

Akutní i pozdní následky otrav metanolem

MUDr. Sergey Zakharov, Ph.D.

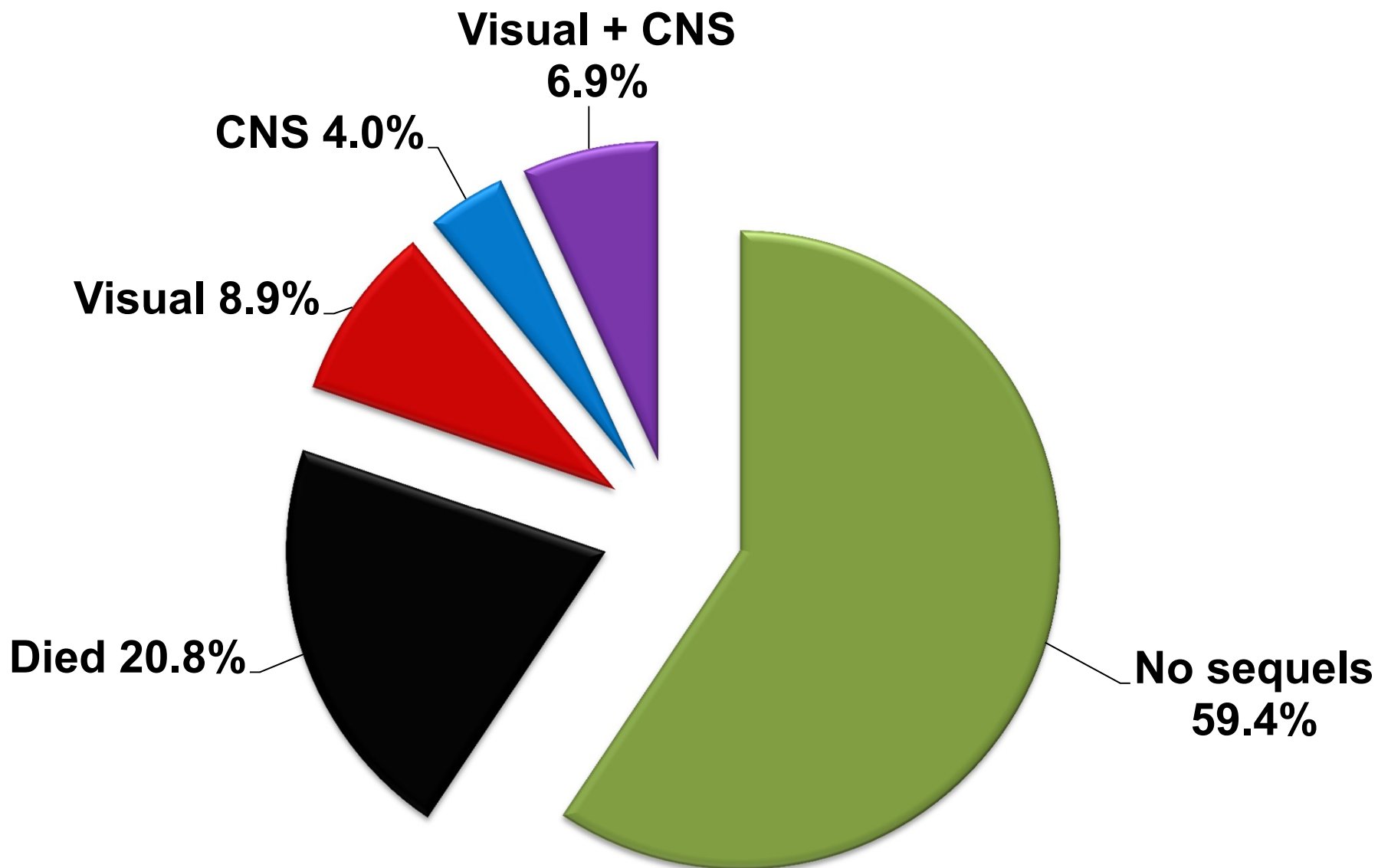
Prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

Praha, 11.6.2013

Doc. Ing. Tomáš Navrátil, Ph.D.

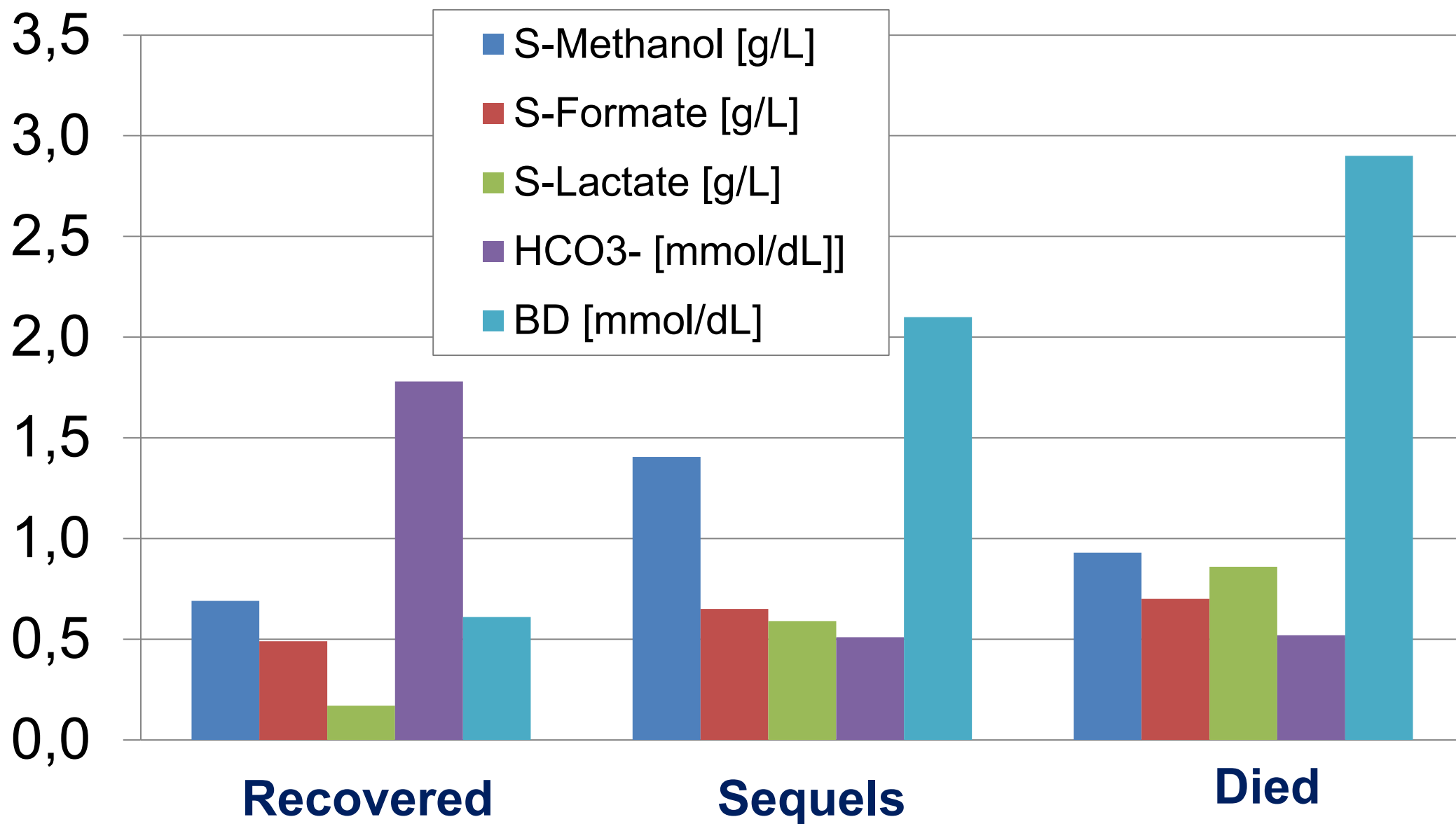


Akutní intoxikace MethOH: výsledky léčby v ZZ



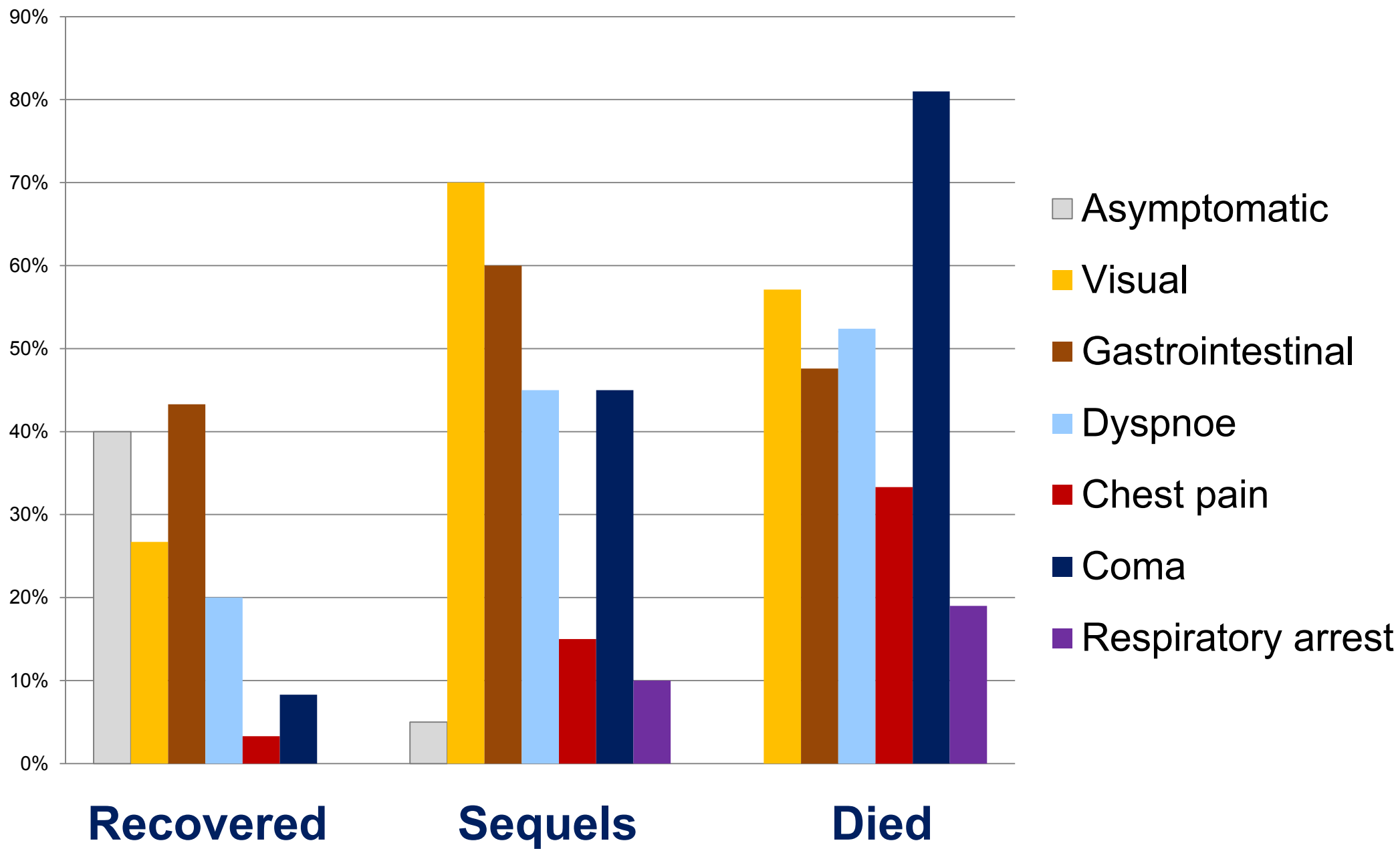


Čím se lišili při příjmu (laboratoř)?





Čím se lišili při příjmu (klinicky)?

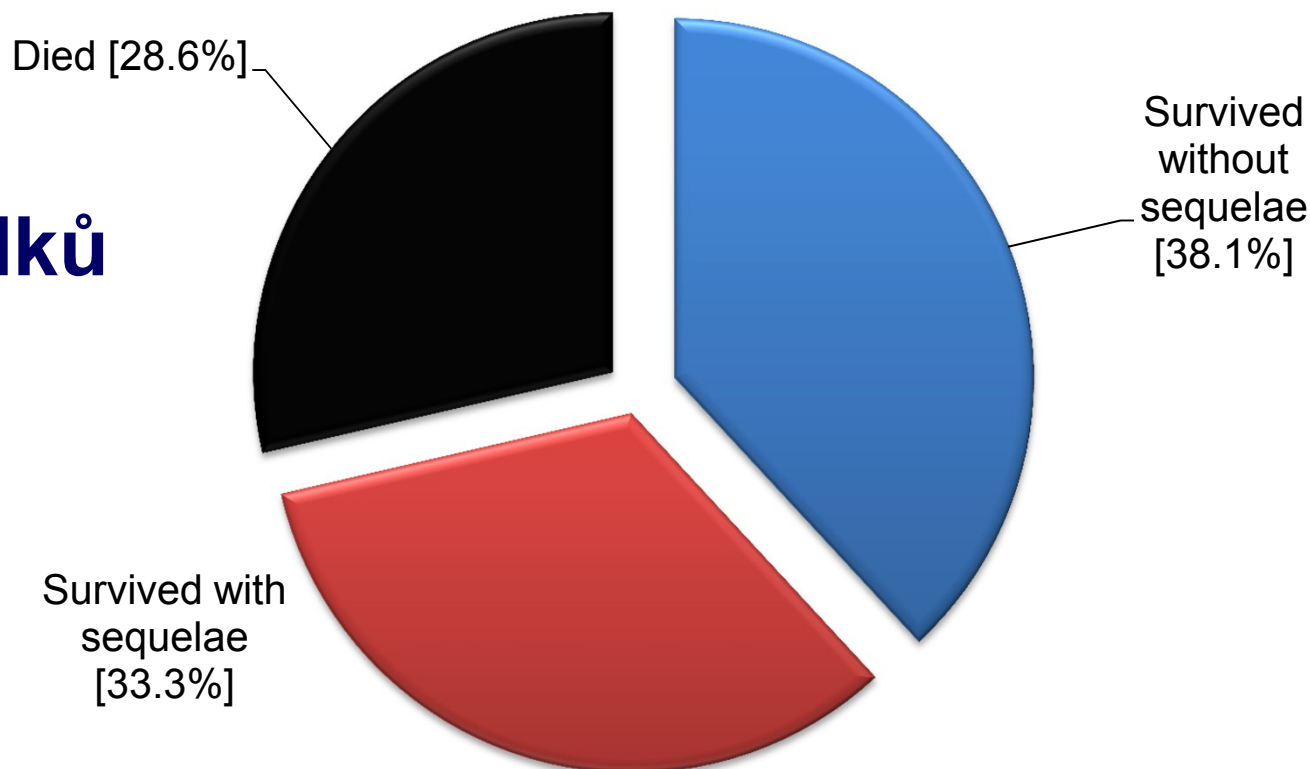




Porucha zraku při příjmu: *další osud 42 pacientů*

- Zemřeli – 29 %
- Přežili s následky - 33 %, 12 pacientů mělo (29 %) poruchu zraku při propouštění

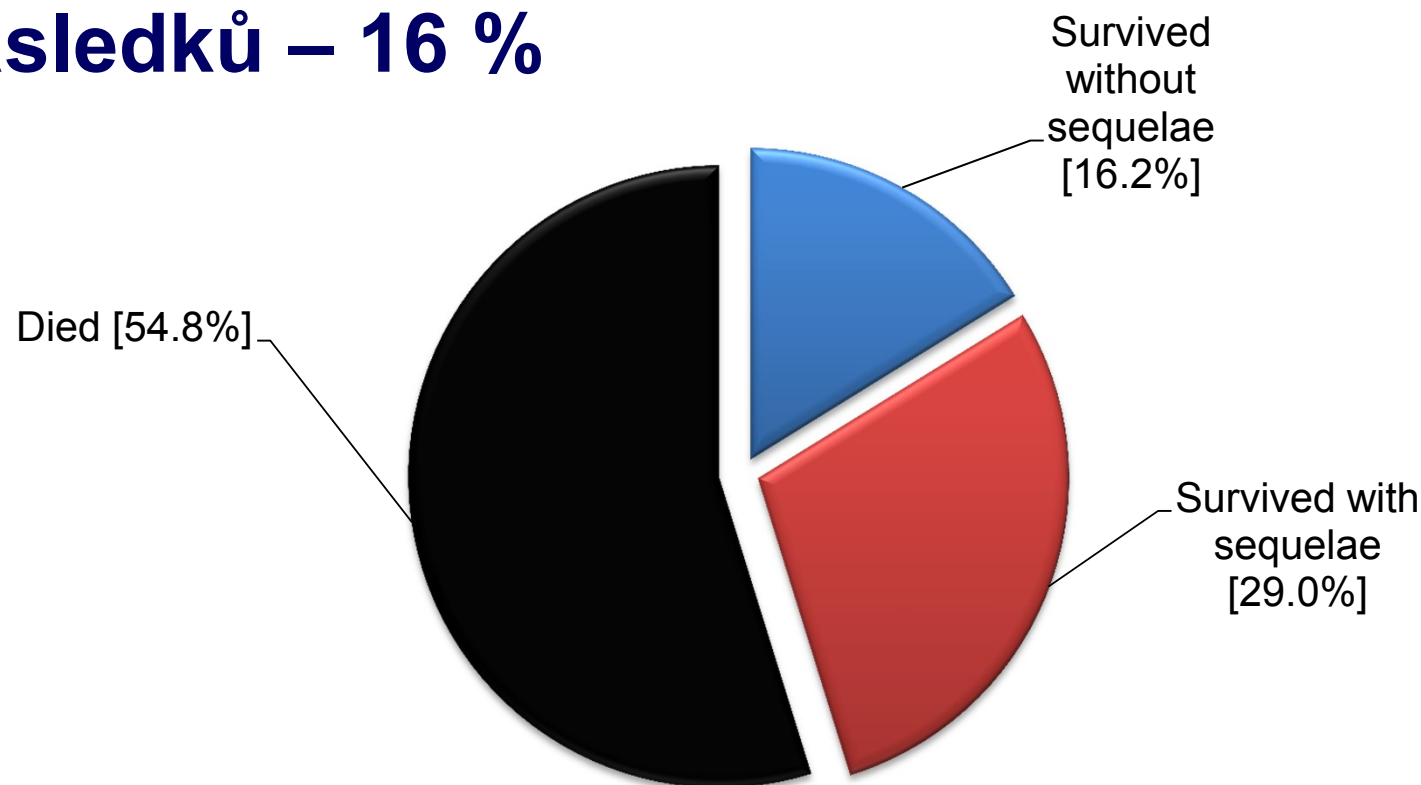
- Přežili bez následků
38 %





Kóma při příjmu: *další osud 31 pacientů*

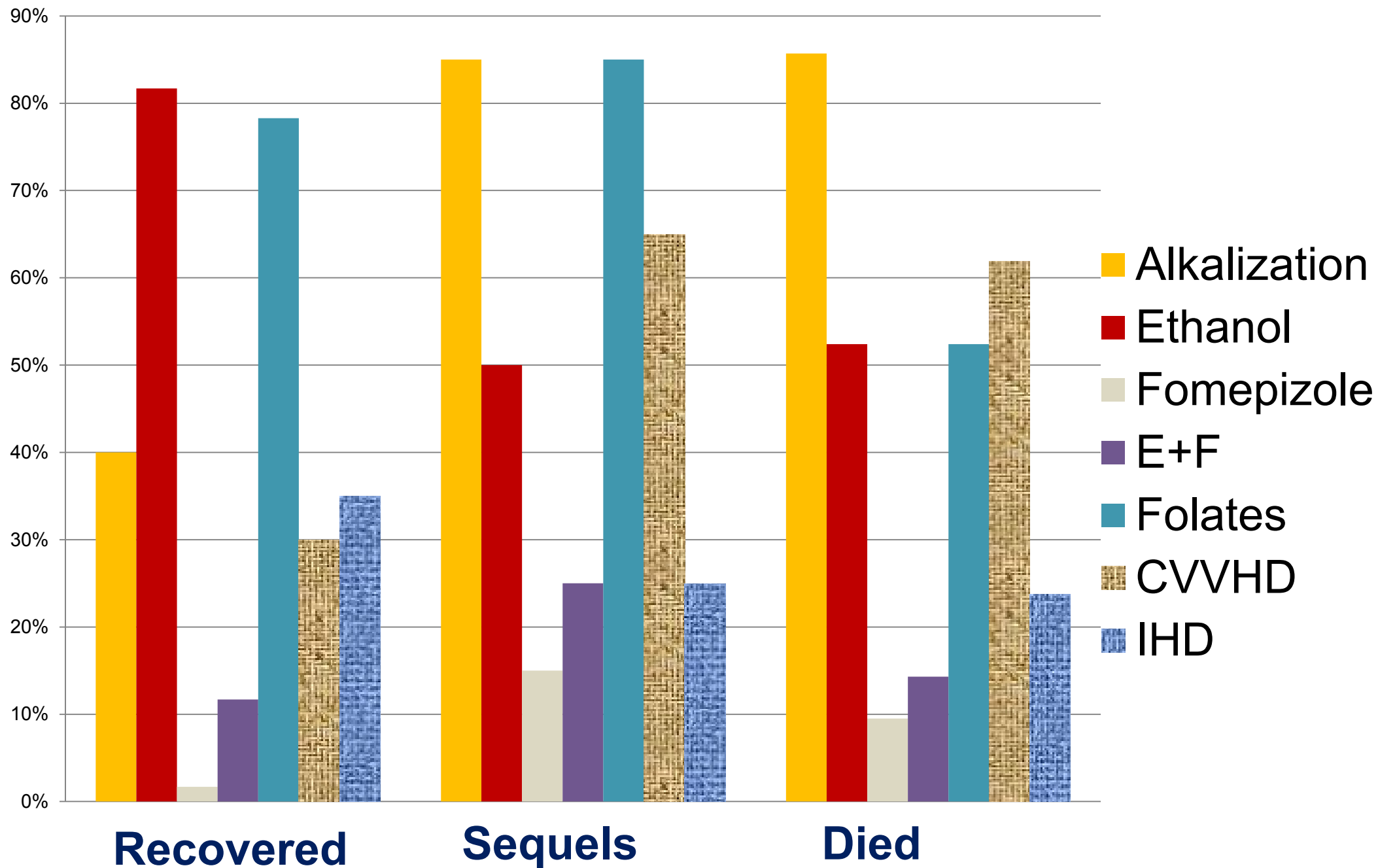
- Zemřeli – 55 %
- Přežili s následky – 29 %
- Přežili bez následků – 16 %





Co asymptomaticí pacienti při příjmu?

- 25 případů (17 s prokázanou „protektivní“ hladinou EthOH v krvi, 14 ve stavu opilosti)
- Všichni přežili
- Pouze 1 měl poruchu zraku při propouštění
- ...Dieu protège les ivrognes!..





„Zázračný případ“

- Muž 37 let, konzumace MethOH 5 dní za sebou, pouze vodka cca 2 L, víno bílé 0,2 L pouze 4. den;
- Klinicky: nauzea, rozmazané vidění, dyspnoe, křeče DK, únava, GCS 8;
- Laboratoř: MethOH 7307 mg/L, mravenčan 1012 mg/L, etanol < 100 mg/L, pH 7,02, pCO₂ 1,98 kPa, BD – 25,4 mmol/L, AG 35 mmol/L, laktát 1,2 mmol/L;
- Léčba: CVVHD 55 hod., NaHCO₃, etanol NGS, kyselina listová;



„Zázračný případ“

- Prognóza při příjmu?
„Přežití s následky“/úmrtí“ (median pH 7.02, median BD 20.7 mmol/L, median formiát 0.65 g/L, pCO₂ – 3,17 kPa, median laktát 5.9 mmol/L)
- Při propouštění: přežití bez následků.
- Při kontrole za 6 měsíců:
OCT - norma; MRI - norma.
- Životní styl: pokračuje v pití
(CDT 17,6% [0-2%], EtGlu záchyt)

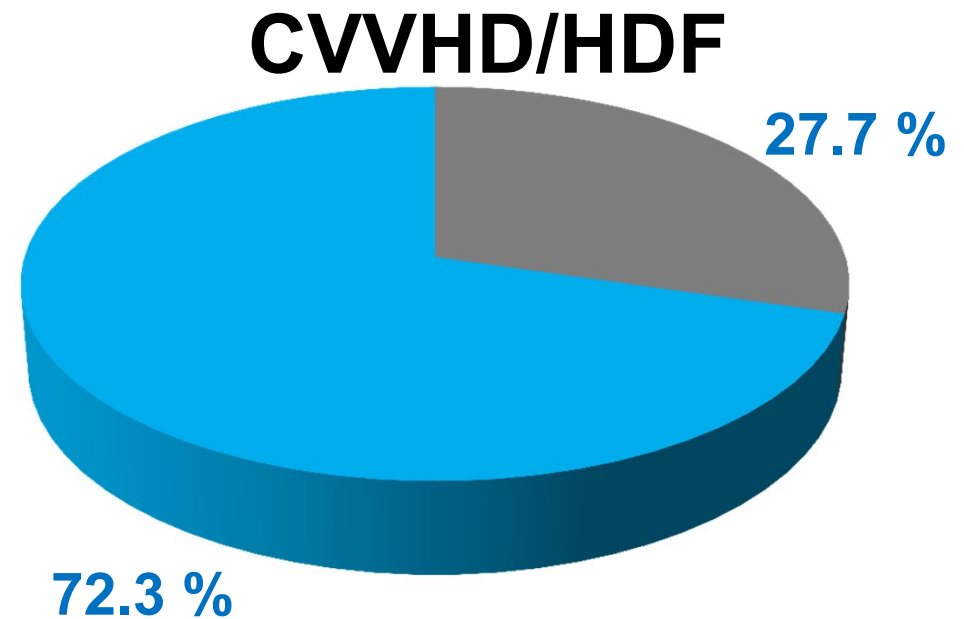
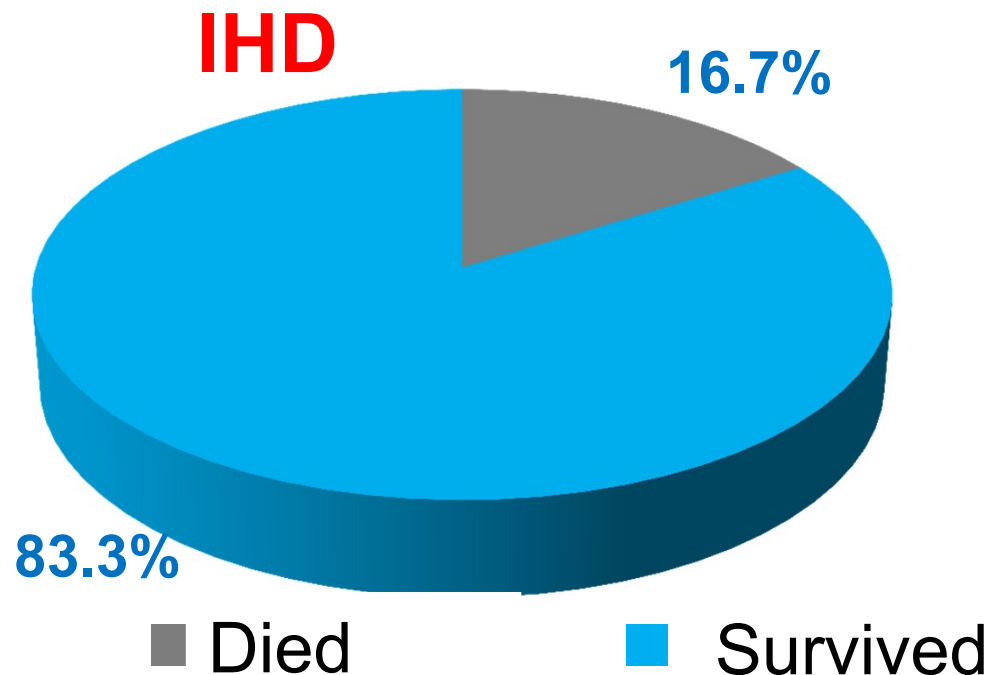


„Zázračný případ“: příčiny?

- 1. Vynikající kompenzace metabolické acidózy respiračními mechanismy (hyperventilace, nízký pCO₂ - 1,98 kPa, nízký laktát - 1,2 mmol/L).**
- 2. Rychlá eliminace mravenčanu a metanolu:
T_{1/2} mravenčan – 1,9 hod; T_{1/2} metanol – 5,3 hod.
(maximální možný na CVVHD průtok dialyzátu - 80 ml/min (4,8 L/hod.), krvi 200 ml/min– celkem 25 hod.);**
- 3. Absence hyperglykémie (6,1 mmol/L).**
- 4. Genetika?**

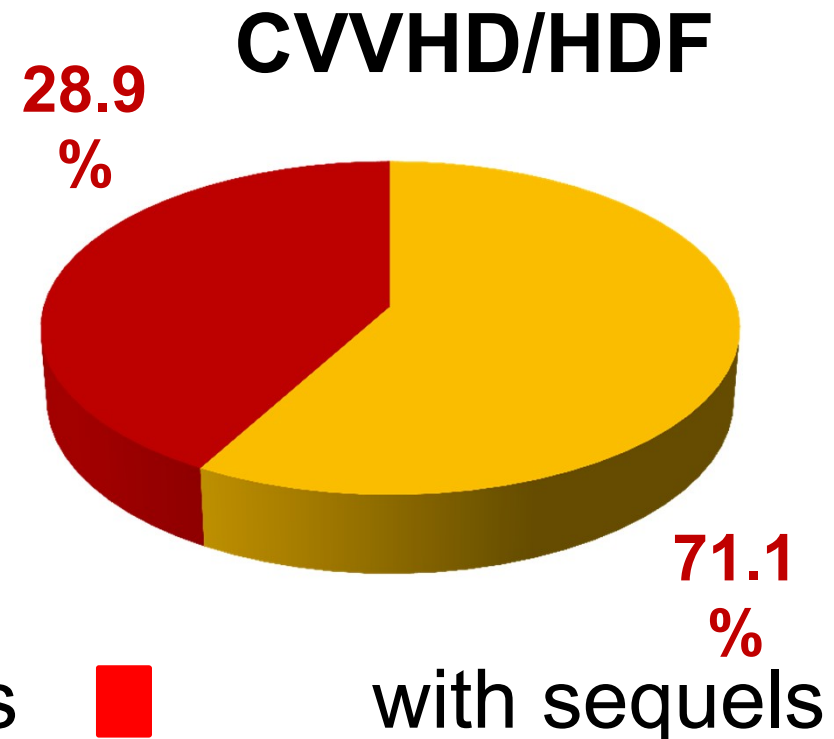
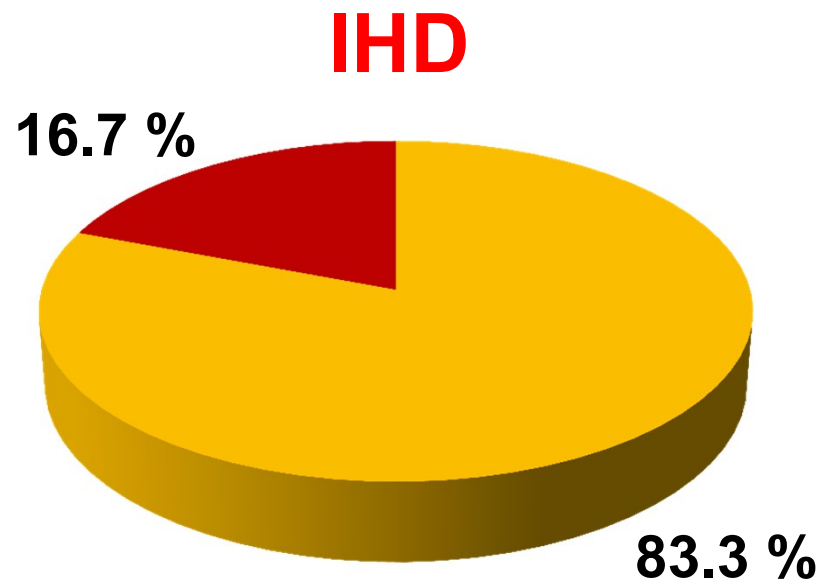
Kontinuální Veno-Venózní Hemodialýza (CVVHD) vs. Intermittentní Hemodialýza (IHD)

- parametry / druh HD mohou ovlivňovat pravděpodobnost přežití?



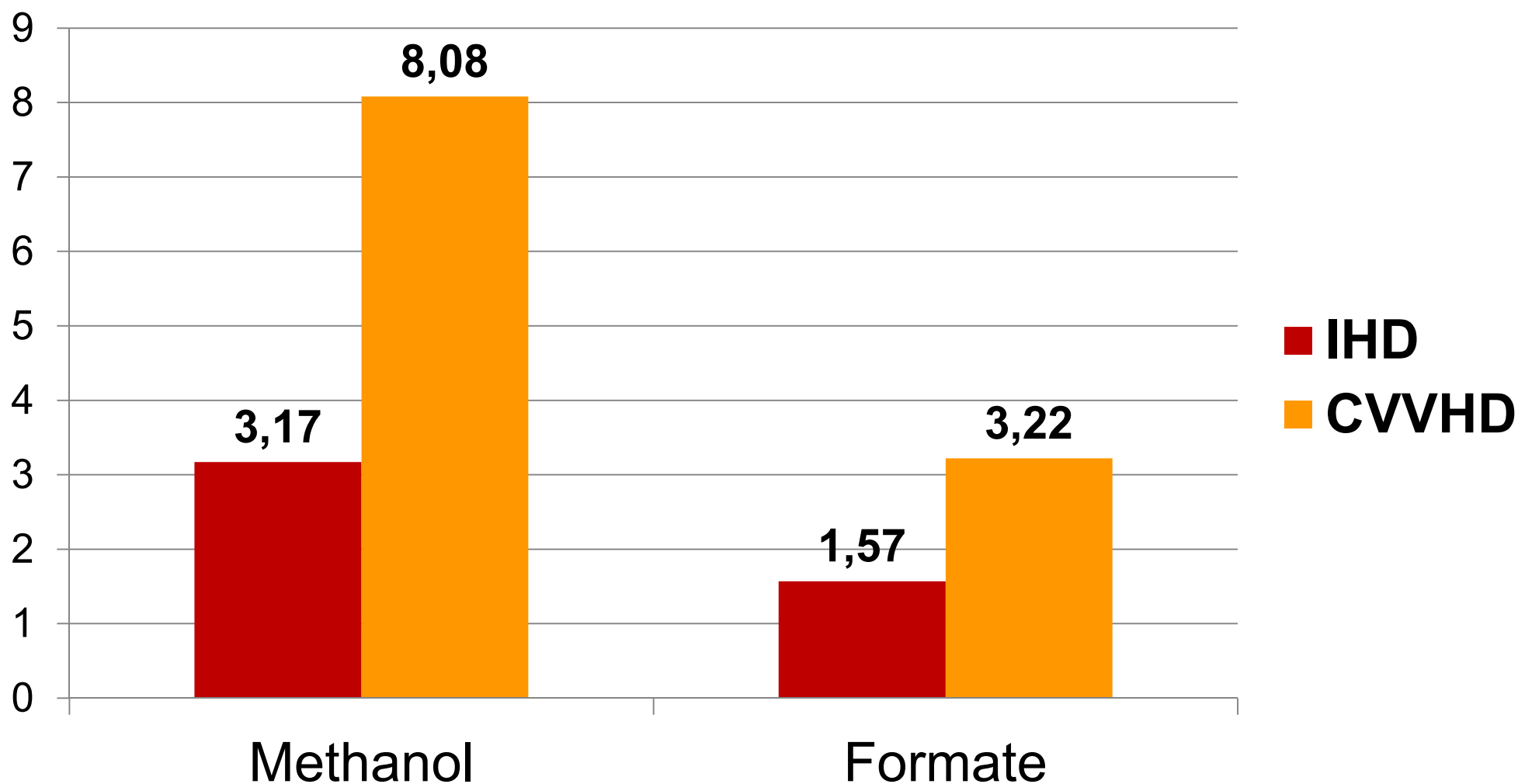
Kontinuální Veno-Venózní Hemodialýza (CVVHD) vs. Intermittentní Hemodialýza (IHD)

- parametry/druh HD mohou ovlivňovat pravděpodobnost trvalých následků (vážus, CNS)?





T_{1/2} metanol a kyselina mravenčí (IHD vs. CVVHD)





„Ledovec“ kyseliny mravenčí

- Inhibuje cytochrom c oxidázu v mitochondriích („histotoxická hypoxie“ - HCN, H₂S, CO...) – co víme o pozdních následcích?
- Jestli „přežití bez následků“ (60%) je skutečně „bez následků“?
- Jaká je pravděpodobnost subklinického poškození sítnice, *n.opticus*, CNS, PNS?
- Jaký je charakter vývoje následků intoxikace s časovým odstupem?



Prospektivní studie VFN+IKEM – 5-7 měsíců po intoxikaci

- Oční vyšetření vč. OCT (RNFL) a VEP.
- Neurologické vyšetření vč. MRI, EMG.
- Neuropsychologické a adiktologické vyšetření.
- Toxikologické vyšetření (EtGlu, MethOH a Form).
- Biochemické vyšetření vč. CDT.
- Genetické vyšetření variant **ADH1B1**.
- Anamnestické upřesnění okolností otravy a požitých dávek MethOH



Soubor vyšetřených pacientů (7.5.2013)

- 39 osob (7 žen:32 mužů) – 49% přeživších otravu;
- Hodnocení při propouštění:
 - 28 „bez následků“ (72%)
 - 11 „s následky“ (28%)
- Porucha zraku při propouštění – 6 (15%)
- Kombinovaná porucha (zrak, CNS) - 5 (13%)



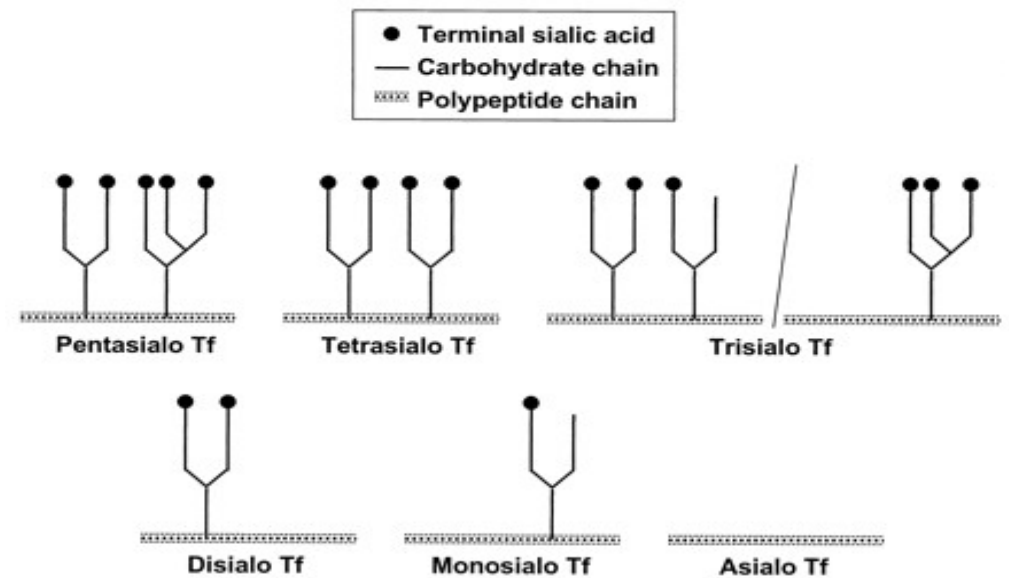
„Životní styl“ pacientů - vyšetření CDT

- Karbohydrát deficientní transferin [0-2%] – ukazatel chronické konzumace EthOH (více 4-5 „drinků“ denně po dobu více než 2 posledních týdnů; jeden „drink“ – 14 g čistého EthOH).**



Vyšetření CDT

- Zvýšený CDT – u 33,3% osob *Jeden drink...*
(průměr - 3,4%, median 1,4%, maximum 17,6%).
- Korelace se zvýšením GGT, AST, záchytem EtGI
- Korelace s anamnestickými údaji (dotazník).





Etylglukuronid v moči

- **Ukazatel konzumace EthOH večer bezprostředně před vyšetřením (metabolit EthOH a glukuronové kyseliny v játrech, $T_{1/2}$ 2-3 hodiny).**
- **Záchyt (pozitivní reakce) – 51% osob.**
- **Prakticky všichni pacienti se zvýšeným CDT – záchyt EthGlu v moči.**
- **Chronický abusus alkoholu anamnesticky dle dokumentace – 48% osob.**



MRI mozku (nálezn při otravě MethOH)

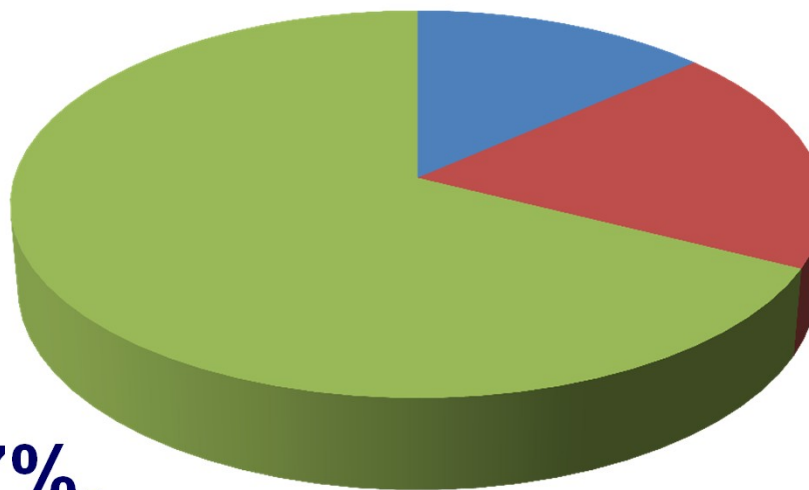
- **Symetrická nekróza
*putamen, nucleus pallidus;***
- **Poškození optické dráhy;**
- **Subkortikální nekróza bílé
a šedé hmoty;**
- ***Mozečkové léze;***
- ***Bilaterální tegmentální
nekróza;***
- ***Subarachnoidální krvácení.***



Výsledky vyšetření mozku za 5-7 měs.

- Pozitivní nález – 32,4% pacientů:
- zjištěn již při dimisi (CT) – 13,5%;
- Zjištěn poprvé (MRI) – 18,9%. **CNS Sequelae**
- Negativní nález – 67,6% pacientů

- Kortikální atrofie (alkoholická encefalopatie?) – 27%.



- Pozitivní nález MRI - dimise
- Pozitivní nález MRI později
- Negativní nález MRI



Pozitivní nálezy na MR mozku...

- **Symetrické léze v *putamen* – 21,6% (8/37)**
- **Symetrické léze v *n. pallidus* – 5,4% (2/37)**
- **Kortiko-subkortikální léze – 13,5% (5/37)**
- **Ostatní léze (*lemniscus medialis, pont, aj.*) – 8,1% (3/37)**

- **Nízká korelace s neurologickými symptomy (tremor, poruchy chůze, bradykineze, aj.) – subklinické?.. Zatím subklinické?..**

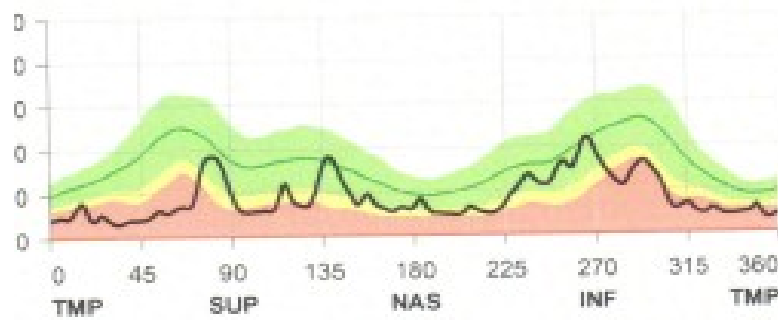
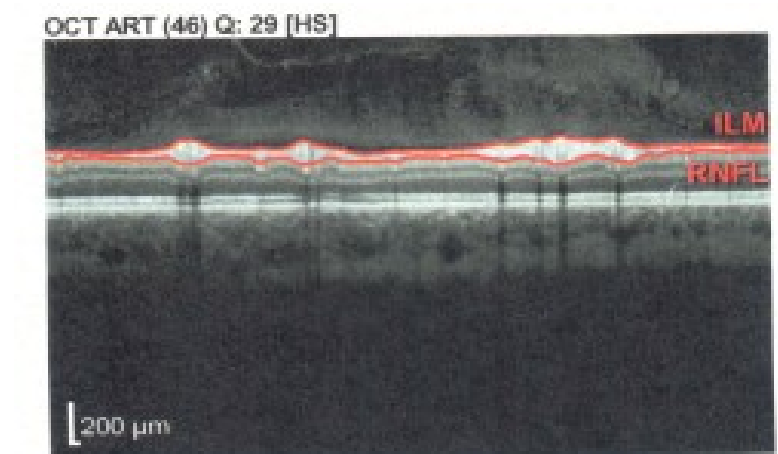


Postižení PNS?

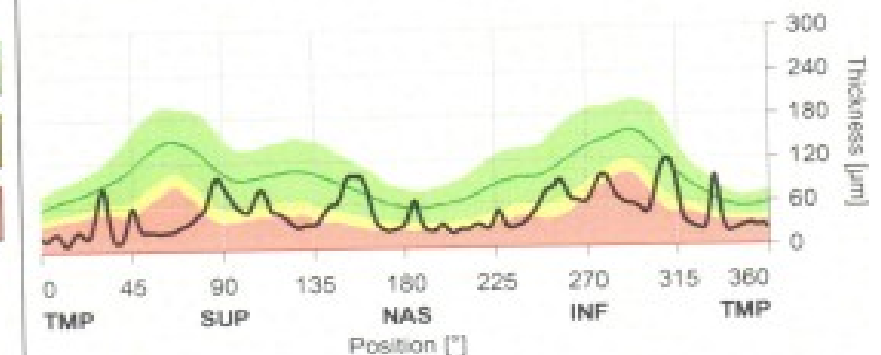
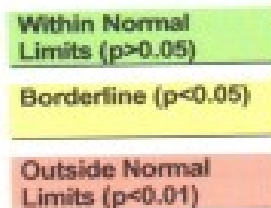
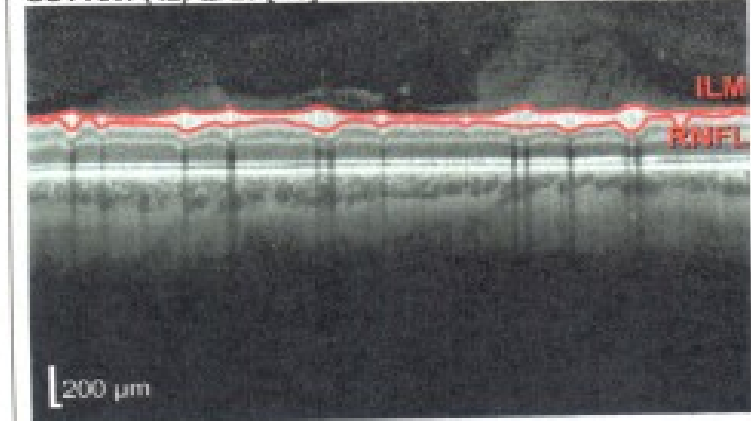
- Pouze *kazuistiky z literatury*: „motor neuron disorder resembling amyotrophic lateral sclerosis“ [Chio A. et al., 2004], „polyneuropathy“ [Reddz NJ et al., 2010; Jarwani BS et al., 2012].
- Studie z Estonska (2001-2007): 8/22 (36%) nových případů polyneuropatie za 6 let...
- Pouze alkoholická PNP? Myeloklastický účinek kyseliny mravenčí na axony PNS? Kombinace?..
- Nynější nálezy na EMG:
 - 21,6% - polyneuropatie (lehká 13,5%; střední 8,1%);
 - 8,1% - DM; 2,7% - expozice vibracím HK; 10,8% - alkoholická PNP?
- Kontrola za 18 měs.

OCT (Ocular Coherence Tomography)

- RNFL (tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice) – ztenčení (degenerace/apoptóza/nekróza);
- Příčiny: zánět (neuritis *n. opticus*), hypoxie, glaukom, myeloklastické procesy, aj.).



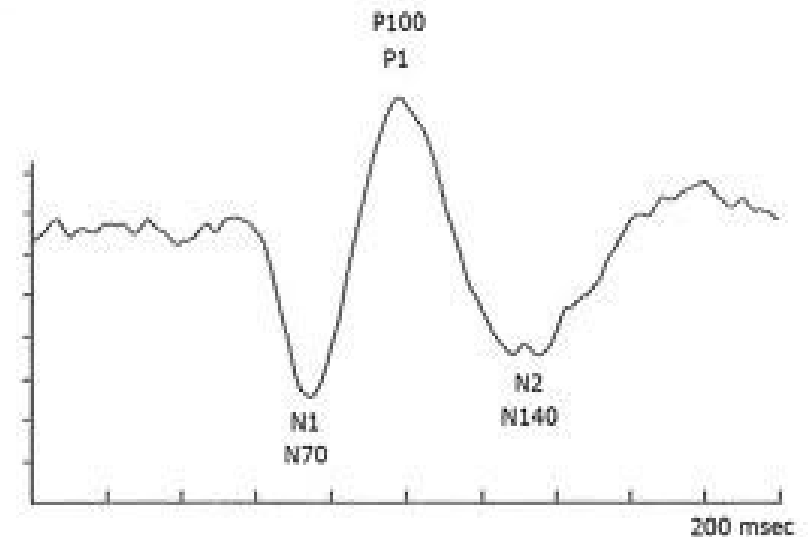
OCT ART (42) Q: 29 [HS]





VEP (Visual Evoked Potentials)

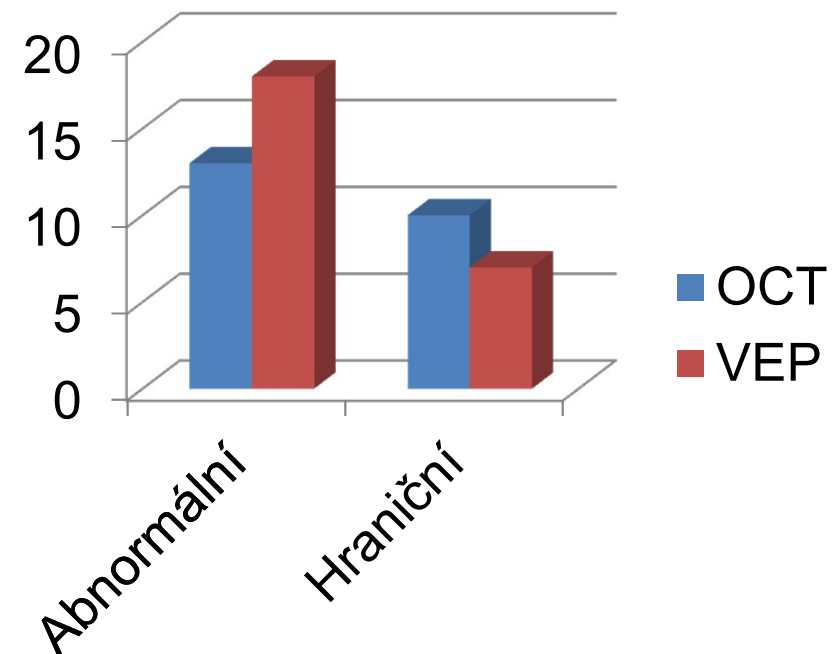
- Funkce zrakové drahý, zejména prechyzmatické části (*n. opticus*)
- Dg poruchy vedení (zpomalení – prodloužení latence, snížení amplitudy vln)
- Příčina: demyelinizace *n. opticus* po myeloklastickém účinku kyseliny mravenčí; přímé poškození neuronů KM, hypoxie.
- V kombinaci s OCT, MRI pro detekci subklinického postižení oční dráhy.





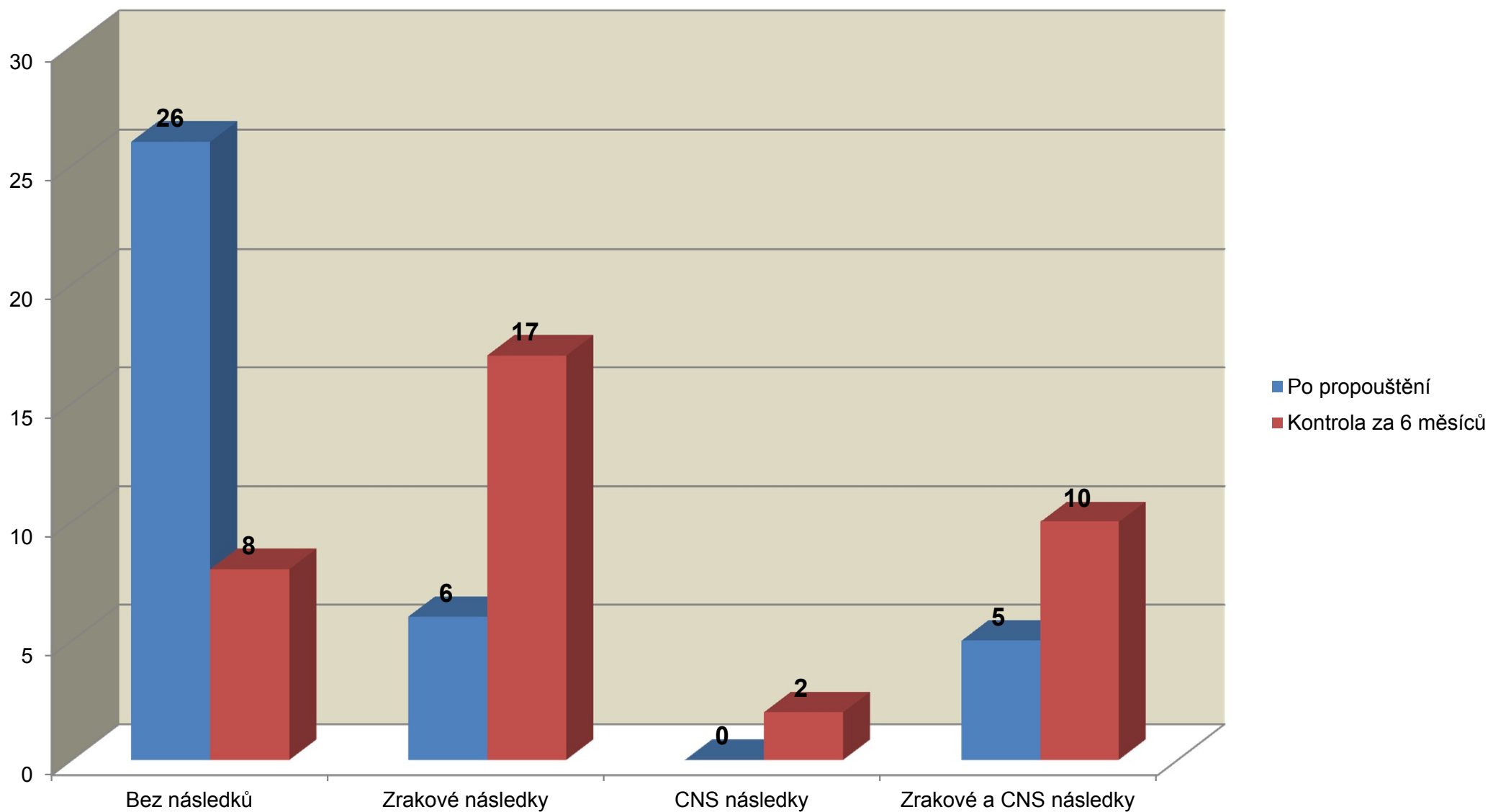
Zrakové následky (kontrola za 5-7 měsíců):

- 11 případů s *dg* poruchou zraku při dimisi:
 - abnormální RNFL na OCT – 8/11 (hraniční 3/11);
 - abnormální VEP – 9/11 (hraniční 2/11).
- 26 případů bez *dg* poruchy zraku při dimisi:
 - abnormální RNFL – 5/26 (19%)
 - hraniční RNFL- 7/26 (27%);
 - abnormální VEP – 9/26 (35%);
 - hraniční VEP - 5/26 (19%).





Následky intoxikace – souhrn (37 pacientů, vyšetření za 5-7 měsíců po propouštění)





Závěr

- **Následky intoxikace metanolem zjištěné při propouštění a s časovým odstupem se mohou značně lišit.**
- **Histotoxické a myeloklastické účinky kyseliny mravenčí mohou mít subklinické následky ze strany CNS, PNS a zraku.**
- **Charakter vývoje subklinických následků je zapotřebí systematický sledovat v rámci prospektivní klinické studie.**
- **Výsledky mohou být významné i pro jiné intoxikace (CO, H₂S, HCN).**



Velké poděkování za spolupráci!

- Prim. MUDr. Cyril Kučera
- Prim. MUDr. Radovan Turek
- Prim. MUDr. Petr Hubáček
- Prim. MUDr. Milan Kremer
- Přednosta MUDr. Jiří Latta
- Prim. MUDr. Vítězslav Hrazdára
- Prim. MUDr. Tomáš Mareš
- Prim. MUDr. Robert Bocek
- Prim. MUDr. Ján Üрге
- Prim. MUDr. Pavel Klvaňa
- Předn. MUDr. Petr Bilina
- Prim. MUDr. Zdeněk Bělík
- Prim. MUDr. Marian Bárta
- Prim. MUDr. Václav Kopal
- Prim. MUDr. Jiří Lepš
- Prim. MUDr. Vladimír Zemánek
- Prim. MUDr. Viktor Talafa
- Prim. MUDr. Srnský Vladimír
- Prim. MUDr. Tomáš Šálek
- Prim. MUDr. Martin Schmoranz
- Prim. MUDr. Svatopluk Murár
- Prim. MUDr. Stanislav Maršík
- Prim. MUDr. V. Zbořil
- Předn. MUDr. Miroslav Souček

A všem lékařům ARO, JIP, OUM, kteří spolupracovali s TIS!



Děkuji za pozornost

sergey.zakharov@vfn.cz

**Výzkumný projekt PRVOUK P25/1LF/2 Univerzity
Karlovy v Praze**