

Blyhagl til besvær

Sammendrag

Forgiftning med bly er sjeldent. Inntak av blyhagl kan gi skade på beinmargen, nervesystemet, leveren, nyrene og de endokrine organer.

Vi presenterer to pasienter som begge hadde inntatt omtrent 120 g blyhagl. De utviklet asteni, kvalme og abdominalsmerter. Haglene ble forsøkt fjernet ved inntak av væske, laksantia og via koloskop – uten at man lyktes. Derfor måtte de fjernes kirurgisk. I tillegg ble pasientene behandlet med motgiften dimerkaptoravsyre (DMSA).

Kelatorer som DMSA øker eliminasjonen av bly, men har begrenset effekt på grunn av blyets store distribusjonsvolum, med opptak særlig i beinvev. Det viktigste er å få avsluttet blyeksponeringen. Kirurgisk fjerning av blyhagl fra tarmen kan bli nødvendig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3407

Bly er et giftig tungmetall som har både akutte og kroniske effekter på helse og miljø. Blyproduksjonen har økt i takt med industriutviklingen, men utslippene er sterkt redusert siden 1980-årene. Dette skyldes i hovedsak overgang til blyfri bensin, men også utslippsreduserende tiltak i industrien. Blyholdig maling i hjemmene har vært en kilde til eksponering hos barn, men forbud mot bestemte blyforbindelser i maling har fjernet problemet i Norge (1).

Blyforgiftning forekommer sjelden. I befolkningen skjer den viktigste blyeksponeringen gjennom mage-tarm-kanalen. I dag er de største kildene for utslipp hos oss blyhagl og annen ammunisjon. Fra og med 1. januar 2005 har det vært totalforbud mot bruk av blyhagl (1).

Ulike kelatorer har vært benyttet for å øke blyutskillingen. Førstevalget i Norge er nå meso-2,3-dimerkaptoravsyre (DMSA), som har få bivirkninger, men som i likhet med andre kelatorer har begrenset effekt (2, 3). Vi presenterer to pasienter med alvorlig blyforgiftning etter peroralt inntak av et større antall blyhagl.

Pasient 1. En 52 år gammel mann med hyppig kontakt med psykiatrisk helsetjeneste i 20–25 år ble innlagt i medisinsk avdeling på grunn av kvalme, magesmerter, konsentrasjonsproblemer, nummenhet i ansiktet og generell muskelsvakhet. Det kom etter hvert frem at pasienten var spesielt interessert i våpen og ammunisjon. Åtte måneder tidligere hadde han vært innlagt i sykehus med alvorlig forbrenning etter et uhell med ammunisjon.

Ved innleggelsen var verdiene for Hb, trombocytter, MCH, MCV, bilirubin, ASAT, ALAT, LD, kreatinin, albumin og CK normale, mens leukocytter var forhøyet til $13,3 \cdot 10^9/l$. På grunn av magesmerter ble det tatt røntgen oversikt abdomen, som viste en større ansamling av metalltette partikler i colon ascendens. Pasienten benektet at han hadde inntatt blyhagl, men blodprøver bekreftet blyforgiftning (fig 1) (4). Han hevdet at blyhaglene satt i huden etter en skyteulykke. Det ble startet behandling med store mengder væske og laksermidler i form av laktulose og fiber peroralt. Gjennomførte røntgenundersøkelser de neste tre måneder viste at blyhaglene ikke flyttet seg. Pasienten fikk derfor DMSA 1 000 mg daglig peroralt i tre perioder (fig 1). Blykonsentrasjonen i urinen var forhøyet også under DMSA-behandlingen. Koloskopi viste et høyt antall blyhagl i høyre colonhalvdel, men det var

ikke synlige reaksjoner i slimhinnene. Fjerning av hagl ved hjelp av skopet var ikke aktuelt, fordi man bare fikk ut ett hagl om gangen.

Fordi blykonsentrasjonen i blodet forble høy, ble haglene fjernet ved laparotomi 97 dager etter innleggelsen – totalt 895 blyhagl, med en samlet vekt på 120 g. Under operasjonen ble det utført koloskopi gjennom operasjonssnittet som viste noen blyhagl liggende i høyre colonhalvdel. Det var ingen synlige reaksjoner i slimhinnene. Pasienten fikk ytterligere to perioder med DMSA-behandling, og den kliniske tilstanden ble gradvis normalisert. Røntgen oversikt abdomen viste bare noen få gjenstående blyhagl. Senere kontroller viste fallende blyverdier til 0,9; 0,7; 0,5 og 0,4 $\mu\text{mol/l}$ de følgende fire år, uten symptomer eller tegn på blyforgiftning.

Pasient 2. En 32 år gammel mann som tidligere hadde vært frisk, bortsett fra et suidalforsøk med skytevåpen to år tidligere, ble innlagt som øyeblikkelig hjelp på grunn av tre dagers sykehistorie med kontinuerlige magesmerter, kvalme og oppkast. Smertene satt mellom epigastriet og navlen. Han hadde følt seg mer og mer slapp og i redusert allmenntilstand de siste månedene. Ved utredningen var Hb 6,1 g/100 ml, bilirubin 39 $\mu\text{mol/l}$, ASAT 50 U/l, ALAT 81 U/l og ferritin 2 000 $\mu\text{g/l}$. Verdiene for leukocytter, trombocytter, MCV, MCH, natrium, kalium, ALP, LD, vitamin B₁₂ og serumfolat var innenfor referanseområdet. Perifert blodutstryk viste normocytose og basofil punktering av erytrocyttene.

På grunn av magesmerter ble det tatt røntgen oversikt abdomen, som viste to større ansamlinger av metalltette partikler. I tillegg var det metallpartikler spredt i hele abdomen (fig 2). Partiklene var forenlig med blyhagl nr. 7, og det ble anslått at det var

! Hovedbudskap

- Blyforgiftning kan gi skade på en rekke organer
- Inntak av blyhagl er et behandlingsmessig problem fordi motgiften dimerkaptoravsyre (DMSA) har begrenset effekt
- Kirurgisk behandling kan bli nødvendig og bør vurderes tidlig i forløpet

Liv Bygdnes

livbygdn@online.no

Odd Kildahl-Andersen

Medisinsk avdeling
Hålogalandsykehuset Harstad
9480 Harstad

Janna Berg

Medisinsk avdeling
Sykehuset Telemark

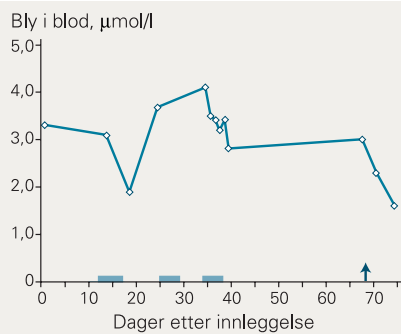
Jartrud Skjerdal

Avdeling for Giftinformasjon
Sosial- og helsedirektoratet

Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Figur 1



Konsentrasjonen av bly i blodet hos pasient 1. Markeringene angir tiden for DMSA-behandling og pilen viser operasjonstidspunktet. Referanseverdi for bly i blod hos voksne er < 1 µmol/l (4)

ca. 120 g til sammen. Dette tilsvarer omtrent innholdet i fire haglpatroner. Pasienten benektet imidlertid annet mulig inntak av hagl enn at han hadde spist hare- og selkjøtt flere måneder før innleggelsen. Komparenter fortalte at det var funnet flere tomme haglpatronhylser hjemme hos pasienten.

Det ble startet behandling med laktulose 20 ml seks ganger daglig, 20 dråper Laxoberal (natriumpikosulfat/natriummetylparahydroksybenzoat) morgen og kveld og klyster daglig. I tillegg fikk pasienten DMSA 30 mg/kg daglig peroralt fordelt på tre daglige doser i tre uker.

Blykonsentrasjonen i blodet var ved innleggelsen 3,49 µmol/l (fig 3). Blyutskillingen i urinen lot seg ikke bestemme på grunn av manglende samarbeid med pasienten. Røntgenologisk ble antallet hagl gradvis redusert, men omtrent halvparten ble liggende igjen i coecum og ble forsøkt fjernet med koloskop påmontert sugeslange. Koloskopi ble utført to ganger med en ukes mellomrom, men første gang fikk man ut bare



Figur 2 Røntgen oversikt abdomen hos pasient 2 tatt to dager etter innleggelsen

20–30 hagl ved suging og stillingsmanipulering. Pasienten kvitterte deretter omtrent halvparten av haglene som var mobilisert. Siste koloskopiforsøk var resultatløst, til tross for bruk av store vannmengder.

Han ble derfor operert 21 dager etter innleggelsen. Man fant mest hagl i coecum, mens de lå som perler på en snor i en retrocøkal beliggende appendix. Alle blyhagl, bortsett fra ett som lå i submukøst vev, ble fjernet. Histologisk undersøkelse av appendix viste lett betennelse.

Pasienten ble utskrevet i god form etter å ha gjennomgått nevrologiske og nevropsykiatriske vurderinger, hvor det ikke ble påvist sikre skader forårsaket av blyforgiftningen. Psykiater som vurderte ham under innleggelsen, konkluderte med selvskadende atferd hos en mann med sannsynlig schizoid personlighet og begrensende kognitive ressurser.

Det ble etter utskrivning gitt DMSA i samme dose som tidligere i en uke, og etter denne behandlingen var blykonsentrasjonen i blodet 2,14 µmol/l (fig 3). Etter utskrivning kom han raskt i arbeid og går til regelmessige kontroller. Hemoglobinverdien er stigende og leverenzymene er blitt normale. Ni måneder etter innleggelsen var blykonsentrasjonen i blodet 1,84 µmol/l. Eventuelle senskader etter blyforgiftningen vil bli kartlagt ved regelmessig oppfølging (5).

Diskusjon

Blyforgiftning kan ha varierende kliniske manifestasjoner, avhengig av pasientens alder og av varighet og intensitet av eksponeringen. Ved innleggelsen hadde begge våre pasienter mage-tarm-symptomer. Pasient 1 hadde affeksjon av perifere nerver, pasient 2 hadde anemi og mild leveraffeksjon. Dette er kliniske bilder som er nokså typiske for noe større kroniske eksponeringer (4). Symptomene antas å skyldes dels direkte organskade, dels hemming av viktige enzymer og dels at bly på grunn av strukturlikhet interfererer med mange kalsiumavhengige mekanismer (6, 7). I tillegg er induksjon av oksidativt stress en mulig effekt av blyforgiftning (8).

Bly har et stort distribusjonsvolum, og ved kronisk forgiftning hos voksne antas fordelingen å være ca. 1% i blod, hvorav opptil 99% er bundet til hemoglobinet i erytrocyttene. Mindre enn 10% gjenfinnes i bløtdelsorganer som nyrer, nervesystem, lever, milt og beinmarg, over 90% er deponert i skjelettet (3, 9). Halveringstiden for bly i blod og bløtdeler er 35–40 dager, mens halveringstiden i skjelett er 20–30 år (3, 10). Dette gjør det vanskelig å vurdere eventuelle effekter av kelatorbehandling.

Pasientene hadde inntatt mange små blyhagl med stor samlet overflate, og haglene hadde ligget i tarmen i lengre tid. Blykonsentrasjonen i blodet var likevel moderat. Dette kan delvis forklares av at metallisk bly

er lite løselig i det alkaliske miljøet i tarmen. At blykonsentrasjonen i blodet ikke steg mer hos pasientene våre, kan antakelig forklares av denne langsomme absorpsjonen, med påfølgende deponering i skjelettet.

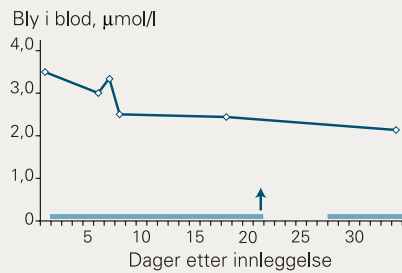
Prinsippet for bruk av kelatorer som DMSA ved blyforgiftning er at DMSA binder seg til blyet slik at det skilles ut i urinen i økte mengder. Det er blyet i blodet som først skilles ut. Men på grunn av likevekten vil blodet etterfylles med bly fra lagrene (11, 12). DMSA-behandling gav hos våre pasienter en reduksjon av blykonsentrasjonen i blodet, men det ble rask økning igjen etter avsluttet behandling hos pasient 1 (fig 1). Utskilling av bly i urin viste en tilsvarende økning under DMSA-behandling (pasient 1). Imidlertid var den totale reduksjon i serumkonsentrasjonen av bly beskjeden. Gevinsten er likevel noe vanskelig å bedømme, da behandlingen pågikk samtidig med fortsatt blyeksponering.

Hos pasient 2 var de reduserte blyverdiene i blodet frem mot operasjonen assosiert med at han fikk kontinuerlig behandling med DMSA. Vanligvis anbefales pauser i behandlingen fordi hoveddepotet av bly i kroppen som regel er i beinvev. Pauser i behandlingen (f.eks. én uke behandling, så en uke uten) gjør at bly frigis fra beinvev til blod og blir tilgjengelig for binding til kelator, med påfølgende renal utskilling (pasient 1). Behandlingspauser kan være hensiktsmessig fordi blynivåene i blodet kan bli så lave at det er lite å hente ved fortsatt kelatorbehandling. Etter en pause stiger blodverdiene igjen, slik at man ved ny behandling får høyere døgnutskilling. Disse legemidlene gir dessuten kutane bivirkninger hos noen pasienter (13). Hos våre to var det imidlertid kontinuerlig absorpsjon fra depotet i tarmen slik at blyet lettere kunne bindes av kelatoren. Vi kan ikke trekke sikre konklusjoner ut ifra pasient 2, men det er interessant at hans blyverdier i blodet falt relativt mye frem mot operasjonen.

En annen forklaring på forskjellen i eliminasjon kan være at blyinntaket hos pasient 1 fant sted for så lenge siden at det hadde bygd seg opp et betydelig depot av bly også i beinvevet. Det langsomme fallet i blykonsentrasjon flere år etter operasjonen kan tyde på det. Nye inntak av mindre mengder blyhagl kan heller ikke utelukkes. DMSA-dosen til pasient 1 var også noe lav (4).

Det er uavklart hvordan blyabsorpsjonen påvirkes av at DMSA og et blydepot er til stede samtidig (3). Dette illustrerer hvor viktig det er å fjerne selve årsaken til blyeksponeringen, selv om invasive metoder må tas i bruk. Skal man oppnå varig effekt av DMSA-behandling ved kroniske forgiftninger, bør den trolig fortsette med jevne mellomrom i flere måneder. DMSA-behandling har muligens bedre effekt ved akutte forgiftninger, hvor fordelingen til bein ikke er fullført, slik at en større andel av blyet er tilgjengelig i blod og bløtdeler. Blydepot i beinsub-

Figur 3



Konsentrasjonen av bly i blodet hos pasient 2. Markeringene angir tiden for DMSA-behandling og pilen viser operasjonstidspunktet

stans er vanskelig å mobilisere. Tilgjengelig litteratur om dette er basert på dyrestudier, små humane studier og kasuistikker (14).

Hos våre pasienter hadde haglene vært i mage-tarm-kanalen i lengre tid, og de beveget seg forholdsvis lite. Laktulose ble forsøkt for å øke enteral eliminering, men var uten effekt. Kirurgisk behandling har i slike tilfeller god effekt (15), og burde nok hos våre pasienter ha vært utført på et tidligere tidspunkt, især hos den første. Hos pasient 2 visste vi etter erfaring med pasient 1 at det var lite å hente ved annen behandling, men vi valgte likevel å gjøre et forsøk med koloskopi i påvente av kirurgisk inngrep. Det er viktig med et nært samarbeid mellom sykehuset og Giftinformasjonen i et lite land som

vårt, hvor få sykehus får erfaring med sjeldne forgiftninger.

Hos den ene pasienten ble en del blyhagl funnet i blindtarmen og resten i caecum. De lot seg lett plukke ut selv om de hadde ligget flere måneder på samme sted uten å vokse inn i submukøst vev. Histologisk undersøkelse av blindtarmen viste kun lett betennelse.

Nevrologiske senskader forekommer ved slik forgiftning (6, 7). På grunn av psykisk komorbiditet hos våre pasienter var dette vanskelig å vurdere. Hos pasient 2 ble det gjort en grundig vurdering av psykiater, nevrolog og nevropsykolog. Man kom til at det forelå selvskadende atferd hos en sannsynlig schizoid person. Det var imidlertid ingen holdepunkter for å tro at det var nevrologiske eller nevropsykiatriske komplikasjoner til blyforgiftningen på undersøkelsestidspunktet.

Manuskriptet ble godkjent 26.10. 2005.

Vi takker Først Medisinske Laboratorium i Oslo og Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital for analysene av bly i blod og urin. Overlege John Bjørn Nilsen ved Kirurgisk avdeling Sykehuset Telemark og overlegene Brit Hveem og Per Chr. Valle ved Hålogalandssykehuset Harstad takkes for godt samarbeid i behandlingen av pasient 1 og pasient 2.

Litteratur

1. Forskrift om begrensning i bruk av helse- og miljøfarlige kjemikalier og andre produkter (produktforskriften). FOR 2004-06-01-922. Oslo: SFT, 2004.

2. Trachtenberg DE. Getting the lead out. *Postgrad Med* 1996; 99: 201-18.
3. Goyer RA, Cherlian MG, Jones MM et al. Role of chelating agents for prevention, intervention and treatment of exposures to toxic metals. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1048-52.
4. Behandling av blyforgiftning. Veiledning oktober 2005. Oslo: Giftinformasjonssentralen, 2005: 1-9.
5. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 1977; 58: 260-70.
6. Al-Saleh IAS. The biochemical and clinical consequences of lead poisoning. *Med Res Rev* 1994; 14: 415-86.
7. Henretig FM. Lead. I: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N et al, red. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill, 2002: 1200-38.
8. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 927-45.
9. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. I: Hardman JG, Limbird LE, red. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9. utg. New York: Mc Graw-Hill, 1996: 1649-54.
10. International programme on chemical safety (IPCS). Environmental health criteria 165. Inorganic lead. Genève: WHO, 1995.
11. Chisolm JJ jr. Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 365-75.
12. Rogan WJ. Safety and efficacy of succimer in toddlers with blood lead levels of 20-44 µg/dl. Treatment of lead-exposed children (TLC) trial group. *Pediatr Res* 2000; 48: 593-9.
13. Dart RC, Hurlburt KM, Boyer-Hassen LV. Lead. I: Dart RC, red. *Medical toxicology*. 3. utg. Lippincott: Williams & Wilkins 2004: 1423-31.
14. Lifshitz M, Hashkanazi R, Philip M. The effect of 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning in adults. *Ann Med* 1997; 29: 83-5.
15. Mowad E, Haddad I, Gemmel DJ. Management of lead poisoning from ingested fishing sinkers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 485-8.