

# Je DMPS (unithiol) vhodným antidotem pro otravu kobaltem?



Daniela Pelclová  
Klinika pracovního lékařství,  
Toxikologické informační středisko  
1. LF UK a VFN v Praze 2

# Kobalt



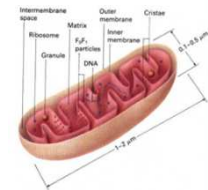
- namodralý, feromagnetický, tvrdý kov.
- v metalurgii pro zlepšování vlastností slitin, barvení skla a keramiky
- esenciální prvek (vit. B 12), v těle je asi 1 mg Co
- ve vysokých dávkách je toxický: působí hypothyreózu a vznik strumy, kardiomyopatii
- 80-90 % se vyloučí s poločasem několika dní
- norm. hodnoty v séru, plazmě do 0,6 - 0,9  $\mu\text{g/l}$
- v moči jsou do 3,0  $\mu\text{g/l}$



# Mechanismus



- Účinek kobaltu je obdobný **deficitu thiaminu**, který je koenzymem metabolických přeměn glukózy pro získání energie.
- Souvisí s vedením nervových impulsů.
- U pijáků piva – kardiomyopatie a laktátová acidóza
- $\text{CoSO}_4$  LD<sub>50</sub> 424 mg/kg.
- Quebec 1965-66 (Dow)
- stabilizátor pěny piva
- Alkoholici – 12 piv /den
- nutriční deficity
- mortalita 22% (20 osob)



# Chróm



- světle šedý, lesklý, velmi tvrdý a zároveň křehký kov.
- esenciální těžký kov
- Výroba slitin, legovaných ocelí, tenká vrstva Cr chrání povrch kovových předmětů před korozí a zvyšuje jejich tvrdost.
- eliminační poločas - několik týdnů
- norm. hodnoty v moči jsou do 0,5 µg/l
- toxicita nízká, nefrotoxicita, multiorgánové selhání (?)
- alergen, karcinogen (6-mocný chróm) - HCD, plíce

# Pacient 1

- 54letý muž, celoživotně formíř ve slévárně (riziko hluku), operován pro oboustrannou koxartrózu IV. stupně.
- 2003 – endoprotéza kyčelního kloubu l. sin.– keramika-keramika
- 2005 stejná operace l. dx. (1. OPERACE)
- Pooperační průběh byl bez komplikací, pacient chodil bez opory

# Za 3 roky

V pátek dne **2.5.2008** šel pacient z autobusu a pocítil při chůzi **prasknutí v pravé kyčli, poté distančně slyšitelné praskání, vrzání, posléze** i bolesti v pravém kyčelním kloubu.

**RTG vyšetření a 2. OPERACE - revize kyčelního kloubu.**

Rozlámané viditelné kousky byly odstraněny, operační pole opakovaně proplachováno.

Keramická hlavice byla nahrazena **kovovou hlavicí**

s polyetylenovou (PE) acetabulární vložkou.

Rozlámaná keramická vložka acetabula, keramická hlavice intaktní – vyměněny obě za kovové



8/2005

5/2008



# Za necelé 2 roky po revizi kloubu opět bolest v kyčli

26.1.2010

**bolest v kyčli vsedě,**  
nemohl pohnout nohou,  
přivezen akutně sanitkou.

**Na RTG snímku luxace totální  
endoprotézy s homogenním stínem  
v oblasti krčku endoprotézy.**

zhoršení sluchu

brnění prstů, léčen injekcemi B<sub>1</sub>+B<sub>12</sub>,  
výrazný váhový úbytek (-20 kg).

ztráta 40 % hlavičky





# A otrava kobaltem?

Dotaz na Toxikol inform. středisko

Co v séru 506  $\mu\text{g/l}$ , Cr 14,3  $\mu\text{g/l}$

## Kardiomyopatie

ECHO srdce:

Velký perikardiální výpotek, známky **tamponády srdeční**, 1000 ml žlutého punktátu (Co 930  $\mu\text{g/l}$ )

**Hypothyreóza** – TSH 10,34 (N do 4,20) mIU/l  
subklinická, bez terapie.





# Příčina je na světě

## 28.1.2010

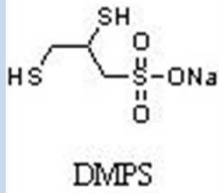
### 3. OPERACE – VYNĚTÍ KLOUBU

Masivní metalóza tkání,  
tekutý obsah,  
destruovaná kovová hlavička,  
odstranění kovové jamky i hlavičky.

Histologicky metalóza, částičky 1-2  
mm keramiky v PE vložce kovové  
endoprotézy.



Figure 4 - detail of Figure 3 (Impressed ceramic fragment)



# Dimaval<sup>®</sup>, Heyl

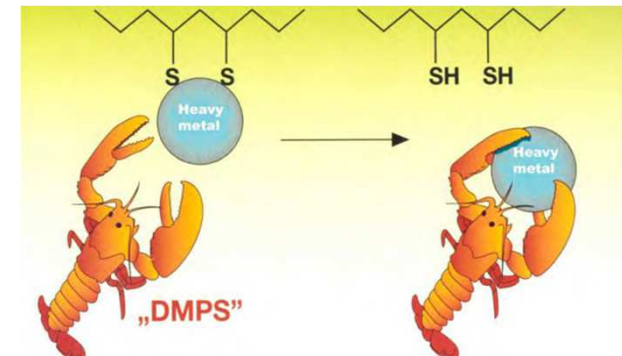


Ionty  $\text{Co}^{2+}$  mají oxidační potenciál a jsou schopny tvořit z  $\text{H}_2\text{O}_2$  hydroxylový radikál  $\bullet\text{OH}$  (obdoba Fentonově reakci s  $\text{Fe}^{2+}$ ).



Je proto třeba vychytat Co na -SH skupiny

- Dimerkaptopropan sulfonát Na (DMPS) váže Co na SH skupiny pevnou vazbou, vylučuje jej do moče
- Může urychlit pokles koncentrace kovu v krvi



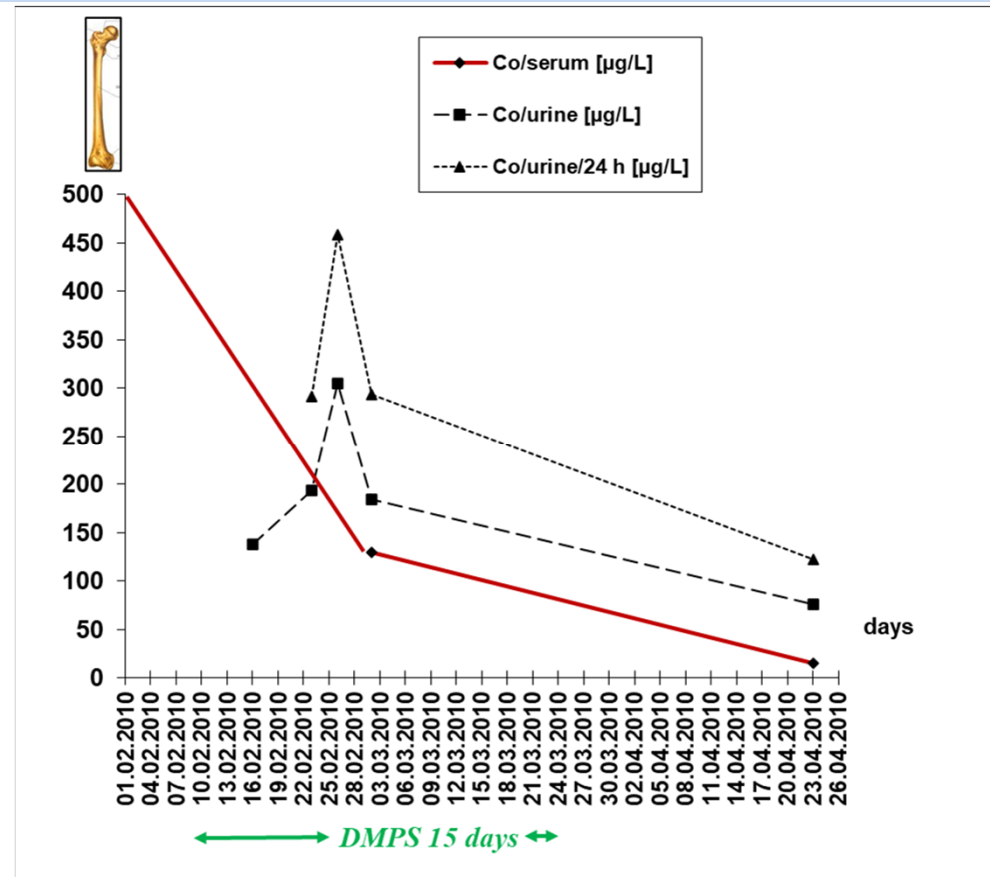
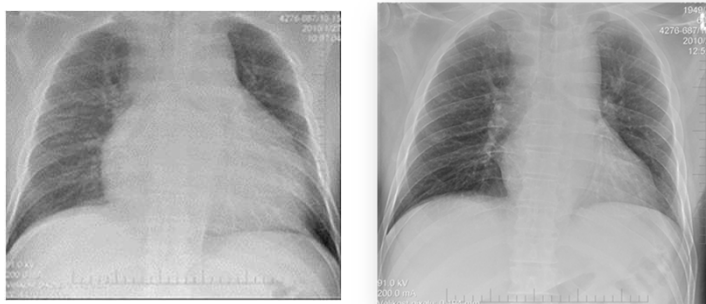
Nezvyšuje eliminaci **Ti** a **Vn**. A co Cr (?)

**Nežádoucí účinky:** málo časté: třesavka, horečka, kožní exantém (alergie). Velmi vzácné: Těžké, alergické kožní vyrážky (např. multiformní exsudativní erytém, Stevens-Johnsonův syndrom).

# Pacient 1, 1949, Co-Cr kov na rozbitou keramiku 2008

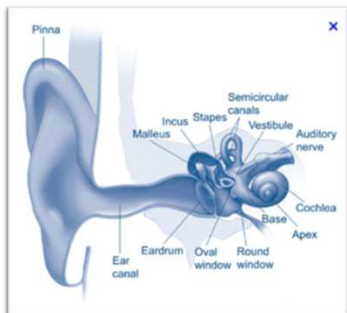


Co v séru 506  $\mu\text{g/l}$ , Cr 14,3  $\mu\text{g/l}$   
podáván DMPS 15 dní.

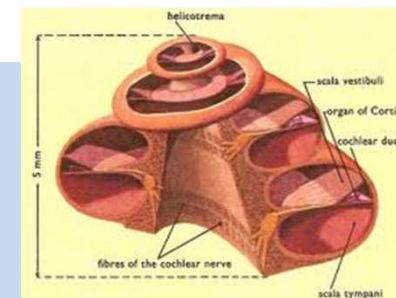


Kobalt v séru a moči po Dimavalu

*Pelcova D, Sklensky M, Janicek P, Lach K. Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: Clinical features and outcome. Clin Toxicol 2012.*



# Sluch a další vývoj



- 1997 sluch v normě (celk. ztráta sluchu dle Fowlera do 10 %)
- 2009 vlevo 94,3 % 100 % ztráta l.dx.
- PO LÉČBĚ ANTIDOTEM DMPS
- 2011 (za 1 ¾ roku) 4. OPERACE pravé kyčle.
- Opět metalóza měkké tkáně i kosti v okolí původního implantátu
- **Za 2-3 roky**
- Kardiologický nález přiměřený věku
- Bez známek hypothyreózy
- **Neurologický** nález zlepšen – nemá parestézie
- 2013 SLUCH vlevo 78 %, vpravo 95%, se sluchadlem slyší uspokojivě.



# Pacient 2, 1958, Co-Cr kov na rozbitou keramiku 7/2015

ZÁVAŽNÁ INTOXIKACE

2009 1. OPERACE bilat.

2015 prasklá, 2. OPERACE -revize

2016 – kardiomyopatie, nefropatie, hypacusis

2017 Opak. punkce výpotku, mechanická srdeční podpora.

2018 dg. INTOXIKACE

Co 99  $\mu\text{g/l}$ , Cr 98  $\mu\text{g/l}$

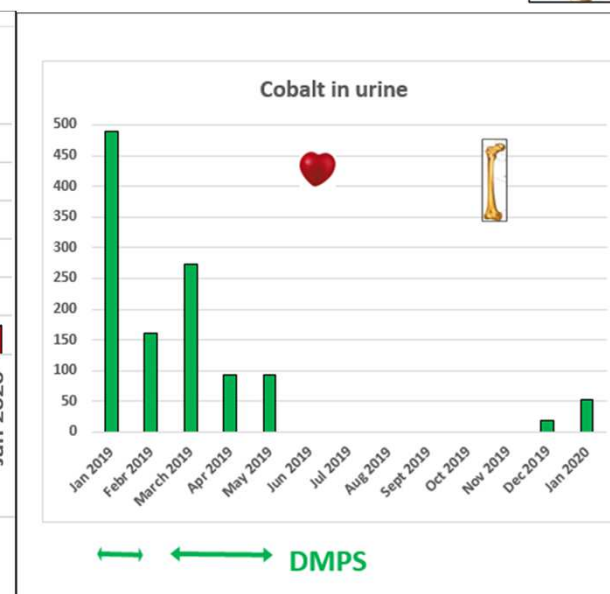
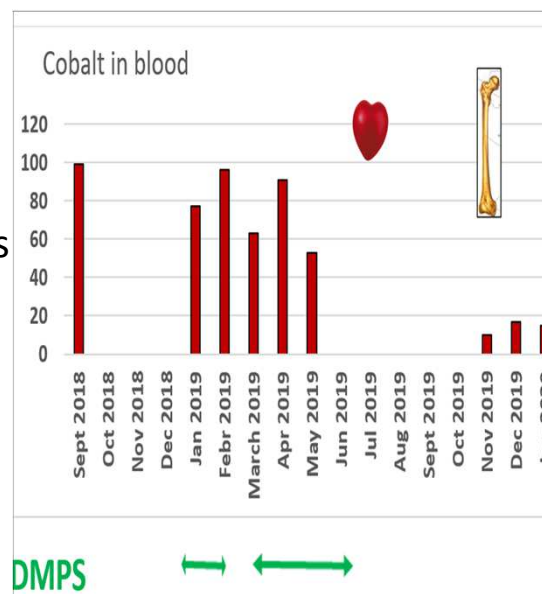
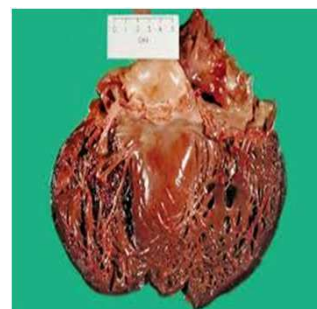
12/ 2018 4 měsíce DMPS, 50% pokles

**7/2019 TRANSPLANTACE SRDCE**

Co v myokardu 860  $\mu\text{g/kg}$

Pokles Co v séru na 10  $\mu\text{g/kg}$ ,

11/2019 3. OPERACE protězy kyčle, stabilizace stavu.



Hach J, Kubanek M, Pelclova D, Lach K, Fulin P. Metal debris with Co intoxication and hearth damage as a THA complication. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2020

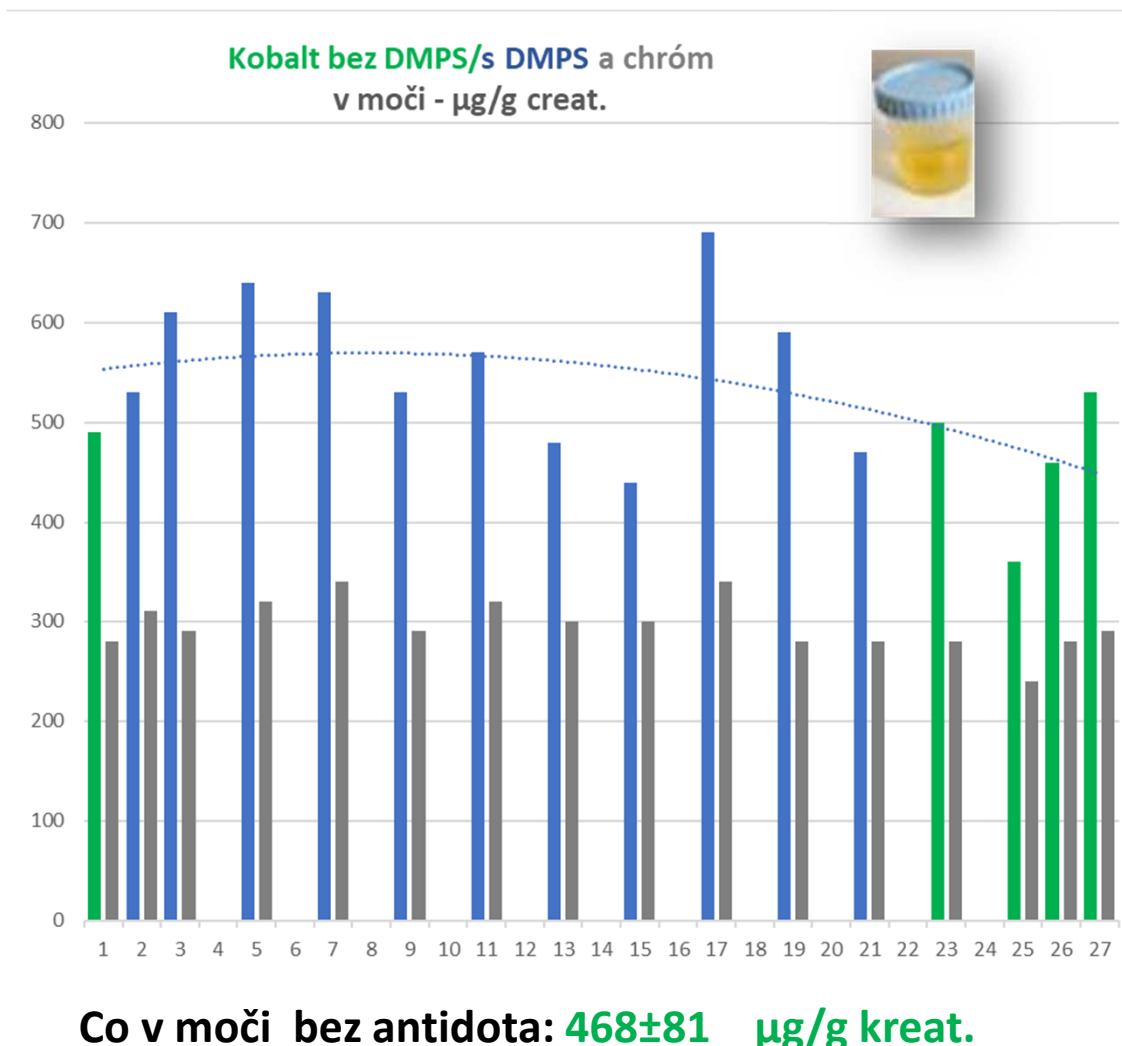
## Pacientka 3, 1980, vadný implantát Co-Cr kov

- 2007 TEP P kyčle ASR Proxima, známky osteolýzy zejména distálně
- CT 8/2019 patrná diskontinuita kruhu acetabula s tvorbou pseudotumoru v okolí kyčle, psychické problémy, otok PDK, uzliny
- Plánovaná výměna protézy v 9/2021 v Izraeli



Datum	Co µg/l	Cr µg/l
2018 únor	<b>181 (plazma)</b>	<b>83</b>
<i>Koncentrace v séru</i>		
2019 listopad	<b>53</b>	<b>67</b>
2020 leden před DMPS	<b>96</b>	<b>81</b>
<i>DMPS 400 mg/den/ 20 dní</i>		
2020 říjen po NAC	<b>71</b>	<b>86</b>
<i>N-acetylcystein 20 g/den/ 10 dní</i>		
2021 únor	<b>67</b>	<b>145</b>
2021 duben před DMPS	<b>93</b>	<b>157</b>
<i>DMPS 400 mg/den/ 20 dní</i>		
2021 květen po DMPS	<b>81</b>	<b>158</b>

# Kovy v moči a séru před a po DMPS



Datum	Co $\mu\text{g/l}$	Cr $\mu\text{g/l}$
2018 únor	181 (plazma)	83
pauza		
2019 listopad	53	67
2020 leden před DMPS	96	81
pauza		
2020 říjen po NAC	71	86
pauza		
2021 únor	67	145
2021 duben před DMPS	93	157
2021 květen po DMPS	81 ↓	158 ↑

Co v moči bez antidota:  $468 \pm 81$   $\mu\text{g/g kreat.}$

Co v moči s antidotem:  $562 \pm 53^*$   $\mu\text{g/g kreat.}$

\*  $P = 0,037$



## Pacientka 3, 1980

### Poruchy paměti, otoky PDK, zvětšení inguinálních uzlin



- Subjektivní vnímání terapie pacientkou
- **Poruchy paměti** - *např. jsem si koupila dva lístky na vlak v 5min intervalu po sobě, protože jsem zapomněla, že už jsem si jeden koupila. Nebo jsem nemohla najít nějaký obchod nebo místo, kde jsem předtím byla a vím bezpečně, kde je. Též se mi stávalo, že mě nějaká končetina jakoby přestala na chvíli poslouchat a měla jsem velké výkyvy nálad.*
- Po léčbě DMPS zatím toto nepozoruji.
- Subjektivně výsledek vidím. *Je mi výrazně lépe a též „otok“ uzlin okolo kyčle, který byl před kůrou obrovský, je už skoro neznatelný.*
- *Zlepšení bylo nejvýraznější až s **nějakým odstupem** od dobrání léku.*
- *Stejně tomu bylo i při minulé kúře DMPS - zlepšení se objevilo s kratším odstupem a **vydrželo zhruba půl roku***
- **N-acetylcystein (SH skupiny mohou mít chelatační efekt) ale tento efekt neměl.**

*Giampreti et al. NAC as effective and safe chelating agent in MonM hip-implanted patients: two cases. Case reports in orthopedics 2016*



# Pacient 4, 1951 – dg. zpětně

- 2004 náhrada kyčel. kloubu
- 2007 revize pro prasklou hlavičku
- za 5 měs hypotyreóza, senzoričká neuropatie, bilat. hluchota, -20 kg, depozit v oblasti kyčle
- 2008 „konstriktivní kardiomyopatie“, punkce výpotku, nefropatie, TRANSPLANTACE SRDCE
- 2009 recidiva kard. selhání, exitus
- **podezření na intoxikaci Co post mortem,**
- Co v krvi 1000 µg/l
- **Nebyl léčen antidotem**



Obr. 4. Obrazová dokumentace pacienta č. 2:  
a – rbg kyčelního kloubu s patrným stínem kovových částic charakteru kalcifikátů,  
b, c – CT vyšetření postiženého kyčelního kloubu s patrnými ložisky kovových částic.

*Hach J. Kubanek M, Pelclova D, Lach K, Fulin P. Metal debris with Co intoxication and hearth damage as a THA complication. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2020*



# Závěr



- **Každý 8. pacient** s náhradou kyčelního kloubu totální endoprotézou vyžaduje revizi během 10 let,
- z toho 60 % pro komplikace.
- Tření mezi plochami a koroze nehybných částí kloubu mohou vést ke zvýšení koncentrace kovů a vzácně i intoxikaci (i při PE vrstvě kloubní jamky) - nano CoCr
- Příznaky otravy se vyskytují obvykle při kobaltu v krvi nad 250-500  $\mu\text{g/l}$  (N do 0,9  $\mu\text{g/l}$ )
- Ideální chelátotvorné antidotum dosud neexistuje – zkoušena EDTA, N-acetylcystein
- Jde o první 3 případy použití DMPS u otravy kobaltem,
- Klin. stav pacientů se mírně zlepšil – roli hraje více faktorů



# Závěr



- DMPS zvyšuje eliminaci Co močí – nezvyší Cr, As
- Život zachrání jen odstranění Co-Cr protézy, samotné antidotum nestačí – Co se uvolňuje kontinuálně
- **DMPS pomůže překlenout období do operace**
- a) s nutností transplantace srdce
- b) při intoxikaci s lehkými symptomy neurotoxicity – poruchy paměti, deprese - subjektivní ústup příznaků sníží zvětšení inguin. uzlin a otok v DK
- Je třeba na možnost intoxikace myslet!