

Marcin Zawadzki, Krzysztof Maksymowicz

Podejrzanie zatrucia azodikarbonamidem u pacjenta z ostrym krwotocznym zapaleniem trzustki

Suspected azodicarbonamide poisoning in a patient with acute hemorrhaging pancreatitis

Z katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. B. Świątek

W pracy opisano przypadek zgonu 22-letniego mężczyzny z powodu ostrego, krwotocznego zapalenia trzustki, u którego podejrzewano zatrucie azodikarbonamidem. Wyniki badań, dane z piśmiennictwa oraz wiedza o mechanizmach toksyczności azodikarbonamidu pozwoliły wykluczyć zatrucie tą substancją jako przyczynę zgonu.

The report describes the case of death of a 22-year old man due to acute hemorrhaging pancreatitis. Azodicarbonamide poisoning was suspected in this patient. Autopsy results, data from the literature and the knowledge about mechanisms of azodicarbonamide toxicity allowed for excluding poisoning with this substance as the cause of death.

Słowa kluczowe: azodikarbonamid, zatrucie ostre, narażenie zawodowe, krwotoczne zapalenie trzustki

Key words: azodicarbonamide, acute poisoning, occupational exposing, hemorrhaging pancreatitis

PODEJRZENIE ZATRUCIA AZODIKARBOAMIDEM U PACJENTA Z OSTRYM KRWOTOCZNYM ZAPALENIEM TRZUSTKI

W praktyce sądowo-lekarskiej niejednokrotnie napotyka się na trudności w ustaleniu przyczyny zgonu pacjentów, szczególnie jeśli zgony te miały miejsce w niejasnych okolicznościach. Jeśli przed zgonem pacjent był hospitalizowany często dysponujemy wywiadem chorobowym. Zdarza się, że rodziny pacjentów podają sprzeczne, niekiedy wykluczające się informacje. Przyczyn tego należy dopatrywać się, m.in.: w chęci uzyskania odszkodowania, czy w me-

chanizmach wyparcia, kiedy np. matka zaprzecza, że jej syn jest alkoholikiem i spożywa w nadmiarze etanol. Z podobną sytuacją mieliśmy do czynienia w omawianym przypadku. W związku z trudnościami, które pojawiły się przy ustaleniu przyczyny zgonu tego denata oraz z rzadko spotykanym narażeniem osób przypadkowych na azodikarbonamid, postanowiono opisać ten przypadek.

OPIS PRZYPADKU

Do Zakładu Medycyny Sądowej AM we Wrocławiu przekazano ze szpitala zwłoki 22-letniego mężczyzny. Według doniesienia prokuratorskiego denat przed zgonem „nawdychał się oparów substancji toksycznych AZO 2 karboamin”. Po uzyskaniu szczegółowych informacji od prokuratury i policji udało się ustalić, że substancją tą był azodikarbonamid.

Na dwa dni przed śmiercią mężczyzna ten został przyjęty do szpitala. W chwili przyjęcia uzyskano niejasne dane z wywiadu z rodziną – miał on rzekomo brać udział w usuwaniu ziemi skażonej nieznaną substancją toksyczną przewożoną przez cysternę biorącą udział w wypadku drogowym. Jednocześnie niektóre osoby z rodziny twierdziły, że nadużywał on alkoholu od 15 roku życia.

Chory został przyjęty do szpitala w stanie ogólnym średnim, z dolegliwościami bólowymi w zakresie jamy brzusznej. Dwie godziny po przyjęciu u chorego doszło do zatrzymania krążenia. Po 30 minutach akcji reanimacyjnej uzyskano powrót funkcji życiowych. Wykonano badania toksykologiczne krwi pacjenta, w których stwierdzono: stężenie benzodiazepin 8,17 mg/ml (stężenie terapeutyczne

< 3 mg/ml), etanol – nieobecny, glikol etylenowy – wynik ujemny, barbiturany – wynik ujemny, opiaty – wynik ujemny. Badania w kierunku obecności benzodiazepin, barbituranów oraz opiatów we krwi wykonane były metodą ELISA, zaś etanol oznaczono metodą chromatografii gazowej. Stężenie glikolu etylenowego oznaczono metodą kolorymetryczną.

Z powodu zaostrzenia się objawów brzusznych pacjent był operowany, a w czasie zabiegu stwierdzono ostre martwicze zapalenie trzustki. Po zabiegu przekazano go, w stanie skrajnie ciężkim, na oddział intensywnej terapii. Pomimo leczenia doszło do rozwoju niewydolności wielonarządowej. Dwa dni po przyjęciu chory był reoperowany z powodu rozległej martwicy jelita cienkiego i grubego. Wykonano resekcję niedokrwionych odcinków jelita i wyłoniono sztuczny odbył. Po zabiegu doszło u pacjenta do zatrzymania krążenia w mechanizmie bradyasystolii. Podjęto akcję reanimacyjną, nie uzyskując powrotu wydolnej hemodynamicznej akcji serca. Po 50 minutach reanimacji stwierdzono zgon wśród objawów zamierającego krążenia.

BADANIE SEKCYJNE

Zwłoki męczyzny, budowy ciała prawidłowej, wagi około 100 kg, długości ciała 176 cm. Stężenie pośmiertne średnio intensywne, plamy opadowe skąpe, czerwono-sine, utrwalone. Skóra blado-ziemista, miejscami żółtawa, silnie obrzęknięta. Spojówki zażółcone, w spojówce oka prawego wylew krwawy. Przewody nosowe i jama ustna wypełnione krwistym płynem, wyciekającym na powierzchnię twarzy. W powłokach jamy brzusznej stwierdzono ranę chirurgiczną w linii pośrodkowej ciała, biegnącą od wyrostka mięczkowatego do spojenia łonowego, pięć okrągłych ran będących miejscem wyjścia drenów oraz ranę będącą ujściem pętli jelita na zewnątrz (stomia).

Po otwarciu zwłok stwierdzono makroskopowe cechy obrzęku i przekrwienia mózgu, obecność krwistej treści płynnej w obu jamach opłucnowych (po około 350 ml), makroskopowe cechy obrzęku i przekrwienia płuc, otłuszczenie mięśnia sercowego, rozległą martwicę trzustki, z licznymi wypełnionymi treścią krwistą torbielami, martwicę balserowską okolicznych tkanek miękkich, przekrwienie śluzówki żołądka oraz dużą ilość krwistej treści w jego świetle, hepatomegalię, z miąższem wątroby barwy jasnożółtej o wzmożonej konsystencji, niedokrwienie miąższu nerek, stan po resekcji praktycznie całego jelita cienkiego, z pozostawieniem jedynie początkowych 17 cm pętli jelitowych, resekcji kątnicy, okrężnicy wstępującej, poprzecznej i fragmentu zstępującej.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono przekrwienie mózgu, płuc i śledziony, otłuszczenie

mięśnia sercowego, rozlane tłuszczowe zapalenie wątroby z początkiem włóknienia, ostrą, krwotoczną martwicę trzustki i tkanki tłuszczowej oraz obraz nerki wstrząsowej.

OPIS WŁAŚCIWOŚCI AZODIKARBONAMIDU

Azodikarbonamid – 1,1'-azobis(formamid) (nr CAS 123-77-3, RTECS LQ1040000, UN 3242, EC Index 611-028-00-3) o wzorze $\text{NH}_2\text{CON}=\text{NCONH}_2$ i masie molowej 116,1 g/mol, jest związkami tworzącym żółto-czerwone kryształy, nierozpuszczalnym w wodzie, ale reagującym z nią z wytworzeniem tlenków azotu. Właściwości grzybobójcze tej substancji sprawiają, że jest ona dodawana w celach ochronnych do pożywienia, np. do mąki. Maksymalne stężenie azodikarbonamidu w mące wynosi 45 mg/kg mąki [1].

Narażenie człowieka na azodikarbonamid opisuje się tylko w przypadkach ekspozycji zawodowych. Jedynymi objawami w tego rodzaju narażeniu były podrażnienia oczu oraz błon śluzowych układu oddechowego. U niektórych osób, po dużej dawce inhalacyjnej tego związku, występowały reakcje przypominające napady astmatyczne. Przewlekła ekspozycja na azodikarbonamid prowadzi do zapalenia skóry oraz rozwoju astmy oskrzelowej [2-5]. W dostępnym piśmiennictwie nie opisano śmiertelnego zatrucia tym związkiem.

W literaturze nie odnaleziono również danych dotyczących toksykokinetyki azodikarbonamidu u ludzi, dlatego w poniższej analizie oparto się na badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych. Opisuje się, że przy ekspozycji inhalacyjnej wchłanianie się około 34% podanej dawki, zaś przy ekspozycji *per os* około 10-33% dawki. W przypadku dotchawiczego podania azodikarbonamidu obserwuje się wchłonięcie do 90% podanej dawki. Różnice wchłaniania pomiędzy drogą inhalacyjną a dotchawiczą tłumaczy się nieprzenikaniem tej substancji do dolnych dróg oddechowych.

W organizmie azodikarbonamid bardzo szybko jest metabolizowany praktycznie całkowicie do biuretu (dimocznik) i w postaci tego metabolitu jest wydalany z moczem. Biuret jest substancją praktycznie zupełnie pozbawioną toksyczności.

Przy ekspozycji jednorazowej azodikarbonamid jest substancją o bardzo słabych właściwościach trujących. Dawka DL_{50} wynosi powyżej 6100 mg/m³ u szczurów (droga inhalacyjna) i powyżej 5000 mg/kg masy ciała u szczurów (droga doustna) [3, 4].

DYSKUSJA

Wobec niejednoznacznych danych z wywiadu zebranego od rodziny, a w szczególności tego, że denat przed zgonem miał brać udział w usuwaniu

skażonej ziemi po wypadku cysterny oraz danych uzyskanych od policji i prokuratury, że mógł być on narażony na azodikarbonamid, podjęto próbę wyjaśnienia czy przyczyną zgonu ww. mogło być ostre zatrucie tym związkami.

Azodikarbonamid jest związkiem cechującym się bardzo niską toksycznością i zaliczony jest do grupy 2 podziału toksyczności wg Hodge'a i Sternera [6]. Aby doszło do zatrucia śmiertelnego azodikarbonamidem drogą inhalacyjną człowiek musi wchłonąć (biorąc pod uwagę dawkę śmiertelną dla zwierząt) około 5,5-6,1 g/kg masy ciała. W analizowanym przypadku (denat ważył 100 kg) byłoby to 550-610 g. Azodikarbonamid rozkłada się pod wpływem wody. Przedostanie się tej substancji do układu oddechowego i kontakt ze śluzem w jego świetle, prowadzi do powstania dużej ilości mieszaniny tlenków azotu. Reagują one z wodą prowadząc do wytworzenia roztworu kwasu azotowego (III) i (V). Podobne reakcje zachodzą na spojówkach oczu. Tlenki azotu oraz kwasy azotowe są związkami silnie drażniącymi i bardzo szybko powodują objawy w postaci łzawienia i pieczenia oczu, przekrwienia spojówek, kaszlu, kichania, reaktywnego zwężenia dróg oddechowych, itp. Mają one również właściwości żrące, co prowadzi do chemicznych poparzeń spojówek oczu i błon śluzowych układu oddechowego oraz uszkodzenia pęcherzyków płucnych. Konsekwencją tego jest rozwijający się obrzęk płuc (w ciągu kilku godzin do dwóch dni) [6]. W opisanym przypadku, w badaniu makroskopowym oraz mikroskopowym nie zaobserwowano jednak takich zmian. Wydaje się również nieprawdopodobnym, aby narażony człowiek mógł wytrzymać tak silne objawy podrażnienia układu oddechowego przez czas konieczny do wchłonięcia ponad 0,5 kg azodikarbonamidu przez pęcherzyki płucne.

Powyższe dane oraz wyniki badania sekcyjnego i histopatologicznego pozwalają w tym przypadku wykluczyć ostre zatrucie azodikarbonamidem jako przyczynę zgonu opisywanego pacjenta. Przyjęto, że śmierć denata była wynikiem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i niewydolności wielonarządowej w przebiegu ostrego, krwotocznego zapalenia trzustki. Nie znaleziono przesłanek, które wiązałyby wystąpienie ostrego zapalenia trzustki narażeniem na azodikarbonamid.

Dane z wywiadu sugerują, mimo ujemnego wyniku badania krwi na zawartość alkoholu, że zapalenie trzustki mogło być związane z przewlekłym nadużywaniem etanolu przez denata.

WNIOSKI

1. W przypadkach podejrzenia narażenia na związki chemiczne należy, w każdym przy-

padku, przeanalizować ich właściwości fizyko-chemiczne oraz toksykologiczne. Dokładna analiza pozwala często, w sposób jednoznaczny, wykluczyć dany ksenobiotyk jako mogący prowadzić do śmiertelnego zatrucia.

2. Dane podawane w doniesieniach prokuratorskich powinny być traktowane z dużą ostrożnością, szczególnie jeśli chodzi o narażenie masowe na nieznanne lub rzadko spotykane substancje chemiczne. Uzyskane informacje należy konsultować ze służbami ratownictwa chemicznego, które bezpośrednio brały udział w akcji ratowniczej. Służby te zazwyczaj posiadają szczegółowe informacje na temat zastosowanych środków ochronnych, właściwości chemicznych uwolnionej substancji, a także osób, które mogły być bezpośrednio narażone na jej działanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Ball E., Saleem A., Ogunbiyi A., Wiley K., Groves J.: Azodicarbonamide; Criteria document for an occupational exposure limit. Sudbury, Suffolk, Health and Safety Executive, HSE Books 1996.
2. Bonsall J.: Allergic contact dermatitis to azodicarbonamide. *Contact dermat* 1984;10:42.
3. IRDC. Acute inhalation toxicity test with azodicarbonamide in rats. International Research and Development Corporation to the National Toxicology Program, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (Report No. 5703-115).
4. IRDC. Acute inhalation toxicity test with azodicarbonamide in mice. International Research and Development Corporation to the National Toxicology Program, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (Report No. 5703-111).
5. Malo J., Pineau L., Cartier A.: Occupational asthma due to azobisformamide. *Clin aller* 1985;15:261-264.
6. Kowalczyk M., Rump S., Kołaciński Z.: *Medycyna katastrof chemicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, s. 89-107.

Autor artykułu:

lek. Marcin Zawadzki

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej

Akademia Medyczna

50-368 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 4

tel. 71-784-15-08