trachea	32
Liquido ematico in trachea	4

Congestione polmonare	69
Edema	16
Emorragia polmonare	20
Sospetta esca nello stomaco	63
Emorragie gastriche	10
Congestione gastrica	12
Congestione epatica	66
Degenerazione epatica	29
Congestione renale	59

Tabella 4.2.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Lo stato di nutrizione dei soggetti avvelenati è generalmente buono, i fenomeni di congestione (che qui abbiamo distinto in: congestione polmonare, congestione delle mucose, congestione epatica, congestione gastrica e congestione renale) sono abbastanza frequenti.

La presenza di versamento, inoltre, è risultata molto frequente, su 160 casi positivi infatti, in 70 è stato riscontrato versamento.

Dal punto di vista dell'apparato respiratorio risulta coinvolta la trachea ma soprattutto il polmone con fenomeni di congestione, edema ed emorragia.

Per quanto riguarda invece l'apparato gastrointestinale sono state considerate rilevanti le alterazioni gastriche, epatiche e renali.

4.3 ASSOCIAZIONI FRA RILIEVI AUTOPTICI E POSITIVITÀ A UNA DATA MOLECOLA TOSSICA

Al fine di evidenziare l'associazione tra le lesioni riscontrate durante l'esame autoptico e una specifica classe di molecole, sono stati creati dei grafici per evidenziare in modo visivamente efficace tali correlazioni.

4.3.1 RODENTICIDI ANTICOAGULANTI

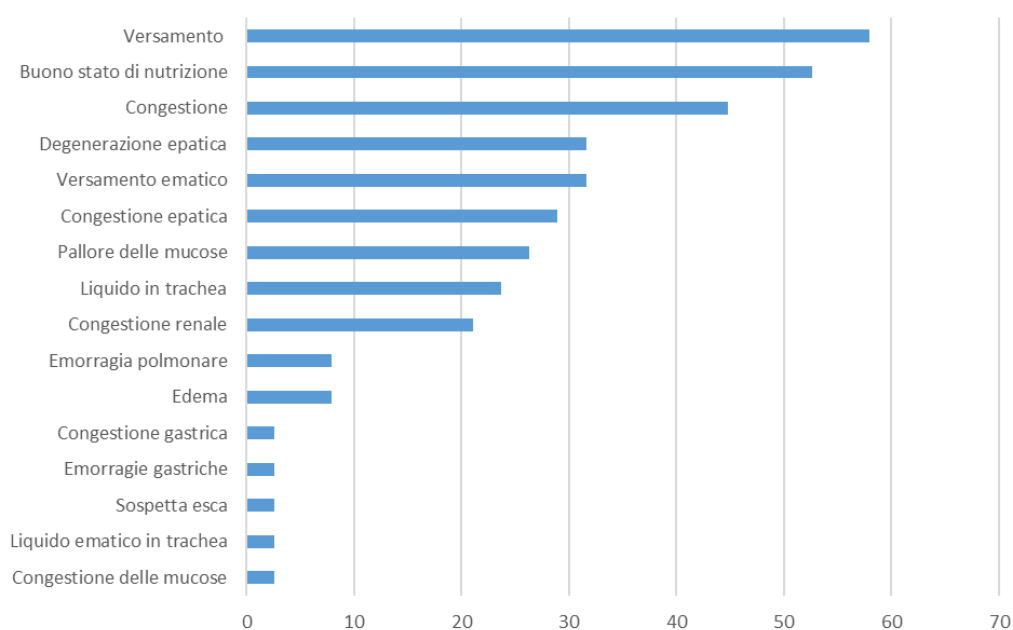


Figura 4.3.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Per quanto riguarda i casi risultati positivi all'assunzione di rodenticidi anticoagulanti, possiamo notare come complessivamente la maggior parte dei soggetti presenta un buono stato di nutrizione.

Un'esca sospetta è stata rilevata solamente in meno del 5% dei casi.

Le lesioni maggiormente riscontrate sono state:

- Versamento (58%)
- Congestione (45%)

Più del 30% dei soggetti presentano degenerazione epatica e versamento ematico, mentre fra il 20 e il 30% dei soggetti presentano: congestione epatica, mucose pallide, liquido in trachea e congestione renale.

Riscontriamo inoltre in meno del 10% dei soggetti:

- Emorragia polmonare
- Edema
- Congestione gastrica
- Emorragie gastriche
- Liquido in trachea
- Congestione delle mucose

4.3.2 METALDEIDE

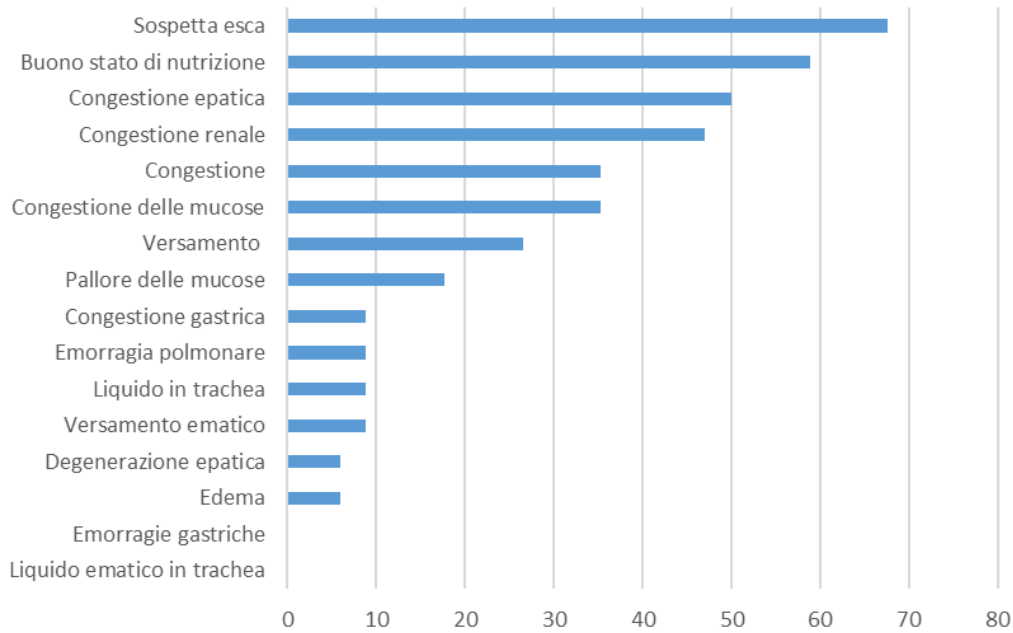


Figura 4.3.2 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In caso di assunzione di metaldeide, per prima cosa possiamo affermare che una buona parte dei casi confermati presentano sospetta esca (68%) nell'apparato gastroenterico e buono stato di nutrizione (59%).

Inoltre come lesioni maggiormente riscontrate si hanno:

- Congestione epatica (50%)
- Congestione renale (47%)

Tra il 30% e il 40% dei soggetti si riscontra congestione.

Tra il 20% e il 30% inoltre si riscontra la presenza di versamento.

Tra il 10 e il 20% si riscontrano mucose pallide.

In meno del 10% dei soggetti riscontriamo:

- Congestione gastrica
- Emorragia polmonare
- Liquido in trachea
- Versamento ematico
- Degenerazione epatica
- Edema

4.3.3 CARBAMMATI

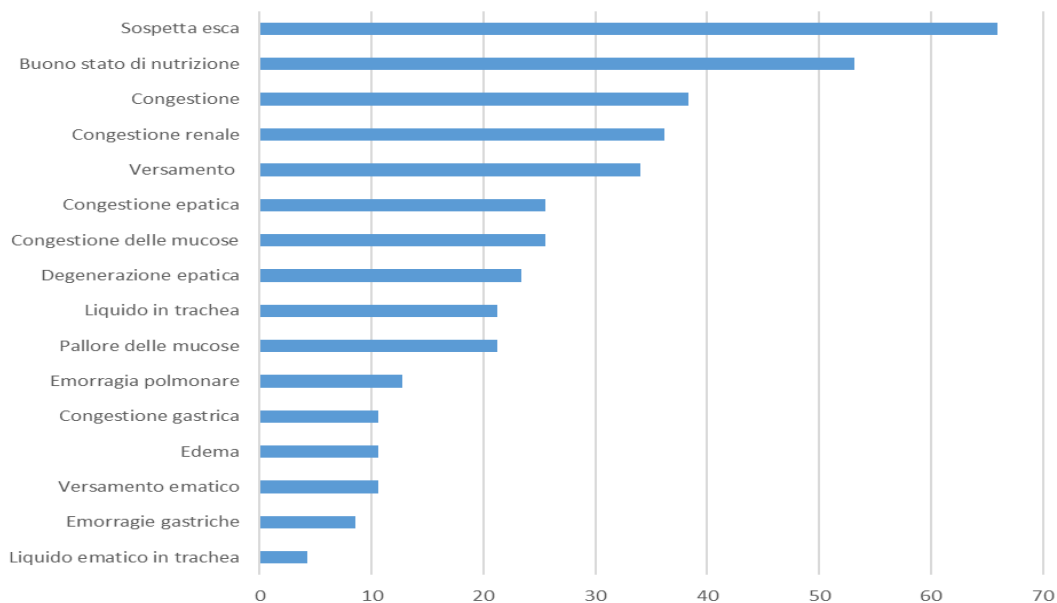


Figura 4.3.3 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Per quanto riguarda l'avvelenamento da carbammati, considerando i soggetti esaminati e risultati positivi a questa molecola, è stata rilevata un'esca sospetta nel 66% dei casi. Il 53% dei soggetti presenta un buon stato di nutrizione.

Le lesioni maggiormente riscontrate hanno una frequenza tra il 30% e il 40% e sono:

- Congestione
- Congestione renale
- Versamento

Tra il 20% e il 30% dei casi invece si riscontrano:

- Congestione epatica
- Congestione delle mucose
- Degenerazione epatica

- Liquido in trachea
- Pallore delle mucose

Tra il 10% e il 20% dei soggetti si riscontrano:

- Emorragia polmonare
- Congestione gastrica
- Edema
- Versamento ematico

In meno del 10% dei soggetti sono stati rilevati:

- Emorragie gastriche
- Liquido ematico in trachea

4.3.4 ORGANOCOLORURATI

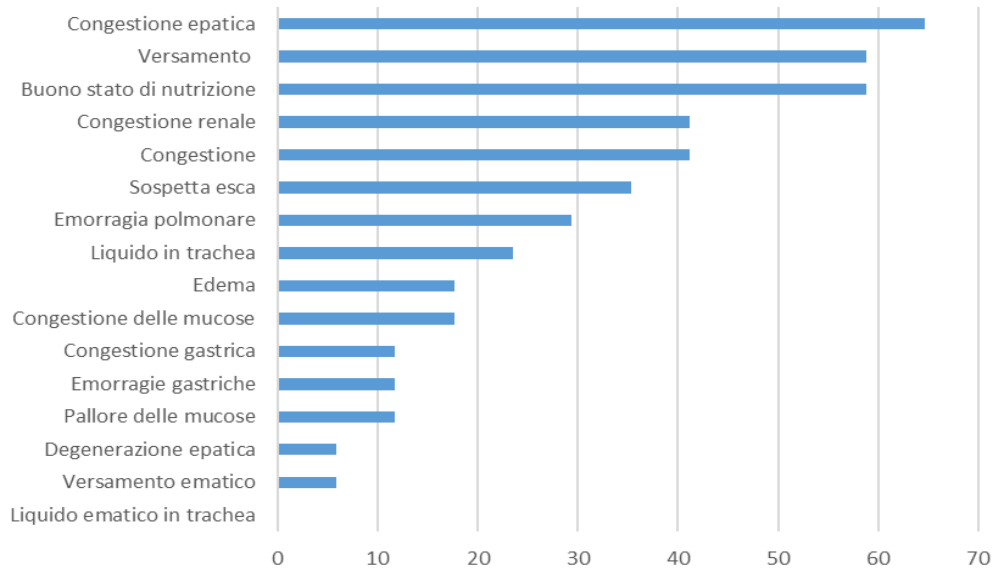


Figura 4.3.4 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Nel caso di assunzione di congestione epatica il 59% dei soggetti presenta un buono stato di nutrizione. Il rilevamento dell'esca sospetta è avvenuto nel 35% dei soggetti.

Le due lesioni con un'importante frequenza di riscontro sono:

- Congestione epatica (64%)
- Versamento (59%)

Il 41% dei soggetti risultati positivi agli organoclorurati presentano congestione e in particolare congestione renale.

Tra il 20% e 30% della popolazione in esame sono stati rilevati emorragia polmonare e liquido in trachea.

Tra il 10% e il 20% dei casi sono presenti:

- Edema

- Congestione delle mucose
- Congestione gastrica
- Emorragie gastriche
- Pallore delle mucose

In meno del 10% dei soggetti sono stati rilevati:

- Degenerazione epatica
- Versamento ematico

4.3.5 ORGANOFOSFORATI

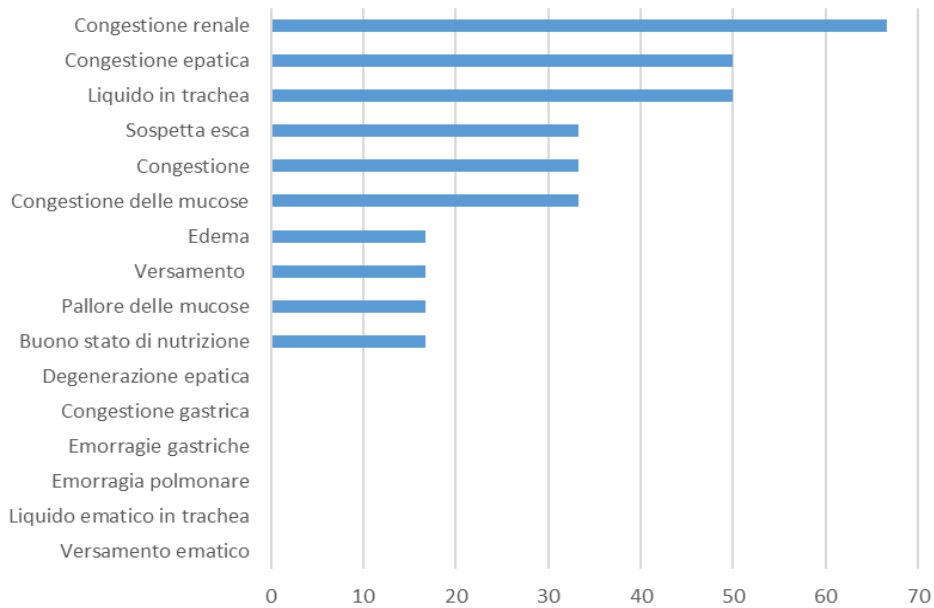


Figura 4.3.5 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In caso di assunzione di organofosforati si nota come la condizione di buono stato di nutrizione è presente in meno del 20% della popolazione.

Il ritrovamento dell'esca sospetta è avvenuto nel 30% dei soggetti.

Le lesioni maggiormente riscontrate sono:

- Congestione renale (67%)
- Congestione epatica (50%)
- Liquido in trachea (50%)

Tra il 30% e il 40% dei soggetti sono presenti congestione e congestione delle mucose

Tra il 10% e il 20% dei casi si riscontrano:

- Edema

- Versamento
- Pallore delle mucose

4.3.6 GLICOLE ETILENICO

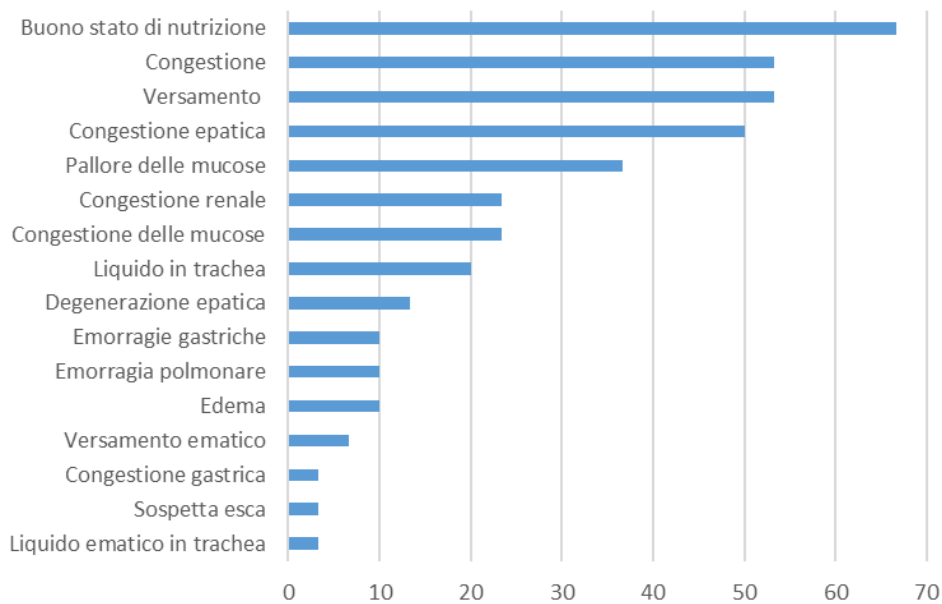


Figura 4.3.6 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Nel caso di positività a glicole etilenico un buono stato di nutrizione è stato riscontrato per il 66% dei soggetti, mentre l'esca sospetta è stata rilevata solo in meno del 5% dei casi.

Le lesioni maggiormente frequenti sono:

- Congestione (53%)
- Versamento (53%)
- Congestione epatica (50%)

Nel 36% dei casi sono state riscontrate mucose pallide.

Tra il 20% e il 30% dei casi sono stati rilevati:

- Congestione renale

- Congestione delle mucose

Il 20% dei soggetti presenta liquido in trachea e il 13% dei casi presenta degenerazione epatica.

In meno del 10% dei casi riscontriamo:

- Emorragie gastriche
- Emorragia polmonare
- Edema
- Versamento ematico
- Congestione gastrica
- Liquido in trachea (non ematico)

4.3.7 PESTICIDI

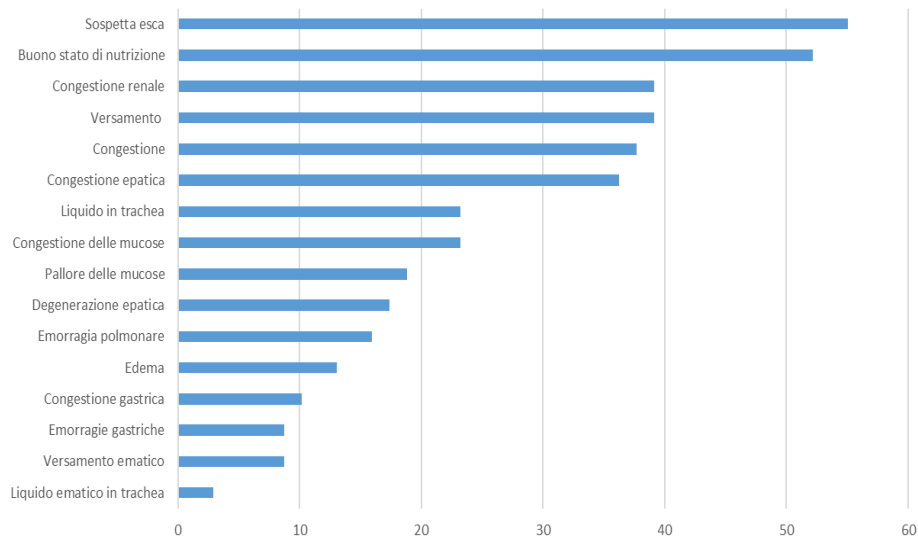


Figura 4.3.7 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In questo grafico sono stati presi in considerazione i casi di positività a: carbammati, organofosforati e organoclorurati.

Nel 55% dei casi è stata rilevata un'esca sospetta, il 52% dei soggetti presentavano un buono stato di nutrizione.

Tra il 30% e il 40% dei casi sono stati rilevati:

- Congestione
- Congestione renale
- Versamento
- Congestione epatica

Tra il 20% e il 30% dei casi si riscontrano:

- Liquido in trachea

- Congestione delle mucose

Tra il 10% e il 20% troviamo:

- Pallore delle mucose
- Degenerazione epatica
- Emorragia polmonare

Il 10% dei soggetti presentava congestione gastrica, mentre:

- Emorragie gastriche
- Versamento ematico
- Liquido ematico in trachea

erano presenti nel meno del 10% dei soggetti.

Durante il processo di redazione del presente progetto di tesi, si è rivelato essenziale sottoporre i dati raccolti a un'analisi statistica dettagliata. Questo approccio analitico è stato fondamentale per determinare l'esistenza di una associazione significativa tra la presenza di una lesione anatomopatologica e l'esposizione a determinate sostanze nocive.

Al fine di investigare tali relazioni, è stato adottato il test di Fisher, un metodo statistico comunemente utilizzato per valutare l'associazione tra due variabili categoriali. I risultati di questa analisi sono stati riportati nella tabella 4.3.1, che evidenzia chiaramente le associazioni tra le lesioni e l'assunzione di sostanze tossiche, fornendo un quadro dettagliato delle relazioni. Nella tabella sottostante troviamo infatti l'associazione fra le lesioni riscontrate durante gli esami autoptici e il fatto di essere un caso confermato a una data categoria di sostanze tossiche.

Nella tabella sono evidenziati in:

- Azzurro: i casi di associazione diretta fra lesione e molecola
- Grigio: i casi di associazione inversa, ovvero i casi in cui la lesione è riscontrata maggiormente nei casi negativi rispetto che ai positivi

Per valutare ulteriormente la significatività statistica di tali associazioni, è stato applicato il test del p-value, che ci permette di determinare se le associazioni osservate sono probabilmente reali o semplicemente casuali.

Solo le associazioni con un valore di p-value inferiore a 0.05 sono considerate significative, poiché questo limite indica un livello di significatività statistica accettabile

Caratteristica anatomopatologica	Classe di sostanze tossiche						
	Rodenticidi	Metaldeide	Carbammati	Glicole	Organofosforati	Organclorurati	Pesticidi
Buono stato di nutrizione	0.710	0.847	0.607	0.229	0.087	1.000	0.427
Congestione delle mucose	0.001*	0.039*	0.532	0.810	0.612	1.000	0.849
Pallore delle mucose	0.661	0.497	0.839	0.058	1.000	0.365	0.349
Versamento	0.039*	0.050*	0.222	0.222	0.243	0.196	0.524
Versamento ematico	0.001*	0.572	0.619	0.373	1.000	0.475	0.167
Liquido in trachea	0.485	0.092	0.670	1.000	0.088	0.746	0.323
Liquido ematico in trachea	1.000	0.582	0.321	0.556	1.000	1.000	1.000

Congestione	0.710	0.439	0.603	0.219	1.000	1.000	0.424
Edema	1.000	0.528	0.776	1.000	0.463	0.217	0.287
Emorragia polmonare	0.571	0.768	1.000	1.000	1.000	0.037*	0.232
Sospetta esca	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	1.000	1.000	0.000*
Emorragie gastriche	0.457	0.125	0.473	0.391	1.000	0.275	0.323
Congestione dello stomaco	0.299	0.713	0.325	0.696	1.000	0.357	0.242
Congestione epatica	0.133	0.238	0.022*	0.224	0.684	0.037*	0.425
Degenerazione epatica	0.015*	0.046*	0.258	0.604	0.592	0.312	1.000
Congestione renale	0.035*	0.160	1.000	0.142	0.188	0.605	0.511

Tabella 4.3.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Facendo riferimento alla tabella possiamo quindi evidenziare le associazioni fra molecola assunta e lesione che possiamo ritenere veritiere e non dovute al caso.

Congestione delle mucose: è presente un'associazione diretta fra questa lesione e l'assunzione di metaldeide (3.9% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e un'associazione inversa con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (0.1% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso), questo significa che è più frequente la positività ai rodenticidi nei casi in cui non sia presente congestione delle mucose.

Versamento: è presente un'associazione diretta con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (3.9% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e un'associazione inversa con l'assunzione di metaldeide (5% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta versamento e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso).

Versamento ematico: è presente un'associazione diretta con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (0.1% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Emorragia polmonare: è presente un'associazione diretta con l'assunzione di organoclorurati (3.7% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Presenza di sospetta esca: è presente un'associazione diretta con l'assunzione di metaldeide (0% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso), con l'assunzione di carbammati (0% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e con l'assunzione di pesticidi (0% di probabilità che questa associazione sia

dovuta al caso). È presente invece un'associazione inversa con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (0% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta sospetta esca e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso) e di glicoletilenico (0% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta sospetta esca e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso).

Congestione epatica: è presente un'associazione diretta con l'assunzione di organoclorurati (3.7% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e un'associazione inversa con l'assunzione di carbammati (2.2% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta congestione epatica e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso)

Degenerazione epatica: è presente un'associazione inversa con l'assunzione di metaldeide (4.6% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta degenerazione epatica e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso).

Congestione renale: è presente un'associazione inversa con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (3.5% di probabilità che l'associazione fra chi non presenta congestione renale e l'assunzione della molecola sia dovuta al caso)

4.4 SINTOMATOLOGIA

Per un'analisi completa del fenomeno, nello studio condotto dall'istituto zooprofilattico sono stati considerati i sintomi segnalati per i casi compresi fra il 2020-2021, ovvero gli stessi per cui è stata eseguito il confronto fra lesioni anatomopatologiche e l'assunzione di una data molecola tossica.

I dati relativi alla sintomatologia sono stati estratti dal PNAA, considerando quelli selezionabili dalla maschera nel sito e quelli inseriti nella voce "altro", e sono risultati essere (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024):

1. Scialorrea
2. Tremori
3. Incoordinazione
4. Ottundimento del sensorio
5. Convulsioni
6. Tachipnea
7. Vomito
8. Tachicardia
9. Diarrea
10. Ipertermia
11. Ipotermia
12. Perdita di sangue dagli orifizi naturali
13. Aggressività/irrequietezza
14. Neurologici
15. Bradicardia

16. Altro
17. Disturbi respiratori
18. Mucose pallide
19. Brachipnea
20. Polidipsia
21. Colorazione delle mucose
22. Alterazioni ematologiche
23. Astenia
24. Ascite
25. Anoressia

Ognuno di questi sintomi è stato poi inserito in una tabella dove vengono indicati il numero delle segnalazioni, quante di queste segnalazioni riguardavano casi negativi e quali casi positivi, e gli stessi dati espressi in percentuale.

Sono stati poi creati dei grafici a barre per visualizzare la relazione fra una specifica molecola tossica e la sintomatologia segnalata attraverso il PNAA.

Sintomi	N° di segnalazioni			% presenza sintomi	
	Negativo	Positivo	Totale	Negativo	Positivo
Scialorrea	57	65	122	37,01	54,62
Tremori	50	51	101	32,47	42,86
Incoordinazione	46	41	87	29,87	34,45
Ottundimento del sensorio	51	36	87	33,12	30,25
Convulsioni	36	46	82	23,38	38,66
Tachipnea	46	33	79	29,87	27,73
Vomito	39	32	71	25,32	26,89
Tachicardia	33	21	54	21,43	17,65
Diarrea	18	19	37	11,69	15,97
Ipertermia	16	21	37	10,39	17,65
Ipotermia	24	11	35	15,58	9,24
Perdita di sangue dagli orifizi naturali	24	8	32	15,58	6,72
Aggressività/irrequietezza	16	8	24	10,39	6,72
Neurologici	5	7	12	3,25	5,88
Bradycardia	6	4	10	3,90	3,36
Altro	5	5	10	3,25	4,20
Disturbi respiratori	2	4	6	1,30	3,36
Mucose pallide	3	2	5	1,95	1,68
Brachipnea	1	4	5	0,65	3,36
Polidipsia	3	1	4	1,95	0,84
Colorazione delle mucose	2	1	3	1,30	0,84
Alterazioni ematologiche	2	1	3	1,30	0,84
Astenia	1	1	2	0,65	0,84

Ascite	1	0	1	0,65	0,00
Anoressia	1	0	1	0,65	0,00
Totale casi sintomatici registrati	154	119	273	/	/

Tabella 4.4.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

4.4.1 RODENTICIDI ANTICOAGULANTI

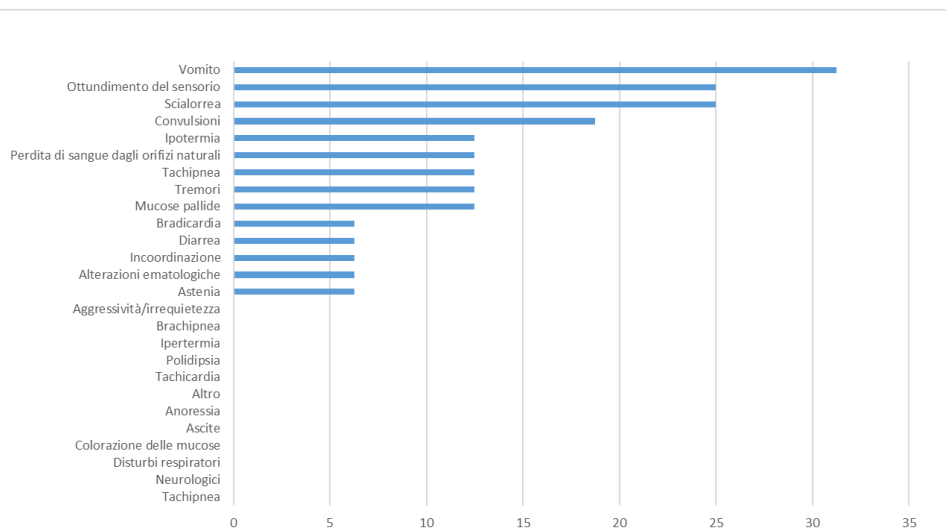


Figura 4.4.1 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Da questo grafico possiamo dedurre che in caso di positività a rodenticidi anticoagulanti, nel 33% dei soggetti è stata segnalata la presenza di vomito.

Nel 25% dei casi sono stati riscontrati:

- Ottundimento del sensorio
- Scialorrea

Mentre la presenza di convulsioni è stata segnalata nel 18% dei casi.

Tra il 10% e il 15% dei casi sono presenti:

- Ipotermia
- Perdita di sangue dagli orifizi naturali
- Tachipnea
- Tremori

- Mucose pallide

Nel meno del 10% dei casi sono stati segnalati:

- Bradicardia
- Diarrea
- Incoordinazione
- Alterazioni ematologiche
- Astenia

4.4.2 METALDEIDE

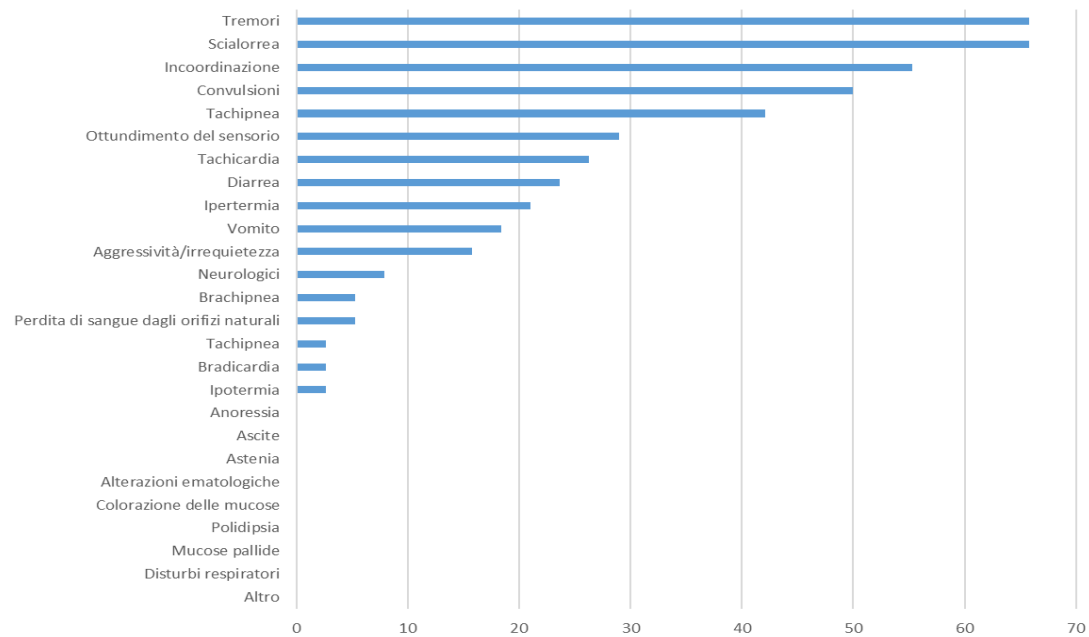


Figura 4.4.2 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Nel caso di positività a metaldeide nel più del 60% dei soggetti erano stati segnalati:

- Tremori
- Scialorrea

Nel più del 50% dei casi è stata segnalata incoordinazione, mentre nel 50% convulsioni.

Tra il 40% e il 50% dei casi è stata segnalata tachipnea.

In meno del 30% dei casi sono stati segnalati:

- Ottundimento del sensorio
- Diarrea

- Ipertermia

In meno del 20% dei soggetti:

- Vomito
- Aggressività / irrequietezza

Mentre in meno del 10% sono stati riscontrati:

- Problemi neurologici
- Brachipnea
- Perdita di sangue dagli orifizi naturali
- Tachipnea
- Bradicardia
- Ipotermia

4.4.3 CARBAMMATI

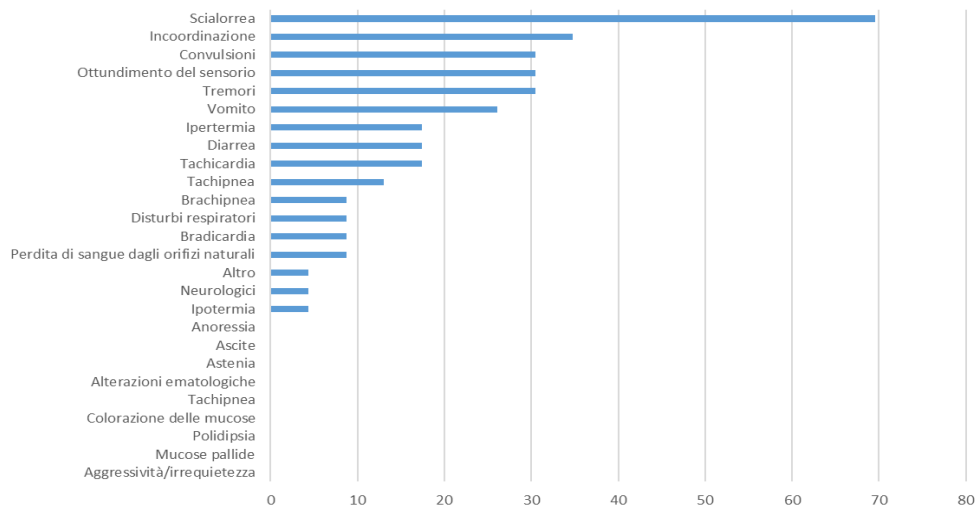


Figura 4.4.3 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Nel caso di avvelenamento da carbammati in quasi il 70% dei soggetti è stata segnalata scialorrea, mentre tra il 30% e il 40% dei casi sono stati riscontrati:

- Incoordinazione
- Convulsioni
- Ottundimento del sensorio
- Tremori

Tra il 20% e il 30% dei soggetti presenta vomito.

Tra il 10% e il 20% si sono riscontrati:

- Ipertermia
- Diarrea
- Tachicardia

- Tachipnea

Mentre nel meno del 10% dei soggetti sono stati segnalati:

- Brachipnea
- Disturbi respiratori
- Bradicardia
- Perdita di sangue dagli orifizi naturali
- Problemi neurologici
- Ipotermia

4.4.4 ORGANOCLORURATI

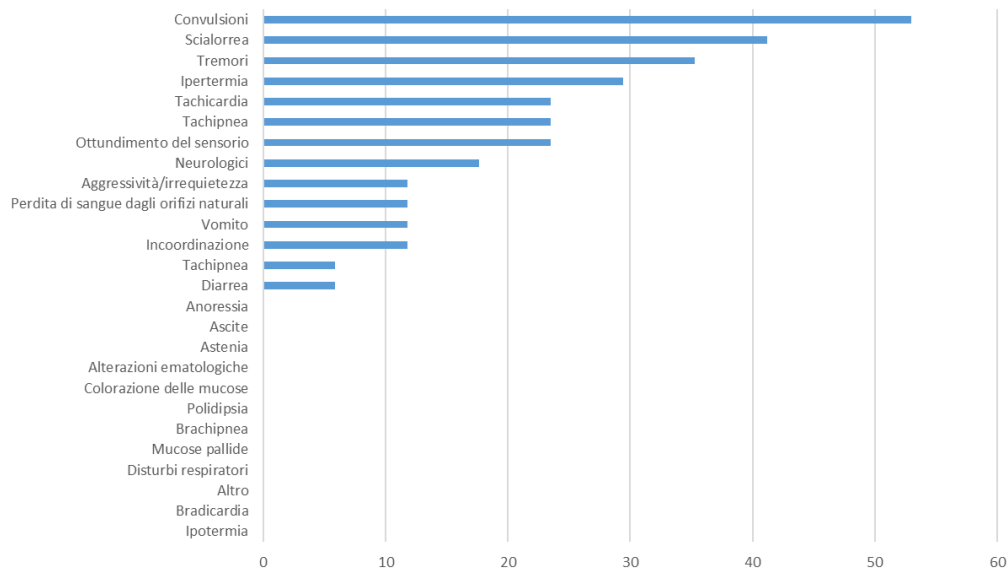


Figura 4.4.4 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

Più del 50% dei soggetti in caso di avvelenamento da organoclorurati presenta convulsioni, poco più del 40% scialorrea, mentre tra il 30% e il 40% tremori.

Tra il 20% e il 30% dei soggetti sono stati segnalati:

- Ipertermia
- Tachicardia
- Tachipnea
- Ottundimento del sensorio

Tra il 10% e il 20% dei casi si sono riscontrati:

- Problemi neurologici
- Aggressività/irrequietezza

- Perdita di sangue dagli orifizi naturali
- Vomito
- Incoordinazione

Nel meno del 10% dei casi sono stati segnalati tachipnea e diarrea.

4.4.5 ORGANOFOSFATI

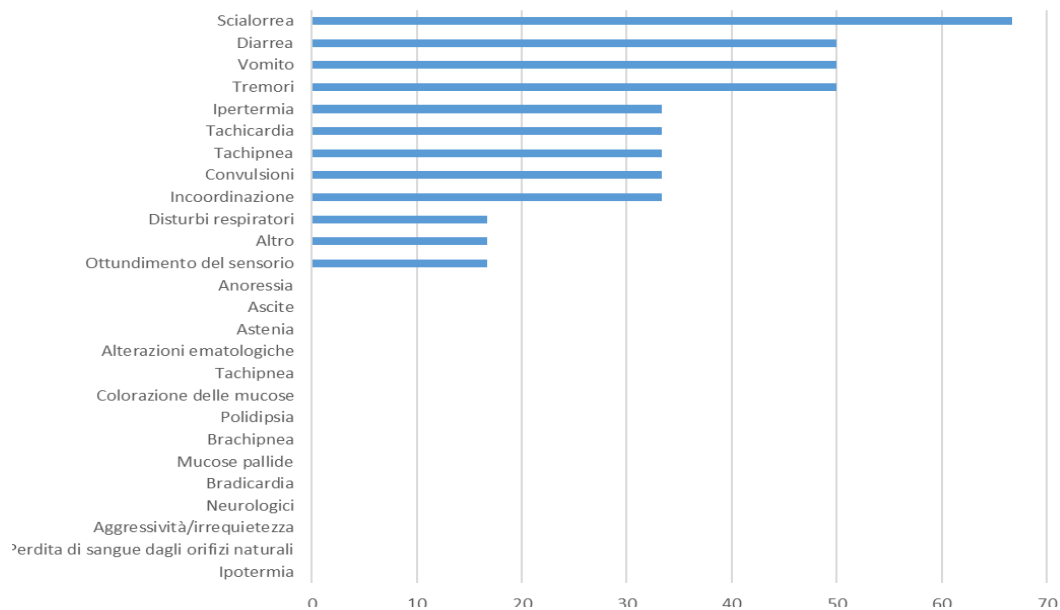


Figura 4.4.5 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In caso di avvelenamenti da organofosfati più del 60% dei soggetti presenta scialorrea, nel 50% dei casi si riscontrano:

- Diarrea
- Vomito
- Tremori

Tra il 30% e il 40% dei casi invece sono stati rilevati:

- Ipertermia
- Tachicardia
- Tachipnea
- Convulsioni
- Incoordinazione

Tra il 10% e il 20% dei soggetti invece sono stati segnalati disturbi respiratori e ottundimento del sensorio

4.4.6 GLICOLETILENICO

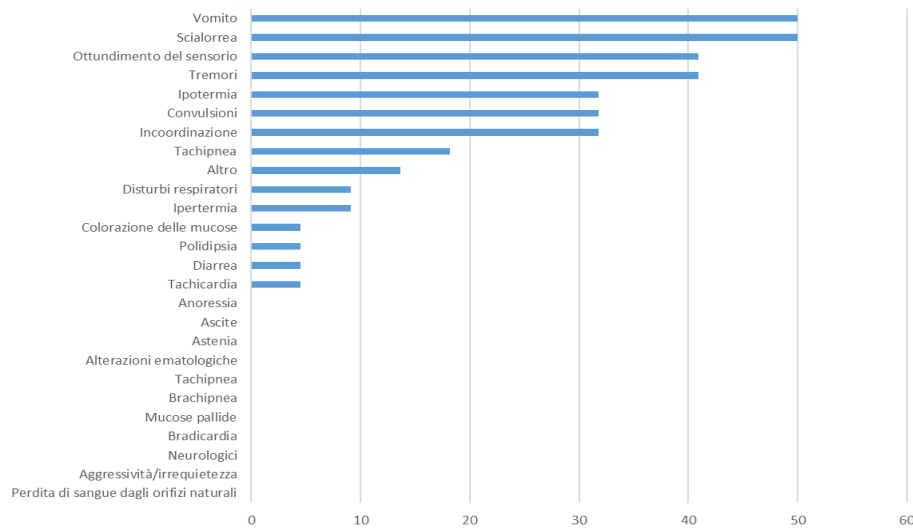


Figura 4.4.6 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In caso di avvelenamento da glicoletilenico, nel 50% dei soggetti sono stati rilevati vomito e scialorrea, tra il 40% e il 50% ottundimento del sensorio e tremori, mentre tra il 30% e il 40% sono stati rilevati:

- Ipotermia
- Convulsioni
- Incoordinazione

Tra il 10% e il 20% è stata segnalata tachipnea, mentre nel meno del 10% dei casi sono stati segnalati:

- Disturbi respiratori
- Ipertermia
- Colorazione delle mucose
- Congestione

- Polidipsia
- Diarrea
- Tachicardia

4.4.7 PESTICIDI (CARBAMMATI, ORGANOCCLORURATI, ORGANOFOSFATI)

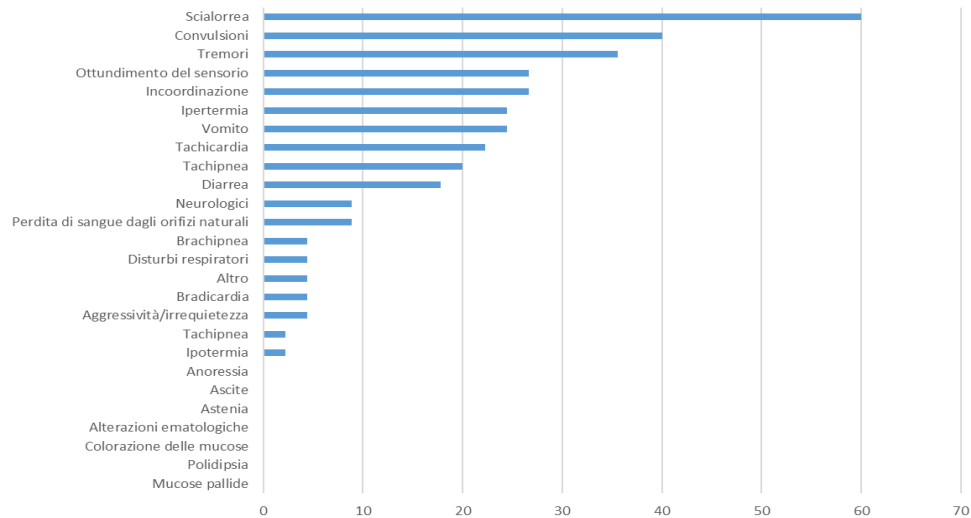


Figura 4.4.7 (Istituto zooprofilattico delle Venezie, 2024)

In questo grafico sono stati presi in considerazione i casi di positività a: carbammati, organofosforati e organoclorurati.

Nel 60% dei casi è stata riscontrata scialorrea, nel 40% convulsioni mentre tra il 30% e il 40% dei casi sono stati rilevati tremori.

Tra il 20% e il 30% dei casi sono stati rilevati:

- Ottundimento del sensorio
- Incoordinazione
- Ipertermia
- Vomito
- Tachicardia

Nel 20% dei casi si riscontra tachipnea mentre tra il 10% e il 20% è stata rilevata diarrea.

Nel meno del 10% dei casi sono stati segnalati:

- Problemi neurologici
- Perdita di sangue dagli orifizi naturali
- Brachipnea
- Disturbi respiratori
- Bradicardia
- Aggressività/irrequietezza
- Tachipnea
- Ipotermia

Sintomi	Classe di sostanze tossiche						
	Rodenticidi	Metaldeide	Carbammati	Glicole	Organofosforati	Organclorurati	Pesticidi
Scialorrea	0.014*	0.115	0.161	0.644	0.688	0.295	0.448
Tremori	0.013*	0.001*	0.242	1.000	1.000	0.601	0.253
Incoordinazione	0.010*	0.002*	1.000	1.000	1.000	0.051	0.232
Ottundimento del sensorio	0.774	1.000	1.000	0.303	0.666	0.583	0.544
Convulsioni	0.101	0.106	0.476	0.629	1.000	0.282	0.848
Tachipnea	0.234	0.013*	0.184	0.429	0.650	1.000	0.286
Vomito	0.763	0.187	1.000	0.014*	0.341	0.152	0.676
Tachicardia	0.072	0.121	1.000	0.118	0.286	0.498	0.330
Diarrea	0.463	0.178	0.761	0.193	0.051	0.303	0.797
Ipertermia	0.072	0.607	1.000	0.357	0.286	0.179	0.144

Ipotermia	0.642	0.171	0.689	0.001*	1.000	0.361	0.050
Perdita di sangue dagli orifizi naturali	0.293	1.000	0.650	0.349	1.000	0.320	0.475
Aggressività/irrequietezza	0.596	0.013*	0.351	0.349	1.000	0.320	0.709
Neurologici	0.592	0.678	1.000	0.346	1.000	0.059	0.424

Come per quanto riguardava i quadri autoptici correlati alle molecole tossiche, anche per quanto riguarda i sintomi è stato applicato il test di Fisher, e i risultati delle associazioni fra le due variabili sintomo/molecola sono stati riportati nella tabella, evidenziando sempre in azzurro le associazioni dirette e in grigio le associazioni inverse. Sono state considerate significative le associazioni con un valore di p value inferiore a 0.05.

Scialorrea: associazione inversa con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (1,4% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso), questo significa che è più la positività a rodenticidi nel caso di assenza di scialorrea.

Tremori: associazione diretta con l'assunzione della metaldeide (0,1% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e associazione inversa con l'assunzione

di rodenticidi anticoagulanti (1,3% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Incoordinazione: associazione diretta con l'assunzione di metaldeide (0,2% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso) e associazione indiretta con l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti (1% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Tachipnea: associazione diretta con l'assunzione di metaldeide (1,3% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Vomito: associazione diretta con l'assunzione di glicoletilenico (1,4% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

Ipotermia: associazione diretta con l'assunzione di glicoletilenico (0,1% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso)

Aggressività/irrequietezza: associazione diretta con l'assunzione di metaldeide (1,3% di probabilità che questa associazione sia dovuta al caso).

CAPITOLO 5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In merito ai risultati riscontrati dai rilievi in sede autoptica è emerso che la presenza di un'esca sospetta, come sostanze colorate, granuli neri o materiale aspecifico, può essere correlata (correlazione positiva sostenuta dal test di Fisher) all'avvelenamento da metaldeide, carbammati e pesticidi in generale come organoclorurati e fosforati.

È stata invece riscontrata una relazione inversa fra rilevamento di sospetta esca e avvelenamento da rodenticidi anticoagulanti e glicoletilenico.

Questi riscontri sono caratterizzati dalle caratteristiche chimico fisiche e di azione delle suddette sostanze tossiche.

La metaldeide infatti è un composto che è caratterizzato da una lunga persistenza nel tratto gastroenterico, presenta infatti un assorbimento prolungato nel tempo.

I carbammati e altri pesticidi sono noti per la loro elevata tossicità e per la capacità di agire rapidamente sul sistema nervoso degli animali. Le dosi letali di questi composti sono estremamente basse, il che significa che anche una piccola quantità può essere sufficiente per causare gravi danni o la morte. Questo aspetto, unito alla loro azione rapida, può portare a un rapido deterioramento delle condizioni dell'animale e alla morte in tempi relativamente brevi dopo l'ingestione del veleno. Quindi l'animale giunge a morte velocemente, quando la sostanza tossica è ancora presente a livello gastroenterico.

I rodenticidi sono progettati per uccidere i roditori in modo graduale, inducendo spesso la morte solo dopo diverse ore o giorni dall'assunzione. Di conseguenza, l'esca o il

boccone contenente il veleno possono essere completamente digeriti e assorbiti prima che si verifichi la morte dell'animale, riducendo la probabilità di rilevare il materiale sospetto durante l'autopsia.

Il glicole, è noto per il suo rapido assorbimento a livello gastrointestinale e per la sua tossicità acuta. Gli animali che ingeriscono glicole possono manifestare sintomi gravi in poche ore e possono morire rapidamente a causa di insufficienza renale acuta. Tuttavia, è rapidamente metabolizzato dall'organismo, è improbabile trovarne tracce evidenti durante l'autopsia, specialmente se sono trascorse molte ore dalla sua ingestione.

Per quanto riguarda le altre relazioni considerate significative dal test di Fisher notiamo la presenza della correlazione fra l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti e la presenza di versamento in particolare versamento ematico. Tale riscontro è compatibile con l'azione degli anticoagulanti come antagonisti della vitamina K.

I rodenticidi anticoagulanti interferendo con la normale sintesi e attivazione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K a livello epatico, sono essenziali per la corretta coagulazione del sangue. Pertanto, l'assunzione di rodenticidi anticoagulanti porta a una condizione di coagulopatia, caratterizzata da una ridotta capacità del sangue di coagulare in modo efficace. Il versamento ematico, o emorragia, è una conseguenza diretta di questa compromissione della coagulazione sanguigna. Quando i fattori di coagulazione sono insufficienti o non funzionano correttamente a causa dell'azione dei rodenticidi anticoagulanti, il rischio di sanguinamento e di formazione di versamenti aumenta significativamente.

Inoltre, anche se non confermato come associazione diretta dal test di Fisher, nel grafico riguardante le lesioni più frequenti in caso di assunzione di anticoagulanti è presente la degenerazione epatica. Poiché il fegato è il principale sito di metabolismo e detossificazione nel corpo, è particolarmente vulnerabile agli effetti tossici di queste sostanze.

L'azione della metaldeide, come detto in precedenza nel capitolo di ricerca bibliografica, non è ancora completamente chiarita, ma in questo studio il test di Fisher ha evidenziato una correlazione diretta fra l'assunzione di questa specifica molecola tossica e la presenza di congestione delle mucose. Inoltre anche se non confermata come relazione positiva dal test di Fisher, sempre riguardante un fenomeno di congestione, con l'avvelenamento da metaldeide sono state riscontrate come lesioni particolarmente frequenti la congestione renale e la congestione epatica.

Per quanto riguarda l'intossicazione da organoclorurati, la loro assunzione è positivamente correlata alla presenza di emorragia polmonare e congestione epatica.

Possiamo concludere che, da questo studio è emerso come alcune lesioni anatomopatologiche possano essere suggestive dell'avvelenamento da parte di una data molecola tossica. Le relazioni più significative tra lesioni e molecole sono state evidenziate dall'applicazione di test statistici come il test di Fisher e il p-value, i quali hanno permesso di identificare anche le associazioni inverse ovvero quelle lesioni che è improbabile si verificano nel caso di assunzione da una certa molecola e che invece sono più frequenti quando i soggetti sono negativi a quella sostanza. Il riscontro di una lesione non è necessariamente diagnostico dell'avvelenamento da una data molecola, ma può essere fortemente indicativo. Possiamo aggiungere inoltre che ulteriori studi con campioni ancora più ampi potrebbero rilevare indicazioni più accurate e confermare ed ampliare quanto riscontrato da questo progetto.

Vista l'ampia diffusione del fenomeno e il suo importante impatto sulla popolazione, è auspicabile un continuo interesse verso il tema in modo da ampliare le conoscenze riguardanti l'azione, gli effetti e le conseguenze delle sostanze prese in esame in modo da rendere sempre più agevole e immediata la diagnosi da avvelenamento.

BIBLIOGRAFIA

Agerholm, & Jørgen, S. (2022). Ethylene glycol toxicosis in milk fed dairy calves.

Acta Veterinaria Scandinavica, 7-7.

Amoroso, L. (2017). Ethylene Glycol Toxicity: a retrospective study in cats.

Veterinaria Italiana, 53(3), 251-5.

Andreason, J. (1993). Mtaldehyde toxicosis in ducklings. *J vet diagn invest*, 500-501.

Botelho, & Machado, A. F. (2020). Fatal Metaldehyde Poisoning in a Dog Confirmed by Gas Chromatography.”. *BMC veterinary research*, 139-5.

Capolongo, F. (2023). slide del corso di tossicologia. università degli studi di Padova.

Eddleston, M. (2019). *Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of*

Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning. Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning.

Grant, M. M. (2017). *Jubb, Kennedy & Palmer’s pathology of domestic animals*, volume 2. Saunders.

Gupta. (2012). *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*.

Istituto zooprofilattico delle Venezie. (2024). *Strumenti di profilazione geografica e di operatività sul campo a supporto delle misure di prevenzione e repressione degli avvelenamenti dolosi negli animali*.

KD, N., NM, N., S, G., J, Z., L, S., K, S., . . . MG, R. (n.d.). *Anticoagulant rodenticide exposure and toxicosis in bald eagles (Haliaeetus leucocephalus) and golden eagle.*

Krieger. (2010). *Hayes' handbook of pesticide toxicology* . London Academic.

Nagy, & Laszlo, A. (2015). Epidemiological, clinical and pathological features in anticoagulant rodenticide toxicosis in dogs: 66cases (2010-2015). *Bulletin of university of agricultural sciences and veterinary medicine Cluj Napoca*, 436-37.

Paşca, S., Solcan, G., Sindilar, E., & Lazar, M. (2012). Clinical and morphopathological aspects in anti freeze intoxications of dogs. *scientific works. series c. veterinary medicine*, 296-305.

Pivariu, D. (2020). Intentional Carbofuran poisoning in 7 dogs. *B,C veterinary research*, 318-319.

Robert H. Poppenga, S. M.-B. (2011). *Small Animal Toxicology Essentials*. Wiley-Blackwell.

Satoh, T., & Gupta, R. (2010). *Anticholinesterase pesticides metabolism, neurotoxicity, and epidemiology*. Ramesh.

Solati. (2012). Effects of dermal exposure to chlorpyrifos on liver and brain structures and biochemical parameters in rabbits. *Comparative clinical pathology*, 1211-1217.

Stalder, S. (2021). *Postmortem Findings of Secondary Brodifacoum Poisoning in a Kestrel (Falco Tinnunculus).*”.

Stroope, S. (2022). Retrospective Evaluation of Clinical Bleeding in Dogs With Anticoagulant Rodenticide Toxicity-A Multi-Center Evaluation of 62 Cases (2010-2020). *Frontiers in veterinary science*, 879179.

RINGRAZIAMENTI

Per prima cosa ringrazio la Professoressa Zappulli per avermi presentato l'opportunità di svolgere questo lavoro, grazie al Professor Verin per il supporto datomi per redigere e completare questa tesi e al Dottor Pozzato per avermi coinvolto nel progetto e per avermi guidato passo passo nello svolgimento del mio lavoro.

Un enorme grazie va ai miei genitori, senza i quali niente di tutto questo sarebbe stato possibile. Grazie a mia sorella Martina, il mio esempio.

Grazie a zii, zie, nonne e cugini capaci di farmi percepire sempre il proprio affetto e la propria vicinanza.

Grazie ai miei amici, quelli di tutta la vita e quelli che ci sono entrati da poco, conquistandosi però da subito un posto nel mio cuore.

L'ultimo ringraziamento, non può non andare ad una persona speciale che oggi non è qui, ma che sarebbe stata la più orgogliosa di tutti. A mio nonno Emilio, che da più di un anno è il mio angelo custode, grazie nonno per essermi stato accanto in tutti questi anni, per avermi donato tutto l'affetto di cui eri capace ma soprattutto per l'insegnamento più grande che mi hai lasciato: l'amore per la vita.

Grazie di cuore,

Anna.