

Arh. hig. rada, 9 (1958) 267

ARSENSKA PERIFERNA NEUROPATIJA

(Polyneuritis arsenicosa)

T. BERITIĆ i VINKA IVAČIĆ - BONAČEK

Institut za medicinska istraživanja i Neuropsihijatrijska klinika Medicinskog fakulteta, Zagreb

(Primljeno 10. X. 1958.)

Prikazana su tri slučaja arsenskog polineuritisa nastala nakon akutnih gastrointestinalnih manifestacija. U dva slučaja radilo se o suicidalnom otrovanju arsenikom, dok je u trećem izvor otrovanja ostao nepoznat. Kod sva tri slučaja su bile izražene motorne klijenuti pretežno donjih ekstremiteta i ispad senzibiliteta u »obliku čarapa i rukavica«. Bili su prisutni i drugi znakovi trovanja arsenom: Meesove pruge na noktima, patološki nalazi arsena u kosi i noktima, edemi na nogama, a u krvnoj slici leukopenija s eozinofilijom. Kod sva tri slučaja provedene su kure liječenja dimerkaptopropanolom (BAL-om), nakon čega kod dvojice bolesnika nije došlo do promptnog poboljšanja neuroloških manifestacija. Stoviše, kod trećeg bolesnika BAL nije čak ni spriječio neurološka poremećenja. U diskusiji su kritički ocijenjeni pojedini simptomi prema navodima iz literature, a zatim su iznesena današnja shvaćanja o patogenezi arsenikih neuropatija.

Homicidalna otrovanja arsenom toliko su česta i poznata u historiji, da je arsen nazvan »kraljem svih otrova«. Tu kriminalnu popularnost stekao je zapravo uglavnom arsenik (arsenov trioksid, As_2O_3) ili »bijeli arsen«, u narodu poznat i kao »mišomor«. Arsenik je, naime, bez mirisa, bez naročita okusa, u otopinama bezbojan, a za vrijeme peroralnog uzimanja nema neposredno primjetljivog podražajnog djelovanja – ima, dakle, sva svojstva prikladna za kriminalnu upotrebu. Arsenik je i u industriji vrlo raširen arsenov spoj, a često je prisutan i kao onečišćenje inače neotrovanih arsenovih sulfida i drugih spojeva. Pa ipak, kod nas su trovanja arsenikom i u forenzičkoj, a pogotovu u kliničkoj praksi tako rijetka, da su »klasični« simptomi, kao dijagnostički elementi kroničnog djelovanja arsena, ostali većini liječnika nepoznati. Profesionalna oštećenja arsenom pogađaju uglavnom kožu i sluznice

(1, 2), a rijetko visceralne organe (jetru, srce, bubrege) i živčani sistem. Teleky (3) je do 1955. godine našao u literaturi samo 3 slučaja profesionalnog arsenskog neuritisa. Međutim, nedavna iskustva američkih autora (4) upozoruju nas, da profesionalna ekspozicija arsenu u poljoprivredi može također uzrokovati neurološke manifestacije otrovanja. I Koelsch (5) je upravo objavio dugogodišnja zapažanja o važnosti trovanja arsenom u poljoprivredi, pa spominje među ostalim i arseni neuritis.

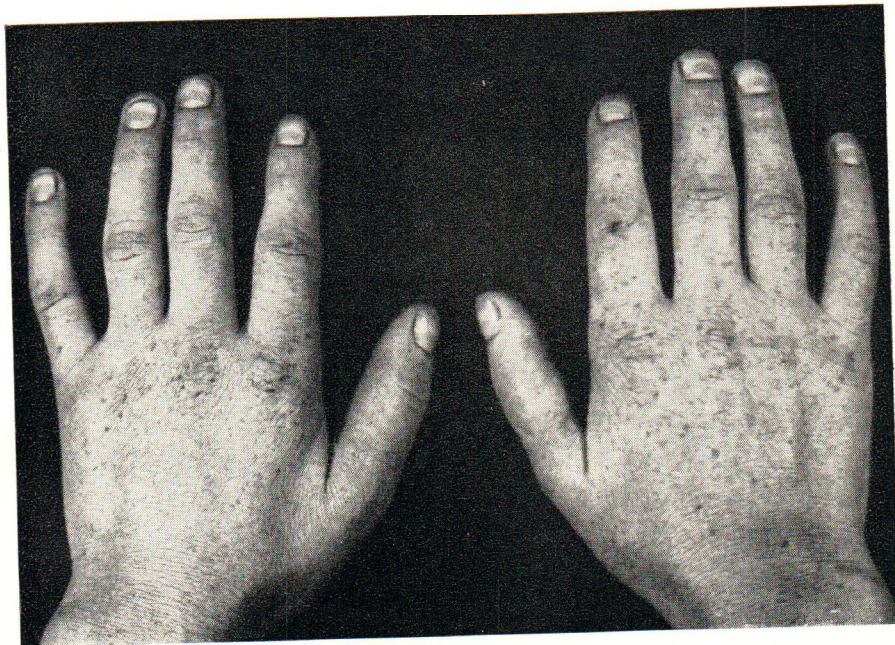
Zato ćemo na vlastitim zapažanjima prikazati kliničku sliku otrovanja arsenom, u kojoj dominira neurotoksičko djelovanje.

PRIKAZ SLUČAJEVA

I. N. N., 29 godina, uzela je dva mjeseca prije dolaska na Klinički odjel, u svrhu suicida komadić »mišnice«, kako se u njezinu kraju naziva otrov za štakore, koji upotrebljavaju u kućanstvu. To je bjelkasta masa, koja izgleda kao vosak, a uzeti komadić bio je velik kao lješnjak. Za vrijeme uzimanja otrova nije primijetila nikakav okus ni miris. Otprilike jedan sat, otkako je otrov progutala, počela je uz bolove u trbuhu jako povraćati, a ubrzo zatim dobila je vrlo česte vodenaste proljeve. Bila je stalno pri svijesti. Mnogo je žedala, ali je svako uzimanje vode nanovo izazivalo povraćanje. Idućeg dana prevezena je u obližnju bolnicu, gdje je zabilježeno, da je bila cijanotična, jako tahikardična, povremeno bez pulsa, s policitemičnom krvnom slikom i albuminurijom. Tjedan dana liječena je infuzijama glukoze, kardijacima i analepticima, nakon čega joj je postepeno bivalo sve bolje, pa je na vlastito traženje otpuštena u kućno liječenje.

Osmog dana nakon uzimanja otrova, upravo na dan otpusta iz bolnice, osjetila je, da joj trnu stopala, ali o tom u bolnici nikom ništa nije rekla. Otada opaža sve veće smetnje s nogama: prvih dana kod kuće ima česte grčeve u nogama i osjeća, da su joj stopala »kao drvena«. Ubrzo zatim joj noge otiču sve do koljena, postepeno su joj sve slabije i na koncu posve uzete, tako da ne može ni stajati ni hodati. Liječi se kod kuće; liječnik joj u 20 dana daje ukupno 50 injekcija, ali su joj noge u međuvremenu sve slabije. Otok nogu za vrijeme liječenja nestaje, ali uzetost u nogama ipak zaostaje. Uz to dobiva i vrlo jake bolove u nogama. obraća se drugom liječniku, a taj je upućuje na Neuropsihijatrijsku kliniku u Zagreb.

Bolesnica je gracilna žena, srednjeg rasta, slabo uhranjena (tjelesna težina 40,0 kg), blijeda, subfebrilna, gotovo sasvim nepokretna. Prisebna je, ali za vrijeme pregleda plače i stenje zbog bolova u nogama, što ih izaziva bilo koji pokret tijela, pa čak i sam dodir. Kosa joj je bujna, na potez ne ispada, ma da sama bolesnica kaže, da joj od vremena otrovanja kosa nešto jače ispada nego prije, »ali ne mnogo«. Na koži tijela



Sl. 1. Meesove pruge kod prve bolesnice
Fig. 1. Mees's Lines in Our First Patient



pojedine sitne, tamne pigmentacije, najjače izražene na dorzumu obiju ruku. Za njih bolesnica tvrdi da su postojale i prije otrovanja, ali u manjem broju. Po sredini nokata na rukama, nešto bliže matriksu, vrlo jasne poprečne bjelkaste pruge, po jedna na svakom noktu, koje sežu od jednog do drugog kraja nokta, široke 1 do 2 mm (Meesove pruge, sl. 1). Te »svijetle pruge« opazila je i sama bolesnica već prije 4 tjedna, »kad su bile sasvim uz početak nokta«. Na oba tabana hiperkeratotičke promjene uz obilno ljuštenje kože. I na koži potkoljenice, osobito na lateralnim stranama, jasna hiperkeratoza, naročito nad folikulima dlaka. Obje potkoljenice u cjelini atrofične. Na dlanovima nema hiperkeratoze. Ostali somatski nalaz u granicama normale.

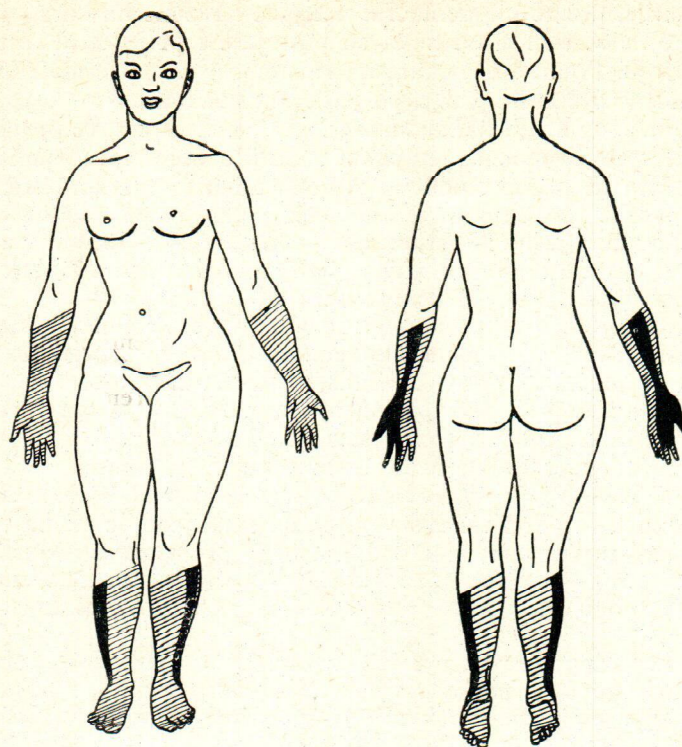
Neurološki nalaz: Aktivne kretnje gornjih ekstremiteta smanjenog opsega, usporene, na donjim ekstremitetima može izvesti tek laganu fleksiju u koljenom zglobu i odići ekstenzirani ekstremitet za oko 30° od horizontale; stopalo visi, plantarno je flektirano, kretnje stopalom nemoguće. Gruba motorna snaga smanjena na gornjim ekstremitetima u manjoj mjeri, ali više izraženo distalno nego proksimalno, više desno nego lijevo. Distalno je oštećena pretežno ekstenzorna grupa muskulature (radijalis). Na donjim ekstremitetima smanjena je gruba motorna snaga u jačoj mjeri, opet više distalno nego proksimalno. Muskulatura je difuzno atrofična, jače na distalnim krajevima, mekana, mlohava, na pritisak bolno osjetljiva. Fascikulacije nema. Tonus muskulature snižen.

Pokuse koordinacije prst-nos izvodi nesigurno (pareza), a pokus peta-koljeno nije uopće u mogućnosti izvesti. Hod nemoguć. Obostrano simetrično hipestezija za sve kvalitete površinskog osjeta na distalnim dijelovima ekstremiteta: na gornjim pretežno u inervacionom području n. radialisa, a na donjim n. peroneusa (Sl. 2). Duboki senzibilitet položaja i gibanja oštećen je na donjim ekstremitetima.

Kornealni refleksi prisutni, simetrični, mandibularni također prisutan. Refleksi radijusa i tricepsa obostrano ugasli, refleksi bicepsa prisutan, slab, simetričan. Abdominalni refleksi prisutni, simetrični. Patelarni refleksi i refleksi Ahilovih tetiva obostrano ugasli. Plantarni refleksi obostrano vrlo slabi, simetrični. Cerebralni živci b. o.

Psihički prisebna, uredno orijentirana u svim pravcima, pristupačna, dobrog kontakta, lagano depresivna; mnestičke funkcije uredne.

Laboratorijski nalazi: SE 22/45. Hemogram: E: 3,870.000, Hb 76, Ib 1,0, L: 12.000 od toga eozinofilnih 6%, bazofilnih 2%, nesegmentiranih 1%, segmentiranih 52%, limfocita 32%, monocita 7%. Urin b. o. Jetrene probe: bilirubin 0,64 mg%, timol 7/1, goldsol reakcija +1, alkalična fosfataza 4,25 B. J., sublimat test 10. Elektroforeza krvnih bjelančevina pokazuje povećanje alfa-dva, beta i gama globulina, a smanjenje albumina. U elektrokardiogramu sinus tahikardija od 110 na minutu, inače nalaz uredan. Rentgenski nalaz pluća u granicama normale, a srce pokazuje ekscentričnu hipertrofiju lijevog ventrikula. U cerebrospinalnom likvoru Pandy pozitivan, stanica 1/3 (1 mali lim-



PODRUČJA HIPESTEZIJE



PODRUČJA ANESTEZIJE

Sl. 2. Područja hipestezije i anestezije kod prve bolesnice

Fig. 2. Distribution of Skin Anaesthesia and Hypaesthesia in Our First Patient. Areas of anaesthesia are heavily shaded and those of hypaesthesia are indicated by lighter shading.

focit), Brandberg 0,25%, a goldsol 1222110000. Porfirini u mokraći u granicama normale: 44 gama u 24 sata. Arsen u kosi po Scifertovoj modifikaciji Gutzeitove metode 2000 gama na 100 grama, a u hiperkeratotičkim ljuskama kože potkoljenice 5000 gama na 100 grama.

Radilo se, dakle, očito o suicidalnom otrovanju arsenikom.

Tok bolesti: Kod bolesnice je odmah započeto liječenje B₁ vitaminom, a zatim dimerkaptopropanolom »Pliva« (BAL-am) u dozi od 2,5 mg na

kg tjelesne težine svaka četiri sata kroz prva dva dana, treći dan svakih šest sati, a od četvrtog dana do desetog dva puta na dan.

U toku boravka vrše se kontrolne laboratorijske pretrage. U hemo-gramu postoji i dalje umjerena anemija (E: 3,7 milijuna, Hb 70), pa leukocitoza (12.000) s jakom eozinofilijom (14%). Zbog eozinofilije pretražuje se ponovljeno stolica na crijevne parasite, rezultat negativan. Porfirin u mokraći ponovljeno u granicama normale.

Nakon završene kure dimerkaptopropanolom nastaje samo djelomično poboljšanje neuroloških smetnja na gornjim ekstremitetima: dobro su pokretni, brzih kretnja, gruba motorna snaga smanjena im je u manjoj mjeri, desno više nego lijevo, a funkcija ekstenzorne muskulature je dobro oporavljena. Refleksi radijusa i tricepsa se javljaju obostrano, lijevo više nego desno, refleks bicepsa prisutan, lijevo jači nego desno. Na donjim ekstremitetima nema bitne razlike, osim što je bolna osjetljivost muskulature na pritisak manja. Nastavlja se liječenje B₁ vitaminom i B₆ vitaminom, a uz to i fizikalnom terapijom.

U dalja tri tjedna bolesnica se subjektivno osjeća sve bolje, ma da klijenut nogu još uvijek ostaje izražena. Pomalo, međutim, ipak hoda. Dobiva na težini i vedrije je raspoložena. Ponavlja se kura dimerkaptopropanolom u istoj dozi kao prva.

Konačni neurološki pregled pokazuje, da je motorna snaga gornjih ekstremiteta smanjena tek u vrlo maloj mjeri, desno više nego lijevo, i to pretežno distalno. Opseg i brzina kretnja uredni. Na donjim ekstremitetima sada su moguće i kretnje stopalom u malom opsegu, i to lagana plantarna i dorzalna fleksija stopala. Gruba motorna snaga još uvijek smanjena u jačoj mjeri, ali više distalno. Muskulatura mlohava, difuzno atrofična, više u distalnim segmentima, na pritisak jedino bolno osjetljiva muskulatura potkoljenice i stopala. Izražena je i dalje hipestezija za sve kvalitete površinskog osjeta na distalnim dijelovima ekstremiteta, i to još uvijek više u inervacionom području obaju radijalisa i peroneusa. Duboki osjet na donjim ekstremitetima i dalje oštećen. Refleksi radijusa i tricepsa obostrano prisutni, lijevo življi nego desno, refleks bicepsa obostrano prisutan, lijevo opet jači nego desno. Fiziološki refleksi donjih ekstremiteta ne mogu se izazvati. Bolesnica uz podršku hoda, lagano flektirajući nogu u koljenu, dok kretnje stopalom ne izvodi, već ga vuče po podu. Prema tome, dakle, postoji i dalje poboljšanje neuroloških ispada na gornjim ekstremitetima, a ponešto i na donjim: mogućnost laganih kretnja stopalom, mogućnost hoda uz održavanje.

Pri koncu boravka nema u krvnoj slici leukocitoze (L: 5.000), ali eozinofilija persistira (10% eozinofilnih leukocita). Bolesnica se i dalje osjeća sve bolje, ali napušta bolničko liječenje iz materijalnih razloga.

2. Ž. A., 58 godina, obolio je naglo, tri mjeseca prije dolaska na Neuropsihijatrijsku kliniku, od bolova u trbuhu s jakim povraćanjem i proljevima, zbog čega je morao biti primljen u bolnicu. Liječen je tabletama i dijetom, pa se stanje nakon nekoliko dana popravilo, ali od

slabosti nije mogao ustati iz kreveta. Otprilike osam dana nakon početka bolesti počeo je osjećati u oba stopala trnce, koji su se postepeno širili do koljena, a zatim ih je osjetio u objema šakama sa širenjem prema laktovima. Uz trnce razvijala se slabost nogu i ruku, da se u drugom tjednu nakon početka bolesti nije mogao pokretati. Trnci su se, međutim, širili na trbuh i prsa, pa ih je osjetio čak i na bradi i jeziku. U jeziku je sve više osjećao neko strujanje i bol, tako da nije mogao pravo micati jezikom pa je vrlo teško jeo. Te smetnje s jezikom bile su najizraženije u petom tjednu od početka bolesti, a trajale su oko 10 dana. Nakon toga trnci su počeli popuštati istim redom, kako su se javljali, pa ih sada više i ne osjeća. Smetnje pri gutanju i disanju nije nikad imao. Trnci i slabost bili su popraćeni vrlo jakim bolovima, ali samo u nogama. Od početka bolesti jako je smršavio.

Bolesnik je slabo uhranjen, afebrilan, sasvim nepokretan. Koža je suha i hrapava, naročito na šakama i tabanima, gdje se obilno ljušti. Kosa mu je oskudna, na potez ne ispada. Na oba stopala, naročito oko gležnjeva edemi jačeg stupnja. Na noktima obih ruku, u gornjoj trećini poprečne bijele pruge, široke oko 1 i pol do 2 mm (Meesove pruge), koje sam bolesnik nije zapazio. Ostali somatski nalaz u granicama normale.

Neurološki nalaz: Jaka difuzna atrofija muskulature, jače izražena na distalnim dijelovima ekstremiteta. Tenar i hipotenar obostrano aplani-rani, interkostalni mišići jako atrofični. Zbog jačih kontraktura oba gornja ekstremiteta djelomično flektirana u laktenom zglobu, jaka fleksiona kontraktura IV. i V. prsta desne ruke i II. i III. prsta lijeve ruke. Donji ekstremiteti: oba skočna zgloba u kontrakturi.

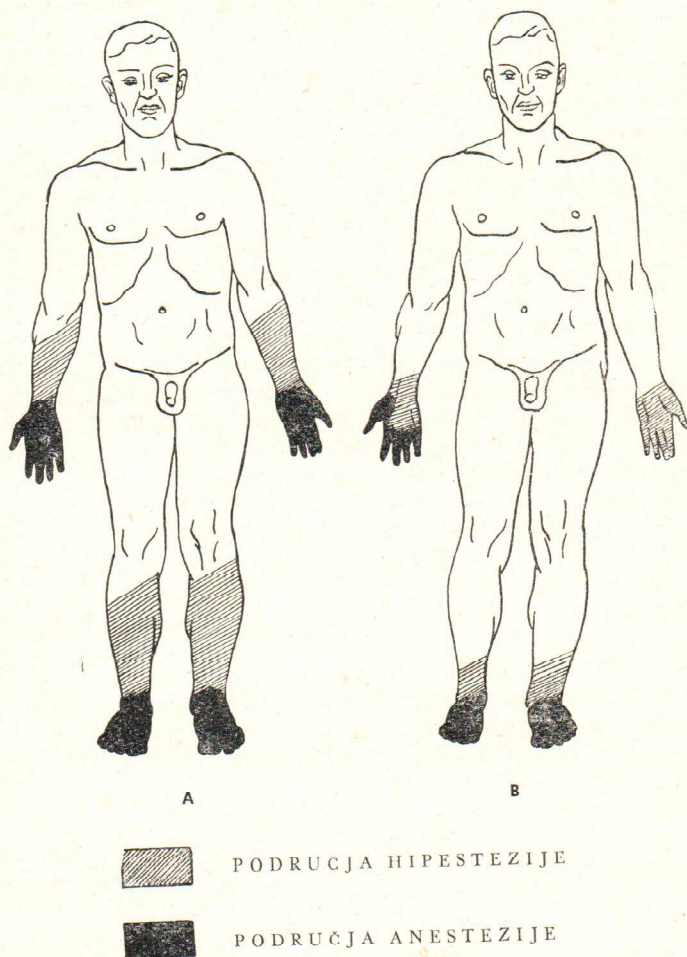
Aktivne kretnje usporene, gruba motorna snaga smanjena u jačoj mjeri, više na donjim nego na gornjim ekstremitetima. Kretnje su ograničene: na gornjim ekstremitetima uspijeva lagano flektirati podlakticu, djelomično izvesti pokrete supinacije i pronacije, dok su kretnje šake tek neznatno izražene, a prstima nemoguće. Na donjim ekstremitetima moguća je fleksija djelomično u kuku, pa fleksija u koljenu lijevo do 20°, a desno do 45°. Kretnje stopalom i prstima posve nemoguće. Koordinacija se ne može ispitati.

Refleksi: mandibularni srednje jak, refleksi radijusa, bicepsa i tricepsa obostrano slabi, patelarni i refleksi Ahilovih tetiva obostrano ugasli. Kornealni i refleksi mekog nepca prisutni, simetrični. Trbušni refleksi slabi, simetrični. Plantarni refleks obostrano iščezao, patološki se refleksi ne daju izazvati.

Muskulatura na pritisak difuzno jako bolno osjetljiva. Postoji hipestezija na obje podlaktice i na cijelim donjim ekstremitetima. Granica prema gore nije jasno izražena, dok postoji potpuna anestezija na obje šake i na stopalima (Sl. 3A). U opisanim područjima osjet boli i temperature nije smetan, dok je duboki osjet jako oštećen.

Cerebralni živci u granicama normale.

Laboratorijski nalazi: SE 13/32, Hemogram E: 3,980.000, Hb 75, Ib 0,96, L: 6.600, eozinofilnih 4⁰/₀, nesegmentiranih 2⁰/₀, segmentiranih 58⁰/₀, limfocita 35⁰/₀, monocita 1⁰/₀. Urin b. o. Seroreakcije u krvi i likvoru negativne. Jetrene probe u granicama normale. Krvne bjelančevine: Albumini 2,97⁰/₀, globulini 3,12⁰/₀. Porfirini u mokraći u grani-



Sl. 3. Područja hipestezije i anestezije kod drugog bolesnika, A) Stanje kod dolaska na Neuropsihijatrijsku kliniku. B) Stanje dva mjeseca kasnije.
 Fig. 3. Distribution of Skin Anaesthesia and Hypaesthesia in Our Second Patient. A) On Admission. B) Two Months Later.

cama normale. Elektrokardiogram i elektroencefalogram također u granicama normale. Rentgenski nalaz pluća pokazuje lijevo infraklavikularno prugaste fibrozne sjene, bez znakova aktivnog procesa na plućima. Srce i aorta u granicama normale. Očni nalaz: obostrano makularne i katarakta. Arsen u kosi po Seifertovoj modifikaciji Gutzeitove metode 600 gama na 100 grama.

Nalaz Meesovih pruga na noktima, bez ispadanja kose uz jako izraženi polineuritis pobudio je sumnju na otrovanje arsenom, a to je nalaz patološke količine arsena u kosi i potvrdio. Međutim se kontakt s otrovom nije mogao anamnestički utvrditi. Ispitana je boja skinuta sa zida iz bolesnikova stana, ali je nalaz bio negativan na sadržaj arsena. Kako je bolesnik iz udaljenog kraja, nisu se dalja ispitivanja izvora otrovanja mogla provesti.

Tok bolesti: Dok nalaz arsena u kosi nije potvrdio sumnju, da se radi o arsenskom polineuritisu, bolesnik je, pored obilnog davanja B₁ vitamina, liječen podražajnom terapijom Baktifebrinom, roborancijama i fizikalnom terapijom. Fizikalno liječenje nastavljeno je kroz dva mjeseca u Lipiku. Nakon toga se bolesnik subjektivno vrlo dobro osjeća, bolovi su skoro potpuno iščezli, samo još povremeno osjeća trnce u podlakticama i donjim ekstremitetima, a stopala su potpuno utrnuta.

Kontrolni neurološki nalaz, pet mjeseci nakon dolaska na Neuropsihijatrijsku kliniku, pokazuje, da bolesnik može uz pomoć ustati iz kreveta, ma da hodati ne može. Svi pokreti gornjih ekstremiteta, osim finijih pokreta prstiju, urednog su opsega, nešto usporeni, gruba motorna snaga tek nešto oslabljena. Osim pokreta stopalom donje ekstremitete slobodno pokreće, gruba motorna snaga proksimalno oslabljena u manjoj, a distalno u jačoj mjeri. Atrofije i dalje izražene, samo nešto manje nego prije. Refleksi na gornjim ekstremitetima prisutni, oslabljeni, simetrični, na donjima iščezli.

Postoji anestezija palca i vrhova prstiju desne ruke, dok je ostali dio te šake i čitava lijeva šaka hipestetična. Na donjim ekstremitetima oba stopala anestetična, donja trećina potkoljenice hipestetična (Sl. 3B). Na opisanom području postoji hiperalgezija, dok osjet temperature nije smetan. Duboki osjet položaja i gibanja i dalje oštećen. Muskulatura donjih ekstremiteta na pritisak lagano bolno osjetljiva. Kontrolna krvna slika bila je u granicama normale.

U sedmom mjesecu nakon početka bolesti provedena je kura dimerkaptopropanolom »Pliva« (BAL-om). Došlo je do daljeg, ali neznatnog poboljšanja neuroloških manifestacija oboljenja. Međutim, stupanj poboljšanja postignut nakon liječenja BAL-om bio je zapravo manji od stupnja poboljšanja postignutog za vrijeme prethodnih terapijskih pokušaja.

3. H. N., 18 godina, namještenica kemijskog laboratorija, pokušala je samoubistvo arsenikom, što ga je uzela među reagencijama, sasula ga u epruvetu »za širinu prsta«, i tu količinu progutala s vodom. Naknadno izmjerena količina arsena iznosila bi – ako je navod bolesnice istinit

– otprilike 2–3 grama (!). Dva sata nakon toga počela je žestoko povraćati, dobila je jake proljeve i vrtoglavicu, pa je šest sati kasnije prevezena na klinički odjel Instituta za medicinska istraživanja. Kod dolaska na odjel je blijeda, eksicirana, izrazito tahikardična (puls 120–130 u minuti). Trbuh na palpaciju difuzno bolan, ali spontanih bolova nema. Tuži se na glavobolje i vrtoglavicu. U toku prvog dana osam puta povraća, jako žeda, ima proljeve. Idući dan manje povraća, proljeva nema, ali još uvijek žeda. Tuži se na grčeve u nogama.

Neurološki nalaz: uredan. Psihički postoje znakovi depresivne psihoneuroze.

Laboratorijski nalazi: SE 3/7. Hemogram: E: 4,330.000, Hb 85, Ib 0,98, L: 21.100, od toga nesegmentiranih 11%, segmentiranih 75%, limfocita 5%, monocita 9%. Jetrne probe i elektroliti u krvi u granicama normale, urea u krvi 23,4 mg na 100 ml. Elektrokardiogram: sinus tahikardija od 120 u minuti, opterećenje desnog atrija, znakovi koronarne insuficijencije akutnog tipa, izgled S–T upućuje na poremetnje elektrolita. Arsen u mokraći negativan (nalaz Zavoda za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu).

Unatoč negativnom nalazu u mokraći bilo je vjerojatno, da se zaista radi o akutnom otrovanju arsenom (akutni gastrointestinalni simptomi, tahikardija).

Tok bolesti: Odmah po dolasku na odjel kod bolesnice je provedena nadoknada izgubljene tekućine intravenoznim infuzijama fizioloških otopina glukoze i natrijeva klorida. Isti dan započeta je i kura BAL-om. Daljih pet dana povraća samo jednom na dan, tuži se na vrtoglavicu i na bolove u nogama i desnoj ruci. Kroz to vrijeme persistira tahikardija od 120–130 na minutu. Nakon prve kure dimerkaptopropanolom provedena je, u razmaku od deset dana, i druga kura. Tahikardija je nakon prvih deset dana boravka prestala, bolesnica se svakim danom sve bolje osjećala. Međutim, bolovi u nogama, naročito u listovima, ostali su kroz čitav mjesec dana sveukupnog boravka na odjelu. U ponovljenom hemogramu po prestanku prve kure BAL-om nađena je anemija (E: 3,400.000, Hb 70, Ib 1,02), normalan broj leukocita (5.500) i eozinofilija (6%), dok se sedimentacija eritrocita nešto ubrzala (17–33). U ponovljenom elektrokardiogramu nije više bilo znakova koronarne insuficijencije, ritam je iznosio 70 u minuti, ali je izgled T valova i dalje upućivao na »poremetnju elektrolita«. Bolesnica se, osim bolova u nogama, dobro osjećala pa je otpuštena u kućnu njegu.

Otprilike nakon dva tjedna po otpustu s odjela počela je primjećivati otoke na nogama do koljena. Bolovi su i dalje postojali, štaviše i pojačali se naročito kod hodanja. U početku su otoci bili tako jaki, da »nije uopće mogla navući čarape, a kamo li cipele«. U isto vrijeme počela je osjećati i trnce u stopalima i »neki osjećaj kao da su joj noge tuđe«, a bolovi su bili izraženi i kod jačeg dodira nogu. Otoci nogu postepeno su nestajali, ali su bolovi i trnci bili sve jači. Uz to joj je hod postao

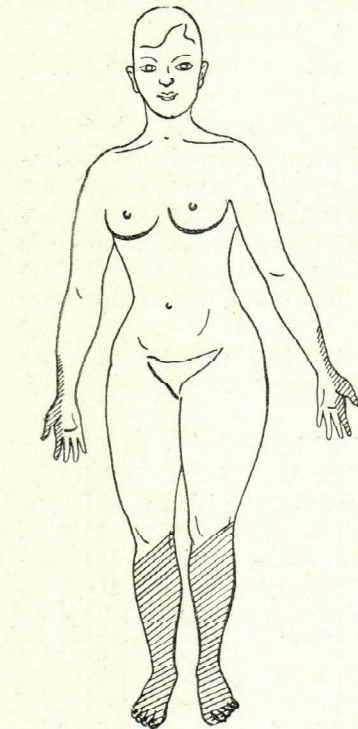
nesiguran, ima osjećaj »kao da joj se noge lijepe kod hoda za pod«. Prije nekoliko dana počela je osjećati trnce i u rukama.

Ponovo je primljena na odjel pet tjedana nakon prvog boravka, odnosno devet tjedana nakon uzimanja arsenika. Anamnestičke smetnje očito ukazuju na pojavu arsenskog polineuritisa, a time potvrđuju prvu dijagnozu, t. j. otrovanje arsenom. Opće stanje bolesnice je kod ponovnog primitka dobro.

Neurološki nalaz: Cerebralni živci b. o. Motilitet: Na gornjim ekstremitetima nema znakova pareza, tonus muskulature uredan, pokuse koordinacije izvodi uredno. Na donjim ekstremitetima izražena slabost distalnih dijelova lakšeg stupnja, tonus muskulature snižen u distalnim dijelovima. Pokus peta-koljeno izvodi nesigurno. Hod ataktičko paretičan, hodanje na prstima i petama nemoguće. Senzibilitet: U oba inervaciona područja radijalisa postoji lakše oštećenje svih kvaliteta površinskog senzibiliteta. Na obje potkoljenice jače oštećen površinski senzibilitet svih kvaliteta, i to više distalno nego proksimalno (Sl. 4). Duboki senzibilitet položaja i gibanja na donjim ekstremitetima jako oštećen. Postoji lakša bolna osjetljivost muskulature obiju potkoljenica na pritisak. Refleksi: patelarni prisutni, slabi, simetrični. Refleksi Ahilovih tetiva obostrano ugasli. Ostali refleksi prisutni, simetrični.

Laboratorijski nalazi: SE 5/13. Hemogram: E: 3.800.000, Hb 76, Ib 1,0, L: 4.300 (3% eozinofilnih). Elektrokardiogram bez patoloških promjena.

Tok bolesti: Budući da kod prethodna dva slučaja BAL nije imao uvjerljive djelotvornosti u liječenju neuroloških manifestacija, odlučili smo se



PODRUČJA
HIPESTEZIJE

Sl. 4. Područja hipestezije kod treće bolesnice

Fig. 4. Distribution of Skin Hypaesthesia in Our Third Patient

na terapiju aneurinom (B₁ vitaminom), 300 mg na dan intramuskularno. U pet idućih dana bolesnica ima iste smetnje kao kod dolaska, a i objektivno se nalaz pogoršava: patelarni refleksi su također ugasli, radijalni obostrano slabiji, desno više nego lijevo. Poboljšanje neuroloških manifestacija nastaje tek dva tjedna nakon ponovnog primitka: vraćaju

se ugasli refleksi, hod postaje sigurniji, zaostaju još lagani ispadi senzibiliteta. Kad je bilo očito, da se stanje poboljšava, bolesnica je upućena na dalje liječenje u Lipik. Tamo je boravila pet tjedana. Neurološki nalaz nakon liječenja u Lipiku uredan.

DISKUSIJA

Prema anamnestičkim, kliničkim i laboratorijskim podacima u prvom i u trećem slučaju se nesumnjivo radi o posljedicama akutnog otrovanja subletalnom dozom arsenika ili o »kroničnom trovanju nakon jednokratne masivne doze«, kako se te posljedice katkada nazivaju (6). Slični tok događaja, uz kliničke i laboratorijske nalaze, koji ukazuju na arsen, zbio se i u drugom slučaju, pa je sigurno, da se i kod tog bolesnika radi o otrovanju arsenom.

Gastrointestinalni simptomi (povraćanja, bolovi u trbuhu i proljevi), koji nastaju obično nakon latencije od nekoliko sati, po Moeschlinu (7) nakon 3–24 sata, pojavili su se kod prve naše bolesnice već 1 sat, a kod druge 2 sata nakon uzimanja otrova. Do tih simptoma može doći i mnogo brže, već 10 ili 15 minuta (8), pa čak i neposredno nakon ingestije (6), ako je otrov uzet u otopini ili natašte. Brzina pojave simptoma zavisi i o ostalim fizikalnim osobinama arsenika, na pr. o veličini čestica praška (9), o otapalu i temperaturi (8), a, dakako, i o sadržaju proizvoda na samom arseniku: »čisti« proizvod mora, naime, da sadržava bar 99,5% arsenova trioksida, dok »tehnički« proizvod, koji se obično upotrebljava za izradu insekticida, sadržava oko 95% arsenova trioksida (9). O kakvom se proizvodu radilo kod prve bolesnice, nije nam poznato, ali se kod druge (slučaj br. 3) radilo o gotovo čistom As_2O_3 .

Nadražajnih simptoma ili korozivnih promjena u usnoj šupljini, koje se često spominju u standardnim udžbenicima (8, 10, 11), kod naših se bolesnika nije primijetilo. McNally (8) dopušta, da upalne promjene na sluznicama gastrointestinalnog trakta »kod mnogih slučajeva peroralnog trovanja arsenom mogu nedostajati«; isto tako Gonzales sa suradnicima (12) navodi, da kod perakutnih oblika otrovanja »mogu nedostajati znakovi iritacije gastrointestinalnog trakta«. Curry i Lederer u nedavno opisanom slučaju (13) upozoruju, da kod obdukcije nisu našli nikakvih makroskopskih promjena na sluznici usta, jednjaka, želuca i crijeva. Konačno, u upravo objavljenom radu (9) o eksperimentalnim istraživanjima peroralne toksičnosti arsenovih trioksida, nisu kod primjene »čistog« arsenova trioksida zapažene promjene na sluznicama želuca i crijeva, pa je vjerovatno, da te promjene uzrokuju onečišćenja tehničkih produkata.

U perakutnom toku trovanja, što ga Fühner (14) i Gonzales sa suradnicima (12) zbog paralize kapilara i »cirkulatornog kolapsa« nazivaju »paralitičkim oblikom«, nema proljeva i povraćanja, već nastaju simp-

tomi od strane centralnog živčanog sistema: teške glavobolje, stupor ili semikomatozno stanje katkada s konvulzijama, koje se za nekoliko sati završava smrću. Inače se u akutnoj fazi ističu posljedice jakog povraćanja i profuznih »koleriformnih« proljeva: dehidracija i šok s cijanozom, ubrzanim i slabim bilom (6, 7), kako je to bilo kod prve naše bolesnice zabilježeno, a što smo djelomično utvrdili i kod druge. Policitemija (kod obje bolesnice) i znakovi renalne insuficijencije pripadaju također u tu sliku. Kao posljedica šoka mogu i u akutnoj fazi nastati pojave cerebralne anoksije (stupor, koma, konvulzije), čega u našim slučajevima nije bilo.

Mišićni grčevi, koji su se pojavili kod obje naše bolesnice, mogu biti uzrokovani poremetnjom elektrolita (zbog gubitka soli i obilnog uzimanja vode), ali isto tako mogu biti predznak neuroloških manifestacija kroničnog djelovanja arsena.

Preživi li, naime, bolesnik akutnu fazu otrovanja, obično se pojave simptomi polineuritisa, koji je, kako kažu, kao kasna posljedica akutnog otrovanja »dosta rijedak« (15), pa se redovno opisuje u slici kroničnog trovanja (6, 10, 14). Vrijeme od uzimanja otrova do pojave neuroloških simptoma varira prema dužini i jačini ekspozicije, a možda i prema vrsti liječenja, ali se smatra, da ono u prosjeku iznosi oko tri tjedna (7). Međutim, kod 41 nedavno opisanog slučaja »periferne arsenske neuropatije« (4) simptomi su se pojavili već i prvog tjedna nakon ekspozicije. Isto su se tako i kod prva naša dva bolesnika neurološki simptomi pojavili već prvog tjedna nakon akutnih gastrointestinalnih simptoma. Kod bolesnice H. N. (slučaj 3) neurološke manifestacije započinju tek 6 tjedana nakon uzimanja otrova, ali je teško prosuditi, je li davanje dimerkaptopropanola odgodilo njihovu pojavu.

Arsenski polineuritis prvi je sistematski proučio i opisao Aran 1852. godine (16). Od onda su sabrana iskustva na vrlo velikom kazuističkom materijalu, ali je danas jasno i očito, da se arseni polineuritis ni klinički ni patološki ne razlikuje od mnogih polineuritisa druge etiologije. Evo, kako se opisuje u suvremenom udžbeniku neurologije (17):

»Klinička slika arsenskog polineuritisa jednaka je slici neuritisa uopće. Počinje parestezijama, bolovima i slabošću, nakon čega uskoro dolaze ekstenzorne klijenuti i atrofije, koje pogađaju, ili odvojeno ili zajedno, i podlaktice i donje dijelove nogu; katkada su mali mišići šaka i stopala najranije pogođeni, ali ta, nekada tipična hiropodalna paraliza nema patognomonskog značenja. Poremećenje senzibiliteta, obično izrazito, uključuje hiperalgeziju, često jaču od alkoholne, i opsežne objektivne ispade. Ataksija je, prema vlastitom iskustvu, često glavni simptom, naročito kod donjih ekstremiteta, s relativnim manjkom mišićne atrofije. Tetivni refleksi su sniženi ili ugasli. Rijetko se manifestiraju neurološke promjene na trupu i ispadi cerebralnih živaca s izuzetkom tahikardije. Katkada se opažaju tremor i krampi.«

Isto tako se i patološko-anatomske promjene kod arsenskog polineuritisa opisuju pod zajedničkim poglavljem polineuritisa, jer »diferenci-

jalno-dijagnostički morfologu nije moguće razlučiti, bez znanja etiologije i kliničkog toka, radi li se o toksičnom ili infekcijskom polineuritisu» (18). Anatomske supstrate je općenito kod polineuritisa različite, jer jednom prevladavaju upalne, a drugi puta degenerativne promjene u perifernim živcima, spinalnim ganglijima i korijenima, pa se zapravo može govoriti o poliganglio-radikuloneuritisu. Tip morfoloških promjena zavisi o stadiju procesa, intenzitetu i načinu individualne reakcije (18). Za sam arsenski polineuritis malo je podataka u literaturi s obzirom na patološko-anatomske nalaze. U najnovije vrijeme je s moskovskog Instituta za higijenu rada i profesionalne bolesti objavljeno nekoliko radova, u kojima su opisane i histološke promjene kod eksperimentalnog trovanja arsenom (19, 20). Tu se radi uglavnom o degenerativnim promjenama u centralnom živčanom sistemu (kuglasta i kruničasta otebljanja na dendritima efektornog neurona). U već citiranom udžbeniku (17) navodi se, da je simptomima radijalnog i peronealnog arsenskog neuritisa uzrok »parenhimatozna degeneracija živca s pripadnim promjenama u stanicama prednjeg roga«. Heyman i suradnici (4) su nedavno proučavali histološke promjene distalnog dijela površnih peronealnih živaca dorzuma stopala na materijalu dobivenom biopsijom kod 7 bolesnika. U dva slučaja nije uopće bilo anatomskih promjena, a kod 5 ostalih su nađene »destruktivne promjene, koje su se sastojale od fragmentacije i resorpcije mijelina pa dezintegracije aksonskih cilindara«. U biopsijskom materijalu od bolesnika s uznapredovalom arsenskom perifernom neuropatijom postojala je atrofija živca i intersticijalna fibroza.

Kod sve troje bolesnika znakovi polineuritisa počinju trncima u ekstremitetima: kod obiju bolesnica samo na nogama, a kod bolesnika i u šakama sa širenjem do laktova. Ubrzo su se javili jaki bolovi, kod sve troje uglavnom samo u nogama. Kod bolesnice, koju smo promatrali od početka otrovanja (slučaj 3), bolovi u nogama su se nadovezali neposredno na akutnu fazu otrovanja i trajali za čitavo vrijeme bolesti. Stoviše, kod nje je bilo bolova i u desnoj ruci, ma da mnogo manje nego u nogama. Rijetka lokalizacija parestezija u području trupa i kranijalnih živaca ne isključuje, dakako, arsensku etiologiju, ali je kod našeg bolesnika (slučaj 2) treba smatrati neobičnom. Isto to vrijedi i za bol u jeziku. Slabost u nogama razvijala se kod sve troje bolesnika postepeno, kod prvo dvoje do potpune paraplegije odnosno kvadrilegije. Subjektivnoj slabosti i nepokretnosti odgovarao je i objektivni nalaz motorike. Kod sve troje bolesnika bili su ugasili tetivni refleksi na nogama, a manje ili više oslabljeni na rukama. Kod druge bolesnice (slučaj 3) je tetivna arefleksija na nogama trajala razmjerno vrlo kratko vrijeme (efekt prethodne terapije BAL-om?). Ispad senzibiliteta bio je najviše izražen kod bolesnika (slučaj 2), jer je kod njega postojala potpuna anestezija na šakama i na stopalima u t. zv. »obliku čarapa i rukavica«. Ispad osjeta dodira s istovremenom boli bio je također najviše izražen kod bolesnika: kod njega je postojala »anaesthesia

dolorosa«, koju već Meřik (21) spominje kod arsenskog polineuritisa, a Moeschlin (7) je smatra »karakterističnom«. Taj fenomen može, dakako, biti prisutan kod svakog polineuritisa, pa nije specifičan za arsen. Duboki senzibilitet položaja i gibanja bio je također kod sva tri naša bolesnika oštećen, što je najviše došlo do izražaja kod druge bolesnice (slučaj 3), vjerojatno zato, što je u isto vrijeme hodanje bilo moguće, pa je oštećenje dubokog senzibiliteta bilo jasno uočljivo u obliku atak-tičko-paretičkog hoda.

Neurološki nalaz je, dakle, u našim slučajevima odgovarao potpuno nalazima kod slučajeva arsenske periferne neuropatije opisanim u literaturi, ali u toj slici nema ni kod naših slučajeva ničeg specifičnog za arsen. Stoga Wilson i Bruce (17) s pravom kažu: »Arsenical neuritis is distinguished more by its accompaniments than by any intrinsic features of its own ...«. Drugim riječima, tek se po popratnim pojavama otrovanja arsenom može zaključiti, da se radi o arsenskom polineuritisu.

Kod prvo dvoje naša bolesnika sumnju na arsensku etiologiju »toksič-kog polineuritisa« pobudio je nalaz na noktima: nađene su, naime, t. zv. Meesove pruge ili »leukonychia striata«. To su poprečne bjelkaste ili sivo-bijele pruge, široke 1–2 mm, koje sežu na objema stranama nokta sve do kraja (Sl. 1). Opisao ih je prvi Mees (22) u Nizozemskoj 1919. godine, i to upravo kod tri slučaja arsenskog polineuritisa nastalog nakon akutnog peroralnog otrovanja arsenom. Ma da je taj simptom naj-češće opisan u slučajevima arsenskog polineuritisa i ma da su pri trovanju arsenom katkada prisutne i trofičke promjene na noktima, Meesove linije vjerojatno nisu posljedica neuritičkih promjena. Treba ih, dakle, razlikovati od Beauovih pruga, trofičkih promjena, kod kojih su uvijek prisutne i morfološke promjene na samom noktju (»unguis foveo-latus«) (23). Nađeno je (24), da u Meesovim prugama ima deset puta više arsena nego u ostalim dijelovima nokta. Prema tome možemo Meesove pruge smatrati »pravim depotima arsena« (25). Pojavljuju se obično 30–40 dana nakon uzimanja otrova (4), po Moeschlinu (7) i nakon 2 mjeseca, i to tik iznad lunule, a zatim slijede rast nokta, pomičući se prema njegovu slobodnom kraju. Po udaljenosti pruge od matriksa može se približno i izračunati vrijeme proteklo od uzimanja otrova, »jer se čini, da rast nokta nije usporen kod trovanja arsenom« (4). Meesove pruge imaju istu relativnu udaljenost na svim noktima. Mnogo su češće na rukama nego na nogama. Kod dvokratne ekspozicije mogu se naći i dvostruke Meesove pruge. Iako Meesove pruge imaju veliko dijagno-stičko značenje (24), one ipak nisu patognomonične za arsen, jer se iste pruge mogu naći i kod otrovanja talijem (26, 7), a možda i kod nekih drugih bolesti (4), ma da se to dosad nije moglo sa sigurnošću utvrditi.

Hiperkeratoza i melanoza su najčešći znakovi kroničnog djelovanja arsena na kožu. Hiperkeratozu smo našli kod prvo dvoje naših bolesnika, i to uglavnom na plantama, a kod prve bolesnice i na potkoljenicama, dok prave difuzne melanoze nije bilo ni kod jednog bolesnika. Kod druge bolesnice (slučaj 3) nije bilo uopće hiperkeratoze; da li je ta či-

njenica u bilo kakvoj vezi s liječenjem BAL-om, ne možemo, dakako, utvrditi. Treba, međutim, spomenuti, da Wade i Frazer (27) nisu našli poboljšanja hiperkeratoze ili melanoze liječenjem dimerkaptopropanolom. Druga kožna oštećenja, što se opisuju naročito kod profesionalnog kontakta kože s krutim spojevima arsena (1), nismo opazili kod naših bolesnika.

Edemi na nogama, koji su kod naše dvije bolesnice bili izraženi gotovo u isto vrijeme s pojavom neuroloških smetnja, rijetko se opisuju u slici otrovanja arsenom. Heyman i suradnici (4) opisuju edeme kod 14 od 41 otrovanih: najčešće su bila pogođena stopala i potkoljenice, rjeđe lice, trup i ruke. Edemi donjih vjeda također se spominju (28). Edemi se obično javljaju u prvom tjednu od početka neuroloških manifestacija (4). Edemi uz polineuritis s pretežnom lokalizacijom na donjim ekstremitetima oponašaju sliku tijaminske avitaminoze (»vlažni beri-beri«). Sličnost B₁ avitaminoze, naročito akutnog tipa, i inače je vrlo velika s trovanjem arsenom (29, 30, 31). Čak i tahikardija, koju su imale obje naše bolesnice, a za koju se misli da je posljedica afekcije vagusa (17), izrazita je i kod trovanja arsenom i kod akutne tijaminske avitaminoze. Štoviše i promjene na srcu kod trovanja arsenom mogu oponašati »beri-beri srce«: fokalna nekroza miokarda može nastati i zbog arsena i zbog kronične malnutricije (32).

Upravo u vezi s pitanjem promjena na srcu kod otrovanja arsenom pojavilo se u literaturi u posljednje vrijeme više radova (33, 34, 35, 36, 37). U svim tim radovima opisuju se promjene u elektrokardiogramu: proširen QRS, produžen QT, snižen ST, spljošteni T, ekstrasistole (33, 34, 36, 37). I Edge (32) je kod smrtnog slučaja od fibroze miokarda nakon terapije arsenom utvrdio »nisku voltažu i difazički spljošteni T u I. i II. odvodu, a u torakalnim odvodima negativnu glavnu defleksiju i čvorast ventrikularni kompleks«. Uostalom, i kod naše druge bolesnice postojali su znakovi koronarne insuficijencije akutnog tipa s difazičkim T zupcem, a izgled S-T segmenta upućivao je na poremetnje elektrolita (što kemijska pretraga krvi nije potvrdila). Međutim, sve su te promjene toliko nespecifične, da se ne može sa sigurnošću tvrditi, da im je trovanje arsenom neposredni uzrok.

Kod naših bolesnika nije bilo znakova oštećenja jetre ili bubrega.

Promjene u krvnoj slici naročito su često bile opisane kao posljedica toksičnog djelovanja arsena u toku terapije sifilisa. Među tim promjenama mi ćemo se osvrnuti samo na leukopeniju s eozinofilijom, koja se, doduše, rijetko opisuje, ali je kod obje naše bolesnice postojala, bar u naznačenoj mjeri. Kod prve bolesnice postojala je kod dolaska leukocitoza, ali joj je uzrok bio absces bedra nakon intramuskularnih injekcija primanih kod kuće. U toku boravka broj leukocita je spao na 5.000 sa 10% eozinofilnih. Kod druge bolesnice je kod dolaska bila čak hiperleukocitoza (21.000), ali je i broj eritrocita bio očito povišen (4.400.000), pa se, dakle, sigurno radilo o policitemiji u vezi s dehidracijom. Čim je akutna faza otrovanja prestala, broj leukocita se snizio na 5.500, od

toga 6% eozinofilnih uz umjerenu anemiju (3,400.000). Kod te je bolesnice iduća krvna slika pokazala leukopeniju (4.300) sa 3% eozinofila, dok se anemija popravila. Nedavno su Grochi i Heck (38) upozorili na vrijednost nalaza leukopenije s eozinofilijom u diferencijalnoj dijagnostici trovanja arsenom upravo kod slučajeva periferne arsenske neuropatije. U njihovu prikazu mogu se naći i drugi podaci iz literature o promjenama krvne slike kod trovanja arsenom.

Najsigurniji dokaz trovanja arsenom je, dakako, nalaz arsena u tijelu. Novija istraživanja o fiziološkim količinama arsena u tijelu vršili su u novije vrijeme Camp i Gant u SAD (39) i Seifert u Njemačkoj (40). U njihovim se radovima mogu naći podaci o starijoj literaturi. Fiziološke količine arsena u mokraći i krvi iznose prema Seifertu do 25 gama na 100 ccm, a u kosi i noktima do 65 gama na 100 grama. Prema tome je kod našeg bolesnika, a pogotovu kod naše prve bolesnice nalaz bio visoko patološki. Arsen u kosi iznosio je kod bolesnika 600 gama na 100 grama, a kod bolesnice 2000 gama (t. j. 2 mg) na 100 grama. Prema Youngu i Smithu (41) kod akutnih otrovanja se nađe 1-3 mg na 100 grama kose još i nekoliko tjedana nakon uzimanja otrova. Izlučivanje arsena u mokraći za vrijeme terapije BAL-om nismo, nažalost, mogli pratiti iz tehničkih razloga.

S obzirom na promptno djelovanje dimerkaptopropanola kod kožnih akutnih manifestacija toksičkog djelovanja arsena očekivali smo, da će i kod naših slučajeva arsenske periferne neuropatije BAL dobro djelovati. Uostalom, kako je poznato, antidotno djelovanje dimerkaptopropanola upravo je i protumačeno kod trovanja arsenom. Međutim, nikakvog dramatskog poboljšanja nismo opazili. Istina, postepenog poboljšanja kod naše prve bolesnice je bilo, ali bar isto takvo poboljšanje postignuto je i kod bolesnika u vrijeme, dok nije primao BAL. Štoviše, kod druge naše bolesnice pojavili su se simptomi periferne neuropatije unatoč vrlo ranom (nekoliko sati nakon otrovanja) početku terapije i unatoč dvjema kurama dimerkaptopropanolom. Slična zapažanja objavljena su i u američkoj (4, 42) i nedavno u francuskoj literaturi (44). Opaženo je čak i pogoršanje neuritičkih simptoma nakon BAL-a (43).

Mehanizam toksičkog djelovanja arsena upoznat je tek u posljednja dva decenija. Danas se misli (30), da je trovaljani arsen odgovoran za toksičko djelovanje mnogih arsenovih spojeva. Početna i osnovna faza njegova djelovanja je prema Petersu (30), »biokemijska lezija«, t. j. »biokemijski napad« arsena na neku sastavinu stanice, koja je nenadoknadiva u biokemijskim reakcijama, što čuvaju integritet stanice. Već je Ehrlich (45) zamišljao, da postoje tkivni »arsenoreceptori«, koji uvjetuju parasitotropno (t. j. kemoterapijsko) i organotropno (t. j. toksičko) djelovanje čvrstim vezanjem arsena iz arsenskih spojeva (»corpora non agunt nisi fixata«). No tek su kasnije drugi istraživači (46, 47, 48, 49, 50, 51) nizom eksperimentalnih radova potvrdili, da se zaista radi o vezanju arsena za tkivne monotiolske i ditiolske spojeve, za koje je Ehrlich pretpostavljao da bi mogli biti »arsenoreceptori«. Zasluga je Pe-

tersove škole, što je otkrila, da arsen napada organiziranu grupu enzima odgovornu za oksidaciju pirogroždane kiseline, t. j. sistem piruvične oksidaze. Zbog te »biokemijske lezije« nastaje oštećenje tkiva, a ubrzo i smrt stanice, ma da se »katkada čini upravo filozofski teškim prihvatiti ideju, da već samo blokiranje jednog enzima može uništiti stanicu« (30). Međutim, čitav problem toksičnosti arsenovih spojeva je, kaže Peters, »vanredno kompleksan«, ako se pokuša objasniti prelaženje stanične brane. Štoviše, i u samom tkivu arsen mora prijeći »bar jednu barijeru permeabiliteta« da »dohvati« enzime u mitohondrijima. Jaki afinitet arsena prema SH skupinama uzrokom je, da arsen već i u tragu selektivno inhibira sistem piruvične oksidaze, aktivnost koje promptno prestaje, ako su sulfihidrilne skupine njezinog proteinskog dijela vezane arsenom. Učinak inhibicije sličan je učinku pomanjkanja jedne komponente tog enzimnog sistema – tijamina (B₁ vitamina, aneurina). Upravo zbog toga se sličnost obaju stanja može i objektivno dokazati, jer i kod otrovanja arsenom i kod tijaminske avitaminoze dolazi do nakupljanja pirogroždane kiseline u krvi (29, 30).

Djelovanje arsenovih spojeva na živčano tkivo proučavano je najviše i gotovo samo u vezi s arsenskom encefalopatijom, koja je bila naročito opasna i teška komplikacija intenzivne antiluetičke arsenske terapije. Thomas i Wexler (52) još 1944. godine tvrde, da se cerebralni simptomi javljaju kod 1% bolesnika tretiranih t. zv. »brzim metodama« liječenja luesa. U vrijeme dok još Petersovi radovi nisu bili poznati, smatralo se, da je kod otrovanja arsenom primarno difuzno oštećenje kapilara. Tako je i Cook (53) tumačio cerebralne pojave kod arsenske »hemoragične encefalopatije« u toku liječenja neosalvarzanom. Međutim, nasuprot toj »vaskultoksičkoj teoriji« (54) postavio je Lydon (31) veći i prije objavljivanja Petersovih radova o BAL-u, teoriju primarne neurotoksičnosti. On je opazio, da se davanjem tijamina mogu i sprječiti i liječiti neurotoksička oštećenja. Štoviše, Sexton i Gowdey (29) upozoruju na činjenicu, da je Wernickeov sindrom, kao konačna slika akutne tijaminske avitaminoze, sasvim nalik na arsensku encefalopatiju.

Misli se, da se i periferna arsenska neuropatija može protumačiti inhibicijom sistema piruvične oksidaze (4). I tu inhibicija uzrokuje prestanak opskrbe stanice energijom dobivenom iz metabolizma ugljikohidrata. Danas se, međutim, još ne može protumačiti odnos anatomskih i biokemijskih promjena kod arsenske periferne neuropatije. Uostalom, detaljna diskusija o tome prelazi okvire naših zapažanja.

*

Ugodna nam je dužnost zahvaliti se na ovom mjestu gospodinu docentu dr. P. Seifertu iz Instituta za medicinsku dijagnostiku u Mannheimu za analizu biološkog materijala na sadržaj arsena.

LITERATURA

1. *Holmquist, I.*: Occupational Arsenical Dermatitis, *Acta dermato-venereol.*, 31 (1951), Suppl. 26.
2. *Pinto, S., McGill, C.*: Arsenic Trioxide Exposure in Industry, *Ind. Med. Surg.* 22 (1953), 281.
3. *Teleky, L.*: Gewerbliche Vergiftungen, Springer, Berlin, 1955.
4. *Heyman, A., Pfeifer, J., Willett, R., Taylor, H.*: Peripheral Neuropathy Caused by Arsenical Intoxication, *New Engl. J. Med.*, 254 (1956), 401.
5. *Koelsch, F.*: Die berufliche Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben, *Arch. Gewerbepath.*, 6 (1958), 405.
6. *Locket, S.*: Clinical Toxicology, Kimpton, London, 1957.
7. *Moeschlin, S.*: Klinik und Therapie der Vergiftungen, Thieme, Stuttgart, 1956. (II. izdanje).
8. *McNally, W.*: Toxicology, Industrial Medicine, Chicago, 1937.
9. *Harrison, J., Packman, E., Abbott, D.*: Acute Oral Toxicity and Chemical and Physical Properties of Arsenic Trioxides, *A. M. A. Arch. Ind. Health.*, 17 (1958), 118.
10. *Von Oettingen, W.*: Poisoning, Hoeber, New York, 1954.
11. *Thienes, C., Haley, Th.*: Clinical Toxicology, Kimpton, London, 1955.
12. *Gonzales, Th., Vance, M., Helpern, M., Umberger, C.*: Legal Medicine, Pathology and Toxicology, Appleton, New York, 1954 (II. izd.).
13. *Curry, A., Lederer, H.*: Case of Arsenical Poisoning Without Visible Post-Mortem Changes, *Brit. M. J.* 1 (1956), 1024.
14. *Fühner, H.*: Medizinische Toxikologie, Thieme, Stuttgart, 1951, (III. izd.).
15. *Portier, A., Boulard, C., Sabon, F., Massonat, J.*: Intoxication arsenicale criminelle avec polynévrite et néphrite, *Méd. lég.*, 31 (1951), 162.
16. *Balthazard, U.*: Arsenicisme, u *Roger, G., Vidal, F., Teissier, P.*: Nouveau traité de médecine, Sv. 6: Intoxications, Masson et Cie, Paris, 1925. (II. izd.).
17. *Wilson, S., Bruce, A.*: Neurology, Vol. 2., Butterworth & Co., London, 1954. (II. izd.).
18. *Peters, G.*: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems, Thieme, Stuttgart, 1951.
19. *Tolgskaja, M.*: *Arch. Pat.*, 19 (1957), 33 (referat u *Dtsch. med. Wschr.* 83 (1958), 89.).
20. *Tolgskaja, M.*: Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Grosshirnrinde unter der Einwirkung von einigen Industrie giften, *Arch. Gewerbepath.*, 16 (1957), 34.
21. *Mařik, S.*: Über Arsenlähmungen, *Wien. klin. Wschr.*, 4 (1891), 565.
22. *Mees, R.*: *Nederland. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1 (1919), 391 (referat u *J. A. M. A.*, 72 (1919), 1337.).
23. *Aldrich, C.*: cit. *Heller, J.*: Die Krankheiten der Nägel, u *Jadasshon, G.*: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, 13/II, Berlin, 1927.
24. *Wigand, R.*: Das Meessche Band bei Polyneuritis arsenicosa, *Dtsch. med. Wschr.*, 56 (1931), 213.
25. *Althausen, Th., Gunther, L.*: Acute Arsenic Poisoning, *J. A. M. A.*, 92 (1929), 2002.
26. *Prick, J., Sillevs Smitt, W., Muller, L.*: Thallium Poisoning, Elsevier, Amsterdam, 1955.
27. *Wade, H., Frazer, E.*: Toxipathic hepatitis due to Fowler' solution a Case treated with Dimercaprol, *Lancet*, 1 (1953), 269.
28. *Annotations*: Chronic Arsenic Poisoning, *Brit. M. J.*, II (1956), 351.

29. *Sexton, G., Gowdey, C.*: Relation Between Thiamine and Arsenical Toxicity, *Arch. Dermatol. & Syph.*, 56 (1947), 634.
30. *Peters, R.*: Biochemistry of Some Toxic Agents: I. Present State of Knowledge of Biochemical Lesions Induced by Trivalent Arsenical Poisoning, *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 97 (1955), 1.
31. *Lydon, F.*: Haemorrhagic Encephalitis After Intensive Mapharside Treatment, *Brit. J. vener. Dis.*, 20 (1944), 87.
32. *Edge, J.*: Myocardial Fibrosis Following Arsenical Therapy, *Lancet*, II (1946), 675.
33. *Zettel, H.*: Der Einfluss chronischer Arsenschädigung auf Herz und Gefässe, *Z. klin. Med.*, 142 (1943), 689.
34. *Butzengeiger, K.*: Über die chronische Arsenvergiftung, *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 194 (1949), 1.
35. *Robbins, R.*: Louisiana State Med. Soc., 105 (1953), 301. Cit. 36.
35. *Massmann, W., Opitz, H.*: Experimentelle Untersuchungen über Ekg-Veränderungen bei chronischer Arsenvergiftung, *Z. Kreislaufforsch.*, 43 (1954), 704.
37. *Opitz, H.*: Ungewöhnlicher Verlauf einer Arsenvergiftung mit neurogenem Sudeckschen Syndrom und toxischer Herzschildigung, *Arch. Toxikol.*, 15 (1955), 333.
38. *Groch, S., Heck, F.*: Leukopenia and eosinophilia in arsenical intoxication: report of a case, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 30 (1955), 385.
39. *Camp, W., Gant, U.*: Arsenic Content of Normal Hair in Chicago Area, *Federation Proc.*, 8 (1949), 279.
40. *Seifert, P.*: Arsen-Befunde bei klinisch-manifesten Arsen-Vergiftungen, *Dtsch. med. Wschr.*, 79 (1954), 1122.
41. *Young, E., Smith, R.*: Arsenic Content of Hair and Bone in Acute and Chronic Arsenical Poisoning, *Brit. M. J.*, I (1942), 251.
42. *Garner, H.*: Arsenical Polyneuritis, *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 59 (1948), 842.
43. *Sands, J., Berris, B., Scherer, L.*: Adverse Effect of BAL in Case of Subacute Arsenical Polyneuritis, With Observation on Porphyrin Metabolism, *New Engl. J. Med.*, 243 (1950), 559.
44. *Bethenod, M., Marin, A.*: Intoxication aigue par l'arsenic avec troubles électrolytiques importants et polynévrite précoce. Echee du traitement au BAL, *Méd. lég.*, 37 (1937), 106.
45. *Ehrlich, P.*: Über den jetzigen Stand der Chemotherapie, *Berichte Dtsch. chem. Gesellsch.*, I (1909), 17.
46. *Voegtlin, C., Smith, H.*: Quantitative Studies in Chemotherapy, II. The Trypanocidal Action of Arsenic Compounds, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 15 (1920), 476.
47. *Hopkins, F., Dixon, M.*: On Glutathione: Thermostable Oxidation-Reduction System, *J. Biol. Chem.*, 54 (1922), 257.
48. *Voegtlin, C., Dyer, H., Leonard, C.*: On the Mechanism of the Action of Arsenic Upon Protoplasm, *Pub. Health Rep.*, 38 (1923), 1882.
49. *Rosenthal, S., Voegtlin, C.*: Biochemical and Chemical Studies of Relationship between Arsenic and Crystalline Glutathione, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 39 (1930), 347.
50. *Eagle, H.*: The Effect of Sulphydryl Compounds on the Antispirochaetal Action of Arsenic, Bismuth and Mercury Compounds in Vitro, *Ibidem*, 66 (1939), 436.
51. *Peters, R., Stocken, L., Thompson, R.*: British Antilewisite: BAL, *Nature*, 156 (1945), 616.
52. *Thomas, E., Wexler, G.*: Combined Fever and Arsenotherapy, *J. A. M. A.*, 126 (1944), 55.
53. *Cook, S.*: Death Following the Administration of Arsenicals in the United States Navy 1919-1935, *U. S. Navy Med. Bull.*, 34 (1944), 407.
54. *Hinds, E., Katz, F.*: Studies on Liver Function, II The Value of Laboratory Tests in the Prevention of Arsenical Toxicity with Report of Two Unusual Cases of Encephalopathy, *Am. J. Syph., Gonorr. & Ven. Dis.*, 30 (1946), 70.

Summary

ARSENICAL PERIPHERAL NEUROPATHY

Three cases of peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication are reported. The acute symptoms of nausea, vomiting and diarrhoea appeared in two patients 1 and 2 hours respectively after suicidal ingestion of white arsenic. A history of nausea and vomiting was also obtained in the third patient but neither the patient nor his physician associated these symptoms with exposure to arsenic; no source of arsenical poisoning could have been determined in this patient. In two cases symptoms of peripheral neuropathy were noted one week after the (presumptive) exposure and in the third six weeks after ingestion of arsenic. The onset of neurologic manifestations was characterized by the appearance of muscle cramps and of numbness in the feet and lower legs, later also in the hands. Within a few days of the onset of sensory symptoms, weakness developed in the feet and legs. Sensory disturbances in the hands, feet and legs showed a symetrical »stocking-glove« distribution. The loss of vibratory and position sensations was also noted. All three patients had evidence of foot drop and two of them were unable to walk. The tendon reflexes at the ankle and knee were absent in all three patients.

Other signs of arsenical poisoning were also found: typical Mees's lines, soft, pitting edema of the legs, and in two cases leukopenia with eosinophilia. High levels of arsenic were found in the hair of two patients (including one with no known exposure) while in one no analyses for arsenic were carried out. The patients were treated with BAL (2,3-dimercaptopropanol) but failed to show any evidence of rapid improvement or any accelerated recovery of sensory and motor function. Moreover, in one patient peripheral neuropathy developed in spite of early and adequate BAL therapy for acute arsenical poisoning. A delayed onset of neurologic manifestations in this patient (six weeks after ingestion of arsenic) might well be the only beneficial influence attributable to BAL therapy.

*Institute for Medical Research and
Neuropsychiatric Clinic,
Medical Faculty, Zagreb*

*Received for publication
October 10, 1958*