

## ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΕΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Κ. Παῆτας

Οι νεφροί είναι ευαίσθητοι στην επίδραση διαφόρων τοξικών ουσιών, όπως τα βαρέα μέταλλα, τα φάρμακα, οι οργανικοί διαλύτες κ. ά., εξαιτίας κυρίως της πλούσιας αιμάτωσής τους, που είναι δυσανάλογα μεγάλη για το μέγεθός τους, δεδομένου ότι λαμβάνουν το 1/3 της καρδιακής παροχής. Επίσης, αποτελούν τη σημαντικότερη οδό συγκέντρωσης και απομάκρυνσης των περισσοτέρων τοξικών ουσιών, ανεξάρτητα από την πύλη εισόδου τους στον ανθρώπινο οργανισμό (αναπνοή, δέρμα, κατάποση, κλπ).

Εξάλλου πολλοί παράγοντες του εργασιακού και καθημερινού περιβάλλοντος έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση τοξικών βλαβών στους νεφρούς, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν από την ελαφρά σωληναριακή δυσλειτουργία μέχρι τη βαριά οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η νεφρική προσβολή μπορεί να εμφανιστεί είτε οξείως, όπως συμβαίνει με τα φάρμακα, τα ακτινοσκιαστικά, και τη δηλητηρίαση από μόλυβδο στα παιδιά είτε χρονίως, ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας έκθεσης, επαγγελματικής κυρίως, σε διάφορες τοξικές ουσίες, όπως τα βαρέα μέταλλα. Οι παράγοντες που κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση τοξικών βλαβών στους νεφρούς ταξινομούνται σε ομάδες, όπως φαίνεται στον **πίνακα 24.1**.

**Πίνακας 24.1.** Επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί νεφροτοξικοί παράγοντες

**α. Βαρέα μέταλλα:**

Κάδμιο, μόλυβδος, υδράργυρος, χρώμιο, αρσενικό, βισμούθιο, ουράνιο, χρυσός, άργυρος, λίθιο, πυρίτιο

**β. Οργανικοί διαλύτες:**

Τετραχλωράνθρακας, τετραχλωροαιθυλένιο, αιθυλενογλυκόλη κ. ά.

**γ. Φυσικοί παράγοντες:**

Ακτινοβολία, θερμοπληξία

**δ. Φάρμακα:**

Αντιμικροβιακά: Σουλφοναμίδες, πενικιλίνες, αμινογλυκοσίδες, αντιμυκητιασικά  
Αναλγητικά: Φαινακετίνη  
Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
Αναισθητικά  
Αντινεοπλασματικά  
Αντιεπιληπτικά

### ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

**1) Αιματοουρία:** Από κλινική σκοπιά<sup>1</sup> οι τοξικές βλάβες του ουροποιητικού μπορεί να εκδηλωθούν ως αιματοουρία, μικροσκοπική ή μακροσκοπική. Εμφανίζεται στα νεοπλάσματα του ουροποιητι-

κού από καρκινογόνα, όπως η βενζιδίνη, οι χρωστικές της ανιλίνης, ο αμιάντος, το αρσενικό και συνδυασμοί αναλγητικών. Επίσης, στη νέκρωση των θηλών μετά από παρατεταμένη έκθεση σε σαλικυλικά, σε σκευάσματα συνδυασμού αναλγητικών και από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Τέλος, στη σπειραματονεφρίτιδα από έκθεση σε διαλύματα υδρογονανθράκων.

**2) Πρωτεϊνουρία:** Το αποβαλλόμενο λεύκωμα στα ούρα του 24ώρου είναι περισσότερο από 150 mg. Πάνω από 3 gr που χαρακτηρίζεται ως νεφρωσικό σύνδρομο. Νεφρωσικό σύνδρομο έχει περιγραφεί από υδράργυρο, χρυσό, πενικιλामीνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Οι προαναφερθέντες παράγοντες προκαλούν βαριά λευκωματουρία είτε δια απευθείας σύνδεσής τους με το σπείραμα είτε συνδεόμενοι με αντίσωμα (ανοσοσύμπλεγμα) που τροποποιεί τον ηλεκτρικό φραγμό, επιτρέποντας στις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες να περάσουν από το τριχοειδές στο χώρο του Bowman. Τα αναλγητικά μεταβάλλουν έμμεσα τον ηλεκτρικό φραγμό δια μέσου απελευθέρωσης ουσιών από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Μικρότερου μοριακού βάρους πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η β-μικροσφαιρίνη και retinol-binding protein (RBP), φυσιολογικά διηθούνται από το σπείραμα και επαναρροφώνται στο σωληνάριο με μηχανισμό ενδοκύτωσης. Σε σωληναριακές βλάβες όμως, όπως στη νεφροπάθεια από μόλυβδο, εμφανίζονται και ανιχνεύονται στα ούρα.

**3) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω σωληναριακής νέκρωσης:** Είναι η συχνότερη κλινική εκδήλωση που συνοδεύεται από oligουρία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και συνήθως απαιτεί για την αντιμετώπισή της αιματοκάθαρση. Στους επαγγελματικούς τοξικούς παράγοντες που προκαλούν σωληναριακή νέκρωση περιλαμβάνονται τα βαρέα μέταλλα (βραχεία έκθεση σε υπερβολική δόση), οι οργανικοί διαλύτες, τα αντιμικροβιακά φάρμακα, οι αμινογλυκοσίδες, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (ιδιαίτερα αυτά που περιέχουν λευκόχρυσο), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα ακτινοσκιαστικά.

**4) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο:** Μία άλλη όχι και τόσο συχνή κλινική εκδήλωση που ενεργοποιείται από τοξίνες με πρόκληση αιμόλυσης. Ακο-

λούθως, τα ράκη των ερυθροκυττάρων ενεργοποιούν το μηχανισμό της πήξης, «καταναλώνουν» τα αιμοπετάλια και προκαλούν τοπική ενδοαγγειακή πήξη. Οι μικροθρόμβοι που σχηματίζονται προκαλούν δυσλειτουργία της νεφρικής αιμάτωσης και νεφρική ισχαιμία. Ακολουθεί oligουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια που για την αντιμετώπισή της απαιτείται αιμοκάθαρση. Στους παράγοντες που προκαλούν το σύνδρομο περιλαμβάνονται οι βακτηριακές τοξίνες, το αρσενικό, νεοπλάσματα χωρίς αγωγή και τελευταί ο ιός Hanta.

**5) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε οξεία σπειραματονεφρίτιδα:** Η συχνότερη είναι η μεταστρεπτοκοκκική και ακολουθούν οι λοιπές μεταλοιμώδεις σπειραματονεφρίτιδες. Επίσης, η έκθεση σε βαρέα μέταλλα, όπως υδράργυρος, χρυσός, μόλυβδος, οργανικοί διαλύτες και η πενικιλामीνη ενοχοποιείται για οξείες σπειραματονεφρίτιδες.

**6) Χρόνια σωληναριακά σύνδρομα οφειλόμενα σε διάμεση νεφρίτιδα και ίνωση:** Είναι αρκετά συχνή κλινική εκδήλωση. Ελέγχεται με τη μέτρηση της ενζυμολογίας που αποτελεί πρώιμο δείκτη σωληναριακής βλάβης. Από τα πολλά ένζυμα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για την αναζήτηση της σωληναριακής βλάβης, το πλέον διαδεδομένο είναι η *N-acetyl-β-D-glycosaminidase (NAG)*. Στην προοδευτική εξέλιξη της βλάβης που οφείλεται σε βραχυχρόνια έκθεση σε τοξικούς παράγοντες, αποδίδονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Μεταξύ των συχνότερα απαντώμενων περιλαμβάνεται η υπερουριχαιμία (μόλυβδος), σύνδρομο Fanconi τύπου II (μόλυβδος), υπερνατριαιμία ή νεφρογενής διαβήτης (λίθιο) και νεφροσωληναριακή οξέωση του άπω νεφρώνα (τύπου I).

## ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Η έκθεση στα βαρέα μέταλλα μπορεί να προκαλέσει ποικίλες νεφρικές διαταραχές μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται:

- 1) Νεφροσωληναριακή δυσλειτουργία, κυρίως του εγγύς σωληναρίου, που συνήθως παρουσιάζεται στα πλαίσια χρόνιας διαμεσοσωληναριακής νόσου
- 2) Oligουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- 3) Νεφρωσικό σύνδρομο
- 4) Νεφροσωληναριακή δυσλειτουργία με ελάχιστες ή και χωρίς ιστολογικές αλλοιώσεις

5) Χρόνια διαμεσοσωληναριακή νόσος, που δε συνοδεύεται από σωληναριακή δυσλειτουργία, και

6) Σημαντική εναπόθεση μετάλλων στους νεφρούς, με ελάχιστες επακόλουθες λειτουργικές και ιστολογικές αλλοιώσεις.

Τα προαναφερθέντα νεφροτοξικά σύνδρομα, καθώς και τα μέταλλα που προκαλούν το καθένα από αυτά παρουσιάζονται στον **πίνακα 24.2**.

**Πίνακας 24.2.** Νεφροτοξικά σύνδρομα προκαλούμενα από βαρέα μέταλλα

- **Νεφροσωληναριακή δυσλειτουργία με χρόνια διαμεσοσωληναριακή νόσο:**  
Βισμούθιο, κάδμιο, μόλυβδος, ουράνιο, υδράργυρος, χαλκός, χρώμιο
- **Ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια:**  
Άργυρος, αρσενικό, βισμούθιο, κάδμιο, μόλυβδος, ουράνιο, σίδηρος, υδράργυρος, χαλκός, χρυσός, χρώμιο
- **Νεφρωσικό σύνδρομο:**  
Βισμούθιο, υδράργυρος, χρυσός
- **Νεφροσωληναριακή δυσλειτουργία με ελάχιστες ή χωρίς ιστολογικές αλλοιώσεις:**  
Λίθιο
- **Μεγάλη εναπόθεση μετάλλου στους νεφρούς:**  
Άργυρος, σίδηρος
- **Χρόνια διαμεσοσωληναριακή νόσος χωρίς σωληναριακή δυσλειτουργία:**  
Σιλικόνη

Η τοξική δράση των βαρέων μετάλλων στον άνθρωπο ελαχιστοποιείται, λόγω της ικανότητας του οργανισμού να συνθέτει μεταλλοπρωτεΐνες ως απάντηση στην επαναλαμβανόμενη πρόσληψη μη-θανατηφόρων δόσεων των εν λόγω στοιχείων. Για παράδειγμα, η συνεχής πρόσληψη μικρών δόσεων καδμίου προκαλεί τη de novo σύνθεση μιας χαμηλού μοριακού βάρους (=10000 dlt) μεταλλοπρωτεΐνης, που ονομάζεται μεταλλοθειονεΐνη. Η μεταλλοπρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά, την εκλεκτικότητα των προσβαλλόμενων οργάνων και στην αποτοξίνωση του οργανισμού από το κάδμιο.

Χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής βλάβης από χρόνια έκθεση σε ορισμένα βαρέα μέταλλα μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται το κάδμιο, ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το ουράνιο, είναι: α) Διάμεση νεφρίτιδα, β) Εκλεκτική εναπόθεση των βαρέων μετάλλων στα κύτταρα του εγγύς εσπει-

ραμένου σωληναρίου και γ) Γενικευμένη διαταραχή της λειτουργίας του εγγύς σωληναρίου (σύνδρομο Fanconi). Η επίπτωση παθολογικής αμινοξουρίας είναι μεγαλύτερη μεταξύ των εργατών καδμίου από εκείνη των εργατών άλλων μετάλλων και το κάδμιο αποτελεί τη συχνότερη αιτία συνδρόμου Fanconi. Εκτός της αμινοξουρίας παρατηρούνται και άλλες σωληναριακές διαταραχές, όπως: Γλυκοζουρία, μειωμένη συμπυκνωτική ικανότητα, υπερασβεστιουρία, αυξημένη κάθαρση ουρικού οξέος, μειωμένη έκκριση οξέων και υπερχλωραιμική οξέωση, καθώς και λυσοζυμουρία. Η λευκοματουρία, όταν παρατηρείται, είναι συνήθως σωληναριακού τύπου και ανιχνεύεται με ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της β2-μικροσφαιρίνης, που είναι και ένας χρήσιμος πρώιμος διαγνωστικός δείκτης της προσβολής του σωληναρίου από βαρέα μέταλλα.

#### ΚΑΔΜΙΟ

Νεφροτοξικότητα οφειλόμενη στο κάδμιο έχει περιγραφεί ως αποτέλεσμα παρατεταμένης βιομηχανικής έκθεσης ή περιβαλλοντικής ρύπανσης. Η βιομηχανική χρήση καδμίου αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια σε πολλούς τομείς, όπως: Κατά την επεξεργασία του ψευδαργύρου, όπου παράγεται ως παραπροϊόν, την επιμετάλλωση του χάλυβα, τη βιομηχανία χρωμάτων, πλαστικών, κραμάτων, αλκαλικών μπαταριών, καθώς και την πυρηνική και ηλεκτρονική βιομηχανία. Εξαιτίας του μακρού βιολογικού χρόνου ημίσειας ζωής του, που είναι πάνω από 10 έτη, η παρατεταμένη έκθεση ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις οδηγεί σε υψηλές ιστικές συγκεντρώσεις στο ήπαρ και στους νεφρούς, από τους οποίους άλλωστε απομακρύνεται το ένα τρίτο περίπου του συνολικού σωματικού φορτίου. Στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου του νεφρού συνδέεται με μια πλούσια σε κυστεΐνη πρωτεΐνη, τη μεταλλοθειονεΐνη, που συντίθεται στο ήπαρ και μεταφέρεται στους νεφρούς δια του αίματος. Το σύμπλεγμα καδμίου-μεταλλοθειονεΐνης είναι νεφροτοξικό μετά από πινοκύτωση και συγκέντρωση στα λυσοσωμάτια των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Η αποβολή του δια των ούρων αρχίζει, όταν οι συγκεντρώσεις του στο νεφρικό φλοιό υπερβούν τα 100 - 300 ng/g νεφρικού φλοιού. Ο νεφρικός αυτός ουδός αντιστοιχεί σε συνολική συγκέντρωση καδμίου σώματος περίπου 160

με 170 mg. Στα επίπεδα των συγκεντρώσεων αυτών αντιστοιχεί και η δυσλειτουργία του νεφρικού σωληναρίου<sup>2</sup>.

Στα κλινικά χαρακτηριστικά της χρόνιας έκθεσης περιλαμβάνονται :

- Προσβολή του αναπνευστικού συστήματος: Ρινίτιδα, εξελκώσεις του ρινικού βλεννογόνου, ανοσμία και πνευμονικό εμφύσημα
- Κίτρινη απόχρωση των δοντιών
- Ανααιμία
- Διαταραχές μεταβολισμού του ασβεστίου: Υπερασβεστιουρία (με φυσιολογικό ασβέστιο πλάσματος), οστεομαλακία, και νεφρολιθίαση
- Νεφροσωληναριακές διαταραχές.

Κλινικά, η δυσλειτουργία του εγγύς σωληναρίου που οφείλεται στο κάδμιο χαρακτηρίζεται από αμινοξουρία, γλυκοζουρία, νεφροσωληναριακή οξέωση και αποβολή β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης δια των ούρων. Κλινικά ανιχνεύσιμη λευκωματουρία παρατηρήθηκε μετά από 9 έως 25 έτη συνεχούς επαγγελματικής έκθεσης σε κάδμιο. Επίσης, παρατηρήθηκε ενζυμοουρία (λυσοζύμη και ριβονουκλεάση) ενδεικτική και αυτή σωληναριακής βλάβης. Η παρατηρούμενη ιστολογικά βλάβη αντιστοιχεί στην εικόνα της διαμεσοσωληναριακής νεφρίτιδας. Η δυσλειτουργία του νεφρικού σωληναρίου, όταν εκδηλωθεί, είναι συνήθως μη αναστρέψιμη, ακόμη και όταν οι ασθενείς προστατευτούν από περαιτέρω έκθεση. Πρέπει να τονιστεί πάντως ότι δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις κατάληξης σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Αντίθετα με τη χρόνια, η οξεία έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου μπορεί να προκαλέσει στον άνθρωπο οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Τυπικό παράδειγμα δηλητηρίασης μεγάλου πληθυσμού από χρόνια περιβαλλοντική ρύπανση καδμίου αποτελεί η νόσος “itai - itai” ή “ouch - ouch”, που ονομάστηκε έτσι λόγω της χλωδότητας, των καταγμάτων και της επώδυνης οστεομαλακίας που συνυπάρχει με το σύνδρομο Fanconi<sup>2</sup>. Η νόσος είναι ενδημική στην κοιλάδα του ποταμού Jinzu της Ιαπωνίας, όπου το έδαφος των φυτειών ρυζιού μολύνεται από τα ρυπασμένα νερά του ποταμού με βιομηχανικά απόβλητα καδμίου.

## ΜΟΛΥΒΔΟΣ

Η χρήση του μολύβδου και η δηλητηρίαση από αυτόν, χρονολογούνται από την αρχαιότητα και

συνεχίζονται στη διαδρομή της ιστορίας, κυρίως με τη μορφή ποδάγρας, λόγω προσθήκης μεγάλου μέρους μολύβδου στο κρασί. Στις αρχές του αιώνα περιγράφηκαν αρκετές περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζόμενες με επαγγελματική έκθεση στο μόλυβδο. Στις ημέρες μας οι περιγραφές αυτές ελαχιστοποιήθηκαν, πιθανόν λόγω της βελτίωσης των συνθηκών εργασίας.

Μολονότι ο μόλυβδος, όπως και το κάδμιο, προσβάλλει τα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου, υπάρχουν εντούτοις σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μετάλλων στην κλινική και ιστολογική εικόνα της νεφρικής προσβολής. Σύνδρομο Fanconi έχει περιγραφεί μόνο σε πειραματόζωα και παιδιά, αλλά όχι και στους ενήλικους, με εξαίρεση μικρή αμινοξουρία σε εργάτες μολύβδου<sup>2</sup>. Αντίθετα με την αυξημένη κάθαρση ουρικού και την υποουριχαιμία, που παρατηρείται στη δηλητηρίαση από κάδμιο, στη νεφροπάθεια από μόλυβδο παρουσιάζεται μειωμένη κάθαρση ουρικού και υπερουριχαιμία, που σε αρκετές περιπτώσεις συνοδεύεται και από ουρική αρθρίτιδα. Με τη χρήση των δοκιμασιών προβενεκίδης (αναστολής της επαναρρόφησης ουρικού) και πυραζιναμίδης (αναστολής της έκκρισης ουρικού) αποδείχθηκε ότι η μειωμένη κάθαρση του ουρικού οφείλεται σε αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση του ουρικού. Μία άλλη διαφορά είναι και η ύπαρξη πυρηνικών εγκλειστών στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου, που αποτελούνται από σύμπλεγμα μολύβδου και μιας πρωτεΐνης-φορέα<sup>3</sup>.

Στην οξεία νεφροπάθεια από μόλυβδο, που είναι συχνή στα παιδιά και παρουσιάστηκε σε μεγάλη συχνότητα στην Αυστραλία, οι χαρακτηριστικές κλινικές εικόνες περιλαμβάνουν:

α) Σύνδρομο Fanconi (νεφροσωληναριακή οξέωση) με χαρακτηριστική αμινοξουρία, σακχαρουρία, φωσφατουρία και αποκλειστική φρουκτοζουρία και κιτρικουρία.

β) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με χαρακτηριστικά πυρηνικά εγκλειστα μόλυβδου και πρωτεΐνης-φορέα στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που οφείλεται κυρίως σε μακροχρόνια επαγγελματική έκθεση παρατηρείται συνήθως στους εργάτες βιομηχανίας κοινών μπαταριών, βελτιωτικών βενζίνης, στους τυπογράφους κ.ά. Στην κλινική εικόνα περιλαμβάνονται: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια,

υπέρταση, υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (Πίν. 24.3).

Εκτός της τοξικής βλάβης από επαγγελματική έκθεση, έχουν περιγραφεί στους ενήλικες δύο ασυνήθιστοι τύποι νεφροπάθειας από μόλυβδο: α) Μετά από επαναλαμβανόμενη κατάποση επιχρισμάτων ελαιοχρώματος στην παιδική ηλικία (που περιείχε μεγάλες ποσότητες μολύβδου) στο Queensland της Αυστραλίας και β) Στους καταναλωτές παράνομου ούισκυ την εποχή της ποτοαπαγόρευσης στις ΗΠΑ (moonshine whiskey consumers), λόγω της χρησιμοποίησης αποστακτών από μόλυβδο.

**Πίνακας 24.3. Κλινικά και ιστολογικά ευρήματα νεφροπάθειας εκ μολύβδου**

- Μειωμένη σπειραματική διήθηση (GFR)
- Μειωμένη νεφρική αιματική ροή (RBF)
- Μικρού βαθμού ή καθόλου λευκωματουρία
- Φυσιολογικό ίζημα ούρων
- Υπέρταση
- Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα με μειωμένη κάθαρση ουρικού
- Σύνδρομο Fanconi (στην οξεία δηλητηρίαση στα παιδιά)

**Ιστολογικές βλάβες:**

Οξεία διάμεση νεφρίτιδα Πυρηνικά έγκλειστα μολύβδου στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου

Η διάγνωση της νεφροπάθειας από έκθεση σε περίσσεια μολύβδου είναι δύσκολη. Οι συγκεκριμένες περιπτώσεις του μολύβδου στο αίμα αντανακλούν την πρόσφατη και όχι την αθροιστική έκθεση. Εξάλλου, το 90% του μολύβδου του αίματος ευρίσκεται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απαιτεί διόρθωση ως προς την αναμία. Ο καλύτερος υπολογισμός της συνολικής ποσότητας μολύβδου του σώματος γίνεται με την κινητοποίηση του μολύβδου των οστών και την αποβολή δια των ούρων, άνω των 650 gr, με τη χρησιμοποίηση 1 gr της χηλικής ένωσης Na<sub>2</sub>-Ca-EDTA. Η αξιοπιστία της μεθόδου ενισχύεται, αν συγκριθούν οι τιμές αυτές με τη βασική 24ωρη αποβολή (συλλογή ούρων τριών 24ώρων).

**ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ**

Η τοξική βλάβη του υδραργύρου ποικίλλει από το είδος της ένωσης του υδραργύρου, την πύλη εισόδου στον άνθρωπο, καθώς επίσης από την ένταση

και τη διάρκεια της έκθεσης σε αυτόν. Ο υδράργυρος στη στοιχειακή μορφή, όταν καταπίνεται, είναι συνήθως αβλαβής, αλλά ο βιομετασχηματισμός του σε οργανικά και ανόργανα άλατα μπορεί να τον καταστήσει τοξικό. Οι διάφορες χημικές ενώσεις υδραργύρου συναθροίζονται στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και συνδέονται με τις σουλφυδριλικές ομάδες των λυσοσωματίων και των φωσφολιπιδιακών μεμβρανών προκαλώντας έτσι την τοξική του δράση. Ο υδράργυρος μπορεί να δράσει επίσης ως ενεργοποιητικός παράγοντας ανοσολογικών αντιδράσεων, προκαλώντας κατ' αυτό τον τρόπο λευκωματουρία και νεφρωσικό σύνδρομο.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούν καθεμία από τις ενώσεις του υδραργύρου ξεχωριστά και το είδος της νεφρικής βλάβης που προκαλεί.

Τα *υδραργυρικά διουρητικά*, ο *χλωριούχος υδράργυρος* και τα *αμμωνιακά παράγωγα υδραργύρου*, που περιέχονταν κυρίως στις κρέμες προσώπου παλαιότερα, προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο<sup>4</sup>. Ιστολογικά διαπιστώθηκαν τόσο μεμβρανώδεις, όσο και υπερπλαστικές σπειραματικές βλάβες με κοκκιώδεις εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών G, M και συμπληρώματος. Φαίνεται ότι ο υδράργυρος στις περιπτώσεις αυτές δρά ως απτίνη και προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες σε πειραματόζωα.

Η παρατεταμένη λήψη *καθαρτικών που περιέχουν χλωριούχο υδράργυρο (καλομέλας)* μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με στοιχεία συνδρόμου Fanconi. Στην κλινική εικόνα της δηλητηρίασης συνυπάρχουν διάρροια, διαταραχές από το ΚΝΣ (τρόμος, άνοια) και μη ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική προσβολή χαρακτηρίζεται από μέτρια αζωθαιμία, ήπια λευκωματουρία, αρνητικό ίζημα ούρων και από νεφροσωληναριακές διαταραχές, στις οποίες περιλαμβάνονται γλυκοζουρία, αμινοξουρία, φωσφατουρία και διαταραχές, της οξίνισης των ούρων. Ιστολογικά διαπιστώθηκαν φυσιολογικά σπειράματα με μέτρια ατροφία των εγγύς σωληναριακών κυττάρων και διάχυτη εναπόθεση λιποφουσκίνης στο κυτταρόπλασμα. Επίσης διαπιστώθηκε εναπόθεση σκοτεινόχρωμης χρωστικής που οφείλεται σε κρυστάλλους β-υδραργυρικού σουλφιδίου.

Η οξεία έκθεση σε μεγάλες δόσεις *διχλωριούχου υδραργύρου* προκαλεί ολιγουρική οξεία σωληναριακή νέκρωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνυπάρχει μυοσφαιρινουρία, λόγω ραβδομυόλυσης, που συμβάλλει και αυτή στην εμφάνιση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η δηλητηρίαση παρουσιάζεται συνήθως μετά από εργατικά ατυχήματα ή απόπειρες αυτοκτονίας και η απαραίτητη δόση για την πρόκληση της νεφρικής προσβολής κυμαίνεται μεταξύ 0,4 και 10 gr. Οξεία σωληναριακή νέκρωση έχει προκληθεί επίσης και από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση μεγάλων δόσεων υδραργυρικών διουρητικών ή όταν προϋπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει μεταλλική γεύση στο στόμα, οπισθοστερνικό καύσο, κοιλιακά άλγη, ναυτία, εμέτους, διάρροιες και συχνά ελκωτική στοματίτιδα. Η ολιγουρία ή η ανουρία παρουσιάζονται ταχέως μετά την κατάποση. Εξαιτίας αυτής της ιδιότητός του, ο διχλωριούχος υδράργυρος χρησιμοποιήθηκε για την πρόκληση πειραματικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα πειραματόζωα. Όταν εμφανισθεί η ολιγουρία, η θνησιμότητα είναι εξαιρετικά υψηλή. Η θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης συνίσταται στη χορήγηση βρετανικού αντιλεβισίτη BAL σε συνδυασμό με αιμοκάθαρση, που πρέπει να αρχίζει το πρώτο 48ωρο, για να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη μείωση της θνησιμότητας.

Ορισμένες οργανικές υδραργυρικές ενώσεις συμπεριφέρονται, όπως ο ανόργανος υδράργυρος, καθώς υφίστανται ταχέως μετά τη λήψη τους βιομετασχηματισμό προς ανόργανο υδράργυρο δια διασπάσεως του δεσμού μεταξύ άνθρακος και υδραργύρου από ηπατικά ένζυμα. Οι *φαινυλ-υδραργυρικές ενώσεις*, που περιέχονται κυρίως στα παρασιτοκτόνα και τα υδραργυρικά διουρητικά, έχουν επίσης τοξικές ιδιότητες. Οι *μεθυλ-υδραργυρικές ενώσεις*, που επίσης περιέχονται στα παρασιτοκτόνα, προκαλούν νεφροτοξική βλάβη άμεσα ή έμμεσα μετά από λήψη δηλητηριασμένων σπόρων ή κρέατος ζώων που έχουν τραφεί με αυτούς. Επίσης, έχουν βρεθεί σημαντικές ποσότητες υδραργύρου σε ψάρια των ωκεανών, όπως ο τόννος, λόγω βιοσύνθεσης του ανοργάνου υδραργύρου του βυθού από την κοβαλαμίνη (βιταμίνη B<sub>12</sub>) που εκκρίνεται από ορισμένους θαλάσιους μικροοργανισμούς. Μεγάλες συγκεντρώσεις με-

θυλ-υδραργύρου διαπιστώθηκαν στους τόννους που αλιεύονται στον Minimata-Bay της Ιαπωνίας (50ppm σε σχέση με 85 ppm των οστρακοειδών της ίδιας περιοχής) λόγω ρύπανσης της θαλάσσιας αυτής περιοχής από απόβλητα βιομηχανιών βινιλοχλωριδίου, που χρησιμοποιούν τον υδράργυρο ως καταλύτη. Στην κλινική εικόνα της δηλητηρίασης προεξάρχουν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ (παραισθησίες, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές της όρασης και της ακοής, κατάθλιψη, τρόμος, αταξία, παράλυση, κώμα και θάνατος). Παράλληλα, παρά τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρατηρήθηκε μικρολευκωματινουρία. Λόγω του μακρού βιολογικού χρόνου ημιζωής και της σχετικά σταθερής σύνδεσής του με το ΚΝΣ, η θεραπεία με χηλικές ενώσεις είναι αμφίβολης αξίας.

Έχει αναφερθεί οξεία δηλητηρίαση από εισπνοή *ατμών μεταλλικού υδραργύρου* μετά από βιομηχανικό ατύχημα. Και στην περίπτωση αυτή στην κλινική εικόνα προεξάρχουν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ, αλλά συνυπάρχει και λευκωματινουρία, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φτάσει και τα επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου.

## ΧΡΩΜΙΟ

Η νεφροτοξικότητα του χρωμίου εκδηλώνεται συνήθως ως οξεία σωληναριακή νέκρωση από κατάποση διχρωμιούχου καλίου, είτε λόγω ατυχήματος είτε μετά απόπειρα αυτοκτονίας. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση οφείλεται αφενός σε απευθείας τοξική δράση του χρωμίου στα κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου, αφετέρου στην αιμοσφαιρινουρία λόγω της αιμόλυσης που προκαλεί η κατάποση του χρωμίου<sup>5</sup>. Την κλινική εικόνα της οξείας δηλητηρίασης συμπληρώνουν ναυτία, έμετοι, διάρροια, ηπατική ανεπάρκεια, θρομβοπενία, αιμορραγική διάθεση και διαταραχές του ΚΝΣ. Εξαιτίας της διυλισιμότητας του εξαδύναμου χρωμίου, η οξεία δηλητηρίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς με αιματοκάθαρση ή με περιτοναϊκή διύλιση.

Χρόνια νεφροτοξικότητα από χρώμιο παρουσιάζεται μετά από μακροχρόνια έκθεση στους εργάτες των βιομηχανιών επιχρωμιώσεων, συγκολλήσεων χάλυβα, βυρσοδεψείων και παρασκευής χρωμάτων. Η είσοδος στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται σχεδόν αποκλειστικά δια της αναπνοής

και η απομάκρυνση διά των ούρων. Όσο περισσότερο χρόνο εκτίθεται ο εργαζόμενος στο χρώμιο, τόσο περισσότερο συγκεντρώνεται στους νεφρούς και αυξάνεται αναλογικά η κάθαρσή του. Παρόλο ότι δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές βλάβες των νεφρών από χρόνια έκθεση στο χρώμιο, εντούτοις έχει διαπιστωθεί σωληναριακή λευκωματουρία στο 7% και ενζυμουρία (κυρίως β-γλυκουρονιδάση) στο 17% των εργαζομένων στη βιομηχανία χρωμίου, ενδεικτικές νεφρικής βλάβης<sup>6</sup>. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που ανευρέθησαν τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους συνίστανται σε: Κενοτοπιώδη και μη φαγοκυτταρωμένα έγκλειστα λυσοσωμάτια και κενοτοπιώδη μιτοχόνδρια των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

### ΑΡΣΕΝΙΚΟ

Τοξικό είναι το αρσενικό που βρίσκεται στις διάφορες χημικές ενώσεις με τρισθενή μορφή, το οποίο συγκεντρώνεται σε διάφορους ιστούς, όπως το ήπαρ, οι νεφροί, οι τρίχες και το δέρμα. Σε αντίθεση, το πεντασθενές είναι σχετικώς ατοξικό, δεν συγκεντρώνεται στους ιστούς και αποβάλλεται ταχέως διά των ούρων. Η δηλητηρίαση μπορεί να προέλθει είτε από απόπειρες αυτοκτονίας είτε από ατυχήματα στις χημικές και πετροχημικές βιομηχανίες, όπου κυρίως χρησιμοποιείται το αρσενικό. Προκαλείται βαριά οξεία σωληναριακή νέκρωση, καθώς και οξεία φλοιική νέκρωση, οι οποίες επιπλέκονται και από τη συνυπάρχουσα αιμόλυση. Οι επιζήσαντες από αυτές τις νεφρικές βλάβες θα παρουσιάσουν μόνιμη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση. Η διάγνωση της οξείας δηλητηρίασης από αρσενικό συνήθως επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων αρσενικού στο αίμα, τις τρίχες και τα ούρα.

Η κλινική εικόνα της οξείας δηλητηρίασης περιλαμβάνει ναυτία, εμέτους, διάρροιες, λήθαργο, τρόμο, κοιλιακά άλγη, άλγη ράχως, και oligουρία. Επίσης, παρουσιάζονται καφεκίτρινες κηλίδες του δέρματος και αιφνίδια λεύκανση των τριχών. Ιστολογικά οι σωληναριακές βλάβες μοιάζουν με εκείνες της δηλητηρίασης από υδράργυρο. Θεραπευτικά, στην οξεία δηλητηρίαση από αρσενικό χρησιμότερη μέθοδος είναι η αιμοκάθαρση, ενώ η χρησιμότητα της χορήγησης BAL περιορίζεται στους ασθενείς με φυσιολογική νε-

φρική λειτουργία, καθώς τόσο το αρσενικό όσο και το σύμπλεγμα αρσενικού-BAL απομακρύνονται κυρίως δια των ούρων.

### ΟΥΡΑΝΙΟ

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αναφορές, με μία εξαίρεση, τοξικών βλαβών του νεφρού από έκθεση σε ουράνιο είτε μετά από ατύχημα είτε στη βιομηχανία. Η χαμηλή τοξικότητα του ουρανίου είναι πιθανό να σχετίζεται με τη χαμηλή απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα (0.5 με 5%). Μετά από χρόνια έκθεση σε εξασθενημένο ουράνιο, περίπου το 20% εναποτίθεται στους νεφρούς και άλλο ένα 20% στα οστά, όπου κινητοποιείται βραδέως. Αντίθετα, μετά από οξεία έκθεση, το σύνολο σχεδόν του ουρανίου εναποτίθεται στους νεφρούς. Στη μεν χρόνια έκθεση παρατηρείται μικρού βαθμού λευκωματουρία, στη δε οξεία ενζυμουρία (καταλάση), λευκωματουρία, μειωμένη επαναρρόφηση νατρίου και αύξηση του pH των ούρων.

### ΒΙΣΜΟΥΘΙΟ

Τα σκευάσματα του βισμούθιου ήταν γνωστό από τον προηγούμενο αιώνα ότι προκαλούσαν νεφρική βλάβη, που ποικίλλει από ασυμπτωματική λευκωματουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο μέχρι οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Παλαιότερα η συχνότερη αιτία δηλητηρίασης ήταν η αντισυφιλιδική θεραπεία, ενώ τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται είτε μετά από βιομηχανική έκθεση είτε από τη θεραπευτική χρήση άλλων σκευασμάτων βισμούθιου.

Η οξεία προσβολή του νεφρού από βισμούθιο προκαλεί βλάβη των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου με χαρακτηριστικά έγκλειστα κοκκία στον πυρήνα και το κυτταρόπλασμά τους, που βάφονται με τις χρωστικές του περιοδικού οξέος-Schiff και Ziehl-Nielsen. Στην κλινική εικόνα της οξείας προσβολής παρατηρούνται στοματίτιδα, διάρροια, περιφερική νευρίτιδα, αποφρακτικός ίκτερος και υπέρχρωση των ούλων. Το είδος της νεφρικής προσβολής εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα βισμούθιου. Στις μεγάλες δόσεις προκαλείται oligουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στις μικρότερες η κυριότερη εκδήλωση είναι η σωληναριακή δυσλειτουργία που εκδηλώνεται με γλυκοζουρία, αμινοξουρία, φω-

σφατουρία και διαταραχές της οξίνισης των ούρων<sup>2</sup>. Θεραπευτικά στη δηλητηρίαση από βισμούθιο η χορήγηση BAL αποδείχθηκε αναποτελεσματική, ενώ παρατηρήθηκε πλήρης αποκατάσταση με την αιμοκάθαρση.

### ΧΡΥΣΟΣ

Χαρακτηριστικό της νεφρικής προσβολής μετά από έκθεση σε χρυσό είναι η εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου, που ταχέως υποχωρεί μετά τη διακοπή της έκθεσης. Παρατηρήθηκε ως επιπλοκή κατά τη χορήγηση αλάτων χρυσού για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας<sup>7</sup>. Παρά την υποχώρηση μετά τη διακοπή της έκθεσης, η χορήγηση BAL και φλοιοτρόπου ορμόνης επιταχύνει την αποκατάσταση. Ιστολογικά διαπιστώθηκε σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα, συνήθως IgG και IgM. Επίσης ανευρέθηκαν έγκλειστα χρυσού στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του σωληναρίου και των μεσαγγειακών κυττάρων. Έχουν αναφερθεί και θανατηφόρες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

### ΛΙΘΙΟ

Σημαντικό ενδιαφέρον για τη νεφροτοξικότητα του λιθίου προκλήθηκε μετά την εισαγωγή του στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχώσεων, που τελικά περιορίσε τη χρήση του. Το λίθιο είναι ένα μονοσθενές ιόν, όπως το νάτριο, το κάλιο, το κάσιο και το ρουβίδιο. Μολονότι εμφανίζει αρκετές από τις ιδιότητες του νατρίου και του καλίου, εντούτοις δεν υφίσταται στους νεφρούς τις ίδιες ακριβώς μεταβολές με αυτά. Το λίθιο διηθείται στο σπείραμα, όπως το νάτριο, αλλά επαναρροφάται στο σωληνάριο ενεργητικά σε ποσοστό 60 με 70% του διηθούμενου φορτίου. Η μείωση του εξωκυττάρου όγκου αυξάνει την εγγύς, αλλά όχι και την άπω επαναρρόφιση του λιθίου, όπως συμβαίνει με το νάτριο. Επιπλέον, ούτε η απέκκριση του λιθίου επηρεάζεται από τα διουρητικά της αγκύλης ούτε η επαναρρόφηση του από την αλδοστερόνη.

Η σημαντικότερη νεφρική βλάβη από το λίθιο είναι ο άποιος διαβήτης που παρουσιάζεται στο 10 - 30 % των ψυχιατρικών ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτικά λίθιο. Φαίνεται ότι το λίθιο προκαλεί νεφρογενή άποιο διαβήτη, κυρίως αναστέλλοντας τη δράση των επιθηλιακών κυττάρων

του αθροιστικού σωληναρίου στην αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και μερικώς δια αναστολής της αδενυλ-κυκλάσης, με επακόλουθη αδυναμία παραγωγής κυκλικού AMP από την ADH. Η επίδραση του λιθίου στους νεφρούς θεωρείται λειτουργική, δόσο-εξαρτώμενη, και πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της χορήγησής του. Εντούτοις, σε ορισμένους ασθενείς ο άποιος διαβήτης συνεχίστηκε για αρκετά χρόνια μετά τη διακοπή της χορήγησής του. Επίσης, έχει αναφερθεί μικρού βαθμού νεφροσωληναριακή οξέωση του άπω νεφρώνα. Για την αντιμετώπιση της οξείας δηλητηρίασης από λίθιο, χρησιμοποιήθηκε η αιμοκάθαρση με σκοπό την απομάκρυνση της περφόρσεϊνής του<sup>1</sup>.

### ΑΡΓΥΡΟΣ

Η αργυρία, η συστηματική δηλητηρίαση από άργυρο παρουσιάζεται μετά από λήψη φαρμάκων που περιέχουν άργυρο από του στόματος ή με επαλείψεις, και μετά από βιομηχανική έκθεση. Έχει αναφερθεί απορρόφιση σημαντικών ποσοτήτων αργύρου από τους βλεννογόνους της μύτης, του στόματος και το γαστρεντερικό σωλήνα, που οδήγησαν σε αργυρία με χαρακτηριστική σκοτεινόχρωμη χρώση του δέρματος. Το μεγαλύτερο μέρος του απορροφηθέντος αργύρου, ανεξαρτήτως της πύλης εισόδου στον οργανισμό, συγκεντρώνεται στους νεφρούς. Ιστολογικά διαπιστώθηκαν κοκκώδεις εναποθέσεις στους περισωληναριακούς ιστούς, όχι όμως και στα κύτταρα του σωληναρίου. Αναφέρθηκαν επίσης, δύο περιπτώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης σε εμφανιστές φίλμ.

Σε μια ομάδα 30 ατόμων που υπέστησαν μεγάλη επαγγελματική έκθεση, στους 4 εξ αυτών παρουσιάστηκε λευκωματουρία και στους 5 μείωση της σπειραματικής διήθησης κατά 10%. Σε κανένα, αντίθετα, δεν παρουσιάστηκε άλλου είδους σωληναριακή διαταραχή. Ως συμπέρασμα της μελέτης αυτής προκύπτει αυτό που και από άλλους προηγουμένως αναφέρθηκε ότι η αργυρία είναι μια καλοήθης κατάσταση και η βλάβη των νεφρών είναι πρακτικά ασήμαντη<sup>7</sup>.

### ΣΙΔΗΡΟΣ

Νεφρική αιμοσιδήρωση παρουσιάζεται σε ασθενείς με χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση, καθώς επίσης και στους υποβαλλόμενους σε επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις αίματος. Έχει περιγραφεί



στη νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία, στην παροξυντική κρυσταλλοαίμα, στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, στις θαλασσαιμίες, στη συγγενή σφαιροκυττάρωση και στη χρόνια αιμόλυση λόγω προσθετικών βαλβίδων. Εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης ανευρέθηκαν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου και σε μικρότερη έκταση στην αγκύλη του Henle και το διάμεσο ιστό. Η νεφρική λειτουργία παραμένει συνήθως ανέπαφη, εντούτοις κάποτε παρατηρείται μικρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, λευκωματουρία και διαταραχές της πύκνωσης των ούρων.

## ΟΡΓΑΝΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Η *αιθυλενογλυκόλη*, μια αλειφατική αλκοόλη που περιέχεται κυρίως στο αντιψυκτικό των αυτοκινήτων, μετά από κατάποση σε απόπειρα αυτοκτονίας ή ως υποκατάστατο της αιθανόλης από τους αλκοολικούς προκαλεί ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια 24 με 48 ώρες μετά την κατάποση. Η βλάβη αποδίδεται σε καθίζηση κρυστάλλων οξαλικού οξέος, στο οποίο μεταβολίζεται η αιθυλενογλυκόλη. Στην κλινική εικόνα κυριαρχούν τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, που περιλαμβάνουν συγχυτική κατάσταση, σπασμούς, κώμα, καθώς επίσης και βαριά μεταβολική οξέωση, που οφείλεται σε περίσσεια ανιόντων γαλακτικού οξέος και γλυκολικού οξέος. Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης επιτυγχάνεται με χορήγηση διπτανθρακικών για τη διόρθωση της οξέωσης, χορήγηση αιθυλικής αλκόλης για την αναστολή του μεταβολισμού της γλυκόλης και εφαρμογή αιμοκάθαρσης για την απομάκρυνσή της από τον οργανισμό. Η έναρξη της αιμοκάθαρσης πρέπει να γίνεται πρώιμα, ακόμη και στις σπάνιες περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν εμφανίζεται ΟΝΑ. Εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά η ΟΝΑ, τότε καταλείπονται μόνιμες βλάβες στους νεφρούς.

Η χορήγηση *μεθοξυφλουρανίου*, ενός πτητικού αναισθητικού, συνοδεύτηκε από εμφάνιση μη-ολιγουρικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η εμφάνισή της αποδόθηκε στην ύπαρξη κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου εντός του αυλού και του κυτταροπλάσματος των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου με ταυτόχρονη παρουσία νέκρωσης. Σε μερι-

κές περιπτώσεις διαπιστώθηκε διαταραχή της πυκνωτικής ικανότητας.

Ο *τετραχλωράνθρακας* και το *τετραχλωροαιθυλένιο*, δύο γνωστοί οργανικοί διαλύτες, έχουν ηπατοτοξική και νεφροτοξική επίδραση μετά από κατάποση. Η εισπνοή ατμών, ιδιαίτερα μετά από λήψη αλκοόλης, προκαλούν οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σε μικρότερη έκταση ηπατική ανεπάρκεια. Η κατάποση, αντίθετα, προκαλεί κυρίως ηπατική νέκρωση και ηπατική ανεπάρκεια και κατόπιν οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική βλάβη είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση. Επίσης, κατά την εισπνοή τετραχλωράνθρακα παρατηρείται πνευμονικό οίδημα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ίκτερο, διάχυτα κοιλιακά άλγη, ηπατοκυτταρική νέκρωση και ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια<sup>7</sup>. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από ηπατίτιδες εξ ιού, λεπτοσπειρωση, δηλητηρίαση από μανιτάρια, δηλητηρίαση από στοιχειακό φώσφορο, καθώς και από το ηπατονεφρικό σύνδρομο.

## ΆΛΛΕΣ ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Τελευταία αναφέρθηκαν δηλητηριάσεις από *παράκουάτ*, ένα οργανικό ζιζανιοκτόνο ευρύτατης χρήσης, μετά από απορρόφηση από το δέρμα λόγω ατυχήματος ή μετά κατάποση σε απόπειρες αυτοκτονίας. Εμφανίζεται οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που συχνά συνοδεύεται από πολλαπλές διαταραχές της λειτουργίας του εγγύς σωληναρίου. Η θνησιμότητα είναι μεγάλη, λόγω συνύπαρξης και πνευμονικών βλαβών. Η αντιμετώπιση συνίσταται στην έγκαιρη εφαρμογή αιμοκάθαρσης.

Η λήψη *μανιταριών amanita phalloides*, που περιέχουν την επταπεπτιδική τοξίνη amanita, προκαλεί βαριά ηπατική και νεφρική βλάβη, με επακόλουθα ηπατικό κώμα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Κλινικά παρουσιάζονται έντονες διαρροϊκές κενώσεις, έμετοι και ισχυρά κοιλιακά άλγη 8 έως 12 ώρες μετά την κατάποση και εντός 48 ωρών εμφανίζονται η ηπατική και η νεφρική προσβολή. Θεραπευτικά χρησιμοποιήθηκε η μαννιτόλη για την προστασία των νεφρών και ο ζωικός άνθρακας από το στόμα για τη μείωση της απορρόφησης της τοξίνης. Επίσης χρησιμοποιήθηκε χωρίς ιατροπονητικά αποτελέσματα η αιμοκάθαρση.

## ΦΥΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στους φυσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η **θερμότητα** και η **ιοντίζουσα ακτινοβολία**.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία δεν έχει αναφερθεί ότι έχει τοξική επίδραση στους νεφρούς σε επαγγελματική έκθεση, αλλά ως παρενέργεια της θεραπευτικής χρήσης της. Οι νεφροί παρόλο που θεωρούνταν ραδιοανθεκτικό όργανο, εντούτοις αποδείχτηκε ότι πρέπει να προστατεύεται για την αποφυγή σοβαρών βλαβών κατά τη διάρκεια των ακτινοβολιών. Η νεφροτοξικότητα σχετίζεται με τη συνολική δόση ακτινοβολίας. Συνήθως οι ασθενείς με νεφρίτιδα από ακτινοβολία έχουν λάβει πάνω από 2000 rads κατά τη διάρκεια θεραπείας ολίγων εβδομάδων για την αντιμετώπιση όγκων του Wilm's, καρκίνων ωοθηκών και όρχεων, οπισθοπεριτοναϊκού λεμφώματος, οστεογενών σαρκωμάτων, νευροβλαστωμάτων ή ενδοκοιλιακών μεταστάσεων. Η ευαισθησία στη νεφρική βλάβη από ακτινοβολία ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών. Η ευαισθησία αυξάνει στα παιδιά και στη νεφρική υπέρταση, λόγω ταχείας κυτταρικής αναπαραγωγής, ενώ η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικής προσβολής από την ακτινοβολία. Σημαντικό κίνδυνο διατρέχουν οι έκτοποι νεφροί, εφόσον δεν είναι γνωστή η θέση τους. Οι νεφρικές επιδράσεις της ακτινοβολίας διακρίνονται σε πέντε κατηγορίες: α) Οξεία νεφρίτιδα εξ ακτινοβολίας, β) Χρόνια νεφρίτιδα εξ ακτινοβολίας, γ) Λευκωματουρία, δ) Καλοήθης υπέρταση και ε) Κακοήθης υπέρταση. Από άποψη παθοφυσιολογίας ενοχοποιούνται δύο μηχανισμοί: Της αγγειακής προσβολής και της παρεγχυματικής προσβολής<sup>7</sup>.

Όσον αφορά στην παρατεταμένη έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες στον εργασιακό χώρο έχει παρατηρηθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε εργαζομένους που ευρίσκονται σε συνθήκες αφυδάτωσης. Η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί, διότι πέραν των αιμοδυναμικών διαταραχών που προκαλεί η αφυδάτωση, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί και ραβδομύωση που αποτελεί αφεαυτής αιτία οξείας βλάβης των νεφρών.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

### Εισαγωγή και ιστορική αναδρομή

Η σύνδεση μεταξύ ορισμένων ειδικών επαγγελ-

μάτων και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1895 από τον Rehn σε εργάτες βιομηχανίας χρωμάτων. Έκτοτε, με πολυάριθμες μελέτες διερευνήθηκαν η επιδημιολογία, η τοξικολογία και οι κλινικές μορφές του επαγγελματικού καρκίνου της κύστεως<sup>8</sup>.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μια σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, που έφθασε στη μέγιστη θνητότητα στις αρχές της δεκαετίας του '70. Μολονότι η συνολική επίπτωσή του μεταξύ 1973 και 1991 αυξήθηκε κατά 10%, η θνητότητα μειώθηκε στις δύο αυτές τελευταίες δεκαετίες. Η επίπτωση στις ημέρες μας (για τις Η.Π.Α.) είναι 32,3 περιπτώσεις ανά 10.000 λευκούς κατοίκους και διπλάσια για τους μη-λευκούς, παρότι και στις ομάδες του εγχρώμου πληθυσμού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση, 28% στους άνδρες και 34% στις γυναίκες. Από τις αρχές της δεκαετίας του '60 η πενταετής επιβίωση από επαγγελματικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως αυξήθηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των πασχόντων. Η αύξηση αυτή της επιβίωσης των ασθενών αποδίδεται, εν μέρει, στην έγκαιρη διάγνωση. Ο καρκίνος της κύστεως εμφανίζεται συχνότερα στη Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, ενώ είναι λιγότερο συχνός στην Ανατολική Ευρώπη και στην Ασία<sup>9</sup>.

Ο αυξημένος κίνδυνος πιθανόν να οφείλεται στην έκθεση σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα. Μέρος αυτής της αύξησης αποδίδεται σε επαγγελματική έκθεση. Το ποσοστό του αποδιδόμενου κινδύνου για καρκίνο της κύστεως από επαγγελματική έκθεση υπολογίζεται σε 21% με 25% για τους άνδρες και σε 11% για τις γυναίκες. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στους ρυθμούς εμφάνισης του συγκεκριμένου καρκίνου μεταξύ Αγγλίας και Ηνωμένων Πολιτειών, αλλά και μεταξύ των αστικών και αγροτικών περιοχών, με σαφώς συχνότερη εμφάνιση στις αστικές περιοχές. Στις ΗΠΑ οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο της ουροδόχου κύστεως καταγράφονται στο New Jersey και πιθανόν σχετίζονται με τη μεγάλη συγκέντρωση βιομηχανικών μονάδων στη συγκεκριμένη περιοχή.

### Καρκινογόνες ουσίες

Από άποψη καρκινογένεσης το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα (νεφρική πύελος, ουρητήρες,

κύστη και ουρήθρα) θεωρείται ως ενιαία μονάδα, καθώς καλύπτεται από μεταβατικό επιθήλιο και οι πιθανές καρκινογόνες ουσίες και οι μεταβολίτες τους, που αποβάλλονται δια των νεφρών, συνδέονται απευθείας με το βλεννογόνο αυτό. Από διάφορες μελέτες έχει δείχθει ότι το 90% με 95% των όγκων του κατώτερου ουροποιητικού εντοπίζεται στην ουροδόχο κύστη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επαγγελματικά καρκινογόνα μπορεί να δράσουν στο σύνολο του μεταβατικού επιθηλίου, είναι πιθανό όμως να απαιτείται μεγαλύτερη έκθεση (ποσοτικά και χρονικά) για την πρόκληση καρκίνου στην πύελο και τους ουρητήρες.

Το 1955 οι Melick και συν. απέδειξαν ότι το 4-αμινοδιφαινύλιο (xenylamine), ένα παραπροϊόν στη βιομηχανία χρωστικών της ανιλίνης, που χρησιμοποιείται ως αντιοξειδωτικό, είναι ένα επαγγελματικό καρκινογόνο της κύστεως και μπορεί να προκαλέσει καρκίνο της πύελου και των ουρητήρων<sup>10</sup>. Άλλα παράγωγα που έχουν ακόμη αναγνωριστεί ως επαγγελματικά καρκινογόνα της κύστεως είναι η **βενζιδίνη**, **χρωστικές προερχόμενες από τη βενζιδίνη**, η **3,3-διχλωροβενζιδίνη**, το **νιτροδιφαινύλιο**, η **4,4-μεθυλενο-δι-(2-χλωροανιλίνη)** (MOCA), η **4,4-μεθυλενοδιανιλίνη** (MDA). Πολλές από τις εκατοντάδες συνθετικές οργανικές χρωστικές, που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία, περιέχουν βενζιδίνη ή συγγενή προϊόντα, όπως η τολουιδίνη και η διανισιδίνη, που χρησιμοποιούνται στα βαφεία υφασμάτων, δερμάτων και χαρτιού. Από πολυάριθμες μελέτες σε πειραματόζωα και αρκετές σε ανθρώπους φαίνεται ότι οι χρησιμοποιούντες επαγγελματικά τις χρωστικές αυτές εμφάνιζαν μεγαλύτερο ποσοστό καρκινογένεσης της ουροδόχου κύστης<sup>11</sup>. Το MDA, που χρησιμοποιείται στην παραγωγή πολυουρεθάνης και ως σκληρυντικό, αποδείχτηκε ότι στους εργαζόμενους αυτών των βιομηχανιών προκαλούσε στατιστικά πολύ σημαντικά αυξημένη επίπτωση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, περίπου τρεις φορές περισσότερο.

Τα τελευταία χρόνια σταθερά αποκαλύπτονται νέα πιθανά καρκινογόνα της κύστεως. Εκτός των MDA και MOCA που προαναφέρθηκαν, το **υπερχλωροαιθυλένιο** (PCE) έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένους θανάτους από καρκίνο της κύστεως σε εργαζόμενους σε στεγνοκαθαριστήρια<sup>12</sup>. Επίσης, η επαγγελματική έκθεση σε **πολυκυκλικούς αρω-**

**ματικούς υδρογονάνθρακες**, σε **αρσενικό** και σε **μόλυβδο** έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.

### Επιδημιολογία

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκαν, όχι μόνο από μία αλλά από περισσότερες μελέτες, ορισμένα επαγγέλματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται: Εργάτες δέρματος, βαφείς υφασμάτων, εργαζόμενοι στην κλωστοϋφαντουργία, κομμωτές και κουρείς, εργάτες χρωματοβιομηχανίας, βαφείς χειριστές ηλεκτροστατικής βαφής αλουμινίου, εργάτες βιομηχανίας ελαστικού, εργάτες πετροχημικής βιομηχανίας, τυπογράφοι κ.ά.

### Μηχανισμοί πρόκλησης

Τα περισσότερα χημικά καρκινογόνα προσβάλλουν τα κύτταρα του ουροεπιθηλίου δια της παρουσίας τους στα ούρα. Ο μεταβολισμός των παραγόντων αυτών αποτελεί σημαντικό τμήμα της απάντησης του ξενιστή στην περιβαλλοντική έκθεση. Φαίνεται ότι υπάρχει μια διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ ενεργοποίησης και αποτοξίνωσης του ξενιστή, και έτσι εξηγείται η διαφορετική απάντηση στο ίδιο καρκινογόνο των διάφορων ατόμων που εκτίθενται σε αυτό<sup>13</sup>. Η πλειονότητα των χημικών καρκινογόνων απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση, πριν αυτή επιδράσει στα κυτταρικά μακρομόρια και προκαλέσει την έναρξη της καρκινογένεσης. Διαπιστώθηκε ότι η ύπαρξη γονιδιακών διαταραγμένων ενζύμων, του N-ακετυλτρανσφεράση και του γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της κύστεως. Έχει διαπιστωθεί για τα ένζυμα αυτά γενετικός πολυμορφισμός<sup>14</sup>.

Επίσης διαπιστώθηκαν από ορισμένες μελέτες σε καρκίνους της κύστεως μεταλλάξεις ογκογονιδίων και ιδιαίτερα του P53 και του ras<sup>15</sup>. Επιπλέον, η απευθείας επίδραση διάφορων παραγόντων, όπως οι φλεγμονές και/ή ερεθισμοί της κύστεως μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως.

### Παρακολούθηση

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συστηματική προσπάθεια για την ανεύρεση μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου της κύστεως στους εργαζο-

μένους σε επαγγέλματα με αυξημένο κίνδυνο. Οι συνηθέστερες μέθοδοι είναι η κυτταρολογική εξέταση των ούρων και η αναζήτηση μικροσκοπικής αιματουρίας.

Έτσι, σε άτομα με αυξημένη έκθεση σε **γνωστό καρκινογόνο** πρέπει να γίνεται κυτταρολογική και μικροσκοπική εξέταση των ούρων κάθε 6 μήνες. Σε άτομα με χαμηλή έκθεση σε γνωστό καρκινογόνο η κυτταρολογική εξέταση των ούρων πρέπει να γίνεται μετά τα πρώτα 2 χρόνια και στη συνέχεια μετά 5 χρόνια. Αντίθετα, σε άτομα με αυξημένη έκθεση σε **ύποπτο καρκινογόνο**, κυτταρολογική και μικροσκοπική εξέταση των ούρων πρέπει να γίνεται κάθε 6 μήνες, ενώ σε άτομα με χαμηλή έκθεση σε ύποπτο καρκινογόνο δεν υπάρχει προκαθορισμένος χρόνος εξέτασης των ούρων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zawada ET, Alavi FK, Maddox DA. Environmental and occupational causes of toxic injury to the kidneys and urinary tract. In: Rom WN, ed. Environmental and Occupational Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1998, 843-55.
- Conner EA and Fowler BA. Mechanisms of metal induced nephrotoxicity. In: Hook JB, Goldstein RS, eds. Toxicology of the kidney. New York: Raven Press, 1993, 437-57.
- Roels H, Lauwerys R, Konings J et al. Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone density. Occup Environ Med 1994, 51: 505-12.
- Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D. Renal oxidant injury and oxidant response by mercury. Kidney Int 1996, 50: 217-20.
- Vershoor MA, Bragt PC, Herber RFM, Zeilhus RL, Zwennis WC. Renal function of chronic plating workers and welders. Int Arch Occup Environ Health 1992, 18: 67-70.
- Petersen R, Mikkelsen S, Thomsen O. Chronic interstitial nephropathy after plasma cutting in stainless steel. Occup Environ Med 1994, 51: 259- 61.
- Gonick HC. Nephropathies of Heavy Metal Intoxication. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. Baltimore: Williams & Wilkins 1984, pp 6184-94.
- Goldstein MD, Griffin PD, Brandt-Rauf PW. Bladder carcinogens. In: Rom WN, ed. Environmental and Occupational Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998, 857-63.
- Silverman DT, et al. Urinary Bladder. In: Harras A, Edwards B, Gloeckler-Reis L, Blot W. Cancer rates and risks, 4th ed. 1996.
- Melick WH, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA, Wheeler EP. The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. J Urol 1955, 74: 760-6.
- Bulbulyan MA, Figgs LW, et al. Cancer incidents and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. Int J Epidemiol 1995, 24: 266-75.
- Ruder AM, Ward EM, Brown DP, et al. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. J Occup Med 1994, 36: 867-74.
- Hirvonen A. Genetic factors in individual responses to environmental exposures. J Occup Environ Med 1995, 37: 37-43.
- Raunio H, et al. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility- a review. Gene 1995, 159: 113-21.
- Taylor JA, Li Y, et al. Mutations in bladder tumors from arylamine exposed workers. Cancer Res 1996, 56: 294-8.