

## Un cluster di intossicazioni da metanolo in Sicilia: descrizione dei casi e identificazione delle fonti di esposizione

## A cluster of methanol-related poisonings in Sicily: case characterization and identification of unexpected sources of exposure

Franca Davanzo,<sup>1</sup> Laura Settimi,<sup>2</sup> Michele Condò,<sup>3</sup> Ida Marcello,<sup>2</sup> Francesco Zoppi,<sup>1</sup> Roberto Binetti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro antiveneni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>2</sup> Istituto superiore di sanità, Roma

<sup>3</sup> Dipartimento ARPA provinciale di Palermo dell'ARPA Sicilia

Corrispondenza: Franca Davanzo, Centro antiveneni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano; e-mail: franca.davanzo@ospedaleniguarda.it

### Cosa si sapeva già

■ Il metanolo è una sostanza pericolosa che in caso di intossicazione acuta può provocare acidosi metabolica non compensata, lesioni oculari, clonie, convulsioni, coma, insufficienza multiorgano e morte. Tuttavia, vengono rilevati episodi di intossicazione collettiva per ingestione di bevande alcoliche contaminate accidentalmente o volontariamente con questa sostanza.

■ In Italia, nel 1986, si è verificato un grave episodio di intossicazione collettiva causato dalla commercializzazione di vino adulterato con metanolo. In Sicilia, a partire dal 2006 sono stati registrati tra cittadini immigrati da Paesi dell'Est Europa una serie di decessi e di intossicazioni di gravità elevata causati dall'ingestione volontaria a fini di abuso di metanolo di origine non nota.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ La disamina della casistica presa in esame dal Centro antiveneni di Milano, principale centro di riferimento nazionale, ha consentito una prima caratterizzazione delle intossicazioni da metanolo in Italia nel periodo 2004-2008 e la descrizione delle peculiarità della casistica rilevata in Sicilia nell'ultimo triennio.

■ Le indagini effettuate in Sicilia hanno portato all'identificazione di tre preparati commerciali contenenti concentrazioni di metanolo superiori al 70% e di un detergente domestico contenente dal 25 al 30% di metanolo. La destinazione d'uso e la modalità di etichettatura rilevate per questi prodotti, formulati e commercializzati da una stessa ditta attiva in Sicilia, sono risultate non conformi alla normativa nazionale vigente.

### Riassunto

**Obiettivo:** lo studio è finalizzato a fornire una prima caratterizzazione delle intossicazioni da metanolo in Italia, a descrivere i casi di intossicazione mortali e di gravità elevata verificatisi in Sicilia a partire dal 2006 tra cittadini immigrati dall'Est Europa, e infine a identificare le fonti di esposizione a metanolo associate a questa casistica.

**Disegno:** sono stati esaminati in modo retrospettivo (gennaio 2004-settembre 2006) e prospettico (ottobre 2006-ottobre 2008) i casi di intossicazione da metanolo presi in esame dal Centro antiveneni di Milano, principale riferimento nazionale per attività di consulenza tossicologica.

**Setting:** per ogni caso esaminato, il Centro antiveneni di Milano compila una scheda informatizzata che rileva le caratteristiche del paziente e dell'esposizione, gli effetti clinici e gli esami tossicologici, la terapia e l'esito. Dall'archivio dei dati generato con questa procedura sono stati estratti tutti i casi esposti a metanolo e/o con quadro clinico riferibile a questo agente. Ciascuno di essi è stato sottoposto a revisione e classificato con procedura standard.

**Outcome principali:** implementazione di un sistema di allerta per i nuovi casi di intossicazione da metanolo; identificazione di fonti di esposizione a metanolo presenti in Sicilia e causa delle intossicazioni gravi e mortali verificatisi in questa regione per assunzioni a scopo di abuso.

**Risultati:** nel periodo in esame, il Centro antiveneni di Milano ha gestito 29 casi di intossicazione da metanolo. Diciassette di questi casi (60%) si sono verificati in Sicilia, con un picco di 11 casi nel 2007, e 12 (40%) in altre regioni. I pazienti esaminati includevano 16 uomini e 13 donne, con età mediana pari a 49,5 anni (intervallo 1-81 anni). Quindici casi sono risultati cittadini immigrati da Paesi dell'Est Europa. La gravità dell'intossicazione è stata lieve per 11 casi, moderata per 2, elevata per 4, mortale per 12. L'esposizione è risultata accidentale per 12 casi (31%) e volontaria per 17 casi (60%), di cui 14 esposti per abuso. La fonte di esposizione non è stata accertata per 11 casi, mentre per i restanti 18 sono state identificate le seguenti categorie di uso: detersivi/solventi (8 casi), prodotti di uso industriale (6 casi), prodotti di laboratorio (4 casi). La principale via di esposizione è stata l'ingestione, riportata per 20 casi, seguita da inalazione

(6 casi), contatto dermale (2 casi) e mucosa orale (1 caso). Gli effetti clinici più frequenti hanno compreso: coma (13 casi), acidosi metabolica (10 casi), midriasi (4 casi), cecità (3 casi), piro-si gastrica (2 casi), riduzione del *visus* (2 casi) e vertigini (2 casi). Per 15 casi è stato effettuato il dosaggio del metanolo ematico (<50 mg/dL, 2 casi; 50-99 mg/dL, 2 casi; 100-499 mg/dL, 4 casi; >500 mg/dL, 1 caso; positivo, valore non noto, 6 casi). Le intossicazioni verificatesi in Sicilia, oltre a risultare le più numerose, hanno incluso tutti i casi di abuso in cittadini stranieri (n. 14) e mortali (n. 12). I casi provenienti dalle altre regioni (n. 12), erano tutti di nazionalità italiana, esposti in modo accidentale e con manifestazioni di gravità lieve, escluso un tentato suicidio con intossicazione di gravità elevata. In Sicilia sono stati identificati quattro preparati a base di metanolo formulati e commercializzati da una stessa ditta locale. Tre di questi contenevano oltre il 70% di metanolo, mentre il quarto, un detergente di uso domestico, ne conteneva tra il 25 e il 30%. Le destinazioni di uso previste per questi prodotti, le modalità di con-

fezionamento e di etichettatura sono risultati non conformi alla legislatura nazionale vigente. Due dei detersivi con più del 70% di metanolo sono stati ritirati dal commercio nel novembre 2007, il terzo nel luglio 2008. Il detergente di uso domestico contenente 25-30% di metanolo nel dicembre 2008. A partire dal luglio 2008 non sono stati rilevati in Sicilia nuovi casi di intossicazione da metanolo.

**Conclusioni:** la disponibilità commerciale di prodotti con elevate concentrazioni di metanolo e non a norma, oltre a determinare condizioni di generale pericolosità, ha favorito esposizioni voluttuarie in soggetti appartenenti a gruppi di popolazione selezionati. Le osservazioni effettuate evidenziano la rilevanza di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose basato sui Centri antiveleni per la tempestiva identificazione di condizioni di rischio e per interventi di prevenzione mirati. (*Epidemiol Prev* 2009; 33 (3): 104-112)

Parole chiave: intossicazioni, metanolo, abuso, sistema di allerta, sorveglianza, Regione Sicilia.

## Abstract

**Objective:** to describe methanol poisoning exposures in Italy and to investigate a cluster of methanol-related deaths due to abuse occurred in Sicily among immigrants from East Europe.

**Design:** the human methanol exposures handled by the Poison Control Centre of Milan, the major national centre for toxicological advice active in Italy, were reviewed retrospectively (January 2004-September 2006) and prospectively (October 2006-October 2008).

**Setting:** for each case of managed human exposure, the Poison Control Centre of Milan uses a standard format to collect patient information, substance/exposure information, clinical effects, therapy, outcomes. The database arising from that procedure was searched for all cases exposed to methanol and/or reporting selected clinical signs (i.e., metabolic acidosis with ocular effects and/or central nervous system depression and/or respiratory depression). Each case was reviewed and classified according to standard criteria.

**Main outcomes:** three commercial products containing more than 70% methanol available on the market in Sicily and associated with lethal exposures due to abuse among immigrants were identified.

**Results:** in the period under study, the Poison Control Centre of Milan examined 29 methanol poisoning exposures (none in 2004, 6 in 2005, 6 in 2006, 15 in 2007, and 2 in 2008). Among them, 17 occurred in Sicily, with a peak of 11 cases in 2007, and 12 in other regions. The patients included 16 men and 13 women with a median age of 49,5 years (range 1-81 years). Fifteen cases were immigrants from East Europe (14 Rumanian and one Polish). Eleven cases reported minor effects, two cases moderate effects, four cases major effects, and 12 cases died. Twelve cases were accidental exposures (5 occurred at work, 3 at home and 4 in other places), while 17 cases were intentional exposures (14 due to abuse, 2 to attempted suicide and 1 to misuse). Minor effects were reported in 11 cases, moderate effects in two cases, major effects in four cases and death in 12 cases. The most frequent-

ly reported clinical effects included: coma (13 cases), metabolic acidosis (10 cases), mydriasis (4 cases), visual loss (3 cases), gastric pyrosis (2 cases), constriction of the visual field (2 cases), and vertigo (2 cases). Blood methanol level was reported for 15 cases (< 50 mg/dL in 2 cases; 50-99 mg/dL in 2 cases; 100-499 mg/dL in 4 cases; > 500 mg/dL in 1 case; positive, unknown value in 6 cases). All cases due to abuse (n. 14) and, among them, lethal (n. 12) occurred in Sicily and involved immigrants. On the other hand, all methanol poisonings occurring in the other Italian regions involved Italian citizens unintentionally exposed and with minor effects, except for one case of attempted suicide with consequent major effects. The investigations performed in Sicily lead to identifying three locally produced and marketed detergents containing more than 70% methanol, improperly labelled and packaged. Furthermore, a detergent for domestic use was identified containing 25-30% methanol without any labelling information. Two of the detergents containing more than 70% methanol were withdrawn from the market in November 2007, while the other, that was identified later, was withdrawn in July 2008. The detergent for domestic use, containing 25-30% methanol was withdrawn in December 2007. Starting from July 2008, no new cases of methanol poisonings were observed.

**Conclusion:** the availability in Sicily of products containing high concentrations of methanol, improperly packaged and labelled, determined a generalised risk of accidental exposures and favoured voluptuary assumption of methanol among selected groups. The observations highlight the importance of a surveillance system of toxic exposures based on the information collected by the Poison Control Centres and its ability to provide timely identification of unexpected and dangerous events and to support preventive actions. (*Epidemiol Prev* 2009; 33 (3): 104-112)

(*Epidemiol Prev* 2009; 33 (3): 104-112)

Keywords: methanol, poisonings, abuse, surveillance, alert system, Sicily.

## Introduzione

Il metanolo, denominato anche alcool metilico, sorbitolo e spirito di legno, è il più semplice degli alcoli. A temperatura ambiente si presenta come un liquido chiaro e incolore dal tipico odore fruttato, estremamente volatile e facilmente infiammabile, miscibile con acqua e vari solventi organici. Il metanolo, naturalmente presente negli organismi viventi in piccole quantità tossicologicamente non rilevanti, viene facilmente assorbito dall'organismo umano per inalazione, ingestione e contatto cutaneo. Viene metabolizzato principalmente a livello epatico dove, attraverso una serie di processi ossidativi, è trasformato prima in formaldeide, poi in acido formico e, infine, in biossido di carbonio.<sup>1</sup> La tossicità acuta del metanolo è principalmente determinata dall'accumulo di acido formico e formiati e si verifica quando, in relazione alla dose assorbita, il tasso di produzione di questi metaboliti intermedi eccede quello della loro degradazione a biossido di carbonio.<sup>1,2</sup> Gran parte delle conoscenze sugli effetti tossici del metanolo deriva da osservazioni dirette sull'uomo nel quale, come per tutti i primati, i processi di detossificazione dei formiati sono più lenti rispetto a quanto avviene nei roditori, comunemente utilizzati come animali da esperimento.<sup>1</sup> Nell'uomo gli effetti di tipo acuto sono tipicamente caratterizzati da una fase iniziale in cui si manifestano vomito, dolori addominali e lieve depressione del sistema nervoso centrale. Dopo un periodo di latenza compreso tra 12 e 24 ore, a seconda della dose assorbita e del tasso metabolico, si sviluppano acidosi metabolica non compensata e disturbi visivi che variano dalla visione offuscata ad alterazioni del campo visivo, fino alla completa cecità. L'evoluzione del quadro clinico può comportare manifestazioni quali scosse tonico-cloniche, convulsioni e coma, fino all'instaurarsi di un'insufficienza multiorgano che, qualora non vengano intraprese adeguate terapie antidotiche e rianimatorie, conduce alla morte.<sup>1,2</sup> I casi di intossicazione di gravità elevata risultano spesso mortali a causa di ritardi nell'ammissione ospedaliera e nella diagnosi.<sup>3</sup> È stato stimato che per l'uomo la minima dose letale di metanolo è compresa tra 300 e 1.000 mg/kg in assenza di interventi terapeutici, mentre 4-10 ml possono causare cecità permanente.<sup>1,2,4</sup> Per quanto riguarda gli effetti di tipo cronico, le osservazioni disponibili sono limitate e comprendono: lievi disturbi oculari, nausea, mal di testa, vertigini, irritazione oculare.<sup>1,2</sup> La suscettibilità umana agli effetti tossici del metanolo varia in modo rilevante in dipendenza di due fattori principali: l'assorbimento concomitante di etanolo, in grado di rallentare i processi metabolici che portano alla produzione di acido formico, e la disponibilità a livello epatico di folato da cui dipendono i processi ossidativi dei formiati.<sup>1</sup> In considerazione delle caratteristiche chimico fisiche e di tossicità, il metanolo è stato incluso nell'elenco delle sostanze pericolose e classificato come «facilmente infiammabile» (R11), «tossico per inalazione, ingestione e contatto con la pelle» (R23/24/25), «pericolo di effetti irreversibili molto gravi a se-

guito di assorbimento per inalazione, ingestione e contatto con la pelle» (R39/23/24/25).<sup>5</sup> Dal 1984 in Italia vige il divieto di impiego del metanolo «nella produzione di alimenti e bevande, profumerie alcoliche, cosmetici e prodotti d'igiene personale, medicinali, disinfettanti ed essenze naturali e sintetiche. È altresì vietato l'impiego di alcole metilico come solvente per colori e vernici, adesivi, mastici e sigillanti, inchiostri, prodotti di uso domestico, fatte salve in tutti i casi le quantità derivanti dalla denaturazione dell'alcole etilico, utilizzato allo scopo, e le tolleranze e deroghe espressamente previste dalle leggi speciali applicabili ai prodotti considerati»<sup>6</sup> mentre, dal 1996, con Decreto del Ministero delle finanze, il metanolo non è più compreso tra le sostanze utilizzabili come denaturanti dell'alcol etilico destinato alla vendita per essere utilizzato, in esenzione di accisa, negli ambiti previsti dal regolamento, tra cui, in particolare, la «fabbricazione di detersivi liquidi o in pasta per bucato, stoviglie, superfici dure, lucidi per scarpe, deodoranti ambientali in forma liquida, aerosol e spray e insetticidi in forma liquida, aerosol e spray», e in altri ambiti quali «profumerie e prodotti cosmetici (sia profumerie alcoliche sia prodotti liquidi e trasparenti e, in particolare, lacche e prodotti per capelli, deodoranti, creme e altri prodotti per la pelle, prodotti per l'igiene dei denti e della bocca)».<sup>7</sup> Il Regolamento della Commissione europea del 1993,<sup>8</sup> e successive modifiche,<sup>9</sup> elenca i denaturanti dell'alcol etilico autorizzati in ciascuno Stato membro e riporta che l'uso del metanolo è ammesso in alcuni paesi, quali Regno Unito, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Lussemburgo, Grecia, Cipro e Portogallo. Infine, la Direttiva comunitaria relativa ai prodotti cosmetici consente l'uso di metanolo come denaturante per gli alcoli etilico e isopropilico in concentrazione massima nel prodotto cosmetico pari al 5% calcolato in percentuale degli alcoli etilico e isopropilico.<sup>10</sup> I casi di intossicazione da metanolo descritti in letteratura comprendono numerosi episodi di intossicazione collettiva, alcuni dei quali anche di recente osservazione, causati dall'assunzione di bevande alcoliche prodotte e commercializzate illegalmente, contaminate in modo accidentale o doloso con questa sostanza.<sup>11-13</sup> Altri episodi di intossicazione collettiva e individuale sono conseguenti l'ingestione o l'inalazione a fini di abuso di preparati commerciali, quali detergenti per parabrezza e per carburatori e prodotti antigelo, nei quali è autorizzata la presenza di metanolo,<sup>11,14-18</sup> oppure l'esposizione accidentale o volontaria a prodotti che possono illegalmente contenere elevate concentrazioni di questa sostanza, quali per esempio profumi e acque di colonia.<sup>19,20</sup> Un numero più limitato di osservazioni riguarda esposizioni accidentali in ambito lavorativo o domestico.<sup>1,2</sup> In Italia, nel 1986 si è verificato un episodio di intossicazione collettiva causato dalla commercializzazione di vino adulterato con metanolo, presente in concentrazione compresa tra il 2 e il 10%, disponibile per la vendita al pubblico.<sup>21</sup> In questa occasione, i primi casi di intossicazione sono stati diagnosticati e

gestiti in emergenza dal Centro antiveleni (CAV) di Milano, che ha anche fornito un contributo decisivo per la tempestiva identificazione della fonte di esposizione. I casi assistiti dal CAV di Milano sono stati 176, di cui 9 mortali e 25 di gravità elevata. Inoltre, il Laboratorio di tossicologia dell'Ospedale Niguarda ha analizzato 1.214 campioni urinari, prelevati in tutta Italia nel periodo compreso tra il 18 marzo e il 24 aprile 1986, l'87% dei quali è risultato positivo ai formiati, mentre su 153 prelievi plasmatici, il 73% è risultato positivo al metanolo (Davanzo, comunicazione personale). Più recentemente, a partire dal 2006, il CAV di Milano è stato consultato in emergenza per una serie di casi di intossicazione di gravità elevata e mortale da metanolo di origine non nota verificatisi in Sicilia tra cittadini dell'Est europeo. A seguito delle prime osservazioni il CAV di Milano ha avviato, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità (ISS), una procedura di allerta finalizzata alla notifica dei nuovi casi di intossicazione da metanolo e all'avvio di indagini sul territorio per l'identificazione delle fonti di esposizione che risultava lecito ipotizzare fossero selettivamente disponibili in Sicilia.<sup>22</sup> Il presente contributo descrive le principali caratteristiche della casistica esaminata e i risultati degli approfondimenti effettuati.

### Materiali e metodi

Il CAV di Milano riceve annualmente da tutto il territorio nazionale circa 42.000 richieste di assistenza specialistica per nuovi casi di esposizione umana.<sup>23</sup> Per ogni consulenza effettuata i medici del CAV compilano una scheda informatica con cui rilevano: caratteristiche del paziente (per esempio età e sesso), modalità di esposizione (quali via di esposizione e motivo), agente coinvolto (prodotto commerciale, principio attivo), effetti clinici, analisi di laboratorio, interventi terapeutici ed esito. L'archivio dei dati generato con questa procedura viene attualmente condiviso con l'ISS e costituisce una prima base informativa per l'implementazione di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose di interesse nazionale e regionale.<sup>23</sup>

A partire dal 1° ottobre 2006, a seguito di tre richieste di consulenza provenienti dalla Regione Sicilia per casi di intossicazione da metanolo con esito mortale, l'archivio di dati del CAV di Milano è stato consultato su base giornaliera per la tempestiva segnalazione e caratterizzazione di eventuali nuovi casi e per seguire l'andamento spazio-temporale della casistica nel suo insieme. Inoltre, il medesimo archivio è stato consultato per risalire a casi pregressi verificatisi nel periodo 1 gennaio 2004-30 settembre 2006. I criteri adottati per l'identificazione della casistica di interesse sono stati l'esposizione a metanolo e/o un quadro clinico tipicamente riferibile a questa esposizione (acidosi metabolica in presenza di visione alterata e/o di insufficienza cerebrale). Le informazioni relative a ciascun soggetto identificato sono state esaminate da un tossicologo clinico che ha valutato l'associazione tra esposizione ed effetti clinici classificando i pazienti nelle seguenti quattro categorie:

■ **intossicazione da metanolo**, per pazienti con segni e sinto-

mi riferibili a metanolo e con attribuzione dell'esposizione basata sulla rilevazione del composto nei liquidi biologici o su quanto riportato dal paziente o da altri testimoni oculari, o con quadro clinico tipico (acidosi metabolica in presenza di alterazioni della visione e/o di insufficienza cerebrale) in assenza di indicazioni sull'esposizione;

■ **intossicazione riferibile ad altri agenti o a condizioni patologiche di altra natura**, per pazienti con esposizione a metanolo riportata dallo stesso paziente o da altri testimoni oculari, ma con manifestazioni cliniche non associabili a questa sostanza, oppure, per soggetti con un quadro clinico inizialmente suggestivo di un'esposizione a metanolo, in assenza di successiva conferma dalle analisi sui liquidi biologici;

■ **non intossicazione**, per soggetti asintomatici e con esposizione a metanolo considerata tossicologicamente non rilevante;

■ **non valutabile**, per pazienti per i quali le informazioni sull'esposizione e sul quadro clinico erano insufficienti ai fini di una valutazione di nesso di causa-effetto.

In considerazione delle informazioni disponibili su esposizione ed effetti clinici, il tossicologo clinico ha ulteriormente classificato, in termini di intossicazione accertata, probabile e possibile, i casi definiti come intossicazioni da metanolo. In particolare, sono stati considerati casi di **intossicazione accertata** i pazienti la cui esposizione era documentata tramite analisi di laboratorio sui liquidi biologici e che presentavano almeno due segni clinici riferibili a metanolo e riportati da personale sanitario; casi di **intossicazione probabile**, i pazienti per i quali l'attribuzione dell'esposizione era basata su quanto indicato dal paziente o da altri testimoni e con due o più segni clinici riferibili a metanolo; casi di **intossicazione possibile**, i pazienti con attribuzione dell'esposizione basata su quanto indicato dal paziente o da altri testimoni oculari e con due o più sintomi riferibili a metanolo. I casi di intossicazione accertata, probabile e possibile sono stati inoltre valutati dallo stesso esperto in termini di **gravità**, utilizzando le seguenti categorie standard:<sup>24</sup> **lieve** per condizioni caratterizzate da manifestazioni cliniche di rapida risoluzione anche in assenza di terapia (per esempio irritazioni cutanea, oculare o delle vie respiratorie superiori, cefalea, affaticamento, vertigini, vomito); **moderata** per condizioni caratterizzate dai medesimi effetti riportati per le intossicazioni di gravità lieve ma più pronunciati, e/o da altri effetti, per lo più di tipo sistemico, per cui sia risultato opportuno un intervento terapeutico, in assenza di danni permanenti; **elevata**, per pazienti con manifestazioni quali coma, arresto cardiaco, insufficienza renale, e/o depressione respiratoria, cecità e altri effetti in grado di provocare disabilità permanente; **mortale**, per condizioni in cui il decesso è stato attribuito agli effetti provocati dall'esposizione in esame o dalle conseguenze che da questa sono derivate.

Per quanto riguarda le analisi effettuate sui liquidi biologici per il dosaggio del metanolo, si è fatto riferimento a quanto comunicato dagli ospedali che hanno trattato direttamente il caso. I campioni dei prodotti commerciali identificati nel corso del-

Categorie	Risultati (%)	
<b>Età mediana (anni)</b>	49,5	
<b>Valori minimi e massimi</b>	1-81	
<b>Genere</b>	maschile	16 (55,1)
	femminile	13 (44,8)
<b>Anno di esposizione</b>	2005	6 (20,7)
	2006	6 (20,7)
	2007	15 (48,3)
	2008	2 (6,9)
<b>Regione di provenienza</b>	Sicilia	17 (58,6)
	altre regioni	12 (41,4)
<b>Nazionalità</b>	italiana	13 (44,8)
	rumena	14 (48,3)
	polacca	1 (3,5)
	non nota	1 (3,5)
<b>Intossicazione</b>	accertata	15 (51,7)
	probabile	2 (6,9)
	possibile	12 (41,4)
<b>Gravità</b>	lieve	11 (37,9)
	moderata	2 (6,9)
	elevata	4 (13,7)
	mortale	12 (41,4)
<b>Modalità di esposizione</b>	accidentale	12 (31,0)
	occupazionale	5 (10,3)
	domestica	3 (17,2)
	altro	4 (10,3)
	volontaria	17 (58,6)
	tentato suicidio	2 (6,9)
	abuso	14 (48,3)
	uso improprio	1 (3,5)
<b>Via di esposizione</b>	ingestione	20 (62,1)
	inalazione	6 (20,7)
	contatto dermale	2 (6,9)
	mucosa orale	1 (6,9)
		1 (6,9)
<b>Prodotti a base di metanolo</b>	detergenti/solventi	8 (27,6)
	prodotti di uso industriale	6 (20,7)
	prodotti di laboratorio	4 (10,3)
	non specificati	11 (37,9)
<b>Segni e sintomi</b>	coma	13 (44,8)
	acidosi metabolica	10 (34,5)
	midriasi	4 (10,3)
	nausea	4 (10,3)
	cecità	3 (17,2)
	vomito	2 (6,9)
	pirosi gastrica	2 (6,9)
	riduzione visus	2 (6,9)
	vertigini	2 (6,9)
<b>Livelli plasmatici di metanolo</b>	<50 mg/dL	2 (6,9)
	50-99 mg/dL	2 (6,9)
	100-499 mg/dL	4 (10,3)
	≥ 500 mg/dL	1 (3,5)
	positivi, valori non noti	6 (20,7)
	non valutati	14 (48,3)

Tabella 1. Principali caratteristiche dei casi di intossicazione da metanolo gestiti dal CAV di Milano nel periodo 01.01.2005-30.11.2008 (n. casi 29).

Table 1. Main characteristics of methanol related poisonings handled by the PCC of Milan from January 2005 to October 2008 (29 cases).

le indagini come possibile fonte di esposizione, sono stati analizzati dal Dipartimento ARPA provinciale di Palermo dell'ARPA Sicilia e dal Laboratorio chimico-clinico dell'Ospedale Cà Granda di Milano mediante gas cromatografia, utilizzando spazio di testa con colonna HP-5MS 30 m per 0,2 mm (spessore del film 0,25 mm). Come calibratore è stato utilizzato alcool metilico BAKER (grado HPCL 99,8%) e come standard interno alcool isopropilico.

È stato definito di interesse per il sistema di allerta ogni caso di intossicazione da metanolo per cui non è risultata nota la fonte di esposizione, o per cui è stata riportata esposizione a prodotti che, secondo la normativa vigente, non avrebbero dovuto contenere metanolo.<sup>6,7</sup>

La procedura di allerta è stata articolata in due fasi principali, strettamente connesse tra loro: la prima, immediatamente successiva alla consulenza effettuata in emergenza, ha implicato il contatto diretto con ASL, Comandi dei Carabinieri per la sanità-NAS e Dipartimenti ARPA territorialmente competenti per l'avvio di interventi ispettivi e per l'analisi chimica dei preparati individuati come possibile fonte di esposizione; la seconda fase ha previsto, oltre al contatto giornaliero con l'ospedale di ricovero per seguire l'evoluzione clinica del paziente sino alla sua dimissione o al decesso, stretti contatti con ciascuno dei referenti locali per aggiornamenti sui risultati delle indagini effettuate. Contestualmente, è stata prevista la notifica all'Assessorato regionale alla sanità competente e al Dipartimento di prevenzione dell'allora Ministero della salute dei casi e delle informazioni raccolte.

## Risultati

Nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2004 e il 30 novembre 2008, il CAV di Milano è stato consultato per la gestione di 66 casi esposti a metanolo. Di questi, 29 (44%) sono stati classificati come intossicazioni da metanolo, 10 (15%) come intossicazioni riferibili ad altri agenti, 21 (32%) come non intossicazioni, mentre per sette casi (11%) i dati disponibili sono risultati non valutabili. Come mostrato in tabella 1, 6 dei 29 casi si sono verificati nel 2005, 6 nel 2006, 15 nel 2007 e 2 nel 2008. L'età mediana della casistica era di 49,5 anni, con valori minimi e massimi compresi tra 1 e 81 anni, mentre la distribuzione per genere era caratterizzata da una lieve prevalenza di uomini (55% vs 45%). In circa il 60% dei casi (n. 17) l'esposizione si è verificata in Sicilia, con un picco di 11 intossicazioni rilevate in questa Regione nel 2007 rispetto a 3 osservate nel resto d'Italia. In 15 casi (52%) la nazionalità è risultata straniera (15 cittadini rumeni e un polacco). L'intossicazione è stata considerata accertata per 15 casi (51%), probabile per quattro (14%) e possibile per 10 (35%). La gravità dell'intossicazione è risultata lieve per 11 casi (38%), moderata per due (7%) elevata per quattro (14%) e mortale per 12 casi (41%). La modalità di esposizione è stata accidentale per 12 casi (31%), di cui cinque esposti in ambito lavorativo, tre in ambito domestico e quattro in altro am-

bito. Per 17 casi l'esposizione è stata di tipo volontario e ha incluso due casi di tentato suicidio, 14 casi di abuso e un caso di uso improprio. La fonte di esposizione non è stata identificata per 11 casi (38%) mentre, per i restanti casi le categorie di uso sono state: detersivi/solventi per vernici (8 casi), detersivi di uso industriale (6 casi), prodotti di laboratorio (4 casi). La principale via di esposizione è stata l'ingestione, riportata per 20 casi (62%), seguita da inalazione (6 casi), contatto cutaneo (2 casi) e con mucosa orale (1 caso). Gli effetti clinici più frequentemente riportati hanno incluso: coma (13 casi), acidosi metabolica (10 casi), midriasi (4 casi), cecità (3 casi), pirosi gastrica (2 casi), riduzione del visus (2 casi) e vertigini (2 casi). Il dosaggio del metanolo plasmatico, effettuato in 15 pazienti, ha fornito la seguente distribuzione di valori: <50 mg/dL in 2 casi; compresi tra 50 e 99 mg/dL in 2 casi; compresi tra 100 e 499 mg/dL in 4 casi; >500 mg/dL in 1 caso. Per sei pazienti l'ospedale di ricovero ha informato il CAV sulla positività del dosaggio plasmatico ma non ha trasmesso il valore osservato. Le intossicazioni provenienti dalla Regione Sicilia, oltre a risultare le più numerose, hanno presentato caratteristiche del tutto diverse rispetto al resto della casistica. Infatti, in questa Regione si sono verificati tutti i casi che hanno coinvolto cittadini stranieri (n. 15), con esito mortale (n. 12) e causati da ingestione volontaria a fini di abuso (n. 14). I casi esaminati dal CAV di Milano su richiesta di utenti di altre regioni (n. 12) sono risultati tutti di nazionalità italiana, esposti in modo accidentale (tre in ambito lavorativo, cinque in ambito domestico, quattro in altro ambito) e con manifestazioni di gravità lieve, escluso un caso di tentato suicidio con intossicazione di gravità elevata.

In Allegato (vedi nota a pag. 8) sono riportate le principali informazioni disponibili per ciascuno dei casi esaminati. In riferimento a questi dati, viene di seguito riportata la sequenza delle osservazioni che hanno portato a individuare le fonti di esposizione a metanolo presenti in Sicilia:

- nel periodo marzo 2006-settembre 2007, il CAV di Milano è stato consultato in emergenza per la diagnosi e gestione di sette casi di intossicazione da metanolo con esito mortale. Le province di provenienza di questi casi, comprendenti sei cittadini rumeni e un polacco, sono state Ragusa (3 casi), Trapani (1 caso), Palermo (2 casi) e Messina (1 caso). Per nessuno di questi pazienti è stato possibile acquisire informazioni sulla possibile fonte di esposizione perché arrivati al pronto soccorso in stato di incoscienza o terminale.

- Nel settembre 2007, il CAV di Milano è stato consultato



Figura 1. Preparato commerciale denominato Sanital, contenente 70% di metanolo.

Figure 1. Commercial product denominated Sanital, containing 70% methanol.

Figura 2. Detergente domestico denominato Tuttalcol, contenente dal 25 al 30% di metanolo.

Figure 2. Household cleaning product denominated Tuttalcol, containing 25-30% methanol.

Figura 3. Etichetta del prodotto di uso industriale denominato Pratico Met. Alcool, contenente 70% di metanolo.

Figure 3. Label of the industrial product denominated Pratico Met. Alcool containing 70% methanol.

dall'ospedale di Trapani per una consulenza specialistica relativa a una paziente di 43 anni di nazionalità rumena, ricoverata in stato confusionale e di agitazione motoria. La diagnosi di intossicazione da metanolo, inizialmente basata sul quadro clinico, è stata confermata dalle analisi di laboratorio. La paziente, in fase di remissione, ha riferito che la condizione patologica causa del ricovero si era manifestata dopo applicazione sulla cute di un preparato di uso domestico denominato Sanital, utilizzato per disinfettare alcune punture di insetto. Come da procedura di allerta, il CAV di Milano ha immediatamente comunicato questa informazione alla ASL e al Comando dei Carabinieri per la Sanità-NAS territorialmente competenti al fine di procedere alla rilevazione del prodotto indicato e di verificarne la composizione. Le analisi chimiche effettuate sia dall'ARPA di Palermo, su un campione di Sanital prelevato a norma di legge nella ditta di produzione, sia dalla Medicina di laboratorio-settore di tossicologia dell'Ospedale Niguarda di Milano, su una confezione acquistata in Sicilia presso un esercizio commerciale, hanno indicato concentrazioni di metanolo superiori al 70%. Inoltre la confezione del preparato, risultata del tutto simile a quella di prodotti a base di alcool etilico denaturato (analoga colorazione rosa del liquido contenuto in bottiglia di plastica trasparente da un litro), evidenziava la dicitura «Alcool» e una croce bianca su campo arancione (figura 1). Le informazioni presenti in etichetta includevano le frasi di rischio «Tossico» e «Infiammabile», le indicazioni di impiego «Autorizzato in ambito professionale, industriale in genere, conciario, calzaturiero, orafa, ecc. Per diluire smalti e vernici. Prodotto per accendifuoco-vetriere» e le indicazioni sul contenuto «contiene alcool metilico denaturato con alcool etilico».

- A seguito delle osservazioni effettuate, il CAV di Milano è stato informato dal Comando dei Carabinieri per la Sanità-NAS di Trapani di un caso precedente di intossicazione mor-

tale da metanolo verificatosi nel mese di marzo e causato dall'ingestione, da parte di una cittadina Rumena di 60 anni, di una aranciata additivata di metanolo di origine non nota, risultato presente al 20%.

■ Nel successivo mese di ottobre, il CAV di Milano è stato consultato dall'ospedale di Ragusa per la gestione di un nuovo caso di intossicazione da metanolo il cui esito è risultato fatale. L'attivazione della procedura di allerta ha permesso di rilevare nell'abitazione della paziente, una donna rumena di 38 anni, un preparato commerciale denominato Sanital, del tutto simile a quello associato al caso di intossicazione rilevato nel mese di settembre, ma che riportava in etichetta il simbolo di pericolo «Nocivo», le indicazioni di impiego «Autorizzato in ambito professionale, industriale in genere, conciario, calzaturiero, orafo, ecc. Contro l'ossidazione di metalli: acciaio, rame, ecc. Per pulizie di grandi superfici, vetri, pavimenti, piastrelle ecc.» e le indicazioni sul contenuto «preparato con alcol denaturato (etanolo-carbinolo) contenente denaturante D.G. dimetilchetone». Anche per questo preparato le analisi, effettuate dall'ARPA di Palermo su campioni prelevati a norma di legge, hanno evidenziato concentrazioni di metanolo superiori al 70%.

■ Sempre nel mese di ottobre, il CAV di Milano è stato nuovamente consultato dall'ospedale di Trapani per la gestione di un bambino di un anno di età che aveva ingerito e subito vomitato, senza sviluppare ulteriori manifestazioni cliniche, un detergente domestico denominato Tuttalcol (figura 2). Per questo caso l'attivazione della procedura di allerta è derivata dal nome del prodotto, risultato identico a quello di un detergente associato a un caso di intossicazione da metanolo con esiti di cecità, verificatosi nel 2005 in Sicilia per tentato suicidio. Questa osservazione è stata immediatamente comunicata ai referenti locali e le analisi, effettuate dall'ARPA di Palermo su un campione del preparato ingerito dal bambino, hanno rilevato presenza di metanolo in concentrazione compresa tra il 25 e il 30%. La confezione del prodotto è risultata priva di indicazioni sulla presenza di metanolo e di frasi di rischio.

■ I tre prodotti commerciali identificati nel corso delle indagini svolte sono risultati formulati e commercializzati da una stessa ditta attiva in Sicilia.

■ L'allora Ministero della salute, in considerazione delle segnalazioni ricevute, ha disposto nel novembre 2007 il sequestro su tutto il territorio nazionale dei prodotti denominati Sanital.

■ Nel corso del mese di novembre il CAV di Milano è stato consultato per tre nuovi casi di intossicazione da metanolo con esito mortale verificatisi, rispettivamente, in Provincia di Enna (n. 1) e di Trapani (n. 2). Per due di questi pazienti, cittadine rumene rispettivamente di 55 e 56 anni, è stata rilevata l'assunzione a fini di abuso di prodotti denominati Sanital. Per il terzo caso, un cittadino rumeno di 55 anni, non è risultato possibile acquisire informazioni sulla fonte di esposizione.

■ Nel mese di dicembre dello stesso anno, il CAV di Milano

è stato consultato per un nuovo caso di intossicazione da metanolo di gravità elevata, verificatosi in Provincia di Palermo e riguardante una cittadina rumena di 47 anni. Le indagini, svolte dai NAS di Palermo a seguito della segnalazione inviata dal CAV di Milano, hanno portato all'identificazione di un nuovo prodotto denominato Pratico Met. Alcool, che è risultato commercializzato dalla stessa ditta responsabile dei prodotti Sanital e Tuttalcol. Anche in questo preparato il Dipartimento ARPA di Palermo ha rilevato una concentrazione di metanolo superiore al 70%. Le informazioni presenti in etichetta includevano le frasi di rischio «Tossico» e «Infiammabile» e l'indicazione «Contiene prodotto alcoolico alcool metilico. Usi: professionale-Nuovo per comburere» (figura 3).

■ Nel dicembre del 2007 l'allora Ministero della salute ha disposto il sequestro su tutto il territorio nazionale del preparato denominato Tuttalcol.

■ Nel corso del 2008 il CAV di Milano è stato consultato per la gestione di due nuovi casi di intossicazione da metanolo. Il primo, riguardante un cittadino rumeno di 55 anni, si è verificato in provincia di Caltanissetta nel mese di marzo ed è stato caratterizzato da manifestazioni cliniche di gravità moderata cui è seguita completa guarigione. Per questo caso non è stato possibile risalire alla fonte di esposizione. Il secondo caso, di gravità elevata ed esito non noto, si è verificato nel mese di giugno in Provincia di Agrigento e ha riguardato un cittadino rumeno. Per questo paziente è stata riportata l'assunzione del formulato Sanital classificato in etichetta «Tossico», diluito con acqua. La concentrazione di metanolo contenuta nella confezione di Sanital rilevata nell'abitazione del paziente è risultata del 20%.

■ Nel luglio del 2008 l'allora Ministero della salute ha disposto il sequestro su tutto il territorio nazionale del prodotto Pratico Met. Alcool.

■ Nei mesi successivi (aggiornamento effettuato fino al 30 novembre 2008) non sono stati rilevati dal CAV di Milano altri casi di intossicazione da metanolo.

### Discussione

I CAV sono servizi che operano all'interno del sistema sanitario per una corretta diagnosi e gestione delle intossicazioni acute. La sorveglianza della casistica presa in esame da questi centri su richiesta di varie tipologie di utenti, quali figure sanitarie ospedaliere e non ospedaliere e privati cittadini, può fornire informazioni rilevanti per indirizzare attività di prevenzione, informazione e formazione in vari ambiti di sanità pubblica.<sup>25</sup> In particolare, può fornire contributi importanti per valutare la sicurezza dei prodotti in commercio e segnalare eventi anomali di varia origine (dolosa, accidentale, comportamentale), indicativi di condizioni di pericolo non note o non adeguatamente considerate nelle fasi di autorizzazione al commercio.

In considerazione di questi aspetti il CAV di Milano, principale centro di riferimento nazionale,<sup>26,27</sup> e l'ISS hanno av-

viato un piano di lavoro per l'implementazione di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose, di rilevanza regionale e nazionale.<sup>23</sup> In questo ambito è stata identificata e segnalata, sin dal suo esordio, l'aggregazione di casi di intossicazione grave e mortale da metanolo verificatisi in Sicilia nel periodo 2006-2008 tra cittadini immigrati, in particolare, dalla Romania. I primi casi rilevati, verificatisi tra marzo e agosto 2006, hanno portato alla definizione di una procedura di allerta per trasmettere ai diversi referenti locali le informazioni rilevate in emergenza dal luogo di ricovero, orientare indagini di approfondimento sul territorio, integrare i dati acquisiti dai referenti coinvolti e garantirne la diffusione. L'applicazione di tale procedura ha portato a identificare quattro diversi preparati prodotti e commercializzati in Sicilia in punti di vendita aperti al pubblico, contenenti elevate concentrazioni di metanolo (in tre prodotti superiore al 70% e in uno compreso tra il 20 e il 30%), con destinazione d'uso ed etichettatura non compatibili con la normativa vigente.<sup>6</sup> A partire da luglio 2008 a oggi (30 novembre 2008), il CAV di Milano non ha ricevuto altre richieste di consulenza per casi di intossicazione da metanolo. Tale osservazione può essere messa in relazione ai sequestri di prodotti contenenti metanolo effettuati dalla Regione Sicilia su indicazione dell'allora Ministero della salute a seguito delle segnalazioni ricevute.

In generale, le osservazioni effettuate dal CAV di Milano nel periodo 2004-2008 suggeriscono che in Italia le intossicazioni di gravità elevata e mortale da metanolo sono un evento estremamente raro. Inoltre, non evidenziano comportamenti a rischio riportati in altri Paesi occidentali,<sup>11-14</sup> quali l'assunzione a fini di abuso di prodotti commerciali nei quali è autorizzata la presenza di metanolo come coformulante (per esempio detersivi per parabrezza, detersivi per carburatori e prodotti antigelo). Nondimeno, gli incidenti verificatisi in Sicilia hanno chiaramente evidenziato come la disponibilità di prodotti a basso costo e contenenti elevate concentrazioni di metanolo possa determinare assunzioni a fini di abuso, soprattutto in specifici gruppi di popolazione, quali alcolisti provenienti da Paesi in cui è diffuso l'uso di sostituti dell'alcool etilico.<sup>11,20</sup> Inoltre, ha fatto emergere condizioni di rischio per la popolazione generale, determinate dalla vendita al dettaglio in esercizi commerciali aperti al pubblico di prodotti estremamente pericolosi e non rispondenti ai requisiti di legge, tra cui un detersivo di uso domestico, e dalla possibilità che alcuni di questi potessero ingenerare confusione nei consumatori ed essere facilmente scambiati per alcool etilico denaturato.

Nel considerare la casistica esaminata dal CAV di Milano, va tenuto comunque presente che essa rappresenta un sottoinsieme dei casi di intossicazione grave e mortale da metanolo che si sono verificati in Italia nel periodo in esame. Per alcuni casi, infatti, potrebbero essere stati consultati altri CAV, oppure, soprattutto per i casi di decesso verificatisi prima o im-

mediatamente dopo la presentazione al pronto soccorso, potrebbe non essere stata effettuata alcuna richiesta di consulenza. Nondimeno, la casistica esaminata è risultata estremamente informativa evidenziando l'importanza, ai fini dell'individuazione di prodotti pericolosi commercializzati in modo improprio, di un sistema di sorveglianza e di allerta basato sui Centri antiveneni. In considerazione delle osservazioni effettuate, risulta anche opportuno sottolineare l'importanza di attività di sistematica revisione delle informazioni presenti sulle etichette dei preparati in commercio per l'individuazione di condizioni non conformi ai requisiti di sicurezza previsti dalla normativa e per indirizzare verifiche di tipo analitico.

### Conclusioni

In alcuni Paesi europei ed extraeuropei l'assunzione a fini voluttuari di metanolo e di altri sostituti dell'alcool etilico a basso prezzo rappresenta un problema sanitario rilevante.<sup>11-18</sup> I flussi migratori possono estendere questo problema ad altri Paesi, quali l'Italia, dove questa modalità di esposizione è stata rilevata a seguito degli incidenti verificatisi in Sicilia esclusivamente tra cittadini immigrati da Paesi dell'Est Europa. La normativa italiana relativa alla commercializzazione di prodotti contenenti metanolo è molto stringente.<sup>6,7</sup> Tuttavia, le osservazioni effettuate hanno evidenziato come l'immissione sul mercato di preparati a elevato contenuto di metanolo possa sfuggire agli attuali controlli di routine.

In considerazione di quanto sopra esposto e in aggiunta alle restrizioni già esistenti, sono state da tempo individuate una serie di misure di prevenzione in grado di limitare le esposizioni sia di tipo accidentale sia voluttuario, che possono essere così riassunte:<sup>7,15,28</sup>

- divieto di impiego di metanolo come agente denaturante per alcoli;
- obbligatorietà dell'aggiunta di agenti quali il Bitrex®, nei preparati in cui è consentita la presenza di metanolo come coformulante, al fine di renderli di gusto sgradevole;
- divieto di uso di coloranti rosa o assimilabili e della dicitura «Alcool» nei preparati a base di metanolo, al fine di evitare eventuale confusione con preparati a base di alcool etilico denaturato da parte degli utilizzatori;
- obbligatorietà per questi stessi preparati di riportare evidenziate in etichetta indicazioni sul rischio di cecità e di decesso che può derivare dall'esposizione a metanolo;
- adeguate campagne di informazione sui rischi per la salute che possono derivare dall'assunzione di bevande alcoliche illecite o di sostituti dell'alcool etilico.

**Conflitti di interesse:** nessuno.

**Ringraziamenti:** gli autori desiderano esprimere il loro ringraziamento al Comando dei Carabinieri per la Sanità-NAS di Trapani, Ragusa e Palermo per la sollecita disponibilità e collaborazione.

L'Allegato contenente le principali informazioni disponibili per ciascuno dei casi esaminati è disponibile sul sito [www.epi-prev.it](http://www.epi-prev.it)

## Bibliografia

1. International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Environmental Health Criteria 196: Methanol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 1997. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm> (ultimo accesso 07.10.2008).
2. Bingham E, Cohrssen B, Powell CH. *Methanol*. In *Patty's Toxicology*, 5<sup>th</sup> ed. New York, John Wiley & Sons, 2001.
3. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA; The American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (4): 415-46.
4. International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Methanol. Poisons Information Monograph*. PIM 335. Geneva, WHO, 2001.
5. CEE. Direttiva 98/98/CEE della Commissione del 15 dicembre 1998 recante 25° Adeguamento al progresso tecnico della Direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee N. L 355 del 30.12.1998. Recepimento nazionale con Decreto del Ministero della Sanità del 10/04/2000 S.O. G.U. 205 - 02/09/2000 D.M. 30/10/2000 (rettifica) S.O. G.U. 33 - 09/02/2001.
6. Italia. Legge n. 408 del 28 luglio 1984. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 15 giugno 1984, n. 232, concernente modificazioni al regime fiscale per gli alcoli e per alcune bevande alcoliche in attuazione delle sentenze 15 luglio 1982 e 15 marzo 1983 emesse dalla Corte di giustizia delle Comunità europee nelle cause n. 216/81 e n. 319/81, nonché aumento dell'imposta sul valore aggiunto su alcuni vini spumanti e dell'imposta di fabbricazione sugli alcoli. Gazzetta Ufficiale n. 212 del 2 ottobre 1984.
7. Italia. Decreto Ministeriale n. 524 del 9 luglio 1996. Regolamento recante norme per disciplinare l'impiego dell'alcole etilico e delle bevande alcoliche in usi esenti da accisa. Gazzetta Ufficiale n. 237 del 8 ottobre 1996.
8. CEE. Regolamento n. 13199/93 della Commissione del 22 novembre 1993 relativo al riconoscimento reciproco dei processi di completa denaturazione dell'alcole ai fini dell'esenzione dall'accisa. Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea del 31.10.1995.
9. CEE. Regolamento n. 1309/2005 della Commissione del 19 agosto 2005 che modifica il regolamento (CE) n. 1309/2005 relativo al riconoscimento reciproco dei processi di completa denaturazione dell'alcole ai fini dell'esenzione dall'accisa. Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea dell'11.8.2005.
10. CEE. Direttiva n. 76/768 del Consiglio, del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai prodotti cosmetici Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee N. L 262 del 27.9.1976. Recepimento nazionale con Legge 11 ottobre 1986, n. 713 Norme per l'attuazione delle direttive della Comunità economica europea sulla produzione e la vendita dei cosmetici e successive modifiche <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details&cid=28301> (consultato in data 7.10.2008)
11. Lachenmeier DW, Rehm J, Gmel G. Surrogate alcohol: what do we know and where do we go? *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(10): 1613-24.
12. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB et al. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005; 258 (2): 181-90.
13. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol* 2007; 45: 152-57.
14. Davis LE, Hudson D, Benson BE et al. Methanol poisoning exposures in the United States: 1993-1998. *Clin Toxicol* 2002; 40 (4): 499-505.
15. Liu JJ, Daya MR, Mann C.N. Methanol-related deaths in Ontario. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(1): 69-73.
16. Heath A. Methanol poisoning. *Lancet* 1983; 1(8337): 1339-40.
17. Givens S, Kabfleisch K, Scott B. Comparison of methanol exposure routes reported to Texas Poison Control Centers. *Western J Emerg Med* 2008; 9: 150-53.
18. Lo Vecchio F, Sawyers B, Thole D, Beuler MC, Winchell J, Curry SC. Outcomes following abuse of methanol-containing carburetor cleaners. *Hum Experimen Toxicol* 2004; 23:473-475.
19. Kalkan S, Cevik AA, Cavdar C, Aygoren O, Agkun A, Ergun N, Tunkok Y. Acute methanol poisoning reported to the drug and poison information center in Izmir, Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003; 6: 334-37.
20. Brahmi N, Blel Y, Abidi N, Kouraki N, Thabet H, Hedhili A, Amamou M. Methanol poisoning in Tunisia: Report of 16 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 717-20.
21. Bozza M, Brucato A, Davanzo F et al. Avvelenamento collettivo da Metanolo. *Rivista di Tossicologia Sperimentale e Clinica* 1986; 16 (2-3): 64.
22. Davanzo F, Settimi L, Marcello I, Condo M, Di Bella L, Sesana FM, et al. Intossicazioni da metanolo prese in esame dal Centro Antiveleni di Milano (2005-07). *Not Ist Super Sanità* 2007; 20(11): i-iii.
23. Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Roazzi P, Binetti R. Implementazione di una nuova sorveglianza delle esposizioni pericolose. *Not Ist Super Sanità* 2008; 21(4): 3-9.
24. Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 205-13.
25. Watson AW, Litovitz TL, Bedson MG et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: S604-S610.
26. Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri Antiveleni. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42(3): 268-76.
27. Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Maiozzi F, Roazzi P, Urbani E, Bissoli M, Ferruzzi M et al. Sorveglianza delle esposizioni pericolose: la casistica rilevata dal Centro Antiveleni di Milano nel 2005. *Not Ist Super Sanità* 2008; 21(3): ii-iv.
28. Jackson MH, Payne HES, Chen C. Bittering agents: their potential application in reducing ingestions of engine coolants and windshield wash. *Vet Human Toxicol* 1995; 37: 323-27.