

# **Překvapení po požití olova – srovnání dvou osob.**

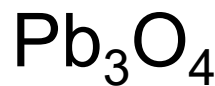
## **Jak vysvětlit vysokou spotřebu antidota u malého dítěte?**

Daniela Pelclová

Toxikologické informační středisko,

Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN

# Expozice olovu - profesionální



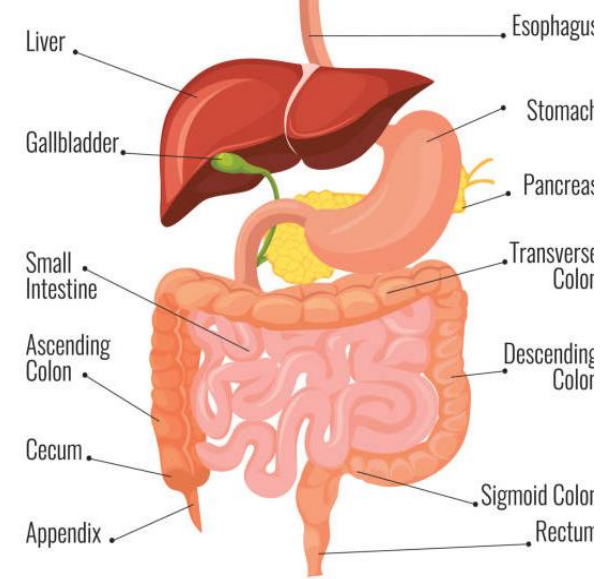
Pb(II)-carbonate



**Expozice:** výroba baterií, plátkové olovo, broky, drát, barvy, glazury, olovnaté broušené sklo,...

- **Kumulativní jed** – poločas 5-10 let!

# POŽITÍ olova

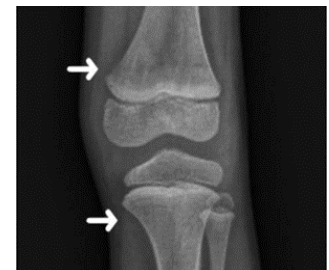


- VSTŘEBÁNÍ v GIT (*Skerfving and Bergdahl 2007*)
- ŽALUDEK – kyselina chlorovodíková - Pb → více rozpustné sloučeniny
- Absorpce primárně v DUODENU pasivní difuzí i aktivním transportem (*Mushak 1991*)
- v ILEU pinocytózou a prostory mezi enterocyty do **krevního oběhu** (*Del Rio 2022*)
- **70-90%** požitého Pb se **VYLUČUJE** do moče nebo žluče

# OLOVO – distribuce

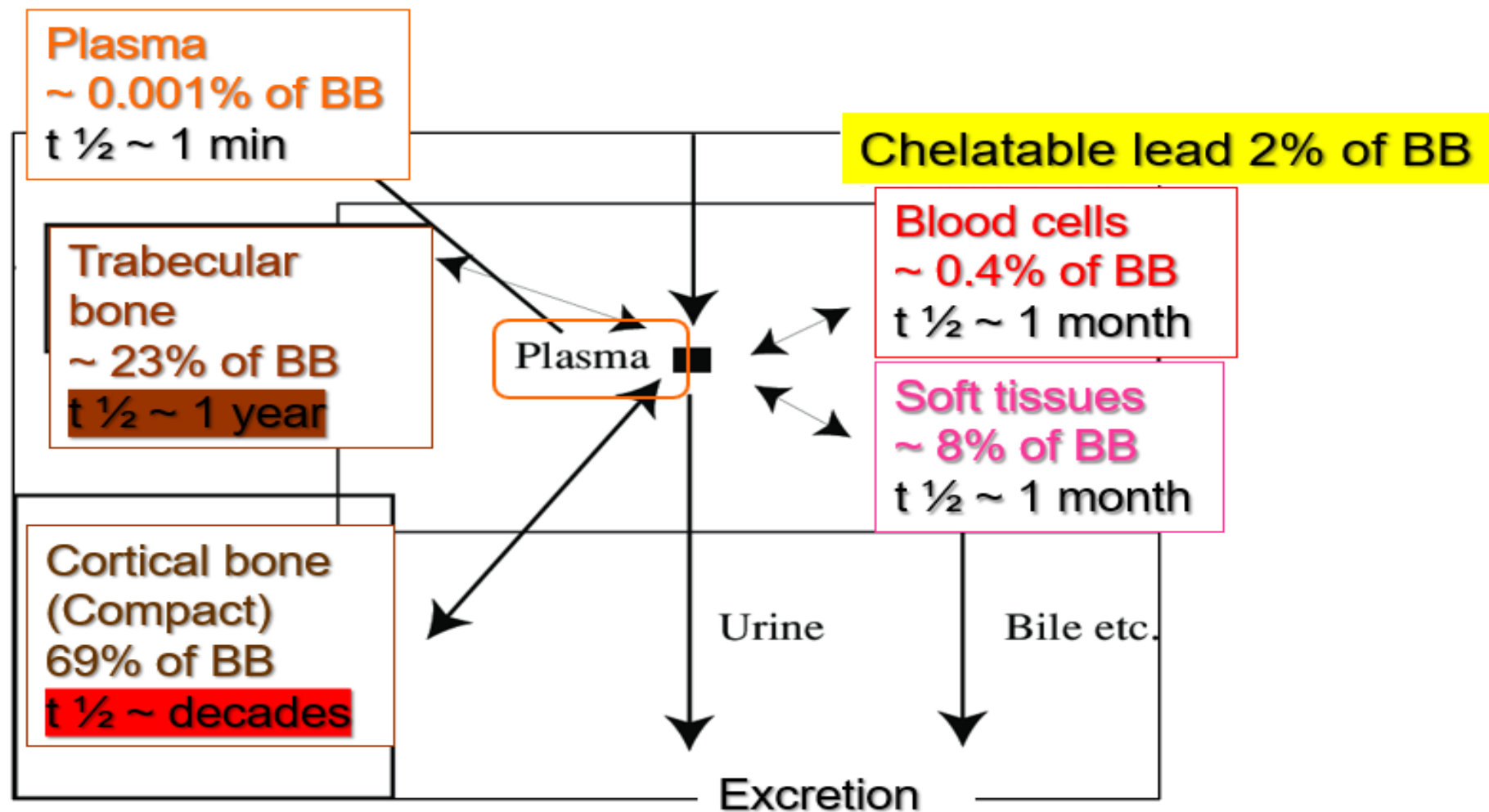


- **TŘI KOMPARTMENTY –**
- **1 KREV** – méně než **1 %**,
- **99 % v erythrocytech** = 80 % vázané na ALA-dehydratázu,
- **1 % v plazmě**, z ní distribuce do dalších orgánů
- **2 MĚKKÉ TKÁNĚ** (téměř **8 %**) ledviny, játra, svaly, kostní dřeň a u dětí mozek
- **3 MINERALIZOVANÁ TKÁŇ** (téměř **92 %**) kosti, zuby)
- $Pb^{2+}$  inkorporace do kostní matrix, nahrazuje  $Ca^{2+}$  v místech aktivní kalcifikace (ATSDR 2023)



# COMPARTMENTS

## Body Burden (BB) and Elimination $t_{1/2}$ -time



# Patofyziologie vzniku anémie

Qader 2021

Pb a syntéza hemu

Environ Sci Pollut Res (2021)

## 5-aminolevulová kyselina

*5-ALA dehydratáza*

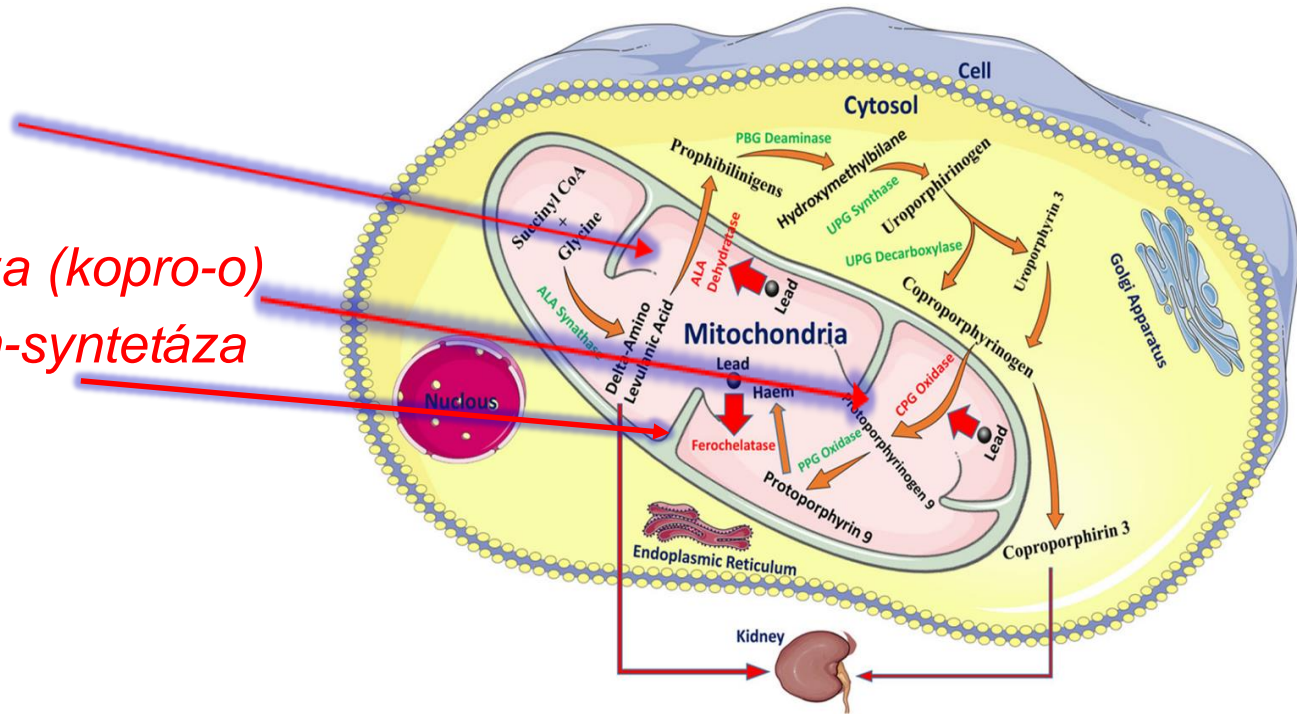
porfobilinogen

uroporphyrinogen

koproporphyrinogen *oxidáza (kopro-o)*

Fe + protoporphyrin *hem-syntetáza*

**Hem**



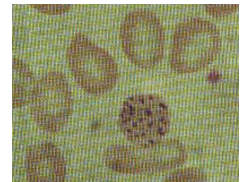
# Symptomy



- **Anémie** (únava, apatie, dušnost, bledost)
- **Saturninské koliky – efekt porfyrinů**
- šedý lem na dásních
- Encefalopatie (u dětí) – bolest hlavy, zmatenost, křeče, kóma
- Polyneuropatie
- Několik mechanismů – poškození neuronů CNS, destruction mozkové tkáně,.. myelinové vrstvy periferních nervů,
- Vzácně: léze proximálních renálních tubulů, hypertenze, zvýšení kyseliny močové – dna z olova

# Laboratorní nálezy

- Již za 1-2 dny **ZVÝŠENÍ PLUMBÉMIE**
- za 5-7 dní **anémie** (normochromní normocytární)
- U populace v ČR asi 20 µg/l –
- Olovnatý benzín se přestal prodávat v prosinci 2000
- Limit pro pracovníky 400 µg/l
- Další testy:
  - **zvýšení protoporphyrinu** - FEP nebo ZPP (free, zinc PP)
  - **Snížení 5-ALA dehydratázy**
  - **V MOČI Pb, 5-ALA, koproporphyriny**
  - **Bazofilně tečkované erythrocyty**  
(ribozomy, mitochondrie) = *obsolentní metoda monitorování*



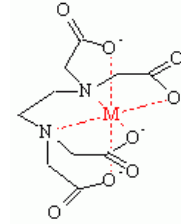
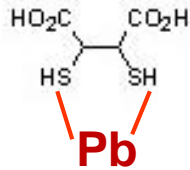


chele (řecky)

# Terapie



**DMSA**



**CaNa<sub>2</sub>-EDTA**

- První krok: konec expozice
- **Chelátotvorná antidota** – SILNÁ KOVALENTNÍ VAZBA:
- **DMSA (succimer, dimerkaptojantarová kyselina)** per os kapsle – málo nežádoucích účinků.
- Preferované antidotum.
- Obvykle 2týdenní série DMSA
  
- **CaNa<sub>2</sub>-EDTA (calciumdisodium edetate)** i.v. infuze – mírná nefrotoxicita

# 12 pacientů (včetně dětí) léčených pro požití Pb

Plumbémie **680 až 1 230  $\mu\text{g/l}$**

Všichni se zotavili po **2-30 dnech chelatační léčby**

Pb glazura (6 pacientů)



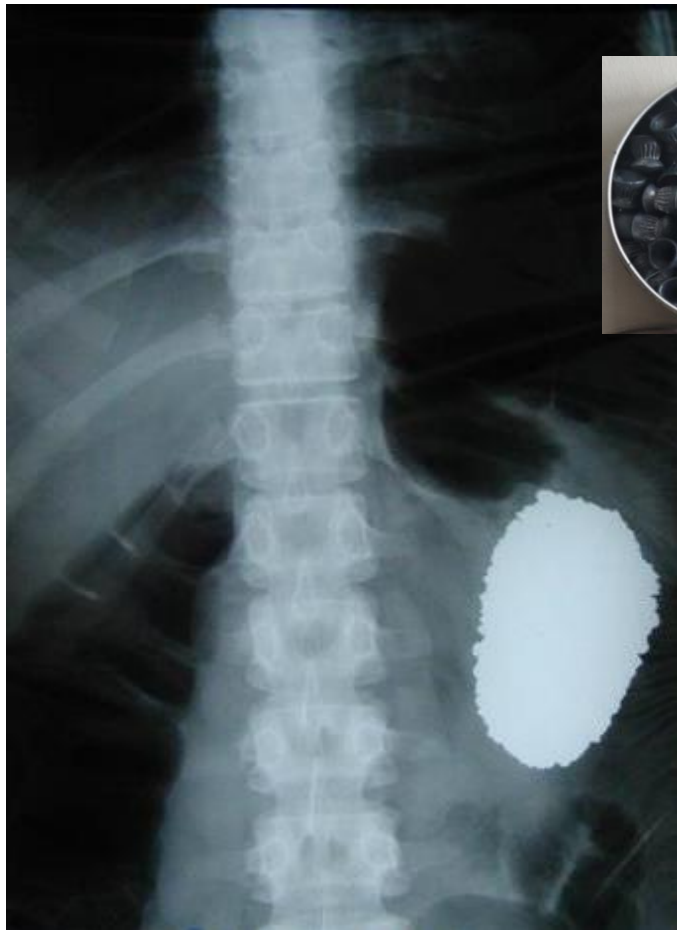
Antidiabetikum od astrologa kontaminované Pb



Pb broky nechtěně spolknuté lovcem



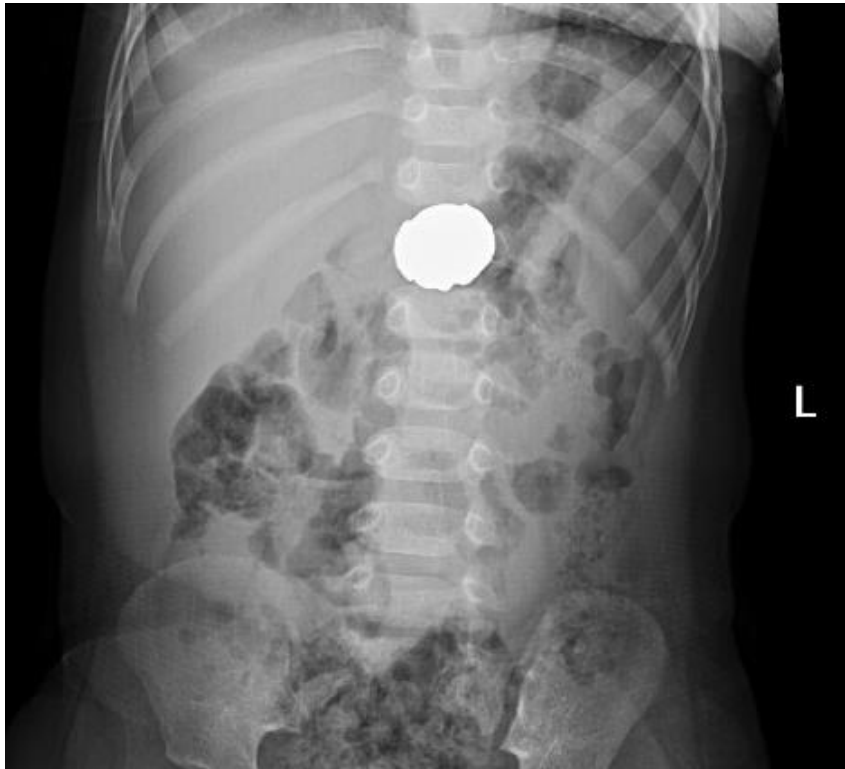
17-letá dívka s mentální anorexií požíla 500  
olověných broků = 250 g, 8 týdnů v GIT



# 14-měsíční chlapec

Pb mince, odstraněná ze žaludku po týdnu

Srpen 2020 nález otce v lese pomocí detektoru kovů



18 g, Pb plomba  
na mlynářské pytle  
2,4 x 2 x 0,4 cm

# Podobné nálezy 2 pacientů

- 17-letá dívka



- **Plumbémie 1100  $\mu\text{g/l}$**
- Hb 82 (N 120-165) g/l
- Hct 24 (N 33-47) %
- Bilirubin 76 (N 4-24)  $\mu\text{mol/l}$
- ALT 12,7 (N 0,15-0,96)  $\mu\text{kat/l}$
- Fe N (7,16–26,85  $\mu\text{mol/l}$ )

- 14-měsíční kojenec



- **Plumbémie 1174  $\mu\text{g/l}$**
- Hb 91 (N 105-135) g/l
- Hct 29 (N 33-39) %
- Bilirubin 27 (N 2-21)  $\mu\text{mol/l}$
- ALT 9,7 (N 0,26-0,6)  $\mu\text{kat/l}$
- Fe 11,6 (N 9-21,5)  $\mu\text{mol/l}$

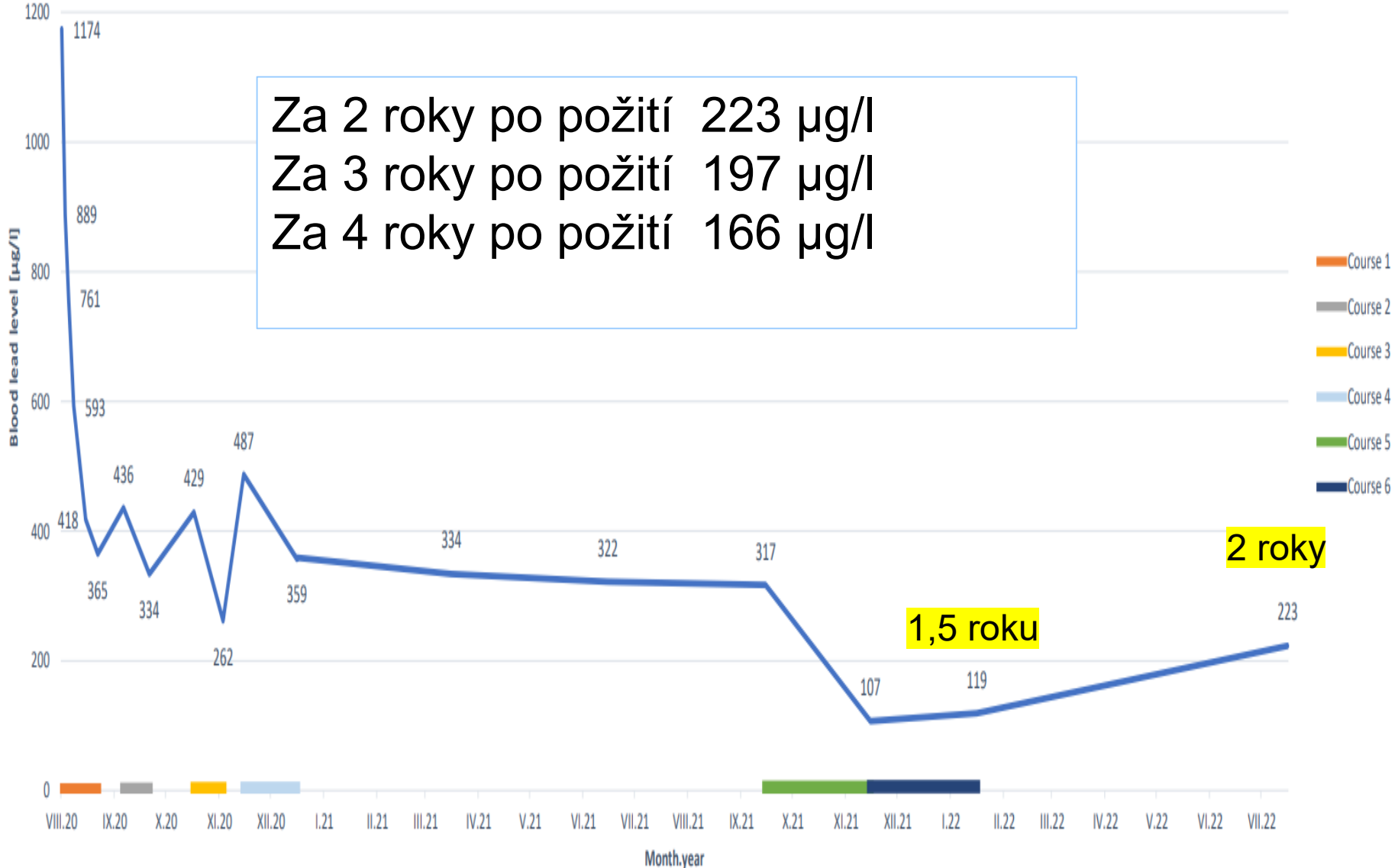
# Rozdílná dávka a terapie u pacientů



	17letá dívka	14měs. chlapec
Dávka g / kg t. hm.	4,45	1,83
Doba expozice	5 týdnů v žaludku +3 týdny v GIT	1 týden v žaludku
Plumbémie	1100 µg/l	1174 µg/l
Dny chelatační terapie	14	116
Trvání terapie	3 měsíce	1,5 roku

# Plumbémie během 6 sérií DMSA (1,5 roku)

Za 2 roky po požití 223  $\mu\text{g/l}$   
Za 3 roky po požití 197  $\mu\text{g/l}$   
Za 4 roky po požití 166  $\mu\text{g/l}$



# Vyloučení domácích zdrojů

- Pb barvy byly zakázány v Československu zák. č. 137/ 1924
- Pb kontaminace je vzácná
- Pb v krvi – u 2 bratrů a rodičů 13,0 – 19,8  $\mu\text{g/l}$  (obvyklá hodnota)



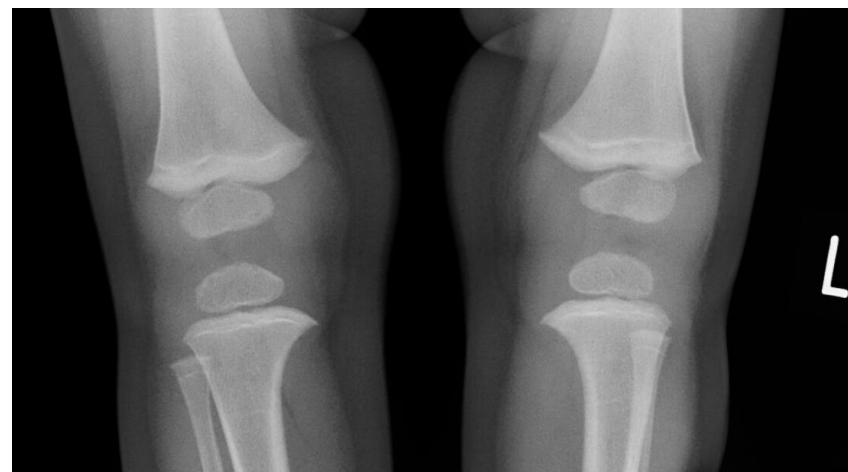
- RTG GIT 5 měsíců po požití vyloučil další předmět v GIT



Také RTG kolen chlapce potvrdil začátek intoxikace  
po požití – 19. den – iniciální změny  
za 4 měs typický RTG nález

19. den

4 měsíce po požití



Iniciální změny / hraniční  
nález

„metaphyseální proužky“

# VYŠŠÍ CITLIVOST U MALÝCH DĚTÍ zejména GIT cestou

MALE DĚTÍ

Pb absorpce a retence

**40 %**

*(Mushak 1991, US EPA 1986)*

DOSPĚLÍ

10-15 %



Akumulace volného protoporphyrinu (FEP)  
v erythrocytech při nižší hladině Pb

**200 µg/l**

250-300 µg/l

*(Heath 2003, McCabe 1979, Scheuplein et al. 2002).*

# VYSVĚTLENÍ MECHANISMŮ

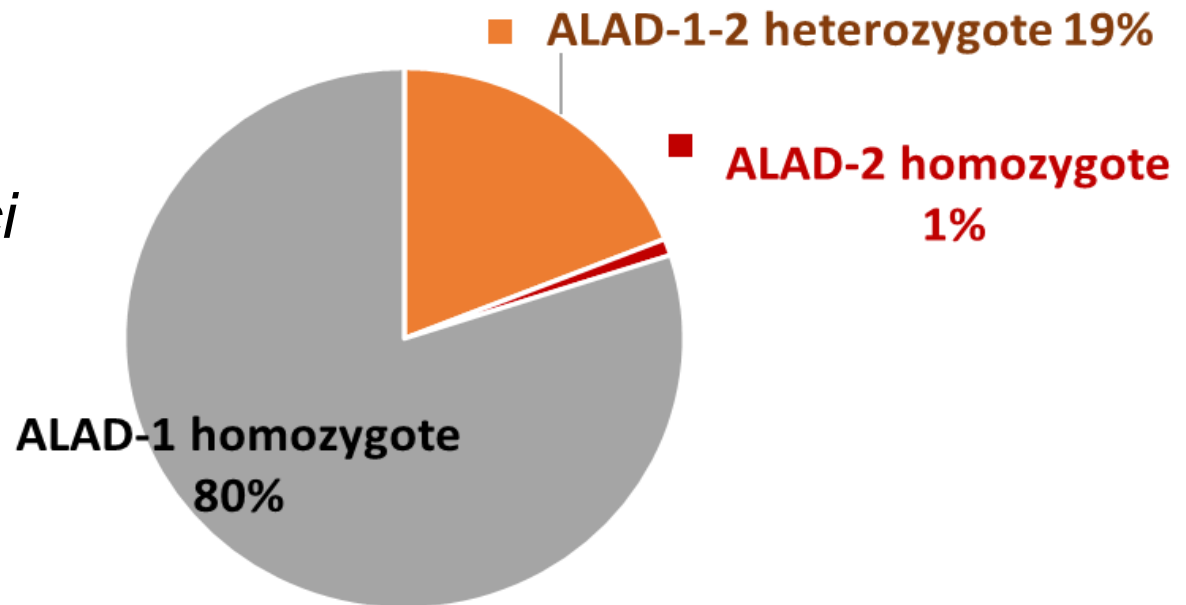
- JÁTRA dozrávají ve 2 letech (*Gow 2001, Del Rio 2022*)
- Uložení v JÁTRECH je snadnější z jaterních sinusoid s většími póry u nezralých endoteliálních buněk (*ASDR 2017*)
- Vyšší vazba Pb na metallothionein intracelulárně v JÁTRECH a LEDVINÁCH (*Gonick 2011*)
- Exkreční funkce LEDVIN dozrává v 2-5 letech
- **Studie s hladověním:** Mléčná výživa zvyšuje absorpci Pb v důsledku rychlého vyprazdňování žaludku po 2,5-3 hod (*James 1985*)



# GENETICKÁ VARIABILITA – 1: ALAD

Pb se váže na *5-ALA dehydratázu*

*Genetické varianty  
v Kavkazské populaci*



- ALAD-1-2 heterozygot 19 %
- ALAD-2 homozygot 1% ... **vyšší afinita** pro Pb - **vyšší absorpce** erythrocyty a delší **stabilita vazby** (Sobin 2015)
- Kavkazská populace – nejvyšší prevalence ALAD-2 (Kelada 2001)
- Vyšší Pb v krvi dětí (Kelada 2001, Montenegro 2006, Del Rio 2022)

# GENETICKÁ VARIABILITA – 2:

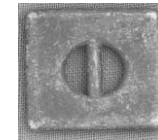
## *hPEPT2\*2*

- PEPTIDOVÝ-TRANSPORTÉR 2\*2 haplotypu (*hPEPT2\*2*)
- Pb v krvi 2x vyšší u *hPEPT2\*2* homozygotních **chlapců**.
- Mexicko-Americko-Hispánská populace 56 % typ 1, **39 % heterozygoti**, **5 % homozygoti** (Pb 49 µg/l), zbytek 20-28 µg/l
- **OBĚ VARIANTY** zasahují **hlavně chlapce** (sexuálně dimorfní).
- ALAD2 a *hPEPT2\*2* se označují jako nové biomarkery zdraví a možného mentálního rizika u **chlapců exponovaných Pb** (Dignam 2008, Sobin 2011, 2015, Quader 2021)
- Žádná hladina není ZDRAVÁ

# Fatální požití Pb při 1110 – 3500 µg/l

2letá dívka spokla nepozorovaně Pb zatížení závěsu.  
Dg až post-mortem (*Hugelmeyer 1988*)

- Destička 20 x 30 mm
- Nezjištěna na RTG
- 6 – 8 týdnů
- Únava, zvracení, neklid, kóma
- Hb 82 g/l
- **Plumbémie 2 830 µg/l**
- **Bazofilní tečkování erytrocytů**
- Encefalopatie



# DOPORUČENÍ

- Je-li podezření na požití olova
- Vyšetřit plumbémií –
- Zvýšení už za 1-2 dny
- Anémie až po týdnu



# Genetické testování

kojence 30. 5. 2024 rodiče odmítli

## ALAD-2

20% heterozygot,  
1% homozygot  
in naší populaci

## hPEPT2\*2

Stěr z bukální sliznice a  
PCR reakce

39% heterozygot,  
5% homozygot  
v Mexicko-Americko-Hispánské populaci)  
U nás (?)



# Děkuji za pozornost

daniela@pelclova.cz

