

616—099[:546.49]—036.12—08:616.61—089.23

NEOBVYKLÝ PRÍPAD CHRONICKEJ INTOXIKÁCIE ORTUŤOU LIEČENÝ EXTRAKORPORÁLNOU HEMODIALÝZOU

Pplk. MUDr. P. VENCEL, MUDr. T. SZABÓ, MUDr. D. DUDÁŠ

Hemodialyzačné stredisko pri internom oddelení vojenskej nemocnice v Košiciach

(náčelník plk. MUDr. J. Matejka)

Predmetom nášho záujmu je prípad chronickej otravy mladej ženy, ktorá z kozmetických dôvodov používala dlhšiu dobu masť s obsahom ortuti a bismutu proti pehám na obličaji.

História otravy ortuťou je zaujímavá a čo do rozsahu je aj v súčasnosti predstihovaná len malým množstvom iných látok. Najčastejším zdrojom otráv sú jej zlúčeniny, predovšetkým chlorid ortuťnatý (sublimát) s obsahom až 74 % ortuti, pretože je veľmi ľahko rozpustný a dostupný. Zo spomínaných dôvodov je aj jeho akútna otrava najlepšie preštudovaná. Všeobecne ide pri nej o prejavy celkové, príznaky nervové a poruchy psychické.

Požitie zlúčenín ortuti sa okamžite prejavuje pálením v ústach, sťaženým polykaním, bolesťami na prsiach, v bruchu a slinením. V ďalšom priebehu otravy sa objavuje kolika, krvavé hnačky a kŕče. Obyčajne od druhého dňa otravy vidíme zápal ústnej sliznice. Okolo zubných krčkov sa tvorí šedý lem a zuby sa uvoľňujú. Po troch dňoch sa objavujú nekrózy stočených kanálikov a nasleduje anúria a akútna urémia. Často dochádza k smrti v uremickej kóme. V neurologickom obraze prevládajú symptomy urémie, v terminálnom štádiu s viacej alebo menej výraznými poruchami vedomia. Podrobné vydišferencovanie klinického obrazu je mnohokrát iluzórne.

Obraz akútnej otravy je spoločný pre všetky zlúčeniny ortuti i spôsoby jej vniknutia do organizmu. Všeobecne sa pohybuje smrteľná dávka sublimátu medzi 0,2 až 1 gr. I keď vývoj ochorenia po otrave zlúčeninami ortuti závisí predovšetkým na dávke, ktorá sa dostala do krvného obehu, sú známe úmrtia aj po 0,02 gr., inokedy ani použitie niekoľkých gramov (5—6) sublimátu nemusí byť smrteľné (19). Hlavné liečba extrakorporálnou hemodialýzou zásadne zmenila prognózu týchto otráv (5). Dnes, pokiaľ chorý nezomrie v šoku v prvých 24—48 hodinách, možno do určitej miery hodnotiť prognózu podľa dĺžky anúrie event. oligúrie s prihliadnutím na výšku a trvanie hyperazotémie (19). Na našom pracovisku sa nám podarilo zachrániť extrakorporálnou hemodialýzou pacienta po požití 12 gr sublimátu. Na zvládnutie akútnej urémie sme potrebovali opakovať extrakorporálnu hemodialýzu päťkrát, pričom anúria pretrvávala 21 dní. Znamená to, že ani požitie takej vysokej dávky sublimátu nemožno dnes pokladať za smrteľné.

Pri chronickej otrave ide obyčajne tiež o súbor prejavov celkových, príznakov neurologických a psychických porúch. Dochádza k nej v priebehu mesiacov až rokov a nemá vždy rovnaký začiatok. Snáď najčastejším príznakom je zápal ústnej sliznice, sprevádzaný zápachom z úst a zvláštnym medeným zafarbením podnebia. Často se stretávame aj s chronickou rinitídou, krvácaním z nosa a zápalmi vedľajších nosových dutín. Najcharakteristickejšie sú nenápadne a pomaly sa vyvíjajúce príznaky nervové a poruchy psychické. Z neurologických symptómov sú prítomné prejavy z difúzneho poškodenia centrálnej nervovej sústavy. Najčastejšie je prítomný neocerebelárny syndróm s iritačným tremorom a typickou ataxiou pri chôdzi. Inokedy sú prítomné príznaky svedčiace pre poškodenie extrapyramidového systému a vtedy prevláda obraz hypertonicko-hypokinetický s kľudovým tremorom horných končatín, s poruchami písma a ostatnými prejavmi, typickými pre toto ochorenie. Občas k extrapyramidovému obrazu sa pripájajú aj prejavy lézie centrálneho motoneurónu. Lézia pyramídovej dráhy je veľmi vzácna a porucha periférneho neurónu je neobvyklá. Ak sa objavia prejavy v rámci toxickej polyneuritídy, potom podľa niektorých autorov pri jej manifestácii hrá dôležitú úlohu únava, spôsob zamestnania, resp. interkurentná infekcia inej proveniencie. Psychické prejavy sú prítomné u ťažkej intoxikácie. Ide o obrazy manické až halucinačné, inokedy s cyklotymným charakterom.

Postihnutie obličiek, také typické pre akútnu otravu, je u chronickej otravy veľmi vzácné. Preto náš prípad mladej ženy, u ktorej dlhodobým užívaním spomínaného kozmetického prípravku došlo k toxickej nefropatii s príznakmi akútnej renálnej insuficiencie, je vhodný povšimnutia aj z tohoto hľadiska.

Popis prípadu: Chorá R. M., nar. 20. 7. 1933, číslo chorobopisu 524/69. R. A.: manžel liečený na urologickom oddelení s tbc urogenitálneho traktu.

O. A. Pacientka bývala vždy zdravá, až na apendektomiu v r. 1963.

T. O.: Od februára 1968 začala pociťovať tupé bolesti pod pravým reberným oblúkom, spojené so subfebriliami, pocitom triašky a s recidivujúcim labiálnym herpesom. Pre spomínané ťažkosti, napriek normálnemu nálezu na žľazníku pri i.v. cholecystografii, vykonaná cholecystektómia,

po ktorej sa zdravotný stav pacientky nezlepšil. Krátko nato sa objavujú bolesti v zhyboch a kolikovitá bolesť v pravom hypogastriu a mezogastriu. Konzultovaný urológ nachádza normálny pyelogram oboch obličiek. Neustále pretrvávajú výrazná anémia slizníc a kože. Na odporúčenie gynekológa pre podozrenie z extrauterinnej gravidity vykonaná punkcia Douglasu s negatívnym výsledkom. Konzultovaný urológ, chirurg, neurológ a gynekológ nevedia vysvetliť klinický nález zo svojho hľadiska.

Tab.

Výsledky vyšetrenia obsahu ortuti v moči a v dialyzačnom roztoku v gama %/24 hod

Vykonané vyšetrenie	Množstvo ortuti	
	v moči	v dialyzačnom roztoku
Pred dialýzou	365,2	—
Po 1. dialýze	38,7	18,0
Po 2. dialýze	13,4	8,0
Po 3. dialýze	—	—
Po 4. dialýze	—	—
Opakované po 2. týždňoch	—	—

Na základe kompletného interného vyšetrenia, opakovanými spoločnými konzultáciami, z laboratórnych nálezov a rtg. výsledkov prípad uzavrený ako chronický septický stav z neznámeho zdroja, najpravdepodobnejšie z oblasti malej paľvy s retroperitoneálnou zápalovou reakciou vpravo a sekundárna útlmová anémia ťažkého stupňa. Známkym urémie s miernou metabolickou acidózou boli zhodnotené ako extra-renálne, pretože pacientka častejšie zvracala, mávala častejšie hnačky. Naďalej zostávajú nevyjasnené kolikovitá bolesť brucha. Behom ďalšej hospitalizácie odobraná niekoľkokrát krv na hemokultúru a vykonaná kultivácia sternálneho punkčátu, všetko s negatívnym výsledkom. Cieľená konzervatívna antiuremická liečba a opakované transfúzie vedú len k prechodnému zlepšeniu urémie. Priebeh ochorenia sa aj naďalej zhoršuje. Pre prudké bolesti v bruchu pacientka zaujíma bizarné polohy, stáva sa somnolentnou, motoricky nekľudnou a hľadá úľavové polohy.

Vzhľadom na ťažké renálne postihnutie s príznakmi akútnej renálnej insuficiencie, anémie, negatívne hemokultúry a ďalší afebrilný priebeh ochorenia vyslovené podozrenie na chronickú intoxikáciu ťažkými kovmi. V anamnéze sa hľadajú kriminálne motívy bez úspechu. Kvalitatívna analýza moču až na neurčito pozitívny bizmut je negatívna. Pracovná anamnéza je bez pozoruhodností. Postupne u pacientky sa vyvíja zdurení slinných žliaz a ťažký pytalizmus. Vo vzorkoch slín sa ukazuje pozitívna reakcia na ortuť pri negatívnych opakovaných kontrolách. Cieľenou anamnézou od manžela sa získava ko-

nečne údaj o chronickom, najmenej 5 až 8-ročnom používaní masti proti pehám 2krát až 3krát do týždňa nasledujúceho zloženia: Bismuti subnitrici, Hydrargyri bichlorati albi aa 2,0; Unquenti emol. ad. 20,0. Uvedené zloženie zodpovedá nálezu ortuti v slinách a bismutu v moči. Preto bol prípad uzavrený ako chronická intoxikácia zlúčeninami ortuti a bismutu z rezorbcie masti, ktorú pacientka nekontrolovane užívala najmenej päť rokov.

Pretože u pacientky sa objavuje oligúria, bielkovinný dusík stúpa na 120 mg %, kreatinín na 12,3 mg % a kálium na 5,4 mekv/l, prípad sa uzatvára ako akútna renálna insuficiencia v priebehu chronickej intoxikácie ortuťou a prekladá sa na naše hemodialyzačné stredisko.

Diskusia

Okrem akútnych renálnych insuficiencií vyvolaných zlúčeninami ortuti sa v poslednom čase čoraz častejšie stretávame aj s ťažkým poškodením obličiek, vyvolaným komplexnými organickými zlúčeninami (5), čoho dôkazom je aj naša pacientka. Rozsah toxickej nefropatie závisí predovšetkým od množstva toxickej látky, ktorá sa dostala do organizmu. Po objavení sa oligúrie, event. anúrie, rýchle stúpa hladina NPN v sére a objavujú sa aj klinické známky urémie. Najväčšie nebezpečenstvo aj tu znamená hyperkaliémia, ako sme to pozorovali aj u našej pacientky. Nakoľko poškodenie obličiek je reverzibilné, je tu určitá možnosť aj spontánneho vyliečenia. Na základe klinických skúseností sa smrť obyčajne dostavuje medzi 8.—12. dňom, teda v období, keď sa obličky dostávajú do regeneračného obdobia. Dnes ešte nemáme k dispozícii liečivá zabráňujúce vzniku urémie, preto takto vzniklá obličková nedostatočnosť je klasickým príkladom indikácie extrakorporálnej hemodialýzy (5). Touto liečebnou metódou preklenieme najkritickejšie dni regenerácie obličiek až do vzniku diurézy.

Pri intoxikáciách ortuťou sme v súhlase s inými autormi za včasnú dialýzu (5) a indikujeme ju pri hyperazotémii nad 160 mg % a hyperkaliémii nad 6,5 mekv/l. Na základe vlastných skúseností včasná dialýza znamená u týchto prípadov aj kauzálnu liečbu, nakoľko nám pomáha eliminovať toxickú látku z organizmu, ktorá je dialyzovateľná (tab.). Na odstránenie ortuti z organizmu slúžia dlhodobé (5—6 hodinové) a opakované dialýzy, aby sa zabránilo ďalšiemu renálnemu poškodeniu cestou tubulárnej reabsorpcie (13). Množstvo ortuti vylúčené močom poukazuje na závažnosť a stupeň otravy (9). U našej pacientky ešte tretí týždeň po začatí intenzívnej liečby a použitia extrakorporálnej hemodialýzy bola koncentrácia ortuti v moči 365 mikrogr. v 1 litri moču. I keď intermitentnou dialyzačnou liečbou sa nám podarilo eliminovať ortuť z organizmu, že jej vylúčovanie močom prestalo a ani v dialyzačnom roztoku sa ju nepodarilo dokázať, rozvoj urémie sa nám ale

nepodarilo zastaviť. Pacientka zomiera za príznakov urémie po 3mesačnej intenzívnej liečbe, aj pri použití intermitentnej dialýzy.

Ortuť sa viaže v organizme chemicky a jej kolobeh nie je ani doposiaľ jednoznačne objasnený. Akonáhle sa ortuť dostane do vnútorného prostredia organizmu, či už cestou perorálnou, parenterálnou, pľúcami alebo vstrebaním z kože, vylučuje sa obličkami, slinami a stolicou. Praktickú dôležitosť má len vylučovanie močom, ktoré je nepravidelné a trvá dlho i po skončení expozície. Zlúčeniny ortuti podobne ako zlúčeniny ostatných ťažkých kovov sú známe svojím selektívnym účinkom na obličky. Rozsah a intenzita ich poškodenia je závislá na množstve toxicky pôsobiacej látky, na dobe expozície a na precitlivelosti organizmu na uvedené príčiny [12]. Z patogenetického hľadiska nie je medzi autormi jednotný názor na spôsob účinku ortuti v organizme. Najlepšie je preštudovaný účinok na obličky. Pri prenikaní ortuti glomerulami sa poruší permeabilita ich kapilár [20], v kanálikoch sa ortuť selektívne vychytáva v mitochondriách tubulárneho epitelu, ktoré sú sídlom proteolytických fermentov, ktorých účinkom ortuť blokuje [1, 14]. Účinok na mozgové tkanivo sa pravdepodobne uplatňuje nepriamo cez toxicky poškodený cievny systém. Z nervového systému je najviac poškodený mozoček a extrapyramidová šedá hmota.

Akútna otrava ortuťovými preparátmi vyvoláva nekrofnéózu s anúriou a jej poznanie nie je ťažké. Súhlasne s nami sa aj v literatúre uvádza, že rozpoznanie chronickej intoxikácie ako možnej príčiny včasného obličkového ochorenia býva ťažké pre pomerne malý výskyt najmä vtedy, keď nám chýba úplná anamnéza. V našej literatúre popísal zaujímavý prípad lipoidnej nefrózy u chorej s psoriázou, dlhodobe liečeného precipitátovou masťou, Erben, ktorý zároveň upozornil na nebezpečenstvo chronického liečenia ortuťovými preparátmi a nutnosť včasného rozpoznania poškodenia obličiek [3]. To potvrdzuje aj náš prípad, keď obličkové poškodenie bolo diagnostikované až v ireverzibilnom štádiu.

Vzťah dávok a stupňa otravy ortuťou bol v literatúre niekoľkokrát spracovaný. Najčastejšie sa uvádza, že 1 gr ortuti spôsobuje perakútnu, rýchle smrtiacu otravu a množstvá 0,5 až 1 mg denne po niekoľko týždňov majú za následok chronickú otravu. Dávky od 0,005 mg denne znamenajú otravu u zvlášť citlivých osôb. Všeobecne sa uvádza, že ženy sú na ortuť vnímavejšie ako muži.

Profesionálne otravy bismutom väčšina skúsených toxikológov nepozná. Pri požití sú zlúčeniny bismutu málo jedovaté, lebo sa málo vstrebávajú. Chronické účinky boli študované u zvierat, u ktorých bola zistená po požití zvýšená činnosť štítnej žľazy a znížená odolnosť proti infekciám. Vcelku má otrava bismutom určitú analógiu s otravou ostatnými ťažkými kovmi.

U našej pacientky v popredí klinického obra-

zu bola toxická nefropatia s tendenciou zľhávania obličiek, ktoré sa nepodarilo dostatočne zvládnuť ani eliminovaním toxickkej noxy z organizmu. Vzhľadom na charakter ochorenia bola u pacientky indikovaná intermitentná dialyzačná liečba, ktorá už nepriniesla zvrät v priebehu chronickej intoxikácie ortuťou. Z prípadu pre prax vyplývajú hlavne preventívne opatrenia. I použitie najúčinnjších liečebných metód nie vždy zabráni nebezpečenstvu, ako to potvrdzuje priebeh ochorenia u našej pacientky.

Z neurologického hľadiska je prípad zaujímavý tým, že u pacientky prevládala lézia bulbárnych nervov, ktorá spočiatku nebola vydišerovaná. Pri ďalších neurologických kontrolách prevládali v obraze prejavy intrakraniálnej polyneuritídy s postihnutím bulbárnych nervov, i keď v literatúre pri otravách ťažkými kovmi sú najčastejšie popísané systémové ochorenia.

Súhrn

Popísaný prípad chronickej intoxikácie u mladej ženy kozmetickým prípravkom s obsahom ortuti a bismutu. Na pohľad neškodný a pomerne často lekármi magistraliter predpisovaný kozmetický prípravok proti pehám mal za následok ireverzibilnú toxickú nefropatiu, s vyjadrenou léziou bulbárnych nervov v neurologickom obraze. Autori upozorňujú, že spomínaný kozmetický prípravok môže mať často aj tragické následky u zvlášť vnímavých jedincov, aj napriek použitiu najúčinnnejšej eliminačnej metódy, ako je extrakorporálna hemodialýza, ako to dokazuje aj publikovaný prípad.

Literatúra

1. Cafruni, E. J. a kol.: J. Pharmacol. 115, 1955, 390.
2. Čkanikova, Je. V.: Vrač. Delo, 4, 1964, 36—39.
3. Erben, J.: Lék. zprávy VLA. 7, 8, 1958, 155—160.
4. Falck, J.: Ztsch. Ges. Inn. Med. 11, 1957, 756.
5. Frang, A., Csata, S., Hamvasi, Gy., Tóth, M.: Orv. Hetil. 24, 1966, 1118—1120.
6. Friberg, L. S. a kol.: J. Arch. Industr. Hyg. 8, 1953, 149.
7. Herms, W.: Dtsch. med. Wschr. 91, 1966, 45, 2007—2013.
8. Inman, P. M., Gordon, B., Frinder, P.: Brit. med. J. 5003, 1956, 1206.
9. Klinkmann, H., Hübel, A.: Münch. med. Wschr. 106, 1964, 34, 1466—1468.
10. Marhold, J.: Přehled průmyslové toxikologie. Praha, SZdN 1964, 1116 s.
11. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie und Vergiftungen II. Stuttgart, G. Thieme 1956, 678 s.
12. Reidenberg, M. M.: Amer. J. med. Sci. 247, 1964, 1, 25—29.
13. Renner, E.: Ann. Int. Med. 6, 1965, 4, 196—206.
14. Richterich van Baerle R., Lemon, H. M.: Schw. Med. Wschr. 85, 1955, 987.
15. Saare, H.: Münch. Med. Wschr. 99, 1957, 651.
16. Szabó, T., Petrák, B. F., Pavlík, L.: Lek. Obzor 17, 1968, 4, 257—264.
17. Ševčík, M.: Praktická toxikologie. Praha, SZdN 1965, 236 s.
18. Taschen, B., Steller, R.: Med. Klin. 50, 1955, 1018.
19. Válek, A.: Náhle selhaní ledvin. I. vyd. Praha, SZdN 1967, 222 s.
20. Zolliger, H. V.: Schw. Ztschr. Alg. Path. Bakt. 18, 1955, 155.