



Hematotoxické chemické látky

Štrosová L.

Klinika pracovního lékařství LF UK a FN v Plzni
Projekt Pracovní lékařství pro lékaře všech odborností
Registrační číslo projektu CZ.01.07/3.2.02/01.0026

12.5. 2012

Šafránkův pavilon, Plzeň

Krevní jedy

- Zásah do biochemického přenosu kyslíku různými mechanismy
- Inhibují hemoglobin nebo enzymy dýchacího řetězce – nedostatek kyslíku v kriticky důležitých orgánech, přímé toxické poškození kostní dřeně a krevních buněk



Hematopoesa:

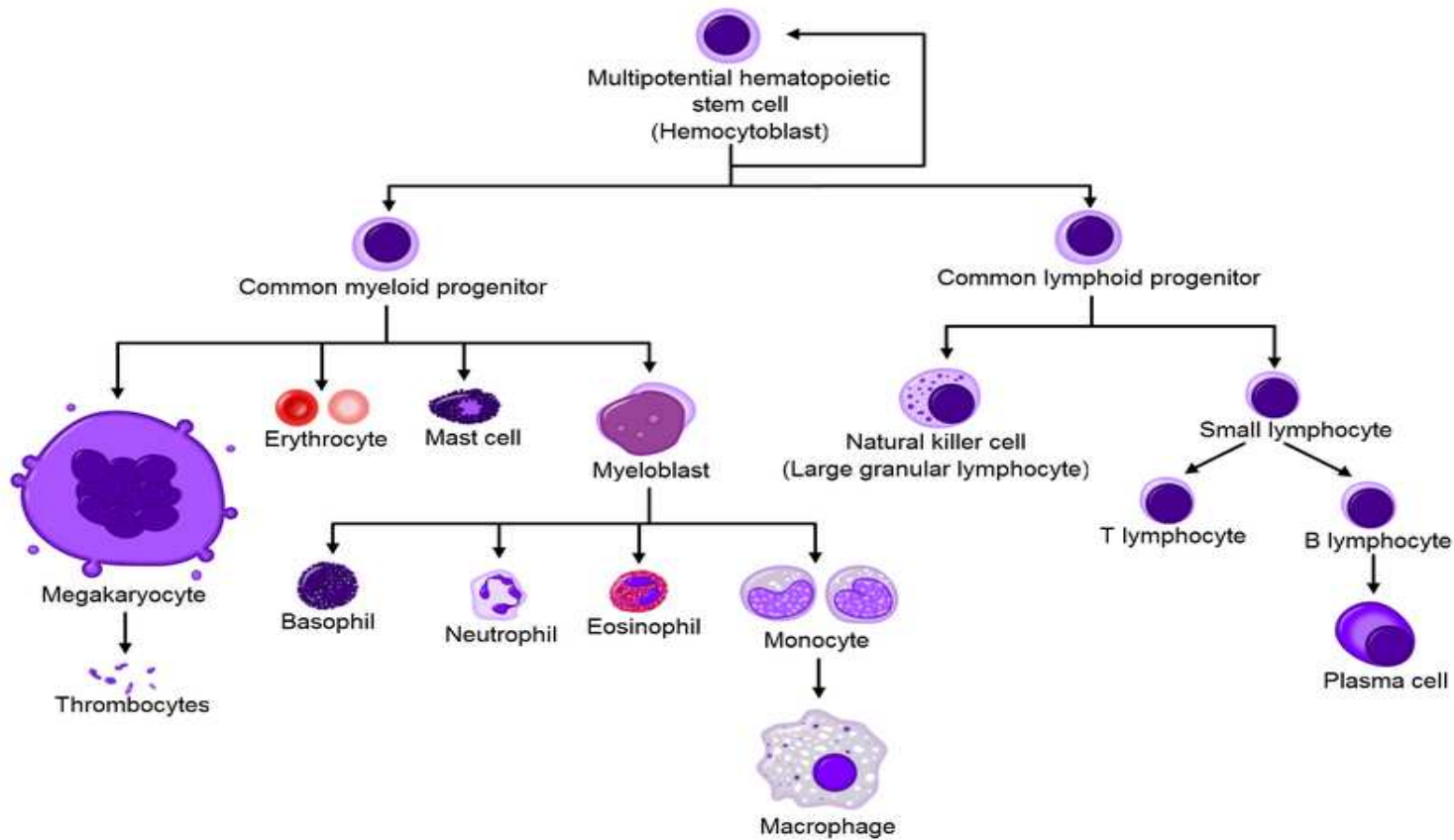
- Kostní dřeň – rychle se dělicí tkáň – značně citlivá vůči chem.ll.
+ neustálá expozice k.bb. všem látkám kolujícím v cév. řečišti
- Erytropoesa
- Granulopoesa
- Trombocytopoesa

- Celkový útlum krvetvorby x poškození jedné řady

- Chronické intoxikace x akutní otravy



Krvetvorba:

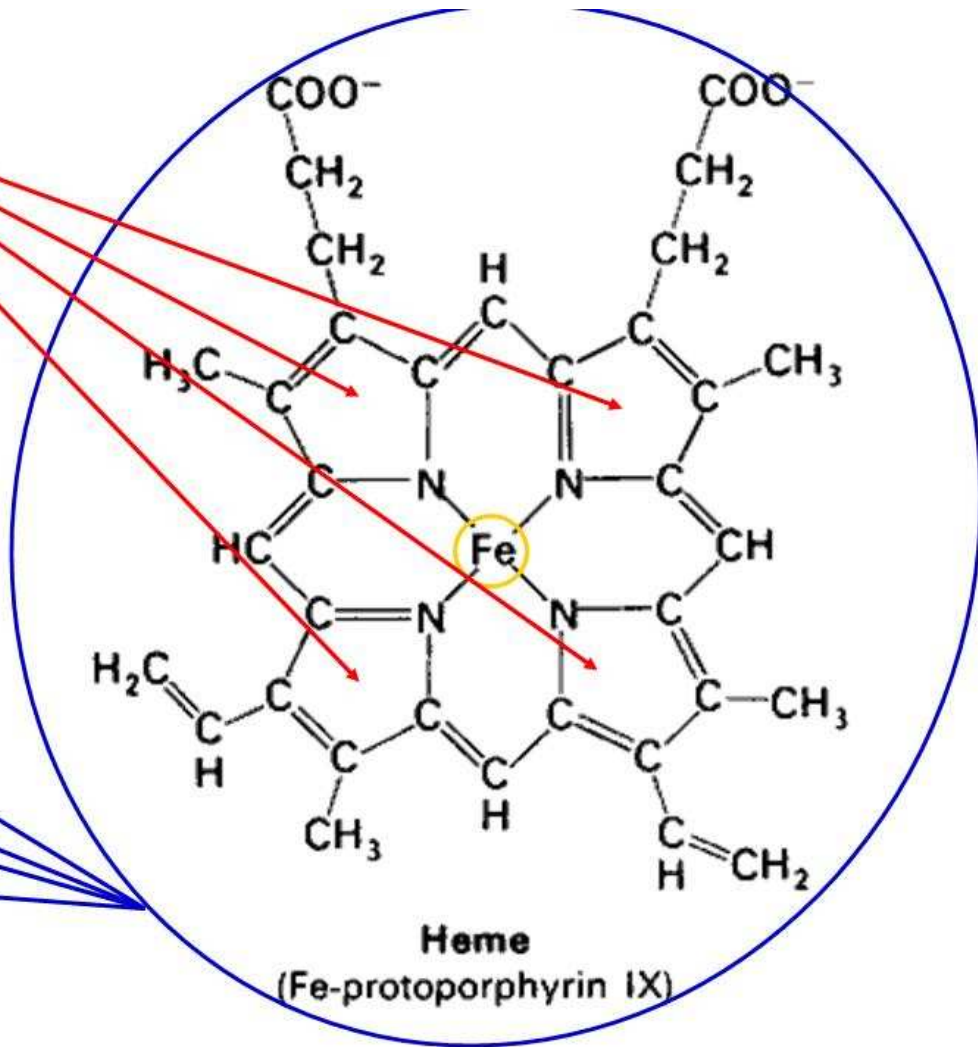
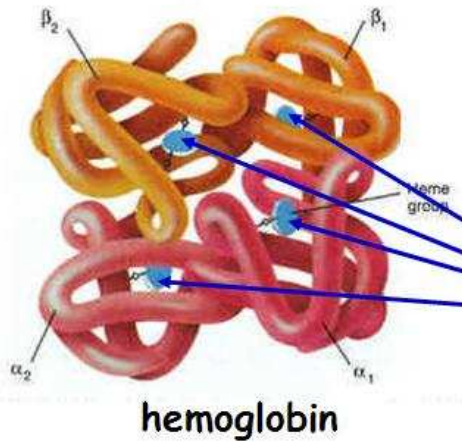
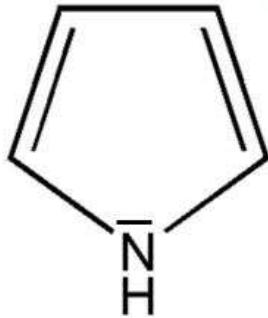


Syntéza hemu:

- v kostní dřeni a v játrech
- substráty = sukcinyl-CoA + glycin
- významné meziprodukty:
 - kys. α -aminolevulová (= 5-aminolevulová, ALA)
 - porfobilinogen (PBG = derivát pyrolu)
 - uroporfyrinogen III (= 1. porfyrinogen – prekurzor hemu)
 - protoporfyrin IX (= přímý prekurzor hemu)



Pyrol

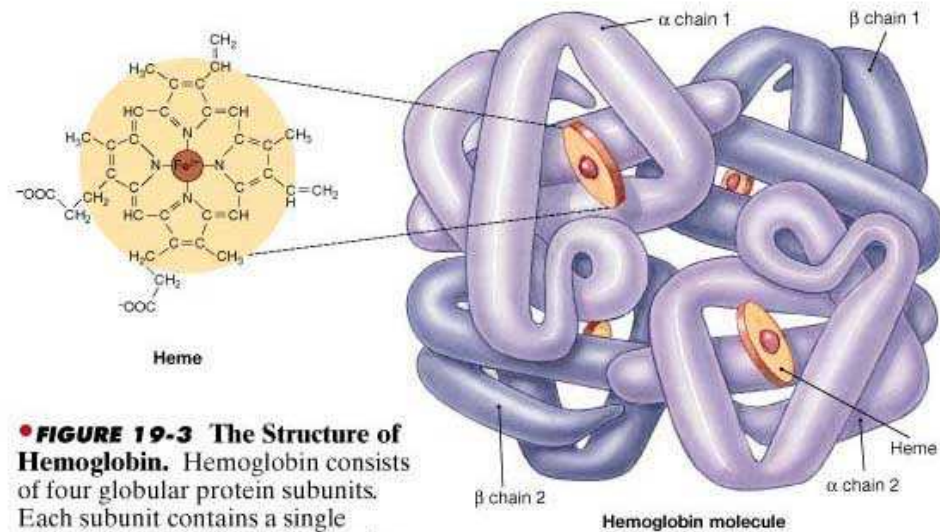


Obrázky převzaty z <http://www.medical-definitions.net/images/hemoglobin.jpg>
a z <http://omlc.bme.oqi.edu/spectra/hemoglobin/hemestruct/heme-struct.gif> (březen 2007)



Hemoglobin:

- Hb = 4 polypeptidové řetězce + 4 molekuly hemu + 4 železnaté (Fe^{2+}) ionty



• **FIGURE 19-3 The Structure of Hemoglobin.** Hemoglobin consists of four globular protein subunits. Each subunit contains a single molecule of heme, a porphyrin ring surrounding a single ion of iron.

<http://dtc.pima.edu/~biology/202alpha/lesson1/hemoglobin.jpg>



Vyšetřovací metody:

- Krevní obraz
- Diferenciální rozpočet
- Specifická vyšetření dle potřeby



Typy poškození krvetvorného systému:

- 1) zkrácení délky života erytrocytů
- 2) poškození způsobující snížení saturace krve kyslíkem
- 3) poškození tvorby a morfologie krevních elementů
- 4) poškození cytostatiky
- 5) poškození enzymů dýchacího řetězce



Ad 1) Zkrácení délky života ery

a) hemolýza způsobená oxidací, methemoglobinémií a sulfhemoglobinémií

- aromatické aminy a nitroslooučeniny, dusitany, dusičnany, léky (antimalarika, fenacetin), sulfonamidy, sirovodík, zplodiny hoření

b) hemolýza způsobená těžkými kovy

- arzén, olovo, měď, rtuť

c) porfyrie – poškození syntézy hemu inhibicí enzymů

- dioxiny, složky herbicidů a fungicidů



Olovo - „kov Saturnův“:

- Intoxikace imituje akutní intermitentní porfyrii (AIP) s GIT příznaky (saturninská kolika, zvracení, zácpa), v moči koproporfyryny a uroporfyryny
- AIP x intoxikace Pb – přítomnost anémie, zvýšená fragilita a zkrácená životnost ery

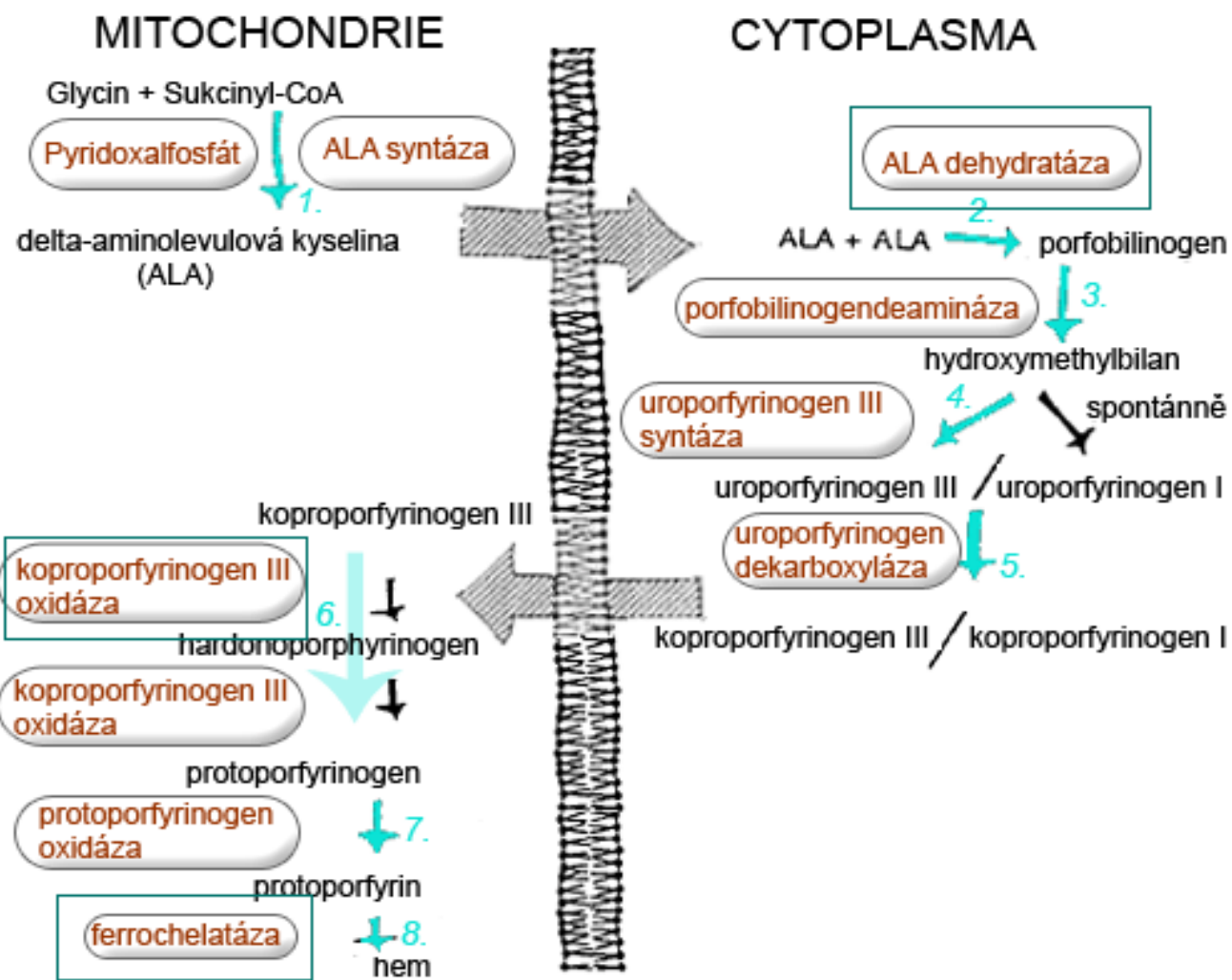


Mechanismus účinku Pb na syntézu hemu:

- Vazba na SH-skupiny enzymů
- **Pb inhibuje 3 enzymy nutné k syntéze hemu:**
- 5-ALA-dehydratáza - hromadí se ALA
- Koproporfyрино-oxidáza – hromadí se koproporfyurin
- Hem-syntetáza – hromadí se protoporfyurin a Fe

- Výsledek = anémie





Obrázek 1 - Biosyntéza hemu



Diagnostika a terapie:

- Hladina Pb v krvi – plumbémie
- KO – normochromní normocytární anémie, bazofilní tečkování ery, fragilita ery
- Moč – 5-ALA, koproporfyryn III, sledování hladiny Pb – sběr moči 24 hodin

- Ukončení expozice Pb
- Chelatační činidla – DMSA p.o., EDTA i.v. 4 hod. pomalá infúze
- Současná kontrola renálních funkcí



Ad 2) Poškození způsobující snížení saturace krve kyslíkem 1

- Nejčastější příčina = **intoxikace CO**
- CO = nedráždivý plyn bez barvy, bez zápachu, lehčí než vzduch
- Vznik při nedokonalém spalování uhlíkatých látek
- Vysoká afinita k Hb – vznik karboxylHb (CoHb) – snížení vazebné kapacity Hb pro O₂ x vazba pouze dočasná

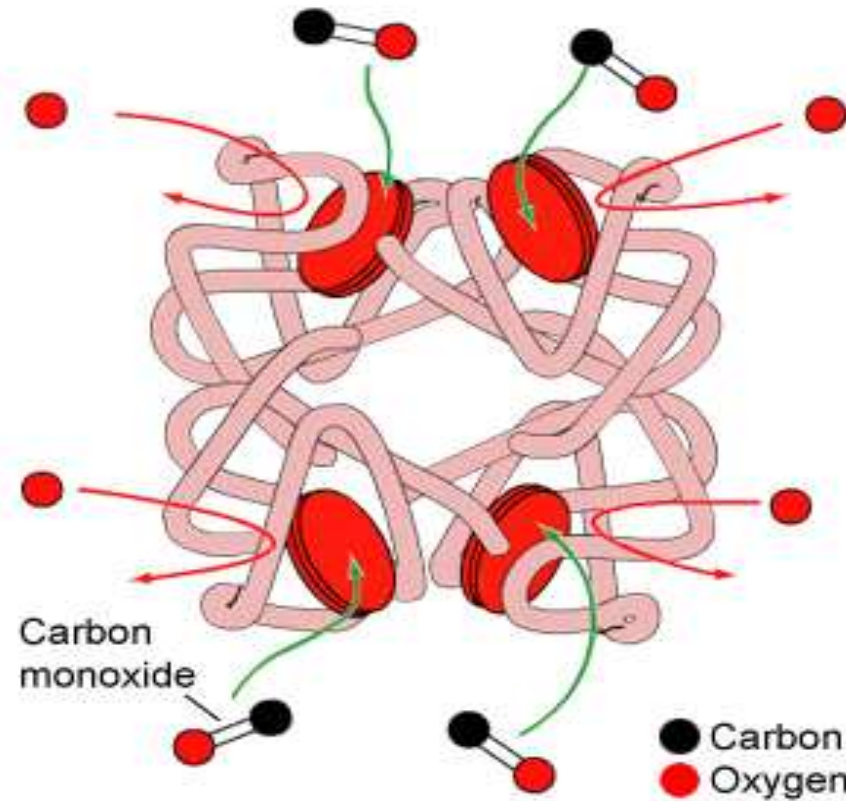


Ad 2) Poškození způsobující snížení saturace krve kyslíkem 2

- Posun disociační křivky doleva (jasněji červená venózní krev, narůžovělá barva kůže)
- Přímá vazba na některé buň. enzymy a myoglobin (útlum buň. respirace a kontraktility myokardu)
- Hlavní účinek CO = anoxie tkání



KarboonylHb – vazba CO na Fe²⁺



<http://www.orthosmoke.org/index.php/pt/Carbon%20Monoxide>



„Třešňové“ zbarvení kůže:



<http://www.codoh.com/newrevoices/nrtkco.html>



Riziková pracoviště:

- Kotelny
- Hnědouhelné doly
- Nevětrané garáže
- Požáry



Intoxikace CO:

- Míra intoxikace závisí na pCO ve vzduchu a délce expozice
- Příznaky dle hladiny COHb v krvi – silná bolest hlavy, zvracení, akční neschopnost, lehké poruchy vědomí až hluboké kóma a smrt



Saturace Hb oxidem uhelnatým

fyziologicky:

< 2%



Převzato z: Struktura, funkce a metabolismus hemoglobinu – Vladimíra Kvasnicová

Léčba intoxikace CO:

- Čerstvý vzduch
- Oxygenoterapie
- Hyperbarická oxygenoterapie



Ad 3) Poškození tvorby a morfologie krevních elementů 1

- **Poškození pluripotentní kmen. buňky – aplastická anémie – pancytopenie**
- Značná část sekund. aplast. an. způsobena léky (chloramfenikol, acetazolamid, fenytoin, antimetaboly)
- Pouze u 3 faktorů jasná dávková závislost při vzniku aplast. an. - benzen, ionizující záření, cytotoxické léky
- Trinitrotoluen, arzén



Ad 3) Poškození tvorby a morfologie krevních elementů 2

- **Poškození jednotlivých vývojových řad:**
- Myelodysplastický syndrom – benzen, ionizující záření
- Toxická trombocytopenie – toluen, diizokyanáty, terpentýn, insekticidy



Benzen:

- Uhlovodík, bezbarvá, hořlavá, toxická kapalina
- Vstup do organismu – plíce, GIT, kůže – krev – kostní dřeň a tuková tkáň
- Hematotoxicita a kancerogenita
- V ropě, dehtu
- V průmyslu jako rozpouštědlo, výchozí látka pro výrobu plastů, barviv, výbušnin, kosmetických přípravků, léčiv, styrenu, fenolu
- Vznik leukopenie, anémie, trombocytopenie, tranzitorní leukocytózy, pokles fagocytární schopnosti neutrofilů, leukémie



Benzenem navozená aplastická anémie:

- Klin. a hematol. obraz se neliší od idiopatické aplast. an. X odchylky:
- Změny osmotické fragility a zkrácení doby přežívání ery, mírná hyperbilirubinémie a retikulocytóza, nárůst sérové laktátdehydrogenázy a fekálního urobilinogenu

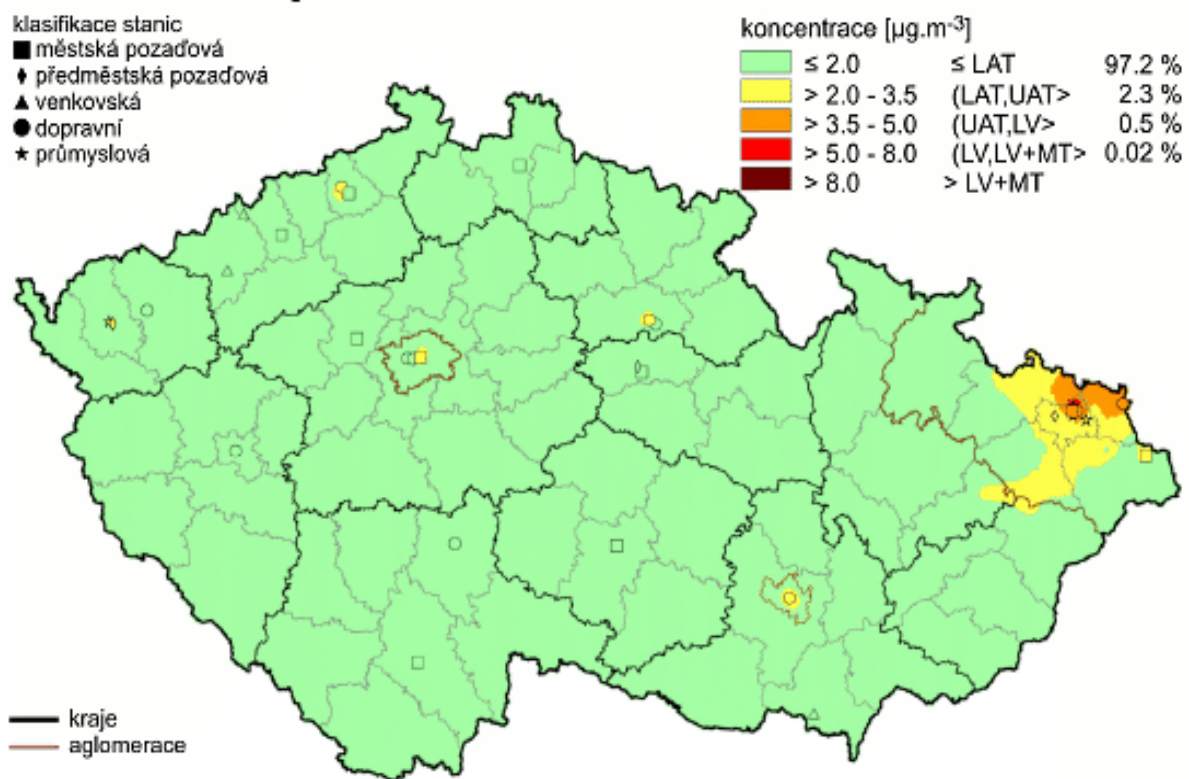


Benzenem navozená leukémie:

- Akutní nebo chronická, hl. akutní myeloidní
- Rizika – petrochemický průmysl, zaměstnanci čerpacích stanic, autodílen, cigaretový kouř, skleníkové plyny, dříve vedlejší produkt při zpracování oceli, oblasti se zvýšenou koncentrací benzenu v ovzduší
- Závislost vzniku především na délce expozice



Obr. I.1.2 Pole roční průměrné koncentrace benzenu v roce 2007



Zdroj: ČHMÚ



Ad 4) Poškození cytostatiky

- Potenciální karcinogenní a mutagenní účinek
- Při práci s těmito látkami důsledné dodržování doporučených pracovních postupů!



Ad 5) Poškození enzymů dýchacího řetězce – otrava kyanovodíkem a kyanidy

- **Kyanovodík** - bezbarvá, velmi těkavá kapalina, pach po hořkých mandlích, jako plyn lehčí než vzduch
- Vznik z kyanidů účinkem vzdušné vlhkosti a CO₂
- Silná inhibice mitochondriální cytochromoxydázy (vazba na atom Fe³⁺ a Cu)
- Letální dávka pro člověka – 0,5 – 3,5 mg/kg
- Subtoxické dávky metabolizovány rhodanázou
- Hlavní účinek = tkáňová hypoxie (mozek)



Využití kyanidů:

- Kyanid draselný, k. sodný – v klenotnictví při pozlacování (s Au rozpustné sloučeniny)
- Louhování zlata kyanidovou metodou
- Součást pesticidů, biocidů (zneužití Cyklonu B za 2. svět. války)
- Sebevraždy



Intoxikace kyanidy:

- Po požití příznaky do několika minut – nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, stenokardie, prohloubené dýchání, malátnost, ztuhlost končetin, cyanóza, poruchy dýchání a srdeční činnosti až selhání srdce
- Při inhalační intoxikaci smrt do několika sekund, při požití závislost na plnosti žaludku – až několik hodin



Terapie:

- Přerušení expozice, čerstvý vzduch, omytí kontaminované pokožky, požití + postižený při vědomí – vyvolat zvracení
- Při dýchání z úst do úst riziko intoxikace – užití masky nebo roušky s ventilem
- Lékařská první pomoc – hydroxycobalamin i.v. ve vysoké dávce, sloučeniny síry (thiosíran sodný, vznik netox. thiokyanátů – vyloučení močí)
- Amylnitrit – vdechování par (přeměna Hb na metHb – umožní vznik kyanoHb – postupně rozložen)



Děkuji za pozornost!

