

## POLINEUROPATIJA UZROKOVANA ETILENOKSIDOM

S. Kovač<sup>1</sup>, T. Beritić<sup>1</sup>, Z. Poljaković<sup>2</sup> i J. Silovski<sup>3</sup>

*Odjel za profesionalne bolesti Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb<sup>1</sup>, Neurološka klinika Kliničkog bolničkog centra Rebro, Zagreb<sup>2</sup>, Dom zdravlja, Čazma<sup>3</sup>*

*(Priljeno 6. XII 1983)*

Prikazan je slučaj mladog radnika zaposlenog kod sterilizacije etilenoksidom u jednom industrijskom pogonu, eksponiranog tom plinu tokom otprilike 20 dana. Za vrijeme rada stalno je osjećao miris po plinu, žarilo ga je u očima, a imao je i smetnje disanja. Priljen je u bolnicu istom nakon što se razvila obostrana klijenut stopala zbog koje nije mogao ni stajati ni hodati. Kod pregleda je bio zbunjen, imao je jaki konjunktivitis s blefarospazmom dok su neurološki nalazi upućivali na neuropatiju i mijelopatiju. To se stanje, međutim, neočekivano naglo normaliziralo.

Budući da su neurološke posljedice ekspozicije etilenoksidu tek nedavno uočene i u literaturi objavljene, ovaj je slučaj etilenoksidom uzrokovane polineuropatije retrospektivno dijagnosticiran.

Etilenoksid je kod obične temperature i tlaka bezbojan, zapaljiv i eksplozivan plin, ugodna eteričnog mirisa. To je najjednostavniji epoksid ili ciklički eter, ali vrlo reaktivan alkilirajući agens. Mnogo se upotrebljava u kemijskim sintezama (etilenglikola, etanolamina, alilnih etera, surfaktansa itd.), te za hladnu sterilizaciju i fumigaciju, osobito za sterilizaciju hrane, tekstila, medicinskih instrumenata i niza drugih predmeta. Poznata je i njegova upotreba u industriji duhana za skraćivanje vremena dozrijevanja i za smanjivanje sadržaja nikotina u duhanskim listovima. Upotrebljava se i kao pesticid u silosima. Ta široka primjena dovodi do vrlo velike potražnje i produkcije etilenoksida. Proizvodi se djelovanjem alkalija na etilenklorhidrin ili katalitičkom oksidacijom etilena na zraku (1—4).

Kad se upotrebljava za bolničku sterilizaciju često se kombinira s drugim plinovima npr. s freonom ili ugljičnim dioksidom, da bi se do-

bile mješavine niže zapaljivosti i eksplozivnosti. Otuda na tržištu i toli-ko različitih tvorničkih imena (Anprolene, Benvicide, Carboxide, Cry-Oxide, Dihydrooxirene, Dimethylene oxide, Epoxyethane, EO, ETO, Oxy-cyclopropane, Oxane, Oxyfume Pentoxide, Steroxide, T-plin itd.) (2). »Etox« je na primjer smjesa 9 dijelova etilenoksida i jednog dijela CO<sub>2</sub>, a »Cartox« obrnuto, od jednog dijela etilenoksida i 9 dijelova CO<sub>2</sub>. Etilenoksid je odlično sredstvo za dezinfekciju i fumigaciju i zato što nje-gove pare vrlo dobro penetriraju, pa za sada — bar za neke predmete — nema alternativne zamjene za etilenoksid u sterilizaciji. Izvanredno je pogodan i za sterilizaciju implantabilnih naprava (proteze, umjetni zglobovi, stimulatori srca itd.) koji bi se inače uništili ili teško oštetili sterilizacijom na paru (2).

Sadašnji standard za profesionalnu ekspoziciju etilenoksidu za pro-sjek od 8 sati rada (MDK) kod nas (5) je 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>), dok je u Finskoj, SR Njemačkoj i SAD još uvijek 50 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>), u Švedskoj je 20 ppm, a u SSSR čak samo 0,5 ppm (3). Aktualne ekspozicije u SAD čini se ipak da se kreću između 1 i 10 ppm u industrijskim prostrojenji-ma, a u većim rasponima u bolnicama (6).

Američki National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) je 1977. godine objavio ocjenu etilenoksidovog toksičnog, mu-tagenog i karcinogenog potencijala (2). Toksični učinci uključuju respi-ratorne, očne i kožne iritacije zatim anemiju, povraćanje i proljev. NIOSH je tada preporučio da Occupational Safety and Health Associ-ation (OSHA) postavi standard za maksimalnu ekspoziciju od 50 ppm, i da se ta koncentracija striktno poštuje, a da se samo iznimno za 15-mi-nutni rad dopusti i ekspozicija od 75 ppm. Zanimljivo je da u to (makar nedavno) vrijeme uopće nisu spomenuti učinci na periferni živčani su-stav što je razumljivo ako se uzme u obzir da su prvi klinički slučajevi polineuropatije uzrokovane etilenoksidom (3) zabilježeni istom 1979. godine. Tada još nije bilo ni definitivnih dokaza koji bi upućivali na mutagene ili karcinogene potencijale kod ljudi. Ipak, NIOSH već tada preporučuje da etilenoksid treba smatrati mutagenim i potencijalno karcinogenim spojem, i to uglavnom zbog njegovih alkilirajućih svoj-stava. Ubrzo je, međutim, objavljena potvrda za te sumnje: 1979. godine su švedski autori *Hogstedt, Malmqvist* i *Wadman* (7) našli povećani ri-zik leukemije u radnika uposlenih kod bolničke sterilizacije gdje je kon-centracija iznosila 20 ppm (dakle mnogo niže od dopuštenih 50 ppm), a ubrzo zatim i kod produkcije etilenoksida (8). Samo godinu dana ka-snije je *Abrahams* (9) našao da je 9 od 73 eksponirana radnika imalo oštećenja kromosoma makar je koncentracija etilenoksida i u njihovoj radnoj atmosferi bila ispod 50 ppm. To je nedavno (1982) potvrđeno i u Belgiji (10). Union Carbide, glavni svjetski proizvođač etilenoksida je 1979. godine vlastitom inicijativom smanjio razine ekspozicije ispod onih što ih zahtijeva OSHA (2). Iste je godine American Conference of Go-



vernment Industrial Hygienists prešla s 50 ppm na 10 ppm, a poduzeće Medtronic na samih 5 ppm! Zahtjev za 1 ppm je nedavno OSHA odbila (2).

Prema svemu što je do sada o kliničkim učincima objavljeno može se zaključiti da etilenoksid ima u profesionalnoj ekspoziciji tri vrste djelovanja: akutno na koži i centralnom živčanom sustavu, subakutno na sluznicama i perifernom živčanom sustavu te kronično mutageno, a vjerojatno i karcinogeno. Razumije se da se te tri vremenske značajke djelovanja ne mogu i ne smiju oštro međusobno odijeliti jer se kao faze djelovanja međusobno prekrivaju: očito je, npr., da i kod nekog subakutnog djelovanja mogu biti još uvijek prisutni i znakovi akutnog djelovanja, a možda su čak već potaknuti i mehanizmi kroničnog djelovanja.

Svrha je ovog prikaza upozoriti na do sada, bar u nas, vrlo malo poznato opće toksičko, a posebno neurotoksičko djelovanje etilenoksida koje može i kao profesionalno oštećenje ostati neprepoznato. To je tim važnije što je i kod nas sve veći broj radnika u profesionalnoj ekspoziciji.

#### PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik K. Z. (M. br. 88/81) je 19-godišnji radnik zaposlen kod sterilizacije instrumenata etilenoksidom. Do sadašnje bolesti nije bio ozbiljnije bolestan. Prije mjesec dana radio je prvih 14 dana na tom radnom mjestu, a idućih na drugom radnom mjestu. Četiri dana prije početka smetnji opet je počeo i nastavio raditi na sterilizaciji etilenoksidom. Tvrdi da je kod rada stalno osjećao miris tog plina. Sadašnja bolest počinje prilikom tog ponovnog rada: osjetio je da ga jako peku oči, ali i da ima slabost u nogama, kašalj i otežano disanje. Jedan od autora (J. S.) ga je uputio u bolnicu upravo zbog toga što mu se bolesnik tužio na jaku slabost u nogama, vrlo otežano pa zatim posve nemoguće hodanje čak tako da nije mogao ni stati na noge.

U statusu kod dolaska hiperemične konjunktive, blefarospazam, edemi vjeđa, bolesnik daje dojam zbunjenosti i retardacije. Nalaz okulista: jaki konjunktivitis. Neurološki je pregledan na odjelu, ali se nije našlo grubih ispada. Ipak je nakon nekoliko dana upućen neurologu koji nalazi laganu hiperesteziju stopala i vrlo živahne vlastite reflekse na donjim ekstremitetima. Unatoč tome što je hod već bio gotovo normalan, neurolog upozorava na neuropatske poremećaje pa čak postavlja sumnju na promjene i u meduli spinalis; njegova dijagnoza glasi: neuropathia et myelopathia gradus laevis in observationem. Preporučuje visoke doze bedoksina i B<sub>12</sub> a od pretraga elektroencefalografiju. Na žalost ne traži i ne spominje elektromiografiju. Budući da se bolesnik brzo oporavio, napušta bolnički boravak na žalost bez daljnjih pretraga.

Među laboratorijskim nalazima jedino je željezo izrazito povišeno (182  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).

## RASPRAVA

Poznato je da je etilenoksid vrlo reaktivan spoj: alkiliranjem sulfhidrilnih, amino, karboksilnih i hidroksilnih skupina proteina te spajanjem s dušikovim atomima gvanina i adenina etilendioksid može reagirati gotovo sa svim staničnim sastojcima (3).

Klinička toksičnost etilenoksida bilježi se već više od 50 godina. Čini se da je prvo zapažanje ono što su ga 1932. godine objavili *Walker* i *Greeson* (11). Nedugo zatim (1938) zabilježena su i daljnja iskustva (12, 13). U svim su tim i kasnijim prikazima istaknuti uglavnom akutni učinci na koži, konjunktivama i drugim sluznicama (14—20).

Naš je bolesnik imao karakteristične akutne simptome i znakove toksičnog djelovanja etilenoksida na sluznicama (očne spojnice, dišni putevi) pa je uz podatke iz radne anamneze bilo očito da je riječ o toksičnom djelovanju etilenoksida. Jaki konjunktivitis kao subakutni učinak etilenoksida bio je prisutan još i kod dolaska na odjel pa i nekoliko dana kasnije. I kašalj s teškim disanjem također upozorava na iritativni učinak etilenoksida. Međutim, upravo su neurološki podaci, i to slabost u nogama, nemogućnost hodanja i stajanja, bili toliko sumnjivi da je već i kod prvog posjeta liječnik smatrao potrebnim uputiti bolesnika u ovaj odjel zbog sumnje na otrovanje.

U vrijeme kad je bolesnik primljen na Odjel za profesionalne bolesti i kliničku toksikologiju (početak 1981. godine) nije nam još bilo poznato da etilenoksid može uzrokovati polineuropatiju. To je prvi put opisano 1979. godine — dakle samo godinu ili dvije prije našeg opažanja, i to u jednom stranom neurološkom časopisu (3). Anamnestički podaci o slabosti u nogama sve do klijenuti u našeg bolesnika bili su, istina, u početku sumnjivi, ali brz i gotovo potpun oporavak te manjak većih objektivnih neuroloških ispada kod prvog pregleda bili su razlozi što se pažnja nije dovoljno usredotočila na živčani sustav. Dojam mentalne retardacije nas je također vodio na krive zaključke. Bolesnik je ipak upućen neurologu kojemu nisu izbjegle čak ni diskretne abnormalnosti pa je postavio privremenu (»radnu«) dijagnozu »neuropathia et myelopathia« makar to stanje nije doveo u vezu s ekspozicijom etilenoksidu na radnom mjestu. Na žalost, ni neurolog nije zatražio da se izvrši elektromiografija koja bi još »stigla« registrirati promjene odlučne upravo za ovu vrstu toksične polineuropatije.

Ove godine (1983) se u neurološkoj literaturi pojavio kazuistički prikaz (4) koji upozoruje da etilenoksid može uzrokovati polineuropatiju tipa »dying back«. *Finelli i suradnici* (4) su objavili 3 takva slučaja neuropatije koji su toliko slični našem slučaju da su nas, makar retrospektivno, uputili na pravu dijagnozu. U tom smo prikazu našli i literaturni podatak o prvim slučajevima (3) te i opet mnogo sličnosti s našim slučajem.



U svemu je do danas objavljeno — uključujući i naše opažanje — u tri publikacije 7 slučajeva polineuropatije uzrokovane etilenoksidom. Zanimljivo je da su svi bolesnici bili mladi, odnosno mlađi ljudi i svi su bili uposleni kod industrijske sterilizacije medicinskih instrumenata. U slučajevima koje objavljuju *Gross i suradnici* (3) novopostavljeni uređaj za sterilizaciju propuštao je etilenoksid, dok se u drugim slučajevima može to samo indirektno pretpostaviti. Prvi njihov bolesnik je nakon 3 sedmice rada kod tog uređaja imao iritacije konjunktiva sa smetnjama osjeta mirisa, ali i okusa, a nakon svake smjene i glavobolju, mučninu, povraćanje i letargiju nakon koje su kritičkog dana slijedile konvulzije zbog kojih je i primljen u bolnicu. Konvulzije su prestale nakon 2 dana liječenja antikonvulzivima, njegov mentalni status se brzo normalizirao. Sve su pretrage, osim elektroencefalograma (EEG) u kojem je zabilježena difuzno spora aktivnost, bile u granicama normale. Elektromiografija (EMG) izvršena 2 mjeseca kasnije bila je također u granicama normale. Drugi je bolesnik 2 godine radio na sterilizaciji, a sada i kod novopostavljenog uređaja. Često je imao glavobolje i umor te parestezije na okrajinama. Fizikalni pregled otkriva smetnje hoda, oslabljene tetivne reflekse i laganu hipesteziju na prstima ruku i nogu. U EEG-u povećanje teta-aktivnosti, a EMG pokazuje »generaliziranu senzomotornu polineuropatiju« i fibrilacije u malim mišićima stopala. Treći je bolesnik na istom radnom mjestu također prethodno (4 godine) radio na sterilizaciji, imao je slične smetnje, ali i teškoće gutanja tekućine, nešto nejasan govor, laganu ataksiju (peta-koljeno) i hod na širokoj bazi. Tetivni refleksi su mu bili oslabljeni ili ugasli, osjet vibracija snižen. I kod njega je EMG otkrila »senzomotornu neuropatiju«. Četvrti bolesnik nije imao smetnji, ali je i kod njega EMG nalaz upućivao na »senzomotornu polineuropatiju«. Iz prikazane kazuistike mogu se povući neke sličnosti s našim bolesnikom. Dužina ekspozicije neispravnom sterilizatoru iznosila je tri sedmice kod prva dva njihova bolesnika, dvije sedmice kod trećeg i dva mjeseca kod četvrtog. Dužina ekspozicije je kod našeg bolesnika trajala (s prekidima) oko 20 dana. Svi osim prvog su radili kao operatori više od dvije godine pa su se u njih razvili simptomi periferne neuropatije dok se u prvog bolesnika, kao novog radnika, koji se istom upućivao u posao i vjerojatno zbog toga bio duže eksponiran maksimumima, razvio akutni cerebralni sindrom. U našeg je bolesnika ponašanje kod primitka također bilo nalik na encefalopatiju. Koncentracije etilenoksida nisu kao ni kod našeg bolesnika bile mjerene, ali su operatori povremeno osjećali njegov miris što otprilike upućuje na koncentraciju oko 700 ppm. I naš je bolesnik uporno tvrdio da je osjećao miris po plinu.

Tri bolesnika koje prikazuju *Finelli i suradnici* (4) pokazuju također neke kliničke sličnosti s našim bolesnikom. Oni su u dva različita poduzeća, istina, bili eksponirani nekoliko mjeseci, ali su i oni osjećali miris po plinu pa je i kod njih koncentracija vjerojatno daleko prelazila



dopušteno. Kao i naš bolesnik i oni su imali klijenut stopala različita stupnja s manje ili više smetnji kod hodanja i sva tri su imala parestezije na stopalima; dva su se tužila na često prženje u očima upravo kao i naš bolesnik, ali i na glavobolje, na smetnje sna; dva su imala definitivne kliničke znakove paralize stopala.

Prvi bolesnik što ga prikazuju *Gross i suradnici* (3) imao je izrazite simptome sa strane centralnog živčanog sustava (CNS) bez znakova afekcije perifernog živčanog sustava, dok su druga dva imala uz simptome periferne neuropatije i blaže simptome sa strane CNS. Kliničkoj slici te dvojice bolesnika najviše je nalikovala klinička slika našeg bolesnika. Od tri bolesnika koje su prikazali *Finelli i suradnici* (4) samo je jedan navodio poremetnje sna, »nervozu«, smetnje ravnoteže i posrtanje.

Elektromiografski nalazi kod svih prikazanih bolesnika upućuju na aksonalnu neuropatiju. U prikazu *Grossa i suradnika* (3) abnormalnosti su zabilježene kod tri od četiri bolesnika. Smanjenje amplituda mišićnih akcionih potencijala, blago usporenje brzine provodljivosti i znakovi denervacije (fibrilacije u distalnim mišićima, povišene amplitude i produženo trajanje motornih jedinica u distalnim mišićima itd.) karakteristični su za aksonalni degenerativni tip neuropatije. I elektromiogrami kod bolesnika što ih prikazuju *Finelli i suradnici* (4) također pokazuju fibrilacijske potencijale ili/i pozitivne oštre potencijale s povećanom polifazičkom aktivnosti u malim mišićima stopala, manje u mišićju noge, a kasnije regenerativne gigantske potencijale. Kod sva tri bolesnika je postojala blaga usporenost motorne provodljivosti s pozitivnim oštrim valovima i fibrilacijskim potencijalima. Svi su ti nalazi, dakle, i opet upućivali na aksonalnu neuropatiju u aktivnoj fazi bolesti. Kod prvog i drugog bolesnika iz kazuistike *Finellija i suradnika* denervacijski potencijali su nestali, a registrirali su se gigantski potencijali u oporavku kao znakovi reinervacije. Kod trećeg su bolesnika denervacijski potencijali persistirali unatoč kliničkom poboljšanju pa reinervacija nije bila tako izdašna kao kod prva dva bolesnika.

Prema kliničkim, a i prema elektromiografskim nalazima proizlazi da je kod etilenoksidne polineuropatije najvjerojatnije riječ o distalnoj aksonopatiji koja je, kako ističu *Finelli i suradnici* (4), i »najčešća morfološka reakcija perifernog živčanog sustava na egzogene neurotoksine«. Temelj joj je — »dying back« proces koji može istovremeno pogoditi i periferni i centralni živčani sustav, a koji je karakteriziran primarnom aksonalnom degeneracijom sa sekundarnom demijelinizacijom što po- gađa pretežno distalne segmente dugih vlakana (4).

#### Literatura

1. *Wirth, W., Hecht, G., Gloxhuber, Ch.*: Toxikologie Fibel, II izd., Thieme, Stuttgart, 1971.
2. *Mattia, M. A.*: *The Sterilants: Ethylene Oxide and Formaldehyde*. Am. J. Nurs., 83 (1983) 240—243.

3. Gross, J. A., Haas, M. L., Swift, T. R.: Ethylene oxide neurotoxicity: Report of four cases and review of the literature. *Neurology*, 29 (1979) 978—983.
4. Finelli, P. F., Morgan, T. F., Yaar, I., Granger, C. V.: Ethylene Oxide-Induced Polyneuropathy. A Clinical and Electrophysiologic Study. *Arch. Neurol.*, 40 (1983) 419—421.
5. Jugoslavenski standard: Maksimalno dopuštene koncentracije škodljivih gasova, para i aerosola u atmosferi radnih prostorija i radilišta. Službeni list SFRJ, br. 35, 1971.
6. Infante, P. F., Tsongas, Th. A.: Occupational Reproductive Hazards: Necessary Steps to Prevention. *Am. J. Ind. Med.*, 4 (1983) 383—390.
7. Hogstedt, C., Malmqvist, N., Wadman, B.: Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. *J. Am. Med. Assoc.*, 241 (1979) 1132—1133.
8. Hogstedt, C., Rohlen, O., Berndtsson, B. S., Axelson, O., Ehrenberg, L.: A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. Ind. Med.*, 36 (1979) 276—280.
9. Abrahams, R. H.: Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. U: The Safe Use of Ethylene Oxide: Proceedings of the Education Seminar. Ur. F. J. Jorkasky. HIMA Report No. 80—4, Washington DC, Health Industry Manufacturers Association, 1980, str. 27—38, 211—220.
10. Laurent, Ch., Frédéric, J., Maréchal, F.: Etude des effets cytogenétiques d'intoxication a l'oxyde d'éthylène. *C. R. Soc. Biol.*, 176 (1982) 733—735.
11. Walker, W. J. G., Greeson, C. E.: Toxicity of ethylene oxide. *J. Hyg.*, 32 (1932) 409—416.
12. Lundberg, A.: A case of ethylene oxide poisoning. *Nord Med.*, 16 (1938) 1662—1663 (cit. 3).
13. Blackwood, J. D., Erskine, E. B.: Carboxide poisoning. *US Naval Med. Bull.*, 36 (1938) 44—45 (cit. 3).
14. Sexton, R. J., Henson, E. V.: Dermatological injuries by ethylene oxide. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 31 (1949) 297—300.
15. Sexton, R. J., Henson, E. V.: Experimental ethylene oxide human skin injuries. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 2 (1950) 549—564.
16. Marchland, M., Delesvaux, R., Clarys, C., et al.: The toxicity of ethylene oxide and a report of three fatal cases. *Rev. Med. Minière*, 10 (1956) 5 (cit. 3).
17. Joyner, R. E.: Chronic toxicity of ethylene oxide: A study of human responses to long term low level exposures. *Arch. Environ. Health*, 8 (1964) 700—710.
18. Hanifin, J. M.: Ethylene oxide dermatitis. *J. Am. Med. Assoc.*, 217 (1971) 213—217.
19. Anderson, R.: Ethylene oxide toxicity. *J. Lab. Clin. Med.*, 77 (1971) 346—348.
20. Bird, L., Fisher, A. A., Price, E.: Ethylene oxide burns. *Arch. Dermatol.*, 110 (1974) 924—925.



*Summary*

ETHYLENE OXIDE INDUCED POLYNEUROPATHY.  
A CASE REPORT

A young worker operating an industrial sterilizer using ethylene oxide was exposed to the gas for a period of about 20 days. During this time he experienced a constant smell of gas, burning eyes and respiratory distress but was admitted to the Ward of Occupational Diseases and Toxicology only after having developed bilateral footdrop with steppage gait. On examination he appeared confused, with marked conjunctivitis and blepharospasm and the neurological clinical evidence of neuropathy and myelopathy. However, he made an unexpectedly rapid recovery.

Since the neurologic sequelae of occupational exposure to ethylene oxide have only recently been recognized in the literature, this case of ethylene oxide induced polyneuropathy was retrogradely diagnosed.

*Institute for Medical Research and  
Occupational Health, Zagreb<sup>1</sup>, Clinic  
for Neurology, University Hospital  
Rebro, Zagreb<sup>2</sup>, Health Centre, Čazma<sup>3</sup>*

*Received for publication  
December 6, 1983*