

SLUČAJ TEŠKE OLOVNE ENCEFALOPATIJE
U ODRASLA ČOVJEKA IZLIJEČEN
KOMPLEKSONOM

M. ŠARIĆ, T. BERITIĆ, M. MIMICA

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada i Interna klinika Medicinskog
fakulteta u Zagrebu*

(Primljeno 10. U 1962)

Opisan je tok i liječenje teške olovne encefalopatije odraslog bolesnika, popraćene vrlo teškom kaheksijom i kvadriplegijom. Pojava simptoma i tok bolesti potpuno su odgovarali klasičnim opisima encefalopatije (kolike, klijenuti, encefalopatija). Liječenje poduzeto visokim dozama kompleksa EDTA pokazalo se vrlo uspješnim.

Nema sumnje da za odrasle još uvijek vrijedi staro zapažanje što ga je već prije 132 godine iznio *Tanquerel des Planches* (1), da je olovna encefalopatija najrjeđa manifestacija saturnizma. Štaviše, *Hess* (2) smatra da je olovna encefalopatija u odraslih svuda u svijetu stalno sve rjeđa. *Braeger* i *Rieders* (3) prošle godine čak tvrde da se »olovna encefalopatija kao ni olovna klijenut danas gotovo nikad ne vide u odraslih«.

Nasuprot tome, poznato je da je olovna encefalopatija u djece relativno česta, osobito u anglo-saksonskim zemljama: prema vjerojatno nepotpunim podacima koje su nedavno sakupili francuski autori *Sambron* i *Gastard* (4) u tim su zemljama od 1953. do 1956. godine opisana 182 slučaja olovne encefalopatije u djece. Taj broj je sigurno još mnogo veći. Najnoviji, upravo objavljeni podaci *Greengarda* i sur. (5) pokazuju, naime, da je među djecom »otrovanje olovom u velegradovima Amerike još uvijek ozbiljan problem«, jer je 1959. godine samo u jednoj bolnici u Chicagu bilo 142 slučaja saturnizma u djece, od toga 42 slučaja encefalopatije, među kojima 10 (23,8%) smrtnih!

Čini se da je u našoj zemlji učestalost encefalopatija upravo obrnuta: u nas nije opisan još ni jedan slučaj olovne encefalopatije u djece, ali su, naprotiv, samo u našoj ustanovi zabilježena u posljednjih 5 godina 4 slučaja olovne encefalopatije odraslih. Budući da je o tim bolesnicima bio objavljen samo kazuistički prikaz, i to u stranom časopisu (6),

smatramo korisnim i potrebnim prikazati bolesnika s gotovo dramatskim tokom vrlo teške encefalopatije, to više što je to u nas prvi slučaj encefalopatije koju je pošlo za rukom izliječiti suvremenom primjenom kompleksa.

PRIKAZ BOLESNIKA

Iz jedne pokrajinske bolnice premješten je 18. XII 1959. godine na Odjel za profesionalne bolesti (VI odjel Interne klinike) bolesnik M. J., zemljoradnik iz sela Gornji Križ, kotar Bjelovar. Uputna dijagnoza bila je ova: Saturnismus chronicus cum encephalopathia, Cachexia gravis. Ulcus duodeni.

Bolesnik je kod primitka bio neorijentiran pa se nisu mogli dobiti nikakvi *anamnestički podaci*. Međutim, iz prijepisa povijest bolesti bolnice iz koje je upućen doznaje se da je 14. XI 1959. godine dobio naglo bolne grčeve oko pupka; nekoliko dana prije toga bio je opstipiran; grčevi su bili popraćeni mučninama, a u nekoliko navrata i povraćanjem. Dva dana nakon toga pojavilo se žutilo očiju, bolesnik je klonuo, tužio se na trnce u nogama i potpuni gubitak apetita. Zbog tih smetnja 16. XI primljen je na bolničko liječenje. Na temelju subjektivnih simptoma i laboratorijskih nalaza (umnoženi bazofilno punktirani eritrociti), kao i olovnog ruba na gingivama postavljena je dijagnoza saturnizma. Odmah je započeto liječenje preparatima kalcija, glukozom i vitaminima. Bolesnik je primio i tri transfuzije krvi zbog izražene anemije. Stanje se samo povremeno popravlja, posljednjih dana dolazi i do pogoršanja: bolesnik ne jede, razvija se slabost ekstremiteta, kaheksija, pojavljuju se simptomi encefalopatije (halucinacije). Zbog vrlo teškog stanja bolesnik se premješta u jednu zagrebačku bolnicu, a odatle već drugog dana na naš Odjel.

Kod primitka bolesnik je psihički i psihomotorno uzbuđen s tremorom i fascikulacijama po tijelu, izgleda anksiozan, čini se da halucinira (govori o sjenama na zidu i okreće se prema njima), vremenski je i mjesno neorijentiran (slika delirija). Šija je lako zakočena, desna zjenica je proširena (anizokorija), zjenice ne reagiraju na svjetlo, sklere su subikterične, krvni tlak iznosi 140/105 mm Hg.

Izražena je kvadripareza jakog stupnja perifernog tipa, osjet se ne može pouzdano ispitati. Vlastiti refleksi na rukama su prisutni, na nogama ih nema. Plantarni refleksi normalni. Bolesnik se znoji jače po lijevoj strani lica nego po desnoj.

Na gingivama je izražen olovni rub. Trbuh je izrazito uvučen, ima oblik čamca. Od bolesnikove žene se doznaje da je bolesnik običavao redovito uzimati veće količine alkohola, a da je neposredno prije početka bolesti u nekoliko navrata pio vino koje je bilo grijano u zemljanim vrčevima.

Laboratorijski nalazi neposredno nakon primitka na liječenje: eritrociti 2,180.000, hemoglobin 42 Sahlijevih jedinica, indeks boje 1, bazofilno punktirani eritrociti 35.700/1.000.000 eritrocita, retikulociti 74‰, trombociti 104.000, leukociti 6.000 (od toga limfociti 13‰), koproporfirini 700 gama/1000 ml urina. Olovo u krvi 225 gama/100 ml krvi. Ureja 48,7 mg‰. Bilirubin totalni 4,11 mg‰. Sublimat test 15, formol-gel +, bjelančevine u serumu: albumini 2,76‰, globulini 3,08‰, totalni proteini 5,84‰. Likvor: stanica 2/3 (mali limfociti), Pandijeva reakcija +—, bjelančevina (po Brandbergu) 0,20‰. Ostale pretrage (urin, sedimentacija eritrocita, elektroliti: natrij, kalij, kalcij, kloridi, šećer u krvi, CO₂ u krvi, željezo u krvi, bakar u krvi, WaR) u normalnim granicama.

Na osnovu podataka o toku bolesti, simptoma bolesti u vrijeme primitka na liječenje i laboratorijskih nalaza i naš je zaključak bio da se kod bolesnika radi o teškom trovanju olovom miješanog tipa (neuro-muskularni i encefalopatski tip).

Tok bolesti i liječenje: Već drugog dana po primitku na liječenje započeto je liječenje kompleksom EDTA (preparat Na₂Ca etilen-diamino tetraacetat: Mosatil forte – 1 ampula od 10 ccm sadržava 2,4 g aktivne supstancije). Iako za to nije bilo nekog naročitog teorijskog opravdanja, zbog vrlo teškog stanja bolesnika odlučili smo se na veće doze lijeka. Prva dva dana bolesnik je dobio ukupno 20 g EDTA. Dnevna doza dijeljena je u dva dijela: jutarnju i popodnevnu. Mosatil je primijenjen u infuziji 5‰ glukoze; prosječno trajanje svake infuzije iznosilo je 1 sat. Pored Mosatila bolesnik je odmah od početka dobivao antibiotike. Nakon prve dvije doze Mosatila stanje se uopće nije zamjetljivo popravilo. Naprotiv, bolesnik je postao inkontinentan, febrilan, razvila se afonija, intenzivno se znojio, došlo je do pojave dekubitusa, bolesnik je i dalje halucinirao.

Premda već nakon dvodnevne terapije Mosatilom olovo u krvi znatno opada (od 225 gama ‰ na 116 gama ‰), zbog kritičnog stanja u kojem se bolesnik nalazio odlučili smo se nakon dva dana promatranja (u koje vrijeme nije došlo ni do kakvog somatskog ni psihičkog poboljšanja) na novu kuru Mosatilom u vrlo visokim dozama od 24 g dnevno. Takva se terapija provodila tri dana, a četvrti dan je doza smanjena na polovicu (12 g). U toku terapije naročita je pažnja bila obraćena na stanje bubrega: dnevno se kontrolirala mokraća i ureja u krvi. Nakon tako provedene kure koju je bolesnik dobro podnio, 28. XII je po prvi put zabilježeno poboljšanje stanja. Bolesnik je bio bolje orijentiran, nešto manje eksiciran, polazi za rukom s njime uspostaviti kontakt. Međutim, usprkos tome, somatski je nalaz ostao bez promjena. U međuvremenu je ipak došlo do znatnog poboljšanja laboratorijskih znakova otrovanja: neposredno nakon druge kure Mosatila olovo u krvi pada na svega 56 gama ‰. Broj bazofilno punktiranih eritrocita snizio se od početnih 35.700 na svega 1.500/1.000.000 E, a koproporfirini u urinu se isto tako normaliziraju (221 gama/1000 ml urina).

Izuzevši jedan kratkotrajan period u kojem je došlo ponovo do halucinacija, stanje bolesnika se dalje postepeno popravljalo, ali brže psihički nego somatski. Na pojedinim zglobovima klijenutih ekstremiteta dolazi do kontraktura. 14. I 1960. godine, dakle gotovo mjesec dana nakon primitka na liječenje, tjelesna težina bolesnika iznosi svega 41,30 kg. Neurološki nalaz od 16. I 1960. godine glasi: kvadriplegija, tonus muskulature snižen, vlastiti refleksi odsutni, plantarni se ne izazivaju. Moguće su samo lagane kretnje ramenom. Postoje kontrakture malih zglobova šaka. Smetnje površinskog senzibiliteta ne mogu se ustanoviti; čini se da je prisutno lakše oštećenje dubokog senzibiliteta položaja i gibanja. Desna zjenica je šira od lijeve; obje su urednih reakcija. Šija je lagano zakočena. Psihički je bolesnik uredno orijentiran, još uvijek anksioznog izgleda.

Postepeno ipak dolazi do laganog poboljšanja somatskog stanja. 27. I 1960. godine tjelesna težina je 44,8 kg. Da bi se izbjegla pojava opsežnijih kontraktura započinje se oprezno fizikalno-terapijskim procedurama. Veliki problem, međutim, čine dekubitusi koji zahtijevaju vrlo brižljivu njegu bolesnika. Desetak dana poslije druge kure Mosatilom laboratorijska kontrola pokazuje stanoviti porast olova u krvi (99 gama %) kao i drugih nalaza (BpE 4.330/1.000.000 E, porfirini 500-600 gama/1000 ml). S obzirom na te nalaze odlučujemo se na još jednu kuru Mosatilom, opet u dozama od 24 g dnevno 2 dana. Bolesnik je i tu kuru vrlo dobro podnio. Nakon provedene terapije svi laboratorijski znaci otrovanja se ponovo - ovog puta definitivno - normaliziraju.

Neurološki nalaz je 17. II 1960. godine još uvijek bez promjena. Prisutni su i dekubitusi. Bolesnik se tuži na bolove u tijelu. Nastoji se što više intenzivirati ishrana, primjenjuju se vitamini u visokim dozama i daje se testosteron. Pored toga u toku je i dalje fizikalna terapija.

Mjesec dana nakon toga neurološki nalaz već pokazuje izraženo poboljšanje. Bolesnik djelomično pokreće ekstremitetima, nešto bolje lijevima. Postoji i dalje mlohava kvadripareza, ali se popravljaju. Muskulatura je hipotrofična. Površinski senzibilitet je nešto snižen. Kod prisilnog gibanja ekstremiteta prisutna je bolna osjetljivost. Duboki osjet čini se uredan. I dalje je izražena arefleksija, ma da se ima dojam da je desni patelarni refleks naznačen. Anizokorija je još uvijek prisutna; desna zjenica je veća od lijeve; zjenice uredno reagiraju na svjetlost i akomodaciju. Psihičko stanje je potpuno uredno.

Nakon daljih nekoliko mjeseci ležanja na Odjelu, za koje vrijeme je težište bilo na fizikalnoj terapiji, liječenju dekubitusa i brizi za poboljšanje općeg somatskog stanja, bolesnik se u VIII mjesecu 1960. godine upućuje u jednu specijaliziranu zdravstvenu ustanovu koja se bavi medicinskom rehabilitacijom. U toj ustanovi bolesnik provodi dalja dva mjeseca, a nakon toga se otpušta kući.

U VI mjesecu 1961. godine bolesnik je ponovo kontroliran u Odjelu za profesionalne bolesti Instituta. Stanje je tada bilo vrlo dobro i somatski i psihički. Čak je posljednjih mjeseci počeo normalno obavljati

poljoprivredne poslove. Prisutna je još uvijek umjerena pareza ekstenzora šaka. Laboratorijski nalazi su uredni, uključujući i nalaze koji govore za stanje bubrega.

DISKUSIJA

Dva su bitna klinička elementa koje treba razmotriti u prikazu našeg bolesnika: slika bolesti i liječenje.

Klinička slika encefalopatije razvija se u našeg bolesnika na klasičan način, tj. tačno onako kako ju je već *Tanquerel des Planches* (1) opisao. Prikazan tok bolesti u našeg bolesnika bio je i u vrijeme *Tanquerela* najčešći tok encefalopatije: pojavi encefalopatije prethodila je olovna klijenut, a toj opet olovne kolike. *Tanquerel des Planches* je našao na 4 slučaja klijenuti 1 slučaj encefalopatije, a od 72 njegova bolesnika s encefalopatijom 42 su imala prethodno kolike. Naš je bolesnik, dakle, bolovao od kliničkog tipa saturnizma koji danas nazivamo miješani tip (7). Prihvatimo li klasičnu podjelu encefalopatije u 4 oblika (delirantni, komatozni, konvulzivni i miješani oblik), kako ju je *Tanquerel* preuzeo od *Grisollea*, očito je da encefalopatija našeg bolesnika odgovara prvom obliku, i to upravo onoj podgrupi koju *Tanquerel* naziva »mirni delirij« (»*délire tranquille*«), za razliku od »*délire furieux*«. Među oskudnim podacima iz prijepisa povijesti bolesti teško je naći sve prodromalne simptome koji obično prethode punoj slici encefalopatije: jaka glavobolja, nemir, depresija, nesanica, vrtoglavica (8). Isto tako teško je reći da li trnce u nogama, koji su se pojavili već mjesec dana prije bolesnikova premještanja u Zagreb, treba smatrati ranim prodromima encefalopatije, koja se tek nekoliko dana prije dolaska na naš Odjel pojavom halucinacija razvila u punu sliku. Među objektivnim kliničkim simptomima encefalopatije, kako ih nabraja *Hay* (9), prisutni su bili tremor, fascikulacije, nešto povišen krvni tlak, dok očne promjene (edem papile, krvarenja u retini i atrofija optikusa kao posljedica) nisu nađene. Uostalom, klinička slika encefalopatije nije uopće specifična, jer je vrlo slična hipertenzivnoj encefalopatiji, uremiji, idiopatskoj epilepsiji, neurolozesu, pelagri bez kožnih promjena, Wernickeovoj encefalopatiji, deliriju tremensu i drugim uzrocima teškog delirija, tumoru mozga, encefalitisu, meningitisu i različitim drugim intoksikacijama. U diferencijalnoj dijagnostici treba naročito spomenuti i intrakranijalne lezije s povećanjem volumena, npr. subduralni hematomi, jer se u današnje vrijeme zaboravljenih olovnih encefalopatija obično postavlja kao prva dijagnoza intrakranijalna lezija. Tako je prošle godine objavio *Hess* (2) jedan slučaj olovne encefalopatije u odraslog bolesnika u kojega je prva dijagnoza bila subduralni mehatom. Glavni nalazi kod tog bolesnika bili su kontuzije zbog pada, vrlo jake glavobolje, zatim konvulzije i koma s neurološkim ispadima. Međutim, arteriografijom i elektroencefalografijom je bila isključena intrakranijalna lezija, a podaci radne anamneze (rad kod razgrađivanja starih akumulatora) i la-

boratorijski nalazi (patološka porfirinurija, 18.000 bazofilno punktiranih eritrocita na milijun eritrocita, pozitivan EDTA test) ubrzo su pokazali da se radilo o profesionalnoj olovnoj encefalopatiji. Kasnije se doznalo da je bolesnik prethodno u više navrata imao olovne kolike. Zanimljivo je da je i drugi slučaj olovne encefalopatije koji je prošle godine objavio *Thould* (10) bio također profesionalne etiologije. Štaviše, i u tom je slučaju utvrđena ekspozicija olovu u radu s akumulatorima. Bolesnica je bila radnica iz tvornice akumulatora, koja je primljena u bolnicu zbog epileptiformnih konvulzija, diplopije i delirija, također s privremenom dijagnozom intrakranijalne lezije. Fizikalne pretrage otkrile su u te bolesnice letargiju, obostrani edem papile n. optici, krvarenja u retini, olovni rub na gingivi i normalan krvni tlak, a laboratorijske pretrage umjereno povišeni broj bazofilno punktiranih eritrocita (3700 na milijun), povišenu sedimentaciju eritrocita, patološku porfirinuriju i povišeno izlučivanje olova u mokraći.

I u raspravi o liječenju olovne encefalopatije mogu se oba spomenuta slučaja iz literature, objavljena prošle godine, usporediti s našim bolesnikom. I *Hessov* bolesnik (2) i *Thouldova* bolesnica (10) bili su, kao i naš bolesnik, liječeni kompleksonom, ali s mnogo manjim dnevnim i sveukupnim dozama: dok je naš bolesnik primao prva dva dana po 7,2 g a kasnije čak i po 24 g Bayerovog preparata Mosatila, spomenuti bolesnici primali su čitavo vrijeme prosječno na dan samo oko 3 g EDTA. Doduše, usporedimo li težinu kliničke slike očito je da je encefalopatska slika u našeg bolesnika trajala prije liječenja mnogo dulje i da je on bio primljen u mnogo težem općem stanju (vrlo jaka kaheksija, kvadrilegija, kasnije opsežni dekubitusi). Činilo nam se zbog toga opravdanim da započnemo liječenje većom dozom nego što je uobičajeno, mada su iskustva *Leckiea* i *Tompsetta* (11), a i naša vlastita (12) ukazivala na činjenicu da se povećanjem doze ne povećava neophodno i učinak. S druge strane, naša su prethodna klinička iskustva na bolesnicima sa saturnizmom pokazala (12) da EDTA ni u vrlo velikim dozama ne izaziva toksične učinke kod bolesnika sa zdravim bubrežima. Budući da kod našeg bolesnika nije bilo znakova bubrežnog oštećenja, smatrali smo da nema kontraindikacija za pokušaj liječenja čak i vrlo velikim dozama. Uostalom, povoljni obrat u teškoj kliničkoj slici našeg bolesnika nastao je nesumnjivo upravo otkako smo započeli aplicirati izvanredno visoke doze Mosatila (24 g na dan). Konačno, kontrolni pregledi u dvije naknadne godine pokazali su da ni ukupna doza EDTA od cca 150 g u 18 dana nije štetno djelovala ni na bubrege ni na druge organe. Naprotiv, rapidno i sasvim neočekivano poboljšanje encefalopatije našeg bolesnika, čini se da je opravdalo pretpostavku da EDTA u suvišku lakše prodire u prostore ispunjene cerebrospinalnim likvorom (12). Mi nismo opazili »inicijalnih egzacerbacija cerebralnih simptoma«, kao što je upozorio *Smith* (13), ni nakon velikih početnih doza EDTA. Zbog tih navodnih egzacerbacija – opaženih, čini se, samo kod djece – preporučuju *Greengard* i sur. (5) da se u prva dva dana encefalopatije EDTA uopće

ne daje, već da se poduzmu »aktivnije mjere« za suzbijanje edema mozga. Ti su autori za to vrijeme davali intravenozno ureju koja je navodno uspješno snizivala intrakranijalni tlak.

Tehnika administracije EDTA u liječenju encefalopatije bila je ista i u našeg bolesnika i u bolesnika koje su prikazali Hess (2) i Thould (10). Vrijedno je istaknuti da je Thould pokušao davati komplekson EDTA u intravenoznoj injekciji u dozi od 3 g 5 dana, ali bez ikakvog uspjeha; međutim, encefalopatija se bitno poboljšala pošto je bolesnik primio čak i manju dozu EDTA u intravenoznoj infuziji 500 ml fiziološke otopine kroz 2–3 sata.

ZAKLJUČAK

Teška klinička slika olovne encefalopatije nastale alimentarnim putem kod odrasla muškarca bila je uspješno liječena neuobičajeno visokim dozama kompleksona EDTA (Mosatil Bayer).

Literatura

1. *Tanquerel des Planches, L.*: *Traité des maladies de plomb ou saturnines*. Ferra, Libraire-Editeur, Paris, 1839.
2. *Hess, J. W.*: *New Engl. J. Med.*, 264 (1961) 382.
3. *Brieger, F., Rieder, H.*: *J. Chronic Dis.*, 9 (1959) 177.
4. *Sambron, J., Gastard, J.*: *Presse med.*, 68 (1960) 1885.
5. *Greengard, J. i sur.*: *New Engl. J. Med.*, 264 (1961) 1027.
6. *Beritić, T., Fališevac, J.*: *Arch. Toxicol.*, 16 (1956) 8.
7. *Beritić, T., Fleischhacker, M.*: *Lij. vjes.*, 77 (1955) 367.
8. *Aub, J. C., Fairhall, L. T., Minot, A. S., Reznikoff, P.*: *Medicine*, 4 (1925) 1.
9. *Hay, W.*: *Brit. J. Indust. Med.*, 7 (1950) 177.
10. *Thould, A. K.*: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 54 (1961) 228.
11. *Leckie, W. J., Tompsett, S. L.*: *Quart. J. Med.*, 27 (1958) 65.
12. *Prpić-Majić, D., Šarić, M., Beritić, T., Keršanc, E.*: *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 29.
13. *Smith, H. D.*: cit. 5.

Summary

A CASE OF SEVERE LEAD ENCEPHALOPATHY IN THE ADULT TREATED WITH COMPLEXING AGENTS

The course and treatment of severe lead encephalopathy in an adult, accompanied with cachexia and quadriplegia, are described. The appearance of symptoms and the course of disease were in accord with the classical picture of encephalopathy (colics, paralysis, encephalopathy). Treatment with large doses of the complexing agent EDTA proved very successful.

*Institute for Medical Research,
incorporating the Institute of Industrial Hygiene,
Zagreb*

*Received for publication
May 10, 1962*