

# Rozvíjajúca sa kvadraparéza po delíriu – rutina alebo diagnostická výzva?

MUDr. Eva Gödölová<sup>1</sup>, MUDr. Júlia Travkina<sup>1</sup>, MUDr. Katarína Surmajová<sup>1</sup>, MUDr. Tatiana Hučeková<sup>2</sup>, MUDr. Monika Plevová<sup>3</sup>, MUDr. Oto Petřík, MPH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddelenie, Svet Zdravia, NsP Sv. Lukáša, Galanta

<sup>2</sup>Interné oddelenie, Svet Zdravia, NsP Sv. Lukáša, Galanta

<sup>3</sup>Psychiatrické oddelenie, Svet Zdravia, NsP Sv. Lukáša, Galanta

**Chronická otrava olovom predstavuje zriedkavú formu sekundárnej koproporfýrie. Samotné porfýrie patria do skupiny vzácnych metabolických ochorení, spôsobených vrodeným enzymatickým defektom alebo získanou poruchou syntézy hému. Olovo má inhibičný vplyv na enzýmy podieľajúce sa na syntéze hému. Všetky úvodné symptómy pri chronickej intoxikácii olovom sú nešpecifické a ľahko prehliadnuteľné. Ťažké chronické otravy môžu byť sprevádzané poškodením nervového systému. Naša kazuistika prezentuje prípad pacienta s atypickým klinickým vzorcom delíria pri nadužívaní alkoholu s neuropsychiatrickými a internými komplikáciami. Prácou chceme poukázať na dôležitosť anamnézy a komplexného vyšetrenia pacienta pri širokej škále príznakov, ktoré vyžadujú multidisciplinárny prístup.**

**Kľúčové slová:** intoxikácia, hém, olovo, polyneuropatia

## Development of quadriparesis after delirium: simple routine or diagnostic challenge?

**Chronic lead poisoning is a rare form of secondary coproporphyrria. Porphyrrias belong to the group of rare metabolic diseases caused by a congenital enzymatic defect or an acquired disorder of heme synthesis. Lead has an inhibitory effect on enzymes involved in heme synthesis. All initial symptoms of chronic poisoning are non-specific and easily overlooked. Severe chronic poisoning may be accompanied by damage to the nervous system. We report a case of a patient with an atypical clinical pattern of delirium in alcohol overuse with neuropsychiatric and internal complications. The aim of the paper is to highlight the importance of detailed history and comprehensive evaluation of a patient with a wide range of symptoms, requiring a multidisciplinary approach.**

**Key words:** poisoning, heme, lead, polyneuropathy

## Úvod

Olovo je toxický kov zo skupiny ťažkých kovov prirodzene sa vyskytujúci v zemskej kôre. Počiatky ťažby olova siahajú až do dávnej minulosti, keď Rimania v roku 43 nášho letopočtu dobyli Britániu a našli tam veľké ložiská rúd bohatých na olovo, ktoré sa používajú až dodnes. Niektorí historici dokonca vidia v rozsiahlej intoxikácii olovom príčinu úpadku Ríma (olovené potrubia vodovodov a víno varené v olovených kotloch). V súčasnosti sú opísané neprofesionálne otravy olovom pitnou vodou, avšak najčastejšie ide o nadmerné vystavenie jedinca expozícii olova v pracovnom prostredí (Bencko, 1995). Expozícia môže trvať krátke časové obdobie (akútna otrava) alebo dlhší čas (chronická otrava). Do organizmu sa olovo dostáva inhaláciou, perorálne a výnimočne aj resorpciou cez porušenú kožu. Malé množstvo olova (2 mg denne) sa akumuluje v tele a spôsobuje pomalú otravu prakticky cez všetky orgánové systémy. Iniciálne príznaky dlhodobej expozícii olovu sú málo špecifické až ne-

nápadné. Olovo je kov, ktorý nemá v ľudskom organizme žiadnu fyziologickú funkciu. Jeho toxicita spočíva v širokom spektre biologických účinkov, jednak interferenciou s rôznymi enzymovými systémami, jednak genotoxicitou. Zasahuje do biosyntézy hému, dôsledkom čoho dochádza k hromadeniu prekursorov hému ako kyseliny 5-aminolevulovej (5-ALA) a koproporfyrínov, ovplyvňuje aj nervový, urogenitálny, kardiovaskulárny, gastrointestinálny, endokrinný a imunitný systém. Najväčší podiel olova sa ukladá do kostí a do zubov, kde nahrádza vápnik. Olovo sa vylučuje z organizmu v nezmenenej forme, 80 % v moči, zvyšok so stolicou, potom. Expozícia olovu v nízkych koncentráciách môže mať aj trvalé následky na zdravie vo všetkých vekových skupinách. Vystavenie vplyvu olova v detskom veku môže mať dopad na zníženie kognitívnych schopností. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie expozícia olovu spôsobuje ročne asi 600 000 nových prípadov mentálneho postihnutia detí, zodpovedá za 143 000 úmrtí ročne

a 0,6% celosvetovej záťaže chorobami (Seppalainen, 1983; Pelclová et al., 2017).

Prvé symptómy chronickej otravy olovom sú nenápadné. Na začiatku sa objavujú bežné príznaky nášho dynamického života ako zvýšená únava, nespavosť, podráždenosť, nechutenstvo, porucha koncentrácie, bolesť hlavy a brucha. K závažným komplikáciám patrí anémia, artériová hypertenzia, arytmia, porucha tubulárnej funkcie obličiek, zníženie glomerulárnej filtrácie až ireverzibilné poškodenie obličiek s intersticiálnou fibrózou a dilatáciou tubulov s atrofickými zmenami, kolikovitá bolesť brucha, toxická encefalopatia s progredujúcou cerebrálnou atrofiou, degeneratívne zmeny axónov, epilepsia, imunosupresia, vývojové chyby plodu, oneskorený rast. Reakcie organizmu na danú koncentráciu olova v tele človeka sú individuálne. Ženy sú 1,3 až 1,5-krát citlivejšie na toxické pôsobenie ako muži. Najviac citlivé na olovo sú však deti (vyššia citlivosť organizmu, vyššia vstrebateľnosť). Ak hladina olova v krvi dosiahne 150 ug/l, objavuje sa spo-

**Tab.** Výsledok vyšetrenia moču na metabolity porfyrínu u nášho pacienta (tabuľka prevzatá z elektronického doručovania výsledkov Medirex – laboratórium Bratislava – www.elab.sk, laboratórium@medirex.sk, 2015)

Parameter	Výsledok	Jednotka	Referenčný interval	Parameter	Výsledok	Jednotka	Referenčný interval
*U-KREA	9,9	mmol/l	5,7–14,7	copro1/KREA	13,20 +	umol/mol	0,3–8,5
U-5-ALA/KREA	31,8 +	nmol/mol	1–5	copro3/KREA	231,80 +	umol/mol	1,7–26
U-PBG/KREA	1,09 +	mmol/mol	0,1–0,8	Poznámka: U – koncentrácia stanovenej látky v moči KREA – kreatinín 5-ALA – kyselina 5-aminolevulová PBG – porfobilinogén UROPOR – uroporfyrín c. porf. – porfyríny (frakcie) copro – koproporfyrín			
UROPOR/KREAT	2,52 +	umol/mol	0–2,0				
7-c.porf/KRE	1,29	umol/mol	0–1,3				
6-c.porf/KRE	0,01	umol/mol	0–0,7				
5-c.porf/KRE	5,02 +	umol/mol	0–1,0				

+/- hodnota vyššia/nížšia ako referenčný interval  
Výsledky sa vzťahujú len na analyzovanú vzorku  
Akreditovaná metóda

malenie mentálneho a fyzického vývoja, kognitívny deficit, znižuje sa schopnosť učenia, zhorší sa imunita. Pri vysokých expozíciách olova, keď jeho koncentrácia v krvi dosahuje hodnoty 800–1 000 ug/l, dochádza k poškodeniu mozgu (encefalopatia) (Gagan et al., 2012).

### Klinická kazuistika

Prezentujeme prípad 44-ročného pacienta bez závažných ochorení, s anamnézou chronického abúzu alkoholu, ktorý predhospitalizačne 3 dni abstinoval pre hroziace súdne pojednanie. Iniciálne bol prijatý na interné oddelenie s cieľom diagnostického doriešenia anémie stredne ťažkého stupňa s polymorfnými ťažkosťami ako zvýšená únava, nechutenstvo, bolesť hlavy, tras horných končatín, bolesti brucha, dýchavičnosť. V rámci diferenciálnej diagnostiky anémie absolvoval paraklinické vyšetrenia (ultrazvukové vyšetrenie brucha, gastrofibroskopi, onkoskríning, stagingovú počítačovú tomografiu) s negatívnym výsledkom. Priebeh hospitalizácie bol komplikovaný manifestáciou epiparoxizmu a rozvojom delírium tremens s nutnosťou podania benzodiazepínov. Pre výrazný psychomotorický nepokoj a psychotické príznaky psychiatrom bolo indikované podávanie vysokopotentných antipsychotík. Privolaný neurológ stav hodnotil ako akútny symptomatický záchvat pri abstinenčnom syndróme pri chronickom abúze etylu. Vitálne natívne CT vyšetrenie mozgu vylúčilo intrakraniálnu patológiu. EEG vyšetrenie bolo v norme.

Po stabilizovaní stavu pacient opisoval celkovú slabosť, parestézie dolných končatín v členkoch a kolenách, postupne progredujúcu, postupujúcu ascendentne. Privolaný neurológ predpokladal alkoholovú polyneuropatiu. EMG vyšetrenie nervov dolných končatín bolo s nálezom prevažne axonálnej polyneuropatie dolných končatín s postihnutím motorických vlákien, verifikované bolo ľahké predĺženie distálnej motorickej latencie (DML), nižší sumačný motorický akčný potenciál (CMAP), senzitivný nervový akčný potenciál bol v norme (SNAP), hranične nižšia bola rýchlosť vedenia (CV). Realizovaná lumbálna punkcia bola s normálnym cyto-biochemickým nálezom.

Klinicky stav pacienta progredoval, v neurologickom náleze dominoval obraz ťažkej chabej kvadruparézy končatín, bez poruchy citlivosti, sfinkterové poruchy sa nedali posúdiť, pacient mal zavedený permanentný močový katéter. Opätovne konzultovaný neurológ už supponoval syndróm Guillaina a Barrého, preto bol pacient preložený na neurologické oddelenie.

S odstupom času sme realizovali kontrolnú lumbálnu punkciu, opäť s normálnym cyto-biochemickým nálezom. Sérológia krvi a likvoru bola negatívna, oligoklonálne pásy v likvore a v sére neboli detegované. Doplnili sme MRI vyšetrenie mozgu a C chrčtice, ktoré nevizualizovalo čerstvé ložiskové ani zápalové zmeny v intrakrániu. Na úrovni C chrčtice sa nezobrazila extramedulárna kompresívna ani intramedulárna spinál-

na lézia. Kontrolným EMG vyšetrením sa vyšetřili vodivosti nervov horných a dolných končatín, nález svedčil o progresii axonálneho poškodenia motorických vlákien na dolných končatinách (v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením nižší CMAP, ostatné parametre boli bez dynamiky), na horných končatinách bol prítomný obraz axonálneho poškodenia motorických vlákien (nižší CMAP a SNAP, hranične nižšie CV) so súčasným demyelinizačným poškodením motorických a senzitivných vlákien nn. mediání v oblasti zápästia (vs. kombinácia so syndrómom karpálneho tunela bilaterálne). Bloky vedenia neboli prítomné. Ihlové EMG sme z technických príčin nerealizovali. Elektrofyziologické výsledky vodivosti nervov, normálny MRI a likvorologický nález nás viedol k ďalšej diferenciálnej diagnostike. Vzhľadom na predhospitalizačne opisované respiračné, gastrointestinálne ťažkosti s rozvojom minerálovej dysbalancie v kombinácii s neurologickou symptomatológiou sme zvažovali akútnu intermitentnú porfýriu. Realizované vyšetrenie moču však našu hypotézu nepotvrdilo, profil skôr nasvedčoval o otrave olovom (vysoká koncentrácia 5-aminolevulovej kyseliny (ALA), koproporfyrínu III (copro 3), minimálne zvýšenie porfobilinogénu (PBG) (tabuľka).

Z heteroanamnézy sme zistili, že síce pacient figuroval ako nezamestnaný, ale predtým pracoval dlhé roky v rodinnej firme v prevádzke s akumulátorovými batériami, kde sa u pracovníkov pozorovali podobné symptómy menšej intenzity. Na internom oddelení dohodli prostredníctvom Úradu verejného zdravotníctva v Bratislave odber krvi na vyšetrenie olova. Vo výsledku bola biologická medzná hodnota pre olovo v krvi vysoko prekročená (860 ug/l). Konzultovali sme s klinikou pracovného lekárstva a toxikológie, kde stav vyhodnotili ako chronickú otravu olovom. Začala sa intravenózna eliminačná liečba s chelátom. Podával sa preparát chelotvornej látky CaNa<sub>2</sub> EDTA počas 5 dní za súčasného monitorovania koncentrácie olova v krvi a v moči, s rýchlym poklesom koncentrácie olova v krvi na 460 ug/l. V ďalšom priebehu sa u pacienta začala intenzívna rehabilitácia, na

**Ob.** Klinická a paraklinická prezentácia chronickej otravy olovom (vlastný zdroj)



zmiernenie neuropatických bolestí bol do terapie pridaný gabapentín s dobrou klinickou odpoveďou.

Rok po kompletnej rehabilitácii u pacienta pretrvávala chabá kvadruparéza ľahkého stupňa akcentovaná na horných končatinách. Pri neurologickej kontrole po 5 rokoch sa realizovalo kontrolné EMG vyšetrenie horných aj dolných končatín, ktorým sa preukázala regresia axonálneho poškodenia motorických vlákien, pretrvával obraz axonálnej senzitivnej polyneuropatie ako reziduálny obraz alkoholovej polyneuropatie, syndróm karpálneho tunela bilaterálne.

Na základe tohto zistenia došlo na pacientovom bývalom pracovisku ku kontrole so zistením prekročenia limitov expozície a odhaleníu ďalších prípadov polyneuropatie a epilepsie.

### Diskusia

Periférna neuropatia patrí k najčastejším neurologickým ochoreniam. Prejavuje sa poruchou štruktúry a funkcie periférneho nervového systému, a to s dysfunkciou motorických, senzitivných a autonómnych nervov. V klinickej praxi sa najčastejšie stretávame s metabolickou a zápalovou príčinou. Toxicke neuropatie vznikajú obvykle priamo toxickým vplyvom, najčastejšie u onkologických pacientov (Kučera, 2010).

U nášho pacienta sme vykonali sériu klinických, laboratórnych a zobrazovacích metód. Pri diferenciálnej dia-

gnostike sme brali do úvahy hlavne časovú anamnézu vzniku ťažkostí. Vzhľadom na nesignifikantný likvorologický nález pri EMG obraze polyneuropatie sa predpokladaná diagnóza akútnej polyradikuloneuritídy nepotvrdila.

Po zhrnutí anamnestických údajov, priebehu hospitalizácie, komplikácií, ako aj výsledkov klinických a paraklinických vyšetrení sme vyslovili podozrenie na akútnu porfýriu. V diagnostike porfýrií sa uplatňujú vlastnosti porfyrínov ako fluorescencia, rozpustnosť, absorpcia. Stanovuje sa nadbytok hlavných metabolitov v moči, krvi a v stolici. Moč na vyšetrenie treba odobrať a transportovať v tmavých nádobách na ochranu pred UV svetlom. Následne sa stanovuje hladina ALA, PBG a odpadov celkových porfyrínov z 24-hodinového zberu moču. Na presnú diagnózu treba dôkaz enzýmovej poruchy, ktorú vyšetrujú špeciálne laboratória (Warren et al., 1998). Realizované vyšetrenie moču u nášho pacienta však poukazovalo na otravu olovom. Olovo sa po resorpcii do organizmu distribuuje hematogénnou cestou do kostnej drene, pečene, obličiek, svalov, nervových tkanív, kože, gonád. Ukladá sa v kostnom tkanive, odkiaľ sa môže vyplavovať i po viacerých rokoch od expozície s následnými prejavmi intoxikácie. V krvi sa naviaže na erytrocyty, inhibuje enzýmy podieľajúce sa na syntéze hému, dôsledkom čoho dochádza k hromadeniu prekursorov hému. Ide o inhibíciu enzýmu

5-ALA dehydrogenázy s nahromadením ALA, koproporfyrín oxidázy s nahromadením koproporfyrínu, hemsyntetázy s nahromadením protoporfyrínu a železa. V krvnom obraze sa prejavuje ako normocytová alebo mikrocytová hypochrómna anémia, v červených krvinkách sú prítomné bazofilné bodky, zvýšené množstvo retikulocytov. Akútna porfýria sa dá odlišiť od otravy olovom len laboratórne. Počas atakov akútnej porfýrie je viacnásobne zvýšené vylučovanie ALA a PBG močom. Pri otrave olovom je zvýšená koncentrácia ALA, copro 3, hladina PBG je v norme, zvýšená je exkrécia koproporfyrínu močom. Je typické zvýšenie koncentrácie komplexu protoporfyrínu so zinkom (Kauppinen et al., 2002).

Na Slovensku platí pre olovo záväzná biologická hodnota 700 ug/l krvi, ktorá nesmie byť nikdy prekročená. Biologické medzné hodnoty pre olovo v krvi sú nad 45 rokov u žien aj u mužov 400 ug/l, pod 45 rokov u žien 100 ug/l. Neurologické vyšetrenie je indikované pri plumbémii nad 3 μmol/l, čo je biologická medzná hodnota okolo 500 ug/l u dospelých.

Otrava olovom je síce zriedkavá, ale vykazuje multisystémovú tkanivovú toxicitu. Z neurologického hľadiska pri chronickej intoxikácii olovom sa najčastejšie stretávame s insomniou, zvýšeniu iritabilitou, depresiou, poruchou pamäti, poruchou koncentrácie, parézami až plégiami v rôznych lokalitách (obrázok). Častým subjektívnym príznakom sú parastézie a svalová slabosť. Tachykardia, artériová hypertenzia, tremor, nepokoj, nadmerné potenie sú prejavy aktivácie sympatika, hyperpyrexia je prejavom postihnutia hypotalamických štruktúr (Suarez, 1997). Postihnutie periférneho nervového systému sa manifestuje ako periférna neuropatia axonálneho typu s prevahou postihnutia motorických vlákien. Na horných končatinách býva oslabená extenzia prstov, následne ruky, na dolných končatinách viazne dorzálna flexia nohy a prstov, ktorá pozvoľna progreduje, je nebolestivá, napodobňuje úžinový syndróm nervus radialis (supinátorový syndróm). So senzitivných príznakov bývajú prítomné akrálna hypostézie na horných končatinách, z autonómnych symptómov hypohidróza



akrálne, zápcha. V EMG obraze dominuje axonálna lézia, na horných končatinách sú postihnuté senzitivne i motorické vlákna (nižší SNAP i CMAP). Akútna neuropatia vzniká pri krátkom trvaní expozície olovu, bývajú postihnuté prevažne motorické vlákna, asymetricky extenzory. Pri chronickej neuropatii je prítomná senzitivne motorická neuropatia, ktorá je distálna a symetrická (Aminoff, 2014).

V našom prípade išlo o profesionálnu chronickú otravu olovom v rodinnej firme. Pri prevencii otráv olovom u zamestnancov pracujúcich vo výrobe autobaterií sú dôležité preventívne opatrenia, lekárske prehliadky pracovníkov, zabránenie vzniku opakovaných otráv a skvalitňovanie pracovných podmienok, ktoré môžu nezvratne poškodiť organizmus. Pri preventívnych lekárskejších prehliadkach treba sledovať plumbémiu a pri prekročení maximálneho expozičného limitu 700 µg/l musí byť pracovník vyradený z rizikového pracoviska. Pri akútnej perorálnej otrave olovom sa realizuje gastrická laváž s aplikáciou aktívneho uhlia, dostatočná hydratácia. Pri manifestnej chronickej intoxikácii alebo po prekročení referenčného rozmedzia plumbémie sa aplikujú cheláty, preparáty CaNa<sub>2</sub> EDTA (calcium disodium ethylenediaminetetraacetate), u nás dostupný Chelintox (1 ampulka obsahuje 500 mg v 500 ml F1/1) po obdobie 2–5 dní. Ďalším preferovaným liekom je dimerkaptoantárová kyselina (DMSA), ktorá

sa podáva perorálne v sumárnej dennej dávke 600 mg rozdelenej do troch dávok počas 9 dní.

Ak sa na ochorenie myslí, včasné začatie adekvátnej liečby znamená nižšie riziko trvalých následkov.

### Záver

Chronická intoxikácia olovom je príkladom širokej variability klinických príznakov. Olovo ako toxický ťažký kov môže vyvolať neurologické, kardiovaskulárne, renálne, gastrointestinálne, hematologické, reprodukčné, genotoxické a karcinogénne účinky. Zdrojom expozície býva práve ľudská činnosť, a to ťažba, spracovanie, úprava, výroba, spaľovanie olovnatých výrobkov. Vzhľadom na uvedené negatívne vlastnosti olova je nutné sledovať jeho množstvo v organizme na rizikových pracoviskách. Včasné rozpoznanie chronickej otravy olovom spočíva v správnej interpretácii anamnestických údajov a klinickej symptomatológie. Závažnosť klinických prejavov u jednotlivcov sa líši. Priebeh toxických neuropatií je čiastočne reverzibilný, preto je dôkladné EMG vyšetrenie v rukách skúseného elektromyografistu rozhodujúce pri oddiferencovaní tohto ochorenia od podobných prípadov. Diagnostický proces si vyžaduje multiodborovú spoluprácu.

Pri pátraní po etiológii ochorenia je dôležité nepodceňovať nenápadné až banálne príznaky, ktoré v komplexnej-

šom pohľade na pacienta môžu napomáhať pri určení správnej diagnózy.

### Literatúra

1. Aminoff S, Josephson A, Michael J. Aminoff's Neurology and General Medicine. Cambridge: Academic Press 2014: 1392.
2. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v životnom a pracovnom prostredí človeka. Praha: Grada 1995: 419.
3. Gagan F, Deepesh G, Archana T. Toxicity of lead: A review with recent updates. Interdiscip Toxicol 2012; 5: 47–58.
4. Kauppinen R, Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. Clin Chemistry 2002; 48: 1891–1900. 9.
5. Kučera P. Problematika neuropatie v klinickej praxi. Neurológia 2010; 5(2): 55–59.
6. Pelclová D. Patří otravy olovem minulosti? Zdravotnické noviny – příloha Lékařské listy 2001; 30: 16–17.
7. Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, Kock B. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: a prospective study. Neurotoxicology 1983; 4: 181–192.
8. Suarez JI, Cohen ML, Larkin J, Kernich. CA, Hricik DE, Daroff RB. Acute intermittent porphyria: Clinicopathologic correlation. Report of a case and review of the literature. Neurology 1997; 48: 1678–1683.
9. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolevulinic acid dehydratase. Trends Biochem Sci 1998; 23(6): 217–221.

Článok je prevzatý z:  
Neurol. praxi 2021; 22(1): 63–66

### MUDr. Eva Gödöllová

Neurologické oddelenie, Svet Zdravia, NsP Sv. Lukáša Hodská 373/38, 924 01 Galanta godollova85@gmail.com

