



# MECCANISMI DI AVVELENAMENTO ACUTO NEGLI ANIMALI

A cura della Dott.ssa Serena M.R. Tulini, Facoltà di Bioscienze e Tecnologie  
Agroalimentari ed Ambientali, Università degli Studi di Teramo.

# Definizione Medico-Legale di Veleno

“Qualsiasi sostanza che provoca alterazioni dell'omeostasi di un organismo attraverso meccanismi di tipo chimico o biochimico”

Molte sostanze a seconda della dose e altri fattori, possono sortire effetti terapeutici o tossici



# Fattori di Tossicità



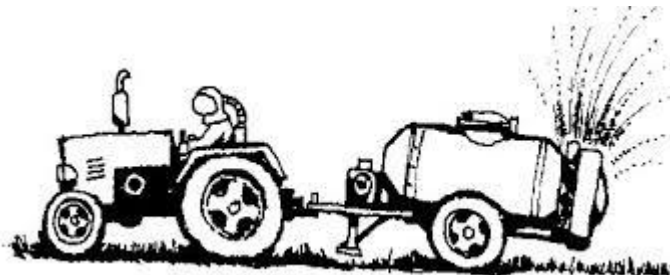
## Relativi alle sostanze chimiche:

- Dose
- Formulazione
- Liposolubilità
- Emivita (persistenza)



## Relative al soggetto:

- Fattori genetici ed individuali
- Specie
- Sesso
- Età



# Forme di Tossicità



- Acuta
- Subacuta
- Cronica



Altri fattori...



- Durata dell'esposizione
- Frequenza dell'esposizione
- Via e siti di esposizione

# Sostanze chimiche riscontrate nei casi di intossicazione animale

## Fitosanitari e Farmaci Veterinari:

- Organofosforici
- Carbammati
- Organoclorurati
- Piretrine e Piretroidi
- Metaldeide
- Rodenticidi anticoagulanti
- Altre sostanze



## Inquinanti ambientali :

- Arsenico
- Mercurio
- Piombo

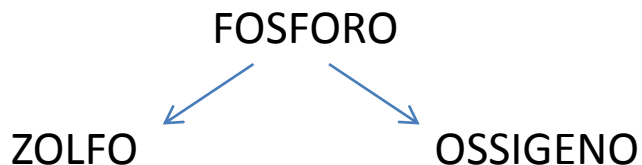


# Organofosforici e Carbammati

Sostanze ampiamente usate in agricoltura e in ambiente domestico come INSETTICIDI, ACARICIDI E NEMATOCIDI.

## ORGANOFOSFORICI

Altamente liposolubili, attraversano facilmente la barriera ematoencefalica.



Forme inattive, attivate dalle ossidoreduttasi epatiche (complesso P450)

Forme attive

Minore sensibilità dei soggetti giovani e anziani

## CARBAMMATI

- Minore liposolubilità
- Legano AchE sia sul sito estericico che sul sito anionico
- Farmacocinetica sovrapponibile





# ANTICOLINESTERICI

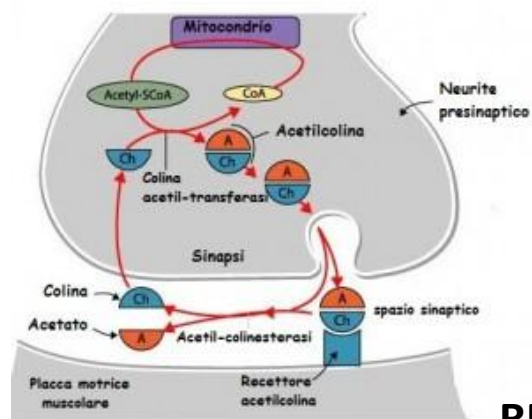
INALAZIONE  
(sintomi entro pochi minuti)

INGESTIONE  
(10-20 minuti)

ASSORBIMENTO CUTANEO  
(12-24 ore)

# Organofosforici e Carbammati

ANTICOLINESTERASICI = inibiscono l'enzima AchE, responsabile dell'inattivazione del neurotrasmettitore Ach.



## RECETTORI MUSCARINICI:

- M1 (SNC, gh gastriche e salivari)
- M2 (cuore e mm GI)
- M3 (endotelio vasale e ghiandole)
- M4 (polmoni e SNC)
- M5 (bulbi oculari e gh annesse)

## RECETTORI NICOTINICI:

- NEURONALE (SNC, gangli del SNA e midollare gh surrenale)
- MUSCOLARE (placca neuromuscolare)



# Organofosforici e Carbammati

## EFFETTI MUSCARINICI:

- Anoressia
- Vomito
- Diarrea
- Miosi
- Lacrimazione
- Scialorrea
- Bradicardia
- Dispnea
- PU/PD

## EFFETTI NICOTINICI:

- Atassia
- Tremori
- Sincope
- Convulsioni (carnivori)

MORTE  
(PARALISI RESPIRATORIA)



# Organoclorurati

Pesticidi ampiamente usati sia in agricoltura che in ambiente domestico.

- Persistenti (5 anni)
- Altamente lipofile → rapido assorbimento ed elevato volume di distribuzione
- Biomagnificazione
- Long range transport
- Poco volatili (tossici per ingestione e contatto, poco per inalazione)
- Metaboliti tossici (metabolismo epatico)
- Eliminati per via enterica attraverso la bile (i metaboliti escreti vengono parzialmente riassorbiti attraverso il circolo entero-epatico)
- Teratogeni e cancerogeni



# Organoclorurati

## Meccanismo d'azione:

- POMPE PROTONICHE (Sodio-Potassio e Calcio-Magnesio)
- STIMOLAZIONE SINAPSI COLINERGICHE (aumentano il rilascio di Ach)
- FAVORISCONO IL LEGAME CALCIO-CALMODULINA
- INIBISCONO IL SISTEMA GABA-ergico (inibizione legame n-r)
- ALTERANO LA SINTESI DI GLUTAMMINA (aumento dei radicali ammoniacali nel LCR)
- INDUTTORI e INIBITORI ENZIMATICI

## Sintomi:

- Ansia, agitazione, aggressività
- Depressione del sensorio, debolezza e disorientamento
- Incoordinazione, parestesia, atassia
- Fascicolazioni mm (da testa/collo in direzione distale)
- Movimenti di masticazione
- Dispnea
- Convulsioni, coma e morte



## Altro...

- DANNI EPATICI → ALTERAZIONE DEL METABOLISMO STEROIDEO  
*Necrosi epatica ed effetti anti-estrogenici e anti-androgenici*
- INFERTILITA' → ALTERAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI  
*Attività anti-estrogenica e anti-androgenica*
- IMMUNODEPRESSIONE → RIDUZIONE DELL'ATTIVITA' MITOTICA MIDOLLO OSSEO  
*Predisposizione a tumori linfatici*
- DEGENERAZIONE TUBULI RENALI

\* INIBIZIONE DELL'ENZIMA ANIDRASI CARBONICA  
(ridotto spessore del guscio delle uova)





# Organoclorurati

## Fase $\alpha$

Rapida diminuzione delle concentrazioni plasmatiche per rapido assorbimento degli adipociti



I PRINCIPALI CENTRI DI ACCUMULO :  
TESSUTO ADIPOSO  
CERVELLO  
FEGATO

## Fase $\beta$

Saturazione delle lipoproteine plasmatiche e degli adipociti, insorgenza della sintomatologia (Questa fase può verificarsi anche a distanza di anni, in relazione alla dose e al tempo di esposizione)



Il tempo di insorgenza della sintomatologia nei casi acuti può variare da pochi minuti ad un paio di giorni ed in alcuni casi presenta proprio 2 fasi, la prima caratterizzata da una blanda sintomatologia aspecifica che regredisce.

# Piretrine e Piretroidi



Derivati del PIRETRO (estratto dal capolino floreale delle specie vegetali appartenenti al gen. *Chrysanthemum*)

- Piretrine: 6 molecole altamente instabili e fotosensibili
- Piretroidi: derivati di sintesi dal 1949 caratterizzate da maggiore stabilità ed emivita (I, II, III, IV generazione)

Le formulazioni attuali contengono sostanze ad azione sinergizzante (es. Piperonil butossido) o vengono sintetizzate con l'aggiunta di un gruppo DICLOROVINILICO nella parte acida della molecola, per aumentarne la stabilità.

# Piretrine e Piretroidi

- **INGESTIONE**
- **CONTATTO**  $\longrightarrow$  via di intossicazione frequente nei felini (specie altamente sensibile a questi composti) e nei soggetti con dermatite da pulci
- **ESCREZIONE RENALE**
- **ELEVATA DOSE SENZA EFFETTO**



# Piretrine e Piretroidi

Queste sostanze interferiscono con l'apertura dei canali ionici con 2 meccanismi

1. STEREOSPECIFICO  
CANALI  $\text{Na}^+$  (forme *cis*-  
più affini delle forme  
*trans*-)
2. VOLTAGGIO  
DIPENDENTE (canali  $\text{Cl}^-$   
e  $\text{Ca}^+$ )

I Piretroidi di III° E IV  
generazione, grazie alla  
presenza di un gruppo  $\alpha$ -  
ciano nella parte alcolica  
della molecola fungono da  
antagonisti per:

1. CANALI  $\text{Na}^+$
2. CANALI  $\text{Cl}^-$
3. RECETTORI GABA



# Piretrine e Piretroidi

## I° e II° GENERAZIONE

- Aggressività
- Ipereccitazione
- Tremori
- Fascicolazioni muscolari
- Abbattimento

## III° e IV° GENERAZIONE

- Maggiore intensità dei sintomi
- Atassia
- Incoordinazione
- Scialorrea
- Contrazioni tonico-cloniche
- Pedalage





**FELINI: VOMITO, DIARREA, ANORESSIA,  
STATO CONFUSIONALE, LETARGIA, CECITA'  
TEMPORANEA**

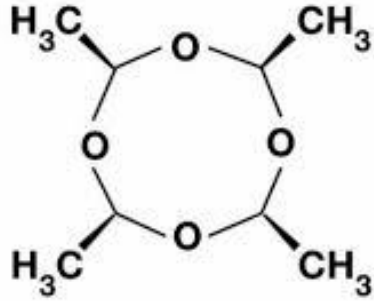


# Metaldeide

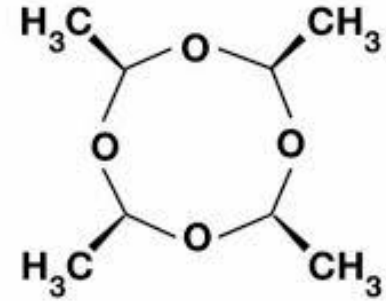
Lumachicida ampiamente usato sia nel settore agricolo che in campo domestico.

- INGESTIONE → molto appetibile
- INALAZIONE (casi rari)
- ASSORBIMENTO → INTESTINO TENUE
- METABOLIZZAZIONE EPATICA (P450-ossidoreduttasi)
- ELIMINAZIONE RESPIRATORIA
- METALDEIDE → **ACETALDEIDE** → CARBONE DIOSSIDO
- ALTAMENTE LIPOSOLUBILE





# Metaldeide



MECCANISMO D'AZIONE:

**INIBIZIONE DEL SISTEMA GABA-ERGICO A LIVELLO DI SNC (essendo altamente lipofila questa molecola passa facilmente la barriera emato-encefalica)**

➤ RIDUZIONE AC. GAMMA-AMMINOBUTIRRICO (GABA)

➤ AUMENTO MONOAMINOSSIDASI

➤ RIDUZIONE AMINE ENDOGENE

*ADRENALINA, NORADRENALINA, MELATONINA, DOPAMINA E SEROTONINA*

Tracce blu/verdi nel contenuto gastrico (vomito/feci) sono frequenti e comuni nei casi di avvelenamento con metaldeide...

### **CANE:**

- DEPRESSIONE
- SCIALORREA
- VOMITO/DIARREA
- INCOORDINAZIONE/IPERESTESIA/ATASSIA
- TREMORI/CONVULSIONI
- TACHICARDIA
- DISPNEA
- IPERTERMIA
- OPISTOTONO

### **GATTO:** (MENO FREQUENTE)

- DEPRESSIONE
- SPASMI MUSCOLARI
- MIDRIASI
- OPISTOTONO





# Anticoagulanti

- **RODENTICIDI**

Alterano il processo fisiologico di **COAGULAZIONE DEL SANGUE**.

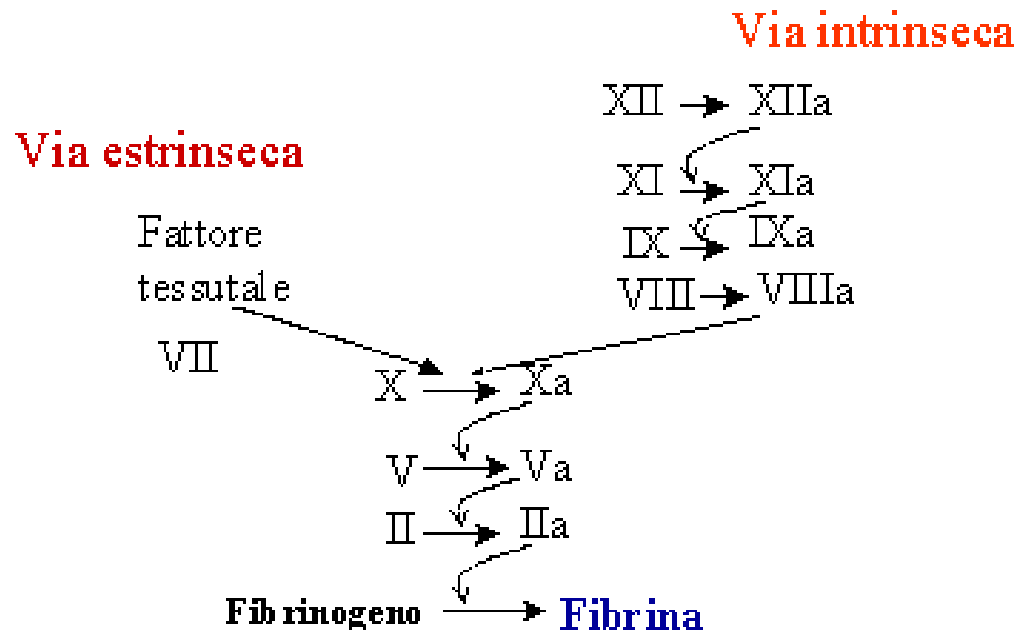
- **INGESTIONE** → **INTESTINO TENUE** (CEPPI BATTERICI PRODUTTORI DI VITAMINA K RISULTANO ALTAMENTE SENSIBILI)
- **METABOLISMO EPATICO**
- **ESCREZIONE VIA FECALE** (25% URINE)
- **SPECIE SENSIBILI: + SUIDI**
  - EQUIDI E RUMINANTI
- **PREPATENZA 36-72 ORE**



# Anticoagulanti

- RODENTICIDI

Alterano il processo fisiologico di **COAGULAZIONE DEL SANGUE** per inibizione dell'enzima **VIT.K EPOSSIDO-REDUTTASI** e conseguente deplezione di **VITAMINA K** (forma attiva).



# Anticoagulanti

- **RODENTICIDI**

Alterano il processo fisiologico di **COAGULAZIONE DEL SANGUE** per inibizione dell'enzima **VIT.K EPOSSIDO-REDUTTASI** e conseguente deplezione di **VITAMINA K** (forma attiva).

➤ FATTORE II: PROTROMBINA, fattore con bassa emivita 4,5 ore .

La riduzione di questo fattore si rende evidente entro 36-72 ore determinando l'**aumento del PT** (elemento diagnostico precoce)

➤ FATTORE VII

➤ FATTORE IX

➤ FATTORE X

Gli effetti si rendono evidenti dopo 72 ore con **aumento del PTT**





# Anticoagulanti



## SINTOMI SPECIFICI:

- MELENA
- EMATURIA
- EMATEMESI
- EPISTASSI
- PERDITE OCCULTE  
(petecchie ed ecchimosi su cute o mucose, raccolte ematiche in organi e cavità)



**ESAME EMATOBIOCHIMICO E EMOGAS:** ANEMIA, IPOPROTEINEMIA, PIASTRINOPENIA, AUMENTO FOSFATASI ALCALINA, ACIDOSI, RIDOTTA CO<sub>2</sub> E PO<sub>2</sub>

# Farmaci, farmaci veterinari e altre sostanze

➤ STRICNINA

➤ FARMACI

➤ SINERGIZZANTI

➤ INQUINANTI AMBIENTALI



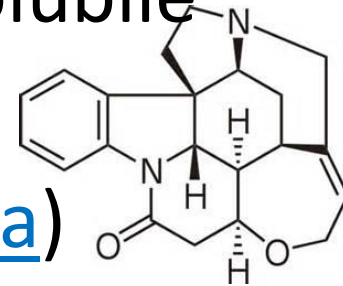
# Stricnina

Alcaloide estratto dai semi di alcune piante del genere *Strychnos* (*Strychnos nux-vomica* e *Strychnos ignatii*). Si presenta come una sostanza cristallina, incolore, molto amara ed altamente tossica. Viene commercializzata soprattutto in forma di sali ed il composto più utilizzato è il **Nitrato di stricnina**, le cui concentrazioni nelle esche variano tra 0,5% e 1%. Le moderne formulazioni contengono sempre sostanze edulcoranti e/o ad elevato contenuto lipidico.

SPECIE ANIMALE	DL50 (dose orale)
ANATRA	3 mg/kg
CANE	0,75 mg/kg
CAVALLO	0,5 mg/kg
GATTO	2 mg/kg
POLLO	5 mg/kg
SUINO	0,75 mg/kg
RATTO	16 mg/kg

# Stricnina

- Sostanza lipofila moderatamente idrosolubile
- Tossica per ingestione (assorbimento intestinale → metabolizzazione epatica)



Solo 15 % escreto immodificato nelle urine

**MECCANISMO D'AZIONE: ANTAGONISTA COMPETITIVO DELLA**

**GLICINA**

**Neurotrasmettitore inibitorio post-sinaptico, secreto soprattutto a livello intraspinale per modulare l'attività dei motoneuroni inferiori, ma anche a livello del tronco encefalico e del talamo**



# Stricnina

- Gravità dei sintomi proporzionale alla dose
- Tempo di prepatenza 10-120 minuti



- TAGLIA
- PESO
- SESSO
- ETA'



# Farmaci, farmaci veterinari e altre sostanze

## ➤ FARMACI

**«Qualsiasi sostanza che provoca alterazioni dell'omeostasi di un organismo attraverso meccanismi di tipo chimico o biochimico EVOCANDO UN EFFETTO TERAPEUTICO»**



# Definizione Medico-Legale di Veleno

“Qualsiasi sostanza che provoca alterazioni dell'omeostasi di un organismo attraverso meccanismi di tipo chimico o biochimico”

## LA DOSE FA IL TOSSICO



# Membrana fosfolipidica

CORTISONE

Stimoli chimici, fisici, infiammatori e mitogenici

Fosfolipasi  $A_2$

FANS

Acido arachidonico

Ciclossigenasi

Lipossigenasi

Leucotrieni

Prostaglandine  $G_2/H_2$

Isomerasi tessuto specifiche

Prostaciclina

Trombossano  $A_2$

Prostaglandina  $D_2$

Prostaglandina  $E_2$

Prostaglandina  $F_{2\alpha}$

Recettori

$IP$

endotelio  
rene  
piastrine  
cervello

$TP_{\alpha}, TP_{\beta}$

piastrine  
macrofagi  
cell. muscolari  
lisce vasali  
rene

$DP_1, DP_2$

mast cell  
cervello  
vie aeree

$EP_{1,2,3,4}$

cervello  
rene,  
cell muscolari  
lisce vasali  
piastrine

$FP_{\alpha}, FP_{\beta}$

utero  
vie aeree  
cell muscolari  
lisce vasali  
occhio



**Acetaminofene** (Paracetamolo) = riduce le riserve di glucatione nelle cellule del fegato e negli eritrociti

**DL<sub>50</sub>** = cane 150 mg/kg gatto 50 mg/kg

**Acido acetilsalicilico** = inibitore irreversibile delle COX, il tempo d'azione dipende dalla rapidità con cui avviene il turn-over dell'enzima.

**DL<sub>50</sub>** = cane 50 mg/kg gatto 25 mg/kg

# Farmaci, farmaci veterinari e altre sostanze

➤ **SINERGIZZANTI**      →      Colecalciferolo: altera l'omeostasi di calcio e fosforo



# Farmaci, farmaci veterinari e altre sostanze

## ➤ INQUINANTI AMBIENTALI

Gli **inquinanti** sono sostanze che, direttamente o indirettamente, costituiscono un pericolo per la salute dell'uomo o per l'ambiente, provocando alterazioni delle risorse biologiche e dell'ecosistema.

I **contaminanti** sono sostanze non aggiunte intenzionalmente agli alimenti, la cui presenza può derivare dall'ambiente, dalla coltivazione e/o dal processo produttivo. La presenza del contaminante può influire negativamente sulla qualità dell'alimento ed anche in alcuni casi implicare un rischio per la salute.





# Arsenico



L'As trivalente interagisce con i gruppi tiolici di numerosi enzimi, tra cui la piruvato deidrogenasi, inibendo i meccanismi della respirazione cellulare. L'As pentavalente invece reagisce e sostituisce il fosfato nella reazione  $Pi+ADP$  impedendo la formazione di ATP e generando un composto instabile che va rapidamente incontro alla reazione inversa, formando  $As+ADP$ . Negli organismi viventi comunque la forma pentavalente viene in gran parte ridotta alla forma trivalente.



Normalmente presente in natura



Prodotta dalle attività antropiche, ha una tossicità da 4 a 10 volte superiore

**Direttiva 98/83/CE ha stabilito 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  come limite massimo di concentrazione dell'As per le acque potabili.**



PRINCIPIO ATTIVO	CARATTERISTICHE PRINCIPALI	MECCANISMO D'AZIONE
<b>Fosfuro di zinco</b>	E' un composto inorganico derivato dalla reazione diretta tra lo zinco ed il fosforo: $3 \text{Zn} + 2 \text{P} \rightarrow \text{Zn}_3\text{P}_2$ . Venne sintetizzato nel 1740 ed usato per la prima volta come rodenticida nel 1911.	L'azione tossica è dovuta alla neurotossina fosfina, prodotta dal contatto di questo composto con i liquidi e l'ambiente acido dello stomaco.
<b>Colecalciferolo</b>	Detto anche vitamina D3, è un precursore inattivo della vitamina D (calcitriolo). E' un composto steroideo con affinità strutturali con il testosterone, il cortisolo ed il colesterolo. È utilizzato in associazione con il warfarin e il difenacum	Altera le concentrazioni ematiche di calcio e fosforo. Agendo su specifici recettori nucleari aumenta l'assorbimento intestinale e il ri-assorbimento osseo e renale, dello ione calcio.
<b>Scilla rossa</b>	E' il più vecchio rodenticida conosciuto. Deriva dal bulbo essiccato dell'Urginea maritima (liliacea diffusa nel mediterraneo occidentale).	Contiene una miscela di glicosidi cardio attivi ad azione digitalo-simile. Evoca effetti neurotossici per deplezione del potassio intracellulare.
<b>Alfa-naftiltiourea (ANTU)</b>	Veleno inodore e insapore sintetizzato negli anni '40. Ha l'aspetto di una polvere bianca e cristallina, che si decompone per riscaldamento. Questo produce gas tossici e fumi tossici inclusi ossidi di azoto, ossidi di zolfo e monossido di carbonio. Reagisce con forti ossidanti quali nitrato d'argento. Questo genera rischio di incendio e di esplosione. La sostanza può essere assorbita dall'organismo per inalazione dei suoi aerosol, attraverso la cute e per ingestione. Speci-specifico, attivo soprattutto contro <i>Rattus norvegicus</i> , si è rivelato altamente tossico anche per le altre specie animali, compresi gli uccelli, e cancerogeno per l'uomo	Aumenta la permeabilità dei capillari polmonari per inibizione di enzimi sulfidrilici coinvolti nel trasporto transmembranale di elettroliti e sostanze nutritive. Determina quindi un imponente edema polmonare.
<b>Alfa-cloralosio</b>	Narcotico per la cattura di uccelli selvatici scoperto negli anni '60, anestetico per gli animali da laboratorio e rodenticida.	Inibisce i neuroni della formazione reticolare ascendente.
<b>Brometalina</b>	Composto difenilaminico sintetizzato recentemente altamente liposolubile.	Determina squilibri elettrolitici intracellulari e stress ossidativi per inibizione della fosforilazione ossidativa e conseguente deplezione delle riserve cellulari di ATP.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TERAMO

THANK YOU FOR YOU KIND ATTENTION....



*Dott.ssa Serena Maria Rita Tisini*