

Nina Hojs<sup>1</sup>, Robert Ekart<sup>2</sup>, Franc Svenšek<sup>3</sup>

# Zastrupitev z etilenglikolom

## *Ethylene Glycol Intoxication*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** etilenglikol, zastrupitev, serumska osmolalnost, metabolična acidoza, anionska vrzel

Zastrupitve z etilenglikolom so dokaj redke. Etilenglikol je sam po sebi malo toksičen, hudo zastrupitev povzročajo predvsem njegovi presnovni produkti. Prikazani primer obravnava značilno klinično sliko (nevrološka, kardiopulmonalna in ledvična faza) in laboratorijske rezultate (povišana serumska osmolalnost, povišana osmolalna vrzel, metabolična acidoza s povišano anionsko vrzeljo, kristali kalcijevega oksalata v urinu) ob zastrupitvi z etilenglikolom. Hitra prepoznavna je nujna, saj sta obolevnost in smrtnost po zastrupitvi visoki. Zdravljenje vključuje vzdrževanje dihalne poti, dihanja in krvnega obtoka, infuzijo bikarbonata, dajanje antidota (etanol, fomepizol), hemodializo, včasih tudi zdravljenje s kofaktorji presnove etilenglikola (tiamin, piridoksin, magnezij).

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** ethylene glycol, intoxication, serum osmolality, metabolic acidosis, anion gap

Ethylene glycol intoxications are quite rare. The toxicity of ethylene glycol is largely related to its metabolites rather than the parent compound itself. Our case report represents the typical clinical findings (neurological, cardiopulmonary and renal phase) and laboratory results (elevated serum osmolality, high osmolal gap, high anion gap metabolic acidosis, calcium oxalate crystals in the urine) of an ethylene glycol intoxication. Given the potentially high morbidity and mortality of this intoxication, its quick recognition is essential. Treatment includes securing the patient's airway, breathing and circulation, administering bicarbonate and an antidote (ethanol, fomepizole), hemodialysis, and sometimes also the administration of cofactors of ethylene glycol metabolism (thiamine, pyridoxine, and magnesium).

---

<sup>1</sup> Nina Hojs, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; mbnina4@yahoo.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Ekart, dr. med., Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

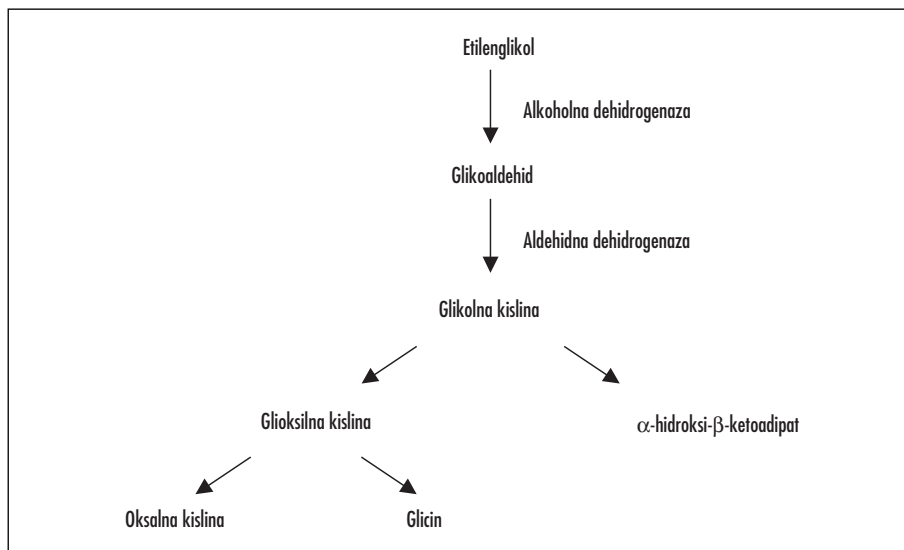
<sup>3</sup> Asist. Franc Svenšek, dr. med., Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

## UVOD

Etilenglikol je brezbarvna, gosta, sladkobna tekočina brez vonja. Najdemo ga v sredstvih proti zmrzovanju (antifriz), črnilu, čistilih, barvah, lakih in loščilih (1). Sam po sebi je etilenglikol malo toksičen, povzroča le sliko alkoholnega opoja in draženje želodčne sluznice (2). Toksični so predvsem njegovi presnovni produkti. Preden so prepoznali njegovo toksičnost, so ga v preteklosti uporabljali kot nosilca zdravil (3). Zaradi sladkobnega okusa se psi in mačke pogosto zastrupijo z etilenglikolom (4). Etilenglikol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil, maksimalno koncentracijo v krvi doseže že po 1–4 urah (5). V majhnih količinah se absorbira tudi preko dihal in kože. V krvi se slabo veže na beljakovine, ima majhen volumen razporeditve (6). Osemdeset odstotkov etilenglikola se presnovi v jetrih, 20 % pa se ga nespremenjenega izloči preko ledvic (5). Etilenglikol se v jetrih pod vplivom alkoholne dehidrogenaze presnovi v glikoaldehid, le-ta pa se pod vplivom aldehydne dehidrogenaze presnovi na glikolno kislino, ki se naprej razgradi v  $\alpha$ -hidroksi- $\beta$ -ketoadiopat, glioksilno kislino, oksalno kislino in glicin (slika 1). Ti presnovni produkti dosežejo škodljivo koncentracijo pri serumski koncentraciji etilenglikola 3 mmol/l in s tem lahko

povzročijo okvaro tarčnih organov (1). Glikolna kislina je glavni povzročitelj metabolične acidoze in akutne ledvične odpovedi. Oksalna kislina se veže s kalcijem in tvori netopne kristale kalcijevega oksalata, ki se odlagajo v različnih tkivih telesa (sluznica prebavil, jetra, možgani, srce, pljuča, ledvice) (7). Najpomembnejše je njihovo odlaganje v ledvicah, kjer povzročijo zaporo ledvičnih tubulov in s tem pripomorejo k akutni ledvični odpovedi.

Zastrupitve z etilenglikolom so dokaj redke, so pa pogostejše kot zastrupitve z metanolom (6). Zastrupitve z etilenglikolom so lahko namerne (samomor, umor) ali nenamerne, posamične ali množične. V Sloveniji je leta 2001 Center za zastrupitve zabeležil tri primere zastrupitve z etilenglikolom, od katerih sta dva bolnika umrla (8). V ZDA so leta 2008 zabeležili 4.921 zastrupitev z etilenglikolom, od tega je umrlo sedem bolnikov (9). Zastrupitve so večinoma posamične, poznamo pa tudi nekaj množičnih zastrupitev v ZDA, na Švedskem in v Avstriji, ko so vinarji vinu dodajali etilen- in dietilenglikol (8). Smrtna doza etilenglikola naj bi znašala približno 1,4–1,5 ml/kg telesne teže, čeprav obstajajo primeri smrti ob bistveno manjših in preživetja ob bistveno večjih dozah (10). Smrtnost po zastrupitvi je 1–22 % (11).



Slika 1. Metabolizem etilenglikola.

Prikazani primer obravnava značilno klinično sliko in laboratorijske rezultate ob zastrupitvi z etilenglikolom. Diagnoza je ob podatku zaužitja etilenglikola preprosta, v nasprotnem primeru pa mora zdravnik ob bolniku z nejasnimi nevrološkimi težavami, akutno ledvično odpovedjo in/ali metabolično acidozo pomisliti na možnost te zastrupitve in nemudoma pričeti z zdravljenjem. Hitra prepoznavna je nujna, saj sta v nasprotnem primeru obolevnost in smrtnost po zastrupitvi visoki.

## PRIKAZ PRIMERA

24-letni študent je doma izgubil zavest, zatem je bil za kratek čas pri zavesti, kasneje se je ponovno onesvestil, ob tem so se pojavili tudi nekaj minut trajajoči krči v okončinah. Bolnikovi sostanovalci so poklicali reševalce. Ob njihovem prihodu je bil bolnik že pri zavesti, vendar neorientiran, zmeden, tahikardnen (110 utripov/min), krvni tlak je imel 140/90 mm Hg, krvni sladkor 4,7 mmol/l. Reševalci mu niso dali nobenih zdravil, prejel je le kisik preko maske. Bolnikova mama je po telefonu povedala, da naj bi bolnik imel motnje prehranjevanja. Zaradi motenj zavesti in epileptičnemu napadu podobnega stanja so ga pripeljali na Oddelek za nevrološke bolezni, kjer je bil sprejet.

Bolnik je nevrologu ob sprejemu povedal, da se preteklih dogodkov ne spominja, bil je zaspan, brez glavobola, navajal je bolečino v prsnem košu, zanikal je jemanje kakršnih koli zdravil ali drugih snovi. Nevrolog je pri pregledu opazil, da je bil bolnik somnolent, krajevno in časovno slabše orientiran, afebrilen, normokardnen (94/min), krvni tlak je bil 145/95 mm Hg. Prisotna je bila fotofobija, zenici sta bili enaki, okrogli, srednje široki, primerno odzivni na osvetlitev, brez nistagmusa, pregledu bulbomotorike bolnik ni sledil, na klic pa je pogled pravilno usmeril. Zgornji in spodnji okončini sta bili omejeno gibljivi, tonus je bil znižan, refleksi so bili simetrično izzivni, plantarni odziv ni bil prisoten, pri poskusu na latentno parezo je zgornji okončini nekoliko povetil, obe spodnji okončini pa je spustil na podlago. Meningealni znaki so bili negativni. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu (kompletna krvna slika, glukoza, celo

kupni in direktni bilirubin, C-reaktivni protein (CRP), troponin I, amoniak, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT),  $\gamma$ -glutamilttransferaza ( $\gamma$ -GT), holin-esteraza (CHE), laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza (CK), mioglobin, sečnina, kreatinin, trigliceridi, holesterol, lipoproteini velike gostote (HDL), lipoproteini majhne gostote (LDL), natrij, kalij, klor, elektroforeza serumskih beljakovin) ni bilo odstopanj. Analiza urina je pokazala normalen pH, proteinurija, glukozurija in hematurija so bile odsotne, v sedimentu seča so bili prisotni kristali kalcijevega oksalata. Alkohol v krvi je bil negativen, toksikološka analiza urina (opiat, amfetamini, kokain, kanabis) je bila negativna. Dvanajst ur po sprejemu je bolnik nenadoma začel hiperventilirati, bil je tahikardnen (do 140/min), krvni tlak je imel 160/80 mm Hg, tožil je zaradi bolečin v prsnem košu. Zaradi prizadetosti in nadaljnje diagnostike nejasnega stanja je bil premeščen na Oddelek za intenzivno interno medicino.

Na oddelku je bil bolnik takoj intubiran in mehanično predihavan (kontrolirana mehanična ventilacija) s 40 % kisikom v vdihanem zraku, dobil je sedativ (midazolam), opioid (fentanyl), splošni anestetik (propofol) in mišični relaksant (vekuronij). Odvzeli smo mu kri in urin za laboratorijske in toksikološke preiskave ter želodčno vsebino za toksikološke preiskave. Posneli smo EKG, kjer smo ugotovili sinusno tahikardijo, visoke, koničaste, simetrične T-valove v prekordialnih odvodih od  $V_2$  do  $V_4$ , interval QT ni bil podaljšan. Prav tako smo bolniku zaradi nejasnih motenj zavesti opravili računalniško tomografijo (CT) glave, za izključitev disekcije aorte ob bolečinah v prsnem košu pa CT angiografijo aorte. V prejetih laboratorijskih preiskavah smo ugotovili levkocitozo, trombocitozo, povišano glukozo in kreatinin, normalno vrednost sečnine, kalcija, hiperkaliemijo, povišano serumsko osmolalnost, povišano kreatin kinazo, mioglobin in laktat (tabela 1). Izračunali smo povišano osmolalno vrzel. Plinska analiza arterijske krvi, odvzete takoj po sprejemu ob mehničnem predihavanju s 40 % kisikom v vdihanem zraku, je pokazala hudo metabolično acidozo, prisotna je bila povišana anionska vrzel (tabela 2). Ponovna toksikološka analiza krvi in urina (salici-

lati, acetaminofen, barbiturati, benzodiazepini, opiat, metadon, kokain, amfetamini, kanabis) je bila negativna. Prav tako je bila negativna toksikološka analiza želodčne vsebine. V sedimentu urina ni bilo več kristalov kalcijevega oksalata. Glede na klinično sliko in hudo metabolično acidozo s povišano anionsko vrzeljo smo sumili na zastrupitev z etilenglikolom ali metanolom. Zato smo vzorec krvi poslali na toksikološko preiskavo (plinsko kromatografijo) na metanol in etilenglikol na Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Prav tako smo poklicali policijo, ki je pod bolnikovo posteljo odkrila steklenico antifriza, v kateri je manjkalo 100–150 ml tekočine. Sostanovanci niso vedeli, kdaj je bolnik spil antifriz, so pa bili mnenja, da bi lahko šlo za namerno zaužitje etilenglikola. Zaradi metabolične acidoze je bolnik prejemal infuzije bikarbonata, glede na nivo centralnega venskega tlaka je prejemal tudi infuzije tekočin. Zaradi hude metabolične acidoze in hiperkaliemije smo mu opravili kontinuirano veno-veno hemodifiltracijo (CVVHDF). Drugi dan se glede na normalen arterijski pH, kalij in laktat nismo odločili za nadaljnje zdravljenje s CVVHDF. Dobili smo tudi rezultata toksi-

kološke preiskave na etilenglikol in metanol, ki sta bila negativna. Po 24 urah na Oddelku za intenzivno interno medicino je bolnik začel spontano dihati skozi tubus, zato je bila v naslednjih 24 urah opravljena ekstubacija. Zaradi povišanega CRP-ja (največ 99 mg/l; referenčne vrednosti: do 5 mg/l) med bolnišničnim zdravljenjem smo zaradi suma na okužbo izkustveno uvedli antibiotik (meropenem). Med zdravljenjem na Oddelku za intenzivno interno medicino sta porasla sečnina (največ 9,6 mmol/l) in kreatinin (največ 423  $\mu$ mol/l), medtem ko so vrednosti kalcija padle (najmanj 1,76 mmol/l). Peti dan zdravljenja je bil bolnik v neprizadetem in orientiranem stanju, z normalno plinsko analizo arterijske krvi, normalnimi vrednostmi elektrolitov in CRP-ja, povišanim kreatininom (398  $\mu$ mol/l) in sečnino (9,6 mmol/l), poliurichen (100–250 ml/h) zaradi nadaljnega zdravljenja premeščen na Oddelek za nefrologijo.

Na nefrološkem oddelku je bolnik prvič priznal, da mu je šlo nekaj stvari narobe, zato si je kupil antifriz in ga nekaj malega spil. Od zaužitja antifriza do preместitve na nefrološki oddelek se ni ničesar spominjal. Pretekle poskuse samomora je zanikal, opisal pa se je kot manj družabnega. Sicer ni kadal, alkohol

Tabela 1. Laboratorijski izvidi ob sprejemu na Oddelek za intenzivno interno medicino in izračunana serumna osmolalnost, osmolalna vrzel ter anionska vrzel. Cl<sup>-</sup> – klor, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – bikarbonat, K<sup>+</sup> – kalij, Na<sup>+</sup> – natrij.

	Laboratorijski izvidi in izračuni	Referenčne vrednosti
Levkociti	44,10 × 10 <sup>9</sup> /l	4,0–10,0 × 10 <sup>9</sup> /l
Trombociti	481 × 10 <sup>9</sup> /l	140–340 × 10 <sup>9</sup> /l
Glukoza	9,1 mmol/l	3,6–6,1 mmol/l
Sečnina	4,4 mmol/l	2,8–7,5 mmol/l
Kreatinin	239 $\mu$ mol/l	44–97 $\mu$ mol/l
Kreatin kinaza	4,2 $\mu$ g/l	do 2,85 $\mu$ g/l
Mioglobin	438 $\mu$ g/l	do 72 $\mu$ g/l
Serumska osmolalnost	325 mOsm/kg	277–293 mOsm/kg
Laktat	29,0 mmol/l	0,63–2,44 mmol/l
Natrij	136 mmol/l	135–145 mmol/l
Kalij	8,41 mmol/l	3,8–5,5 mmol/l
Kalaj	2,24 mmol/l	2,1–2,6 mmol/l
Izračunana serumna osmolalnost*	285,5 mOsm/kg	270–290 mOsm/kg
Osmolalna vrzel**	39,5 mOsm/kg	< 10 mOsm/kg
Anionska vrzel***	30,31 mmol/l	14–16 mmol/l

\*Izračunana serumna osmolalnost = 2 × [Na<sup>+</sup>] + [glukoza] + [sečnina]

\*\*Osmolalna vrzel = izmerjena serumna osmolalnost – izračunana serumna osmolalnost

\*\*\*Anionska vrzel = ([Na<sup>+</sup>] + [K<sup>+</sup>]) – ([Cl<sup>-</sup>] + [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>])

Tabela 2. Rezultati plinske analize arterijske krvi ob sprejemu na Oddelek za intenzivno interno medicino ob kontrolirani mehanični ventilaciji s 40% kisikom v vdihnem zraku.

	Laboratorijski izvidi	Referenčne vrednosti
pH	6,881	7,36–7,42
Prebitek baz	–28,8 mmol/l	–2,3 – +2,3 mmol/l
Bikarbonat (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	6,1 mmol/l	22–26 mmol/l
Delni tlak ogljikovega dioksida (pCO <sub>2</sub> )	4,61 kPa	4,9–5,9 kPa
Delni tlak kisika (pO <sub>2</sub> )	11,8 kPa	10,6–13,3 kPa
Saturacija hemoglobina	0,927	0,96–1,00

je pil občasno. Pri telesnem pregledu ob pre-mestitvi na nefrološki oddelek ni bilo odstopanj od normale. Med zdravljenjem na nefrološkem oddelku je bil opravljen ultrazvok ledvic, ki ni prikazal odstopanj od normale. Bolnika je konziliarno pregledal psihiater, ki je bil mnenja, da je bolnik brez produktivnih simptomov, globlje depresivne simptomatike, distanciran od preteklega poskusa samomora. Ob psihiatričnem pregledu ni bil akutno samomorilen. Zdravljenje z zdravili po psihiatrovem mnenju ni bilo potrebno, svetoval je ambulantni pregled pri kliničnem psihologu, po potrebi nadaljnje vodenje pri psihoterapevtu ali psihiatru. Bolnika smo peti dan bolnišničnega zdravljenja na nefrološkem oddelku v kardiopulmonalno kompenziranem stanju z blago povišanim CRP-jem (17 mg/l), povišano sečnino (12 mmol/l) in kreatininom (344 μmol/l), poliuričnega (3.300 ml/dan) odpustili domov. Priporočali smo mu laboratorijsko kontrolo krvi in urina ter kontrolo v nefrološki ambulanti čez teden dni. Na kontrolni pregled ni prišel.

## RAZPRAVA

### Anamneza

Diagnoza zastrupitve z etilenglikolom je pri bolniku s podatkom o njegovem zaužitju enostavna, v nasprotjem primeru pa si pomagamo s klinično sliko in laboratorijskimi preiskavami. Če obstaja kakršnikoli sum na zastrupitev, se vedno razišče kraj dogodka, potrudimo se pridobiti originalno embalažo strupa. Pomembno je tudi, kdaj je do zaužitja prišlo in če je bolnik ob tem zaužil tudi kakšno drugo substanco (npr. etanol). Ob postavitvi suma na zastrupitev se je priporočljivo v zvezi z za-

strupitvijo posvetovati še s toksikologom ali centrom za zastrupitve (1).

Pri našem bolniku je šlo za zastrupitev z etilenglikolom v samomorilne namene. Na začetku nismo imeli anamnestičnega ali heteroanamnestičnega podatka o zaužitju etilenglikola. Ob postavitvi suma na zastrupitev z etilenglikolom smo poklicali policijo, ki je pod bolnikovo posteljo odkrila antifriz, v katerem je manjkalo 100–150 ml tekočine. Bolnik je zaužitje priznal šele na nefrološkem oddelku, žal nismo uspeli ugotoviti časa zaužitja. Ob postavitvi suma na zastrupitev smo se posvetovali s Centrom za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

### Klinična slika

Značilna klinična slika zastrupitve z etilenglikolom poteka v treh zaporednih fazah. Prva faza traja od pol ure do dvanajst ur po zaužitju, zanjo je značilna depresija centralnega živčnega sistema (12). Prisotni so znaki alkoholnega opoja brez zadaha po alkoholu, evforija, zmedenost, halucinacije, ataksija, nistagmus, možganski edem, edem papile vidnega živca, nejasen govor, oslabei refleksi, mišični krči, epileptični napadi in koma (5). Lahko sta prisotna tudi slabost in bruhanje. Druga, kardiopulmonalna faza traja 12–24 ur po zaužitju in je predvsem posledica nastanka kislih metabolitov (12). Za to fazo so značilni tahikardija, blaga arterijska hipertenzija, tahipneja, hiperventilacija, cianoza, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem in sindrom dihalne stiske. Večina tistih, ki umre, umre v tej fazi zastrupitve ali do najkasneje 36 ur po zaužitju (7). Tretja, ledvična faza pa se pojavi 24–72 ur po zastrupitvi, možne so bolečine v ledvenem predelu, oligurija, anurija in

akutna ledvična odpoved. Redko pride do končne ledvične odpovedi, lahko pa je za povrnitev ledvične funkcije potrebno daljše obdobje (7). Ni pa neobičajno, da vse tri faze potekajo hkrati (10). Seveda so možne tudi drugačne klinične manifestacije. Bobbitt s sodelavci na primer opisuje primer bolnika, pri katerem zastrupitev z etilenglikolom dvanajst ur ni bila prepoznana, med drugim je prišlo do možganskega edema s podaljšano (sedem dni trajajočo) komo in zavrtja kostnega mozga (3). Možne so tudi prehodne kranialne nevropatije 8–15 dni po zastrupitvi (13).

Naš bolnik je šel skozi vse tri faze zastrupitve. Na terenu in pri sprejemnem nevrologu je bil v prvi fazi zastrupitve, imel je motnje zavesti, fotofobijo, mišične krče v okončinah, prisotna je bila omejena gibljivost okončin, znižan mišični tonus, testa na latentno parezo zgornjih in spodnjih okončin sta bila pozitivna. Ni pa imel nistagmusa, refleksi so bili normalno izživni. Po 12 urah na nevrološkem oddelku je prešel v drugo fazo zastrupitve, bolnik je hiperventiliral, bil je tahipnoičen, tahikarden in blago hipertenziven. Hkrati je prišlo do akutne ledvične odpovedi, v laboratorijskih izvidih smo ugotovili zvišane vrednosti kreatinina.

### Diagnostične preiskave

Pri postavljanju diagnoze so nam poleg klinične slike v pomembno oporo različni laboratorijski rezultati. S plinsko kromatografijo lahko določimo koncentracijo metanola in etilenglikola v krvi, kar v Sloveniji izvaja Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. V svetu ti preiskavi zaradi visoke cene in zahtevnosti večinoma nista dostopni (6, 14). Zaradi časovnega zamika rezultatov plinske kromatografije ta preiskava nima tolikšnega vpliva na akutno klinično obravnavo. Pri postavljanju diagnoze si lahko nekaj ur po zaužitju pomagamo s povišano serumsko osmolalnostjo, ki je posledica prisotnosti etilenglikola v krvi. V dodatno pomoč nam je izračun serumске osmolalne vrzeli, ki predstavlja razliko med izračunano in laboratorijsko izmerjeno serumsko osmolalnostjo. Serumsko osmolalnost izračunamo na podlagi koncentracije natrijevih ionov, glukoze in sečnine (enačba 1). Osmolalna vrzel, večja od 20 mOsm/kg, nakazuje prisotnost enega izmed

alkoholov (metanol, etilenglikol, izopropil) v krvi (6). Seveda pa odsotnost osmolalne vrzeli ne izključuje zaužitja alkohola, saj je zaužita količina lahko zadostna za nastanek klinične slike zastrupitve, ne pa za dvig serumске osmolalnosti. S presnovo etilenglikola se serumska osmolalnost manjša, nastali presnovni produkti (predvsem glikolna kislina) pa povzročijo nastanek metabolične acidoze s povišano anionsko vrzeljo (5). Anionsko vrzel izračunamo iz koncentracije natrija, kalija, klorida in bikarbonata v krvi (enačba 2). Zaradi porabe bikarbonata pride do povišanja anionske vrzeli (15). Z nadaljnjo presnovo etilenglikola se znižuje koncentracija bikarbonata v krvi, s čimer se acidoza še pogloblja. To lahko spremljamo s plinsko analizo arterijske krvi. Pri zastrupitvi z etilenglikolom lahko pride do blagega povišanja laktata v krvi, večje vrednosti pa so posledica napake meritve, saj nekatere laboratorijske aparature ne ločijo med strukturno zelo podobnim laktatom in glikolno kislino (11). Pri pregledu sedimenta seča si lahko pomagamo z ugotavljanjem kristalov kalcijevega oksalata, ki nastanejo pri približno polovici zastrupljenecv v roku 4–8 ur, pa tudi do 40 ur po zaužitju (16). Najpogosteje najdemo igličaste monohidratne kristale, redkeje dihidratne kristale v obliki pisemske ovojnice (slika 2, slika 3) (7). Pogosto ob tem opazimo hipokalcemijo zaradi porabe kalcija. Včasih v sedimentu urina najdemo tudi eritrocite (slika 2) in mioglobinske čepe (19, 20). Včasih si lahko pomagamo tudi z ugotavljanjem fluorescenca urina, saj je mnogim antifrizom dodan fluorescein, ki seva pod ultravijolično svetlobo (1). Toda pri tem je potrebna previdnost, saj ima test nizko občutljivost (vse oblike etilenglikola ne vsebujejo fluoresceina) in nizko specifičnost (fluorescenca urina je lahko posledica vsebnosti drugih snovi, npr. zdravil, hrane, toksinov itd.). V diferencialni diagnozi nam pomagajo še mnoge druge preiskave: določitev glukoze, amoniaka, etanola, elektrolitov, sečnine in kreatinina v krvi ter toksikološke preiskave krvi in urina. Po pregledu bolnika opravimo tudi EKG, saj lahko zastrupitev z etilenglikolom povzroči podaljšanje QT-dobe, ki je posledica hipokalcemije. Stopnja metabolične acidoze in koncentracija glikolne kisline v krvi sta pomembna prognostična dejavnika. Pogosteje umrejo in/ali raz-



Slika 2. Iglčasti monohidratni kristali kalcijevega oksalata in eritrociti (17).



Slika 3. Dihidratni kristali kalcijevega oksalata v obliki pisemske ovojnice (18).

Enačba 1. Izračun serumske osmolalnosti iz koncentracije natrija, glukoze in sečnine v krvi.  $\text{Na}^+$  – natrij.

Izračunana serumska osmolalnost =  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glukoza}] + [\text{sečnina}]$

Enačba 2. Izračun anionske vrzeli iz koncentracije natrija, kalija, klorida in bikarbonata.  $\text{Cl}^-$  – klor,  $\text{HCO}_3^-$  – bikarbonat,  $\text{K}^+$  – kalij,  $\text{Na}^+$  – natrij.

Anionska vrzel =  $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$

vijejo akutno ledvično odpoved bolniki z bikarbonatom  $\leq 5$  mmol/l,  $\text{pH} < 7,1$ , koncentracijo glikolne kisline v krvi  $\geq 8$ –10 mmol/l (6).

Naš bolnik je imel značilne laboratorijske izvide za zastрупitev z etilenglikolom (povišana serumska osmolalnost, povišana osmolalna vrzel, huda metabolična acidoza s povišano anionsko vrzeljo, kristali kalcijevega oksalata v urinu). S pomočjo ostalih laboratorijskih preiskav smo izključili druge možne diagnoze. S plinsko kromatografijo sicer nismo odkrili etilenglikola v krvi, najverjetneje zaradi predolgega časovnega zamika med zaužitjem etilenglikola in odvzemom vzorca krvi. Toda jasen anamnestičen podatek o zaužitju antifriža nam je kljub vsemu potrdil sum na zastрупitev z etilenglikolom.

### Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnostika bolnika, ki ima metabolično acidozo s povišano anionsko vrzeljo, zajema laktatno acidozo, ketoacidozo (diabetično, alkoholno ali v sklopu stradanja), akutno ali kronično ledvično odpoved, ishemično črevesje, izrazit šok, epileptični status, zastрупitev z etilenglikolom, metanolom, salicilati, toluenom (zgodaj), piroglutamično kislino, propilenglikolom (1). Povišana serumska osmolalnost pa lahko povzročajo keto-

acidoza (diabetična, alkoholna), sepsa, šok, ishemično črevesje, končna ledvična odpoved brez dializnega zdravljenja, zastрупitev z etanolom, metanolom, etilenglikolom, izopropilnim alkoholom, formaldehidom in paraldehidom (1). Ob značilni klinični sliki, povišani serumski osmolalnosti in metabolični acidozi s povišano anionsko vrzeljo (serumski bikarbonat  $< 8$  mmol/l) nam v diferencialni diagnozi praktično ostaneta zgolj zastрупitev z etilenglikolom in metanolom.

### Zdravljenje

Ob veliki verjetnosti zastрупitve z etilenglikolom se moramo hitro odločiti za zdravljenje, pogosto le na podlagi klinične slike in hitro določljivih laboratorijskih vrednosti. Najprej je treba zagotoviti prosto dihalno pot, vzpostaviti dihanje in krvni obtok. Če je bolnika treba intubirati, ga je ob hudi metabolični acidozi dobro hiperventilirati (1). Lavaža želodca zaradi hitre absorpcije etilenglikola večinoma ni koristna, zanjo se odločimo le v primeru velikega zaužitja etilenglikola znotraj največ ene ure. Prav tako ni koristno aktivno oglje, saj se etilenglikol slabo veže nanj (5). Za korekcijo acidoze damo bolniku bikarbonat, ki toksične presnovne produkte pretvori v anione, ki ne morejo prehajati preko celične

membrane (1). Posledično se ti presnovni produkti izločijo predvsem z urinom in ne delujejo škodno na končne organe. Glede odmerka bikarbonata ni nobenih znanstvenih dokazov. Pri bolniku s pH, manjšim od 7,3, se priporoča začetni intravenski bolus 1–2 mmol/kg bikarbonata, sledi naj infuzija 133 mmol bikarbonata v 1 l 5 % glukoze s hitrostjo 150–250 ml/h (1). Cilj je povišanje pH nad 7,35, ko infuzijo bikarbonata tudi prekinemo. V primeru hipotenzije damo kristaloide intravensko, po potrebi tudi vazopresorje (1). Pomembna je upočasnitev presnove etilenglikola z etanolom ali fomepizolom (4-metilpirazol), saj imata večjo afiniteto do alkoholne dehidrogenaze kot etilenglikol. Za to zdravljenje se odločimo pri bolniku, če (5):

- je plazemska koncentracija etilenglikola višja od 3 mmol/l,
- gre za anamnestično potrjeno zaužitje etilenglikola v toksičnih količinah z osmolalno vrzeljo, večjo od 10 mOsm/kg, ali
- gre za anamnestično potrjeno ali zelo verjetno zastrupitev z etilenglikolom ob prisotnih dveh izmed naslednjih dejavnikov: pH < 7,3, bikarbonat v krvi manjši od 20 mmol/l, osmolalna vrzel večja od 10 mOsm/kg, kristali kalcijevega oksalata v urinu.

Etanol se kot antidot sicer uporablja že od leta 1940, čeprav zanj ne obstajajo propekativne raziskave, ki bi potrdile koristnost njegove uporabe. Glede na to tudi ameriška *Food and Drug Administration* (FDA) ni odobrila njegove uporabe pri tej indikaciji. Kljub vsemu nekateri priporočajo, da naj bolnik brez motene zavesti in bruhanja pije alkoholne pijače ali razredčen etanol (največ 20–30 % koncentracije) (2). Sicer pa mu damo etanol v obliki infuzije, obremenilni odmerek ob odsotnosti etanola v krvi naj bi znašal 600–700 mg/kg (5). Ta odmerek naj prejme znotraj ene ure, nadaljnji vzdrževalni odmerek določimo glede na bolnikove navade pitja (vzdrževalni odmerek pri abstinentu je bistveno manjši od vzdrževalnega odmerka pri kroničnem alkoholiku). Če bolnika hkrati zdravimo s hemodializo moramo vzdrževalni odmerek etanola med hemodializo povečati, saj se etanol dializira. Koncentracijo etanola v krvi moramo spremljati na 1–2 uri,

dokler ne dosežemo stalne koncentracije 21,7–32,6 mmol/l etanola v krvi. Zatem koncentracijo spremljamo na 2–4 h. Bolnik mora ležati na intenzivnem oddelku. V primerjavi z etanolom je fomepizol odobren s strani FDA. V prvih 30 minutah damo 15 mg/kg fomepizola intravensko (5). Sledijo štiri doze po 10 mg/kg, zatem znova 15 mg/kg zaradi indukcije presnovnih encimov. Ta režim ponavljamo, dokler bolnik ne postane asimptomatski, ima normalen pH krvi in koncentracijo etilenglikola v krvi pod 3 mmol/l. Fomepizol ima v primerjavi z alkoholom večjo afiniteto za alkoholno dehidrogenazo, je učinkovit ob že relativno nizkih koncentracijah v krvi, ima zelo malo stranskih učinkov (glavobol, slabost, omotica), ne vpliva na duševno stanje, ni potreben stalen nadzor njegove koncentracije v krvi, ni potrebno zdravljenje na intenzivnem oddelku in ne vpliva na serumsko osmolalnost (6, 21). Fomepizol je v primerjavi z alkoholom drag in slabo razpoložljiv, v Sloveniji sploh ni registriran. Pri zdravljenju si lahko pomagamo še s hemodializo. Indikacije za hemodializo so (5):

- plazemska koncentracija etilenglikola, višja od 8,1 mmol/l,
- huda metabolična acidoza (pH < 7,25–7,30),
- odpoved delovanja ledvic,
- elektrolitske motnje, odporne na zdravljenje z zdravili in
- hemodinamska nestabilnost zaradi toksičnih učinkov alkohola.

Čas hemodialize določimo za vsakega bolnika posebej. Dializo lahko zaključimo, ko se popravi metabolična acidoza in ko je plazemska koncentracija etilenglikola nižja od 3 mmol/l. Lahko pa hemodializo zaključimo, ko smo popravili metabolično acidozo in nadaljuje mo z dajanjem antidotov, dokler plazemska koncentracija etilenglikola ne pade pod 3 mmol/l in je bolnik asimptomatski. Hemodializa je najboljši način hitre odstranitve toksičnih metabolitov in samega alkohola iz krvi. Ledvična funkcija se pogosto obnovi v nekaj dneh ali mesecih po zastrupitvi. Pri bolnikih z verjetnim pomanjkanjem vitaminov se večinoma odločimo tudi za dodajanje kofaktorjev, tiamina (100 mg intravensko), piridoksina (50 mg intravensko) in magnezija, saj sodelujejo pri presnovi etilenglikola in njegovih



Tabela 3. Povzetek značilne klinične slike, potrebnih laboratorijskih preiskav in možnega zdravljenja pri zastrupitvi z etilenglikolom.

Klinična slika		
1. faza = nevrološka	0,5–12 ur po zaužitju etilenglikola	Znaki alkoholnega opoja brez zadaha po alkoholu, evforija, zmedenost, halucinacije, ataksija, nistagmus, možganski edem, edem papile vidnega živca, nejasen govor, oslabei refleksi, mišični krči, epileptični napadi, koma
2. faza = kardiopulmonalna	12–24 ur po zaužitju etilenglikola	Tahikardija, blaga hipertenzija, tahipneja, hiperventilacija, cianoza, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem, sindrom dihalne stiske
3. faza = ledvična	24–72 ur po zaužitju etilenglikola	Bolečine v ledvenem predelu, oligurija, anurija, akutna ledvična odpoved
Laboratorijske preiskave		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biokemijske preiskave (glukoza, amoniak, sečnina, kreatinin, elektroliti (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>))</li> <li>• Plinska analiza arterijske krvi (za določitev pH in bikarbonata)</li> <li>• Serumska osmolalnost in izračun osmolalne vrzeli</li> <li>• Izračun anionske vrzeli</li> <li>• Analiza sedimenta seča (za ugotavljanje prisotnosti kristalov kalcijevega oksalata)</li> <li>• Toksikološke preiskave krvi in urina (tudi etanol)</li> <li>• Etilenglikol v krvi</li> </ul>		
Zdravljenje		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zagotovitev proste dihalne poti, vzpostavitev dihanja in krvnega obtoka</li> <li>• Infuzija bikarbonata</li> <li>• V primeru hipotenzije infuzija kristaloidov, po potrebi dajanje vazopresorjev</li> <li>• Antidot – etanol, fomepizol</li> <li>• Hemodializa</li> <li>• Tiamin, piridoksin, magnezij v primeru verjetnega pomanjkanja vitaminov pri bolniku</li> </ul>		

presnovnih produktov (1, 5). Hipokalciami je zaradi nevarnosti tvorbe oksalatnih kristalov večinoma ne korigiramo, izjema so bolniki s tetaničnimi krči ali z motnjami koagulacije (8).

V našem primeru smo bolnika zdravili z intubacijo s hiperventilacijo, infuzijo bikarbonata in hemodializo.

## ZAKLJUČEK

S kliničnim primerom smo želeli opozoriti na sicer redko, toda pomembno zastrupitev z etilenglikolom, ki je lahko ob odsotnem podatku o njegovem zaužitju hitro spregledana. Ker je za dober izid in preživetje izrednega pomena takojšnje zdravljenje, je nujno poznavanje značilne klinične slike, laboratorijskih izvidov in seveda primernega zdravljenja (tabela 3).

## LITERATURA

1. Sivilotti MLA, Winchester J. Methanol and ethylene glycol poisoning. In: Traub SJ, Ewald MB, eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
2. Možina M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje, F, eds. Interna medicina. Ljubljana: DZS; 1998. p. 1133–82.
3. Bobbitt WH, Williams RM, Freed CR. Severe ethylene glycol intoxication with multisystem failure. West J Med. 1986; 144 (2): 225–8.
4. Keyes DC. Toxicity, Ethylene Glycol. eMedicine [internet]. 2010 [citirano 2011 Feb 4]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/814701-overview>
5. McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. Adv Emerg Nurs J. 2009; 31 (3): 206–13.

6. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (1): 208-25.
7. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, et al. Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Physician.* 2002; 66 (5): 807-12.
8. Lainščak M, Petric V, Mikolič R, et al. Zastrupitev z etilenglikolom ob hkratnem zaužitju etanola. *Zdrav Vestn.* 2003; 72: 59-62.
9. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47 (10): 911-1084.
10. Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, et al. Ethylene glycol poisoning: Toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem.* 1998; 44 (1): 168-77.
11. Sandberg Y, Rood PP, Russcher H, et al. Falsely elevated lactate in severe ethylene glycol intoxication. *Neth J Med.* 2010; 68 (1): 320-3.
12. Baldwin F, Sran H. Delayed ethylene glycol poisoning presenting with abdominal pain and multiple cranial and peripheral neuropathies: a case report. *J Med Case Reports.* 2010; 4: 220.
13. Lewis LD, Smith BW, Mamourian AC. Delayed sequelae after acute overdoses or poisonings: Cranial neuropathy related to ethylene glycol ingestion. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61 (6): 692-9.
14. Shin JM, Sachs G, Kraut JA. Simple diagnostic tests to detect toxic alcohol intoxications. *Transl Res.* 2008; 152 (4): 194-201.
15. Lim S. Metabolic acidosis. *Acta Med Indones.* 2007; 39 (3): 145-50.
16. Velez LI, Shepherd G, Lee YC, et al. Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizole. *J Med Toxicol.* 2007; 3 (3): 125-8.
17. Mission Pharmacal Company: StoneDisease.org [internet]. San Antonio: Mission Pharmacal Company; c2011 [cited 2011 Feb 20]. Dosegljivo na: <http://www.stonedisease.org/calcium-oxalate-monohydrate-crystals>
18. Mission Pharmacal Company: StoneDisease.org [internet]. San Antonio: Mission Pharmacal Company; c2011 [cited 2011 Feb 20]. Dosegljivo na: <http://www.stonedisease.org/calcium-oxalate-dihydrate-crystals>
19. Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med.* 1997; 15 (5): 687-92.
20. Frommer JP, Ayus JC. Acute ethylene glycol intoxication. *Am J Nephrol.* 1982; 2 (1): 1-5.
21. Hall TL. Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. *CJEM.* 2002; 4 (3): 199-204.

Prispelo 21. 2. 2011