

Zbigniew Jankowski, Maciej Krzyżanowski

Praktyczne znaczenie występowania kryształów szczawianów w nerkach dla diagnostyki pośmiertnej

Practical significance of oxalate crystals in kidneys for post-mortem examination.

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: dr hab. med. R. Hauser – profesor nadzwyczajny

Przedstawiono przypadek 37-letniego mężczyzny, który doznał ciężkich, mnogich uszkodzeń ciała w wypadku drogowym i zmarł po 11 dniach wśród objawów ostrej niewydolności nerek. W czasie badania histopatologicznego w nerkach oprócz zmian morfologicznych charakterystycznych dla ostrej niewydolności nerek stwierdzono obecność kryształów szczawianów w świetle cewek kory, mimo wykluczenia możliwości zatrucia glikolem etylenowym. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa omówiono po krótkce inne, poza zatruciem glikolem etylenowym, przyczyny występowania kryształów szczawianów w świetle cewek kory nerek.

A case a male, aged 37, who suffered multiple serious body unjuries in traffic accident and died eleven days later with clinical symptoms of acute renal is presented. Histopatologic examination of kidneys exhibit morphological typical for acute renal failure. Oxalate crystals in lumen of the renal tubules were found, though the possiblity of ethylene glycol poisoning was absolutely excluded. All other causes of oxalate crystals presence in renal tubules are discussed, refering to the avialable literature.

Glikol etylenowy ze względu na swoje właściwości fizyko–chemiczne znalazł szerokie praktyczne zastosowanie w przemyśle i w technice, gdzie między innymi wchodzi w skład płynów nie zamarzających do chłodnic samochodowych (w Polsce dostępnych jako płyn Borygo) oraz płynów antykorozyjnych. Jego właściwości organoleptyczne, rozpowszechnienie w gospodarce oraz łatwy dostęp powodują, że jest on jednym z częściej nieświadomie stosowanych zamienników alkoholu etylowego przez ludzi nałogowo nadużywających alkoholu, stanowiąc problem zarówno dla toksykologów klinicznych jak i medyków sądowych (2, 12, 13, 15, 17, 18). Używanie zamiast alkoholu etylowego płynów zawierających w swoim składzie glikol etylenowy jest znane nie tylko w Polsce, ale także w krajach zachodnich, gdzie dla sporządzonych z nich koktajli używa się nazw: “torpedo juice”, “pink lady” lub “hen wine” (10).

Geiling E.M.K. jako pierwszy opisał w 1938 roku szkodliwe działanie glikolu etylenowego na nerki. W 1937 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej stwierdzono wystąpienie żółtaczkę i ostrej niewydolności nerek u 76 osób podczas ich leczenia eliksirem o nazwie Sulfanilamid, stanowiącym 10% roztwór sufanilamidu w 72% glikolu etylenowym. U ośmiu z dwunastu zmarłych spośród tych chorych stwierdzono w badaniu pośmiertnym martwicę kory nerek, a u wszystkich obserwowano występowanie zmian zwyrodnieniowych w komórkach nabłonka cewek krętych pierwszego rzędu (9). Natomiast Smith D.E. w 1951 roku opisał występowanie kryształów szczawianów wapnia w świetle cewek krętych pierwszego rzędu u osób zmarłych wskutek zatrucia glikolem etylenowym (9).

Od tego czasu do chwili obecnej wśród medyków i toksykologów sądowych panuje pogląd, że stwierdzenie podczas badania mikroskopowego kryształów szczawianów w nerkach jest zjawiskiem charakterystycznym dla zatrucia glikolem etylenowym, a z praktyki sądowo-lekarskiej wynika, że część medyków sądowych w oparciu o to zjawisko rozpoznaje takie zatrucie rezygnując z przeprowadzenia badań chemiczno-toksykologicznych.

W związku z powyższym postanowiono opisać przypadek zgonu młodego mężczyzny w następstwie doznanych w wypadku drogowym rozległych, ciężkich, mnogich uszkodzeń ciała, u którego w czasie badania histopatologicznego stwierdzono w nerkach obecność bardzo licznych kryształków szczawianów, przy czym zarówno dane kliniczne jak i dane z dochodzenia pozwoliły wykluczyć, aby człowiek ten spożył glikol etylenowy. Ponadto w oparciu o zebrane piśmiennictwo postanowiono omówić inne sytuacje, poza zatruciem glikolem etylenowym, w których w czasie badania mikroskopowego można stwierdzić występowanie kryształów szczawianów w nerkach.

OPIS PRZYPADKU

Dnia 11 września 1992 roku o godzinie 23⁵⁵ do oddziału chirurgicznego Szpitala Miejskiego w G. został przywieziony 37-letni mężczyzna, który doznał, ciężkich, mnogich uszkodzeń ciała wskutek potrącenia przez samochód. Po czterech dobach leczenia w tamtejszym oddziale pacjenta przewieziono do Kliniki Chirurgii Urazowej Akademii Medycznej w Gdańsku w celu dalszego leczenia w związku z pogorszeniem się stanu klinicznego oraz wystąpieniem objawów ostrej niewydolności nerek stanowiącej powikłanie wstrząsu urazowego. Po kilkugodzinnym pobyciu w Klinice Chirurgii Urazowej, z powodu narastającej niewydolności oddechowej, pacjenta przekazano do Oddziału Intensywnej Terapii Medycznej, gdzie przebywał do dnia 22 września 1992 roku, kiedy to o godzinie 6⁰⁰ zmarł. Z wpisanego do historii choroby ostatecznego rozpoznania oraz dokonanej w Zakładzie Medycyny Sądowej AMG sądowo-lekarskiej sekcji zwłok B.M. wynikało, że w wypadku drogowym w dniu 11 września 1992 roku doznał on: stłuczenia powłok głowy i ran tłuczonych twarzy, złamania poprzecznego mostka z obustronnym złamaniem licznych żeber, z porozrywaniem opłucnej ściennej, stłuczeniem i uszkodzeniem przez odłam piątego żebra mięszu płuca prawego, z krwiakiem i odmą prawej jamy opłucnej powikłaną odmą podskórną szyi, klatki piersiowej, brzucha i moszny, złamania obojczyka i łopatki po stronie prawej,

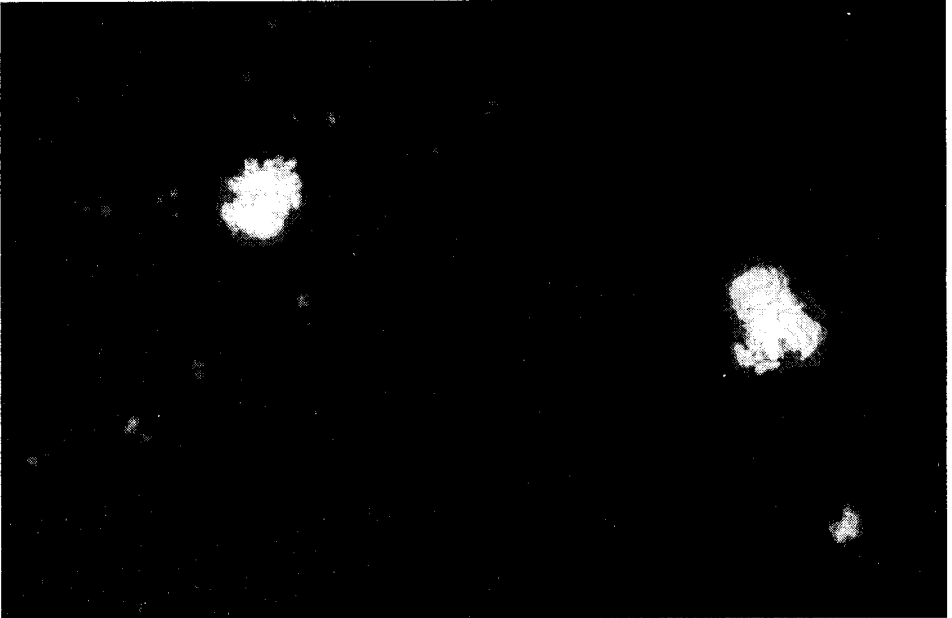
rozległego ogniska krwotocznego wewnątrz prawego płata wątroby, dwóch powierchownych pęknięć nerki prawej z niewielkim krwiakiem zaotrzewnowym tej okolicy, wielomiejscowego, wieloodłamowego złamania kości miednicy, wieloodłamowego złamania panewki prawego stawu biodrowego z wtórnym przemieszczeniem głowy kości udowej prawej do wnętrza miednicy małej oraz licznych otarć naskórka na powłokach ciała. Ponadto w czasie pobytu w klinice wystąpił krwotok z przewodu pokarmowego z ostrego owrzodzenia opuszki dwunastnicy oraz objawy płacy krwotocznej, a w czasie sekcji zwłok stwierdzono masywne zmiany w płacie górnym i środkowym płuca prawego oraz septyczne obrzmienie śledziony.

W czasie pobytu w Klinice u pacjenta wystąpiła ostra niewydolność nerek w związku z czym był leczony dializą pozaustrojową. W tabeli I zestawiono bilans

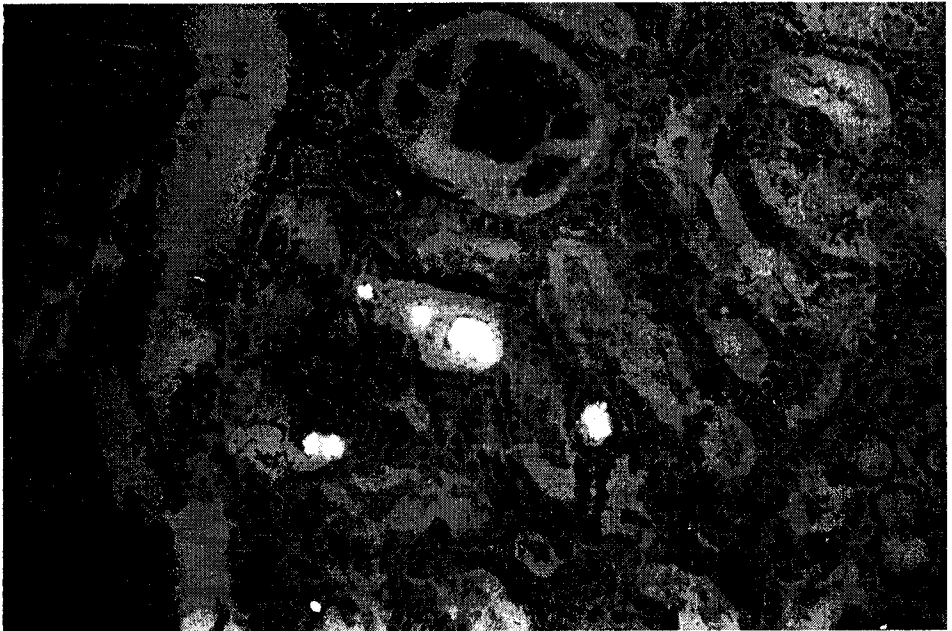
Tabela I. Parametry biochemiczne czynności nerek w czasie hospitalizacji.
Table I. Biochemical parameters of kidney's function during patient's hospitalisation

Lp.	Dzień hospitalizacji Day of hospitalization	BUN	Kreatynina (mg/%) Creatinine	Potas Potassium	Diureza dobowa Diuresis per day	Bilans płynów Body fluids balance
1.	15.09	135	7.0	6.5		
2.	16.09				37	+200
3.	17.09	135	8.8	4.2	53	+1640
4.	18.09	60	4.8		111	-160
5.	19.09	132 88	10.3 6.9	6.8 4.5	175	+960
6.	20.09	107	8.4	5.7	175	
7.	21.09	102	6.9	5.0	104	

płynów, diurezę dobową oraz wyniki badań biochemicznych świadczących o ostrej niewydolności nerek (stężenia BUN, kreatyniny i jonów potasu w surowicy krwi). Podczas badania pośmiertnego nerki były powiększone, wiotkie, o gładkiej blado-beżowej powierzchni zewnętrznej, na przekrojach znacznie szersza niż zwykle kora wyraźnie odgraniczała się od ciemnoczerwonych piramid a pusty układ kielichowo-miedniczkowy miał zwykły wygląd. W czasie badania histopatologicznego w korze nerek stwierdzono cewki o szerokim świetle wysłane spłaszczonym nabłonkiem o cechach zwyrodnienia wodniczkowego, w licznych z nich konglomeraty kryształów o cechach morfologicznych szczawianów. W rdzeniu przekrwienie naczyń, obrzęk podścieliska, w świetle części kanalików wałeczki, a w drobnych naczyniach żylnych skupienia komórek jednojądrowych. Całość obrazu mikroskopowego nerek, poza obecnością konglomeratów kryształów szczawianów w świetle cewek, odpowiadała zmianom charakterystycznym dla ostrej, niezapalnej niewydolności nerek (Ryc. 1, 2).



Ryc. 1. Konglomeraty kryształów szczawianów w świetle spolaryzowanym (H+E x 400).
Fig. 1. Can be seen in kidney (polarized light (H+E x 4000)).



Ryc. 2. Konglomeraty kryształów szczawianów w świetle cewek proksymalnych kory nerek widziane w świetle częściowo spolaryzowanym.
Fig. 2. Sheaves of oxalate crystals in lumens of proximal convoluted tubules in renal cortex (partly polarized light /H+E x 200).

Z dołączonych do historii choroby kart zleceń lekarskich wynika, że podczas hospitalizacji pacjent otrzymywał następujące leki: lanatosid, cefabid, witaminę C, pyralginę, zontec, dolargan, aroman, furosemid, aspagic, multibioital, glukozę, tranmosteril, metronidazol, sandoglobinę. Ponadto w pierwszej dobie pobytu otrzymał 300 ml krwi, w drugiej 600 ml krwi, w szóstej i siódmej po 300 masy erytrocytarnej.

OMÓWIENIE I DYSKUSJA

W praktyce sądowo-lekarskiej stwierdzenie w czasie badania histopatologicznego występowania kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych z reguły utożsamia się z zatruciem glikolem etylenowym. Glikol etylowy po dostaniu się do organizmu ulega przemianie w aldehyd glikolowy pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej, który następnie zostaje utleniony do kwasu glikolowego przez mitochondrialną oksydazę aldehydową. Kwas glikolowy pod wpływem dehydrogenazy kwasu mlekowego lub oksydazy kwasu glikolowego ulega przemianie do kwasu glioksalowego, który pod działaniem dehydrogenazy mleczkowej (LDH) lub oksydazy aldehydowej przekształca się w kwas szczawiowy, będący ostatecznym produktem wewnątrzustrojowego metabolizmu glikolu etylenowego. Ponadto wiadomym jest, że powstały w wyniku procesów detoksykacji pośredni metabolit glikolu etylenowego – kwas glioksalowy wchodzi w cykl przemian ustrojowych innych niż te, których końcowym efektem jest powstanie kwasu szczawiowego, w wyniku których powstają takie związki końcowe jak: glicyna, jabłczany, gamma-hydroksy-alfa-ketoglutaryny, alfa-hydroksy-beta-ketoadypiny. W płynach ustrojowych kwas szczawiowy występuje w postaci rozpuszczalnych soli sodowych, potasowych i amonowych oraz nierozpuszczalnych soli wapniowych i magnezowych. Uważa się, że efekty toksycznego działania glikolu etylenowego polegające na uszkodzeniu narządów miękkich, zwłaszcza nerek oraz towarzyszące zatruciu charakterystyczne objawy kliniczne, w tym także głęboka kwasica metaboliczna, są następstwem działania jego końcowego metabolitu tj. kwasu szczawiowego. Poza nerkami obecność kryształów szczawianów bywa obserwowana w mózgu, sercu, płucach, wątrobie i w trzustce (2, 6, 9, 12, 13, 18).

W przedstawionym przypadku późnego zgonu po urazie wielonarządowym zarówno dane zawarte w historii choroby jak i ustalenia dokonane podczas dochodzenia pozwalają wykluczyć zatrucie glikolem etylenowym jako przyczynę występowania licznych kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych. Natomiast analiza przebiegu klinicznego wydaje się sugerować, że główną przyczyną tych zmian w nerkach mogła być utrzymująca się aż do śmierci ostra ich niewydolność. Potwierdzeniem tego są dotychczasowe doniesienia wskazujące na to, że kryształki szczawianów występują w świetle cewek, głównie kory nerek, ze zmienną częstością i nasileniem u zmarłych wskutek ostrej niewydolności nerek oraz przewlekłej nieleczonej niewydolności nerek zwanej mocznicą prawdziwą, a także u osób z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą bądź dializą otrzewnową. Częstość występowania oraz nasilenie zmian w nerkach zależą od czasu trwania ich niewydolności. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest znany (7, 9, 16, 18). Uważa się, że jest ono następstwem wzrostu stężenia szczawianów we krwi i w moczu. Zwiększenie szczawianów we krwi może być

następstwem zaburzeń metabolizmu glicyny, stanowiącej źródło szczawianów w organizmie człowieka, a w moczu może ono być następstwem zmniejszonego jego wytwarzania przez niewydolne nerki tzw. oligurii, z wtórnym zagęszczeniem pierwotnego moczu kanalikowego sprzyjającym wytrącaniu się kryształów szczawianów w świetle cewek. Również towarzyszące niewydolności nerek zaburzenia wydzielania jonów wodorowych wpływające na odczyn moczu pierwotnego (pH) zmieniają warunki dysocjacji rozpuszczonych w nim związków chemicznych, w tym także szczawianów, mogąc tym samym sprzyjać wytrącaniu się kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych (7, 9, 16, 18). Badania ilościowe podczas których oznaczano stężenie kwasu szczawowego w osoczu krwi u osób z niewydolnością nerek wykazały, że w 11 z 15 badanych przypadków stężenie to przekraczało wartości uznane za normę, przy czym po zastosowaniu hemodializy stężenie kwasu szczawowego, podobnie jak inne parametry biochemiczne niewydolności nerek, ulegało normalizacji. Według autorów pracy retencja kwasu szczawowego jest główną przyczyną wzrostu jego stężenia we krwi (19).

Tak więc w przedstawionym przypadku istnieją uzasadnione podstawy do przyjęcia, że głównym składnikiem odpowiedzialnym za pojawienie się kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych była utrzymująca się przez osiem dni ostra niewydolność nerek stanowiąca powikłanie wstrząsu urazowego.

Teoretycznie uzasadnione jest, że obecności kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych należy się spodziewać we wszystkich przypadkach, w których istnieje nadmierne wydalanie szczawianów z moczem określane jako hyperoksaluria. Przypadki te stanowią także potencjalne źródło zagrożenia kamicą nerkową (10, 11, 14, 9, 18). W związku z tym, że powinny być one brane pod uwagę przez medyka sądowego zawsze w sytuacji wykazania badaniem histopatologicznym nerek obrazu morfologicznego nasuwającego podejrzenie zatrucia glikolem etylenowym, konieczne jest ich krótkie omówienie.

W patologii ludzkiej znana jest genetycznie uwarunkowana jednostka chorobowa cechująca się nadmiernym przekształceniem kwasu glioksalowego w kwas szczawowy w związku z defektem enzymatycznym blokującym jego przemianę w kwas alfa-hydroksy-beta-keto-adypinowy i glicynę. Powoduje to nadmierne wydalanie szczawianów z moczem z wtórnym nieodwracalnym uszkodzeniem nerek oraz powstaniem kamicy nerkowej, z następową przewlekłą niewydolnością nerek prowadzącą do śmierci chorego z reguły przed ukończeniem przez niego 20 roku życia. Jednostka ta występuje jednak rzadko i posiada niewielkie znaczenie dla medyka sądowego (5, 8, 9, 14, 18).

Warunki sprzyjające wytrącaniu się kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych występują u osób przyjmujących duże dawki – ponad 1g/dobę witaminy C (kwasu askorbinowego), która jak wiadomo metabolizowana jest do kwasu szczawowego wydalanego ostatecznie z moczem w postaci szczawianów. W świetle powyższego niewykluczone jest, że dodatkowym czynnikiem predysponującym do pojawienia się kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych w przedstawionym przypadku, nakładającym się na ostrą niewydolność nerek, mogło być podawanie choremu w klinice witaminy C, co odnotowano w historii choroby.

Uważa się, że u człowieka większość szczawianów obecnych w moczu, bo aż 35% – 50% pochodzi właśnie z przemiany witaminy C. Kolejnym ich źródłem jest metabolizm glicyny – około 40%, natomiast pozostałe ilości szczawianów powstaje w szlakach metabolicznych ze spożywanego pokarmu.

Z roślin zawierających duże ilości kwasu szczawiowego i jego soli, których spożycie może spowodować u człowieka hyperoksalamię z następową hyperoksalurią wymienia się: szczawik (*Oxalis cornua*), szczawik rożkowany (*Oxalis corniculata*), szczaw zwyczajny (*Rumex acetosa*), szczaw kędzierzawy (*Rumex crispus*), rzewień lekarski – rabarbar (*Rheum officinale*), rzewień dłoniasty (*Rheum palmatum*), rzewień ogrodowy (*Rheum raponticum*), buraki (*Beta vulgaris*). W kwas szczawiowy i jego sole obfitują także herbata i orzechy kokosowe. American Association of Poison Control Centers prowadzi statystykę zatruc pochodzenia roślinnego, z której wynika, że u części zarejestrowanych pacjentów, zwłaszcza dzieci, występują objawy kliniczne zatrucia, a nawet zgony po spożyciu roślin zawierających duże ilości szczawianów. U zmarłych tych stwierdzono obecność kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych oraz zmiany morfologiczne w nerkach jak przy zatruciu glikolem etylenowym. Natomiast u osób z klinicznymi objawami zatrucia, które przeżyły, obserwowano pośrednie dowody odkładania się kryształów szczawianów w nerkach jak: znacznego stopnia obniżenie stężenia jonów wapnia w surowicy krwi, białkomocz, skąpomocz, a nawet przejściowy bezmocz (17).

Inną częstą chorobą nadmiaru szczawianów w moczu są przewlekłe choroby jelita cienkiego jak np. choroba Leśniowskiego–Crohna bądź stany po częściowej resekcji jelita cienkiego z różnych przyczyn, przy czym stężenie szczawianów w moczu jest tym większe im dłuższy odcinek jelita resekowano. Mechanizm hyperoksalurii w tych przypadkach nie jest ostatecznie wyjaśniony. Istnieje pogląd, że w związku ze skróceniem jelita cienkiego zwiększony jest dopływ do jelita grubego kwasu glikocholowego – jednego z kwasów żółciowych, który pod wpływem flory bakteryjnej jelita grubego ulega rozłożeniu stanowiąc dodatkowe źródło glicyny dostającej się przez krążenie wrotne do wątroby, gdzie ulega ona przemianie w kwas szczawiowy. Z innych możliwych mechanizmów tego zjawiska wymienia się wzmożone utlenianie gliksalanów do szczawianów i ich prekursorów z treści pokarmowej w jelicie. Ważnym czynnikiem predysponującym do hyperoksalurii u tych ludzi wydają się być obfite, wodniste biegunki, które przyczyniając się do zwiększenia zagęszczania moczu ułatwiają w nim procesy krystalizacji, w tym także szczawianów.

Poszukiwania informacji o ewentualnych lekach, które poza wyżej omówioną witaminą C, mogłyby powodować hyperoksalurię z następowym wytrącaniem się w nerkach szczawianów wykazały, że zjawisko to obserwowano u pacjentów, u których do znieczulenia ogólnego używano, zwłaszcza w USA, środka farmakologicznego o nazwie Methoxyflurane. w przypadkach tych stwierdzono 10–krotny wzrost stężenia szczawianów w moczu, mających być końcowym metabolitem tego leku, z następowym wytrącaniem się ich w postaci kryształów w świetle cewek nerkowych i niewydolnością nerek (3).

WNIOSEK

Stwierdzenie w czasie badania histopatologicznego obecności kryształów szczawianów w świetle cewek nerkowych może budzić jedynie podejrzenie ostrego zatrucia glikolem etylenowym, jeżeli wykluczy się wszystkie inne, wymienione

w artykule sytuacji prowadzące do nadmiernego wydalania szczawianów z moczem. Stanowi ono wskazanie do bezwzględniego wykonania stosownego badania chemiczno-toksykologicznego, którego pozytywny wynik jest jedynym, pewnym dowodem potwierdzającym takie zatrucie.

PIŚMIENICTWO

1. Andreas B., Janiszewska M., Ludwicki K.: *Badania analityczne i morfologiczne w świetle spolaryzowanym w przypadku śmiertelnego zatrucia glikolem etylenowym*. Arch. Med. Sąd. Krym., 1971, 21, 67. – 2. Bogdanik T.: *Toksykologia kliniczna*, PZWL Warszawa 1988. – 3. Bowman W.C., Rand M.J.: *Textbook of pharmacology*. Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburg, Melbourne 1980. – 4. Clayman R.F., Williams R.D.: *Oxalate urolithiasis following jejunoileal bypas*. Surg. Clin. North Am., 1979, 59, 6, 1071. – 5. Cochran M., Hodgkinson A., Zaremski P.M., Anderson C.K.: *Hyperoxaluria in adults*. Brit. J.Surg. 1968, 55, 2, 121. – 6. Coltran R.S., Kumar V., Robbins L.S.: *Robbin's pathologic basis of diseases*. W.B. Saunders Company 1989. – 7. Fanger H., Esparza A.: *Crystals of valcium oxalate in kidneys in uremia*. A. J. Clin. Path. 1964, 41, 6, 597. – 8. Frederick E.W., Rabkin M.T., Richie R.H., Smith L.M.: *Studies in primary hyperoxaluria*. N.Eng. J. Med. 1963, 269, 16, 821. – 9. Heptinstall R.H.: *Pathology of the kidney*. Little Brown Company Boston/Toronto 1983, t. 2. – 10. Kissane J.M.: *Anderson's pathology*. C.V.Mosby Company 1985.

11. Leńko J.: *Kamica moczowa*. PZWL Warszawa 1976. – 12. Mądro R., Gaşior M.: *Ostre zatrucia glikolem etylenowym*. Arch. Med. Sąd. Krym. 1981, 31, 2, 125. – 13. Olszowy Z., Sybirska H.: *Toksykologiczne problemy śmiertelnych zatruc glikolem etylenowym*, Arch. Med. Sąd. Krym., 1992, 42, 61. – 14. Orłowski W.: *Nauka o chorobach wewnętrznych*. PZWL Warszawa 1980. t. 8. – 15. Pach J., Machećta A., Próchnicka B., Białka J., Kreczmar M.: *Ostre zatrucie glikolem etylenowym*, Arch. Med. Sąd. Krym. 1981, 31, 4, 307. – 16. Salyer W.R., Kern D.: *Oxallosis as a complication of chronic renal failure*. Kidney Internat. 1973, 4, 61. – 17. Sanz P., Reig R.: *Clinical and pathological findings in fatal plant oxalosis*. A. J. Forensic Med. Path. 1992, 29, 4, 342. – 18. Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher R.J., Petersdorf R.G., Martin B.J., Fann S.A., Rott R.K.: *Harisson's principles of internal medicine*. Mc. Graw-Hill Inc. Health Progresions Divisions 1991, t. 2. – 19. Zaremski P.M., Hodgkinson A., Parsons F.M.: *Elevation of the concentration of plasma oxalic acid in renal failure*. Nature 1966, 5061, 511.

Adres autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM

80-210 Gdańsk

ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a

Nadesłano do Redakcji: 27.11.1996

Zakwalifikowano do druku: 22.01.1997