

مسمومیت جیوه در کودکان و گزارش ۳ مورد در یک خانواده ایرانی

نویسندگان: دکتر مصطفی شریفیان^{۱*} و دکتر محمود نوری صفا^۲

۱. دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* نویسنده مسئول مکاتبه: msharif@sbma.ac.ir

چکیده

سابقه: جیوه یک فلز با وزن ملکولی بالا است که به طور طبیعی در سطح زمین وجود داشته، مسمومیت با آن از نظر شیوع دومین مسمومیت با فلزات سنگین است. این فلز به سه شکل Elemental، ملح جیوه (Mercuric salt) و متیله Methyl Mercury وجود دارد که هر سه شکل، به خصوص شکل ارگانیک آن به شدت توکسیک هستند. مسمومیت مزمن با جیوه آکرویدینی و بیماری صورتی (Pink disease) نامیده می شوند.

مسمومیت با جیوه می تواند با آسیب کلومرولی به صورت سندرم نفروتیک (مامبرانو) ظاهر کرده، موجب فشار خون شود. سایر علائم بالینی شامل ترمور، تشنج، فوتوفوبی، پنومونی، برونشیت نکروزان، ضعف عضلانی، زخم دهانی، علائم اکسترا پیرا میدال، اختلالات روانی، آریتمی، کاردیومیوپاتی و هیپرگاماگلوبولینمی است.

هدف: در این مقاله کودکی ۱۰ ساله با تشنج و آنسفالوپاتی هیپرتانسیو و اختلالات رفتاری معرفی می شود که به علت تشنج و رفتارهایی مانند جیغ زدن، بیخوابی، هذیان گویی، پرخاشگری و بی قراری از شهرستان به بخش روان پزشکی ارجاع داده شده بود. در آن بخش، فشار خون بیمار کنترل شده که ۱۶۰/۱۲۰ میلی متر جیوه بوده و به آن علت به بخش نفرولوژی اطفال ارجاع داده می شود. در بخش، تغییر رنگ صورتی انگشتان و هیپوتونی جلب توجه کرده، بلافاصله جیوه خون و ادرار اندازه گیری گردیده و با توجه به سطح سرمی و ادراری بالای جیوه، تشخیص مسمومیت با جیوه داده می شود. در جستجوی علت مسمومیت مشخص شد که مقداری جیوه از آزمایشگاه به دست کودکان این خانواده رسیده و هفته ها با آن بازی می کرده اند.

بیمار تحت درمان با D-Penicillamin به میزان ۵۰ mg/kg/d منقسم در ۴ دوز قرار گرفت. دی مرکاپرول نیز با دوز حدود ۴ mg/kg/d شروع شد و یک دوره ادامه یافت و مجدداً پنی سیلامین شروع شد. مقدار جیوه خون در ابتدا ۵ ug/dl / ۲ بود که دو هفته بعد به ۱ ug/dl رسید.

در بررسی دو فرزند دیگر خانواده، سطح جیوه خون دو نفر دیگر نیز بالا بود که قبل از بروز علائم بالینی تحت درمان قرار گرفتند. در پیگیری بیماران، حال عمومی هر سه خوب است.

واژه های کلیدی: مسمومیت، جیوه، کودکان، آنسفالوپاتی هیپرتانسیو

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۶
اردیبهشت ۱۳۸۴

مقدمه

سولفیدریل لیزوزومها متصل شده، موجب افزایش فعالیت آنها و آسیب‌های سلولی می‌گردد. علائم آسیب‌های کلیوی در جدول ۱ خلاصه شده است. این مقاله به معرفی ۳ مورد از این مسمومیت در یک خانواده می‌پردازد.

معرفی بیماران

بیمار اول ح-ذ پسر ۱۰ ساله به علت علائم روانی شامل توهمات شنوایی، تغییرات خلقی و رفتاری و شناختی، تغییر سطح هوشیاری از شهرستان به تهران ارجاع و در بخش روان پزشکی اطفال بیمارستان امام حسین (ع) بستری می‌شود و با تشخیص اولیه بیماری روانی (provisional) تحت بررسی قرار می‌گیرد. در معاینات انجام شده، متوجه فشار خون بالای بیمار شده ($160/120$ mmHg) جهت مشاوره به بخش اطفال ارجاع داده می‌شود. در همین زمان، خارش شدید در دست‌ها و پاها نیز ظاهر می‌شود و ضایعات جلدی در دست‌ها و پاها و قرمزی کف دست و پا نیز پدیدار می‌گردد (شکل ۱ و ۲).

به لحاظ سابقه، بیمار از ۴ ماه قبل دچار درد کمر و اندام تحتانی و ضعف عضلانی شده که به همین علت آن در همدان در بیمارستان بستری و تحت بررسی‌های مختلف قرار گرفته است. علائم بیمار ادامه داشته (شکل ۳) تا ۱۰ روز قبل از مراجعه که ۳ بار در ساعات ۳ و ۶ و ۱۰ صبح دچار تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه شده که دو نوبت اول هر کدام ۱۰ تا ۱۵ دقیقه طول کشیده و به دنبال آن اختلال تکلم ایجاد شده است.

مسمومیت با جیوه، دومین مسمومیت شایع با فلزات سنگین است که با مخاطرات فراوان، اختلال عمل اعضای مختلف و به خصوص ضایعات برگشت‌ناپذیر مغزی همراه بوده می‌تواند منجر به مرگ شود [۲ و ۱]. مسمومیت با این فلز، بیماری صورتی (Pink Disease) و اکرو دینی نامیده می‌شود [۴ و ۳]. از آنجا که علائم در اکثر موارد غیراختصاصی است اگر پزشک به فکر این مسمومیت در بیمار نباشد تشخیص و درمان مؤثر به تأخیر افتاده، بیمار دچار عوارض غیرقابل برگشت خواهد شد. حتی در مواقعی که بیمار با اکرو دینی که از علائم اختصاصی بیماری است مراجعه می‌کند، تشخیص و درمان به موقع معمولاً انجام نمی‌شود. مسمومیت جیوه از ۳۰۰۰ سال پیش شناخته شده است. با توجه به وفور کاربرد جیوه در صنعت و پزشکی به خصوص استفاده از آن در مسهل‌ها، دیورتیک‌ها، عوامل ضد عفونی، داروهای ضد سیفیلیس، تب‌برها، و داروهای ضد انگلی مسمومیت با آن می‌تواند بسیار شایع باشد. جنین انسان و کودکان بیش‌تر از گروه‌های سنی دیگر در معرض این مسمومیت قرار دارند.

از آنجا که ۲۰ درصد جریان خون به کلیه‌ها می‌رسد، این ارگان به خصوص در مسمومیت با املاح غیرارگانیک جیوه محل اصلی آسیب است. صدمات کلیوی مسمومیت جیوه، هم در توبول‌های کلیه و هم در گلوبول‌ها رخ می‌دهد. توبول پروکسیمال در معرض شدیدترین آسیب است که جیوه موجب ترشح پراکسید هیدروژن از سلول‌های توبولی کلیه گشته، نکرز شدید توبول‌ها ایجاد می‌گردد. جیوه به گروه‌های

جدول ۱: علائم کلیوی در مسمومیت جیوه:

در توبول‌ها	در گلوبول‌ها
سندرم نفروتیک میرانو در بالغین (MGN)	گلوکزوری
سندرم نفروتیک با ضایعات ناچیز گلوبولولی در کودکان (MCNS)	آمینواسیدوری
	پلی اوری
	آنزیموری
	آنوری (ATN)



شکل ۲ ضایعات خارش دار کف اندامها



شکل ۳ ضایعات تاولی اندامها



شکل ۴ خم شدن سر تا روی زمین ناشی از هیپوتونی شدید

در معاینه فیزیکی بیمار هوشیار بود، ولی به خوبی ارتباط برقرار نمی کرد، به شدت تحریک پذیر بود، و هیپوتونی شدید داشت، به طوری که در حالت نشسته گاه با خم شدن به جلو سر را روی زمین می گذاشت (شکل ۴) و گاه پاها را از دو طرف سر بالاتر می آورد (شکل ۵).



شکل ۱ ضایعات جلدی ناشی از مسمومیت که با خارش شدید همراه است.

در این زمان بیمار دچار رفتارهایی مانند جیغ زدن، هذیان گویی، بی خوابی، پرخاشگری، تحریک پذیری و بیقراری شده و داروهای روانگردان دریافت داشته است. در همین زمان، خارش شدید سر و دست و پا و ضایعات پوستی به صورت تورم خفیف و قرمزی دست و پا و ضایعات تاولی و بولهای قرمز رنگ پراکنده ظاهر شده است (شکل ۳). همزمان بیمار دچار اسهال شده، هنگام دفع مدفوع دچار پرولاپس رکتوم می شود. در سابقه شخصی، این کودک بیماری خاصی نداشته، بجز هیپوسپادیا که حدود ۵ ماه قبل عمل شده است.

او سابقه تماس با جیوه المانتال را ۶ ماه قبل ذکر می کند که طی آن با مقداری جیوه که به اندازه یک تیله بوده به مدت حدود یک هفته همراه با برادر و خواهرش (دو بیمار دیگر) بازی کرده اند. در سابقه فامیلی، پدر و مادر نسبت فامیلی نداشته و تماس شغلی با جیوه ندارند.

خوب، ولی حافظه نزدیک (immediate) تا حدودی مختل و تکلم به صورت مبهم (slurred speech) بود. معاینه اعصاب کرانیال طبیعی بود و قدرت عضلانی در حدود ۴/۵، رفلکس‌های وتری در حد 1^+ و بابنسکی منفی بود. از نظر حسی، اختلالی وجود نداشت. تست‌های مخچه‌ای (Romberg sign, Heel to chin, Finger to nose) و Diadokynesia) طبیعی بود، ولی Gait تا حدودی آتاکسیک و Tendon gait تا حدی اختلال داشت. در بررسی‌های انجام شده در آزمایش‌های روتین (CBC, سدیماتاسیون، سدیم، پتاسیم، قند، کلسیم، اوره، کراتینین، پروتئین توتال، آل‌بومین، PTT, PT، کامل و کشت ادرار و گازهای خونی) طبیعی بود. همچنین ECG و اکوکاردیوگرافی وضع طبیعی داشت. در EEG اسپایک‌های فراوان در برخی نواحی آسیمتری گزارش شده بود.

سی تی اسکن (CT scan) جمجمه طبیعی گزارش شده بود، ولی در MRI مغز ناحیه‌ای هیپرسیگنال در T_2 در کورتکس اکسی‌پتال و پاریتال خلفی چپ داشت. در معاینه ته چشم، فوندوس طبیعی و با لامپ با نور خطی Slit Lamp ضایعه‌های وجود نداشت. سونوگرافی کلیه و اسکن دی‌مرکاپتوسوکسینیسک اسید (DMSA) طبیعی بود. اندازه‌گیری سطح رنین پلاسما و ANCA میسر نشد.

کاتکولامین‌های خون و VMA و HVA ادرار ۲۴ ساعته طبیعی، $C_3=110$ ، $C_4=40$ ، $CH_5O=94$ ، ANA منفی Anti DNA منفی، تست توپرکولین منفی و آزمایش CSF و تست‌های کبدی و اسپیراسیون مغز استخوان طبیعی گزارش شدند.

با توجه به علائم بیمار، مسمومیت جیوه برای بیمار مطرح و سطح خونی و ادراری جیوه درخواست شد که در ابتدا فقط آزمایش خون از نظر جیوه انجام شد که $2/5 \text{ ug/dl}$ گزارش گردید (مقدار طبیعی $0/3 \text{ ug/dl}$). بر این اساس دی‌مرکاپرول برای بیمار نسخه شد تا فراهم کند و همزمان درمان با 50 mg/kg پنی‌سیلامین روزانه منقسم در ۴ دوز برای بیمار شروع شد. در طول درمان، بیمار از بیخوابی و خارش شدید، دل درد و درد



شکل ۵ خم کردن پاها به بالا ناشی از هیپوتونی و خارش شدید

کف دست و پا اریتماتو و صورتی رنگ بود و نوک انگشتان حالت نکروتیک و گانگرنه پیدا کرده بود. در ساق پاها پلاک‌های متعدد صورتی رنگ که بعضاً اکیموتیک بودند وجود داشت. اکیموزهای متعدد در ساعدها و ناحیه آرنج مشاهده می‌شد. در کف دست، اسکار تاول قبلی مشاهده می‌شد و در برخی نقاط به خصوص انگشتان پوست‌ریزی وجود داشت (شکل ۳). بیمار تب نداشت، معاینه سر و گردن طبیعی بدون لنفادنوپاتی. در معاینه گوش و حلق و بینی (ENT) بجز اریتم ته حلق و مختصر ترشحات پشت حلق (PND) مشکلی وجود نداشت. وضعیت قفسه سینه و سمع ریه طبیعی بود و در قلب فقط تاکیکاردی وجود داشت ($PR=150$). شکم نرم و بدون اتساع (distension) و بدون ارگانومگالی بود. در اندام‌ها بجز آتروفی مختصر و ضایعات پوستی ذکر شده نکته‌ای وجود نداشت. در معاینه آنال شقاق مقعد (anal fissure) در خط وسط (mid line) مشهود بود و متعاقب اجابت مزاج (defecation) پرولاپس رکتوم پیدا می‌کرد که وسیع نبود و خود به خود جا می‌رفت. مدفوع اسهالی و گاه به صورت اسهال خونی بود. فشار خون در بدو مراجعه $160/120$ بود که با چند دوز nifedipine زیر زبانی کاهش یافت و با درمان با هیدرالازین و آنتولول پس از چند روز به حد طبیعی رسید. در معاینه عصبی (mental status) بیمار، اوریانته (oriented) بود. حافظه دور و نزدیک (remote- recent)

پس از تأیید مسمومیت جیوه در این سه کودک به تیم بهداشت محیط وزارتخانه اطلاع داده شد و آنان در مراجعه به محل، مورد مشکوک دیگری را نیافتند، زیرا کودکان مخفیانه و دور از چشم والدین با جیوه بازی کرده بودند.

بحث

استفاده وسیع از جیوه در صنعت کشاورزی، زندگی روزمره و در پزشکی باعث شده تا مسمومیت با آن به خصوص در کودکان به طور شایعی رخ دهد، به طوری که توبیلتویچ (Tobylitovitz) و همکارانش در مدت ۷ سال ۲۳۸۲ مورد خوردن باتری کوچک جیوه‌ای تکه‌های و استوانه‌ای را از مرکز مسمومیت ملی واشنگتن گزارش کرده‌اند [۲] که در ۳۳ درصد از این موارد کودک، باتری را از سمعک جدا و بلع کرده بود. در تاریخ آمده است که اندره جکسون (۱۸۴۵-۱۷۶۷ میلادی) رئیس جمهوری امریکا به علت مصرف کالومل دچار مسمومیت جیوه شد. جیوه الما نتال اگر بلع شود به علت جذب بسیار کم از دستگاه گوارش معمولاً مسمومیت سیستمیک جدی ایجاد نمی‌کند، لکن استنشاق بخار آن بسیار خطرناک است. در حالی که جیوه متیله (methyl mercury) و جیوه فنیل (phenyl mercury) تقریباً ۱۰۰ درصد از دستگاه گوارش جذب شده از سد خونی مغزی و به خصوص از جفت عبور کرده روی جنین اثرات غیرقابل برگشت گذاشته، موجب مجموعه‌ای از علائم شامل عقب افتادگی و اختلالات مغزی، تشنج spasticity و نوروپاتی محیطی می‌شود که مجموعاً به نام بیماری میناماتا (Minamata) (میناتاتا اسم محلی است در ژاپن که ابتدا این بیماری در آن جا پیدا شد) معروف است [۵]. مسمومیت مزمن با جیوه موجب تحریک پذیری بی‌اشتهایی، عرق کردن استوماتیت، ریزش بزاق، صورتی رنگ شدن انتهاها، البومینوری، نکروز حاد توبولی و نارسایی کلیه می‌شود. سایر تظاهرات مسمومیت جیوه، شامل تشنج، ترمور، فوتوفوبی برونشیت نکروزان، پنومونی، ضعف

شدید اندام‌ها شاکی بود که به علت آن‌ها گه‌گاه فریاد می‌کشید و اندام‌ها را در آب سرد قرار می‌داد. برای دردهای بیمار، استامینوفن و دیکلوفناک تجویز شد که اثر چندانی نداشت، لورازپام بی‌خواهی بیمار را تا حدودی بهبود بخشید و برای بیقراری و خارش بیمار، کلروپرومازین هیدروکسی‌زین و سای‌متدین تجویز شد که اثر واضحی نداشتند. پس از تهیه دی‌مرکاپرول (BAL) برای بیمار یک دوره درمان عضلانی تجویز شد و بعد از اتمام این دوره مجدد دی‌پنی‌سیلامین ادامه یافت. بعد از دو هفته درمان، سطح خونی جیوه در بیمار ۱/۱ میکروگرم در دسی‌لیتر و سطح ادراری آن ۳/۵۴ گزارش شد.

بعد از ۴ هفته درمان، سطح خونی و ادراری جیوه در بیمار ۱/۵ و ۰/۵۶ میکروگرم در دسی‌لیتر گزارش شد. سه ماه بعد، سطح سرمی جیوه در بیمار ۲/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر سرم بود که علی‌رغم غیرمنتظره بودن جواب آزمایش‌ها، میزان جیوه خون و ادرار هنوز خیلی بالاتر از میزان طبیعی آن بر اساس رفرانس آزمایشگاه (۰/۳) بود، ولی بیقراری و علائم بیمار بهبودی چشمگیری یافته بود.

بیمار دوم و سوم: دو بیمار دیگر، خواهر ۱۱ ساله و برادر ۸ ساله بیمار اول بودند که به فاصله یک ماه از وی دچار دل‌درد، درد پاها و کمر و تا حدودی خارش بدن شدند. در معاینه فیزیکی، فشارخون بالای حد طبیعی (high normal) بود، ولی علائم واضح دیگری نداشتند.

سطح خونی جیوه خواهر و برادر بیمار نیز به ترتیب ۱/۱ و ۱/۵ گزارش شد. بعد از دو هفته درمان در خواهر بیمار سطح خونی و ادراری به ترتیب ۲/۲ و ۱۱/۳۸ و در برادر وی ۱/۳ و ۳۲/۶۰ گزارش شد.

بعد از سه ماه بعد، سطح سرمی جیوه در خواهر ۰/۶۶ میکروگرم در دسی‌لیتر سرم و در برادر ۱/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر سرم بود و علائم کاملاً بهبود یافته بود.

نتیجه گیری

مسمومیت جیوه باید در تشخیص افتراقی اختلالات روانی، اختلالات گوارشی، پوستی، کلیوی و بیماری‌های سیستمیک، مانند فشار خون مطرح شود. با ظن به مسمومیت جیوه می‌توان از پیشرفت ضایعات و مرگ و میر و معلولیت این بیماران جلوگیری کرد.

منابع

- 1- Anonymous, Blood and hair mercury levels in young children and women of childbearing age, MMWR-Morb- Mortal- Wkly- Rep. 2001 Mar 2;50(8): 140- 3.
- 2- Litovitz T, Schmitz B F, Ingestion of cylindrical and button batteries: An analysis of 2382 cases, Pediatrics 1992; 89:4 747- 57.
- 3- Gewen E. et al, Psychiatric manifestations of mercury poisoning, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 31:2, March 1992, 306-11.
- 4- Shih H, Gartner C, Weight loss, hypertension, weakness and limb pain in a 11-year-old boy. J Pediatr. 2001; 138: 566-9.
- 5- Landrigan PJ, Forman JA. Chemical pollutants, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson R, Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Saunders 2004 pp: 2353-8.
- 6- Cloarec S, et al, Arteria hypertension due to mercury poisoning: Diagnostic value of captopril, Arch- Pediatr, 1995 Jan; 2(1): 43- 6.
- 7- Henningsson C, et al, Acute mercury poisoning (Acrodynia) mimicking pheochromocytomain an adolescent. J- Pediatr. 1993 Feb; 122(2): 252- 3.
- 8- Von-Muhldahl- KE, The toxicity of mercury in amalgam dental fillings. Padiatr- Grenzgeb. 1992; 31(1): 21- 5.
- 9 - Fuortes LJ, et al, Immune thrombocytopenia and elemental mercury poisoning. J- Toxicol- Clin- Toxicol, 1995; 33(5): 449- 55.
- 10 - Hanson M, Pleva J. The dental amalgam issue, a review, Experientia, 1991 Jan; 47(1): 9- 22.
- 11- Von-Muhldahl- K E. Feer's disease, Monatsschr- kinderheilkd. 1991. Apr; 139(4): 224- 7.

عضلانی، زخم‌های دهانی، آرتیمی‌های قلبی، کاردیومیوپاتی و اکرودینی و اختلالات روانی و فشار خون است که علت آن‌را گرفتاری‌های کلیوی و افزایش حساسیت (Hypersensitivity) و افزایش الدوسترون می‌دانند. دکتر گون (Gewen E.) و همکارانش [۳] دختری ۱۲ ساله را با اختلال حرکتی، درد مفاصل و ضعف، تهوع، عرق ریزش، علائم کره و خارش شدید بدن به‌خصوص در ناحیه ژنیتال و اختلالات روانی و با positionهای عجیب در قرار گرفتن روی تخت خود و فشار خون بالا (۱۵۰/۹۰) و نیز از دست دادن وزن گزارش کردند که نهایتاً علت آن قرار گرفتن در معرض بخار جیوه به‌علت ریخته شدن جیوه روی فرش تشخیص داده شد. تظاهرات این بیمار چه از نظر نوع و علت مسمومیت و چه از نظر علائم بالینی شباهت بسیاری به بیماران ما دارد. بیمار اول معرفی شده ما نیز ابتدا به بخش روان پزشکی ارجاع شده و حالات تحریک‌پذیری و تهاجمی (Erethism) و پرتحرکی شدید (Violent Temper tantrum) داشته است. همچنین فشار خون بالا، هم در بیمار ما و هم در مطالعه دکتر Gewen E و همکارانش و مطالعات دیگر [۵، ۷] وجود داشته که در بیمار ما منجر به تشنج شده است. عدم تکرار تشنج پس از درمان فشار خون، علی‌رغم ادامه علائم بالینی دیگر، آنسفالوپاتی هیپرتانسیو ناشی از مسمومیت جیوه را تأیید می‌کند. تظاهرات این بیمار مجموعه‌ای از علائم بیماران گزارش شده توسط مؤلفین دیگر است [۸، ۹، ۱۰، ۱۱].