

Kadmiyum İntoksikasyonu Sonrası Motor Nöron Bulguları Gelişen Vakalarımız

Refah Sayın*, Temel Tombul*, Aysel Milanlıoğlu**

Özet

Kadmiyum, motor nöron hastalığı için potansiyel bir nörotoksin adaydır. Bu çalışmamızda kadmiyum intoksikasyonu ile ilişkili olarak motor nöron bulgularıyla seyreden 3 hasta sunuyoruz. Kurşun levha sanayisi ile ilgili iş sahasında çalışmaya başladıktan sonra şikayetleri başlayan hastalar kliniğimize başvurdu. Hastaların şikayetleri kol ve bacakta güçsüzlük, bulantı, kilo kaybı ve vücudun değişik bölgelerinde istemsiz kas seğirmeleri şeklindeydi. Hastaların elektromiyografik incelemelerinde spontan denervasyonlarla birlikte aksonal dejenerasyon bulguları dikkati çekmiştir. Bu üç vakanın aynı iş yerinde çalışması ve yapılan metal intoksikasyon araştırılması sonucunda özellikle ilk olgunun plazma kadmiyum seviyesinin yüksek bulunması nörolojik bulguların kadmiyum toksisitesi ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Kadmiyum zehirlenmesi, motor nöron hastalığı, elektromiyografi.

Motor nöron hastalığı, başlıca özelliği ilerleyici karakterde olan hem birinci motor nöron hem de ikinci motor nöron tutulumu görülen nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Başlangıç çoğunlukla sinsidir ve zaman içerisinde ilerleme gösterir. Bu hastalığın etyolojisi hakkında birçok hipotezler ileri sürülmüştür. Yıllar önce ağır metaller ve özellikle kurşuna özgü olarak ortaya çıktığına dair hipotezler ileri sürülürken şimdilerde ise immünolojik bozukluk üzerinde durulmaktadır (1). Toksik ve temel metaller sporadik motor nöron hastalığının patogeneğinde bildirilmiştir. Ancak bu metallerin kan düzeylerini ölçmek için gösterilen çabalar tartışmalı sonuçlara neden olmaktadır. Kadmiyum, motor aksonların motor nöron hücre gövdelerine retrograde olarak taşıdığını gösterdiği için sporadik motor nöron hastalığında (SMNH) potent nörotoksik bir ajandır (2).

Kadmiyum intoksikasyonuna bağlı olarak motor nöron bulguları ile seyreden olgular literatürde az sayıda bildirilmiştir.

Bu yüzden biz çalışmamızda kadmiyum intoksikasyonu ile ilişkili olarak motor nöron bulgularıyla seyreden 3 hastamızı sunmaya değer bulduk.

Olgu Sunumu

Olgu 1; On yedi yaşında erkek hasta, 3 ay önce araba hırdavatı, akü ve kurşun levha sanayisi ile ilgili iş sahasında çalışmaya başlamış. İki ay sonra yaygın vücut ağrısı, halsizlik, kol ve bacaklarda güçsüzlük, bulantı, iştahsızlık, 2 ayda 16 kilogram (kg) kilo kaybı ve vücudunun değişik bölgelerinde kas seğirmeleri olması üzerine polikliniğimize başvurdu.

Fizik muayenesi normal sınırlardaydı. Hastanın nörolojik muayenesinde kas gücü her iki üst ekstremitede 4/5, sol alt ekstremitede 3/5 ve sağ altta 4/5 düzeyinde idi. Derin tendon refleksleri (DTR) tüm ekstremitelerde canlıydı, plantar cevap bilateral lakayd idi. Bilateral tenar, hipotenar atrofi ve vücudun farklı bölgelerinde ortaya çıkan spontan fasikülasyonlar mevcuttu.

Hemogram, biyokimya, kanser markerları, folik asit ve B12 vitamini ile ilgili sonuçları normaldi. Tiroid hormonlarından serbest T4 (ST4): 2,32 ng/dl (0,8-1,9 ng/dl) hafif derecede yüksek, diğerleri normaldi. Tiroid ultrasonografisinde (USG) sağ lob 17x19x40 mm, sol lob 15x15x35 mm boyutta, homojen görünümde, isthmus kalınlığı 8 mm olup normalden kalındı. Olası servikal patoloji varlığının ekarte edilmesi için çekilen servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal idi. Elektronöromiyografisinde (ENMG) motor ve duysal iletiler normal sınırlardaydı. İğne elektromiyografisinde (EMG)

Daha önce aşağıdaki kongrede poster olarak sunulmuştur.

13th European Congress of Clinical Neurophysiology.
Istanbul, Turkey, May 4-8, 2008 P225

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

** Bitlis Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Bitlis, Türkiye

Yazışma Adresi: Dr. Refah Sayın.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Ana Bilim Dalı, Van, 65200

Cep Tel: 0 505 2178769

İş Tel: 0 432 2164711-6163

E-mail: refahsayin@yyu.edu.tr

yaygın fasikülasyonlar, daha az sıklıkla görülen fibrilasyon ve pozitif keskin dalga ile nörojenik tutulum bulguları dikkati çekiyordu.

Hastanın anamnezinde aynı ortamda çalışan 3 kişide de benzer şikayetlerin olması, hastadaki klinik tablonun ağır metal intoksikasyonuna bağlı olabileceğini düşündürdü. Kurşun intoksikasyonu açısından değerlendirilen hastanın periferik yayması ve batin USG'si normaldi. Dış merkezde gönderilmiş olan plazma kurşun ve bakır düzeyleri normal iken, kadmiyum düzeyi yüksek olarak gelmişti. Ancak plazma kadmiyum değeri hakkında bilgi elde edilemedi. Takiplerinde kadmiyum düzeyi düşme eğiliminde olan ve sonunda normal sınırlara gelen hastanın sonraki takiplerinde kısmi iyilik halinin varlığı gözlemlendi.

Olgu 2; On sekiz yaşında, erkek hasta 5 ay önce diğer olguyla aynı ortamda çalışmaya başlamış. Hastanın işe başladıktan 3 ay sonra yavaş yavaş başlayan ve zamanla ilerleyen yaygın vücut ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, bulantı, kusma, karın ağrısı, 2 ayda 15 kg kilo kaybı ve kas seyirmeleri şikayetleri başlamış.

Özgeçmişinde, soygeçmişinde ve alışkanlıklarında bir özellik yoktu. Fizik muayene normal sınırlardaydı. Nörolojik muayenede bilateral üst ekstremitelerde distalde daha belirgin olmak üzere 4/5 ve her iki alt ekstremitede proksimalinde 4/5, sol alt ekstremitede distalde 3/5, sağ altta distalde ise 2/5 düzeyinde kuvveti mevcuttu. Hasta sol alt ekstremitede L1 dermatomu altında çok şiddetli ağrı tarif ediyordu. DTR'leri tüm ekstremitelerde canlıydı. Bilateral tenar ve hipotenar atrofi dikkati çekiyordu. Uvula sola doğru deviyeydi, ancak öğürme refleksi alınmıyordu. Özellikle sırt ve omuzda spontan fasikülasyonlar mevcuttu.

Rutin kan testleri, tiroid hormonları, kanser markerları, B12 vitamini, folik asit, periferik yayma ve batin USG'si normal idi. Daha önceden tarafımızca değerlendirilen ve kadmiyum intoksikasyonuna bağlı motor nöron tutulumuyla karakterize kliniği olan hasta ile aynı ortamda çalışması nedeni ile hastadan plazma kadmiyum, bakır ve kurşun düzeyleri çalışıldı. Servikal lezyon varlığının ekarte edilmesi için istenen servikal MRG, uvulanın sola deviyasyonu nedeni ile istenen beyin MRG ve sol alt ekstremitede L1 altındaki ağrı şikayeti nedeni ile istenen lomber MRG normaldi. ENMG'de duysal ve motor iletiler normal iken, iğne EMG'de nörojenik tutulum bulguları ve spontan denervasyon bulgularından pozitif keskin dalga saptandı.

Plazma bakır, kurşun ve (sigara içmeyenlerde 0,3-1,2 µl, sigara içenlerde 0,3-3,92 µl düzeyleri) kadmiyum (1,02 µl) seviyeleri normal

idi. Bu durum hastanın bize olaydan 3 ay sonra gelmesi ve bu dönemde (daha önceki vakada olduğu gibi) kandaki toksik madde düzeyinin azalıp normal sınırlara ulaşmış olabileceğini düşündürdü. Hasta rehabilitasyon önerisiyle taburcu edildi.

Olgu 3; Yirmi yedi yaşında, erkek hasta diğer hastalarla aynı iş ortamında özellikle kurşun levhaların olduğu kısımda iki yıldır çalışmıştır. Ancak şikayetleri son 6 aydır başlamıştır. Şikayetleri ayak tabanı ve avuç içlerinde yanma, vücut ağrısı, özellikle katı gıdaları yutmada zorluk, iştahsızlık, bulantı, halsizlik, 3 ayda 9 kg kilo kaybı, sırt ve kollarda belirgin kas seyirmeleri şeklinde olan hastanın tablosu zamanla daha da kötüleşmiştir. Hasta bu şikayetlerindeki artış nedeni ile polikliniğimize başvurdu.

Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Alışkanlıklarında 15 yıldır 1 paket/gün sigara mevcuttu. Fizik muayene normal sınırlardaydı. Nörolojik muayenesinde uvula orta hatta, fakat bilateral öğürme refleksi alınmıyordu. Hafif nazone konuşması vardı. DTR'ler tüm ekstremitelerde canlıydı. Hastanın sağda yüzünü de içine alan hemihipoestezisi vardı. Tüm vücutta yaygın fasikülasyonlar mevcuttu.

Rutin kan testleri, kanser markerları ve periferik yayması normal idi. Tiroid hormonlarından ST4: 2,59 ng/dl (0,8-1,9 ng/dl), antitroglubulin antikor: 167 IU/ml (20-35 IU/ml) gelmesi nedeni ile yapılan tiroid USG'da sağ lob 17x21x50 mm, sol lob22x15x55 mm boyutlardaydı ve sağ lobda 8x6 mm boyutunda lobüle kontürlü heterojen hipoekoik nodül izlendi. Beyin MRG'de subkortikal beyaz cevherde milimetrik birkaç tane sinyal artışı dışında patoloji saptanmadı. Yapılan ENMG'de duysal ve motor iletiler normalken, iğne EMG'sinde nörojenik tutulum bulguları saptandı. Fasikülasyonlar dışında diğer spontan denervasyonlara rastlanmadı. Hastanın plazma kadmiyum, bakır ve kurşun düzeyleri diğer hastada olduğu gibi normal olarak geldi.

Hastalardaki bu durumu açıklayacak herhangi bir neden saptanmadı. Bu yaşlarda motor nöron bulgularını açıklayabilecek tüm tetkikler normaldi. İlk başvuran hasta ilk önce başka bir merkeze bu şikayetlerle başvurmuştu. Ve orada plazma kadmiyum seviyesi yüksek gelmişti. Bu şikayetlerin kadmiyum intoksikasyonuna bağlı olabileceği düşünülerek taburcu edilmişti. Ancak hastaların üçü de bize başvurduklarında oldukça geçti. İlk iki hasta 3 ay sonra, 3. hasta ise 6 ay sonra bize başvurmuştu. Bu yüzden plazma kadmiyum düzeyinin düşük gelmesi olağandı.

Tartışma

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronları selektif olarak etkileyen kötü gidişli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Şimdiye kadar etkili tedavisi ile hastalıktan korunmak için etkili bir yöntem bulunamamıştır. ALS vakalarının az bir yüzdesinde antioksidan enzim olan Cu, Zn-superoksit-dismutaz tanımlanmış ve bu defekt nörodejeneratif sürecin etyolojisinde sorumlu tutulmuştur (3, 5, 6). Vakaların çoğunda hala kesin bir kanıt olmamasına rağmen hastalığın çevresel bir etyolojisi olduğuna dair bilgiler ileri sürülmektedir (4). ALS'nin etyolojisinde çevresel etmenlerden özellikle ağır metallere maruz kalmayı destekleyen yayınlar vardır (7-9). Kadmiyum hayvan çalışmalarında tanımlanmış bir nörotoksindir. Ancak ALS ve kadmiyum ağır metale maruz kalma ile birliktelik gösteren epidemiyolojik çalışmalar ilgisiz sonuçlar da göstermiştir (9). Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise sporadik ALS hastalarının plazmalarında daha yüksek düzeyde kadmiyum bulunmuştur (2). Sporadik Motor Nöron Hastalığı'nda (SMNH); kadmiyum, motor nöronlara yerleşir ve onlara zarar verir. Bunun delili motor nöronlara seçici olarak giren metal toksinleri gösteren hayvan deneylerinden kaynaklanmaktadır (2, 10). Dahası, insan motor nöronları yaygın olarak kendi sitoplazmalarında metalleri içerirler (2). Ayrıca SMNH olanlarda, ağır metallere maruz kalan kontrol gruplarından çok daha fazla toksinlere rastlanmıştır. SMNH'nin patogenezinde yıllardır metal toksinlerden şüphelenilmektedir (2, 11). Bu şüphe SMNH için risk faktörü olan ağır metal maruziyetini gösteren insan verilerinden ortaya çıkmaktadır (2, 12). SMNH olanların kanlarında çok daha yüksek seviyelerde ağır metal seviyeleri bulunabilir.

Kadmiyum, tercihen 2+ oksidatif durumda kalan geçişli bir metaldir ve bu yüzden klasik olarak redoks kimyasına katılamamaktadır. Kompleks 3 vasıtasıyla elektron transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Mitokondrial enzim, fizyolojik koşullar altında reaktif oksijen türlerinin major intrasellüler kaynağıdır. Çünkü bu oksijen türleri yaklaşık %90 hücrel aerobik metabolizma ile meydana gelir. Bu yüzden ajanlar reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırmak için uygun mitokondrial etkinliği bozarlar. Oksidatif stres DNA, lipidler ve proteinler gibi sayısız hücrel komponentleri etkiler. Bunlar işlevsellikte önemli değişiklikleri yapısal olarak üretmek için yapılan alternatiflerdir. Bergomi ve ark. (3) önceki

çalışmasında ağır metallere maruz kalan kadmiyum ve kurşuna maruz kalma ile artmış motor nöron tutulumu arasında bir birliktelik gösterilememiştir. Ancak, Vinceti ve ark. (9) kadmiyuma maruz kalma ile ALS etyolojisi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Dahası Pamphlett ve ark. (2) toksik ve ağır metallere maruz SMNH patogenezinde rol oynadığını ve bu metallere maruz olanların kan seviyelerini ölçmek için yapılan girişimlerin zor olduğunu vurgulamışlardır. Bu yüzden bu yazarlar da hem SMNH olanları hem de kontrol gruplarını ele alarak farklı metallere maruz olanların kan düzeylerine bakmışlardır. Plazma kadmiyum seviyesi SMNH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak biyolojik değeri belirsizdir. SMNH olanların kanlarında metallerin ölçülmesinin rutin tanı testleri gibi gerekli olmadığı kanısına varmışlardır. Bar-Sela ark. (13) nikel-kadmiyum batarya fabrikasında kadmiyuma 9 yıl maruz kaldıktan sonra bir hastanın 44 yaşında vefat ettiğini bildirmişlerdir. Hasta ve arkadaşlarında işe başladıktan sonra kaşıntı, koku almada azalma, nazal konjesyon, burun kanamaları, öksürük, nefes almada zorluk, şiddetli baş ağrıları, kemik ağrısı ve proteinüri oluşmuş. EMG bulguları motor nöron tutulumu ile uyumluymuş. Biz de vakalarımızda kadmiyum ile motor nöron tutulumu arasında bir ilişki olduğunu saptadık.

Sonuç

Bu üç vakanın aynı iş yerinde çalışması ve yapılan metal intoksikasyon araştırılması sonucunda özellikle ilk olgunun plazma kadmiyum seviyesinin yüksek bulunması nörolojik bulguların kadmiyum toksisitesi ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Bu yüzden özellikle sporadik ve erken başlangıçlı ALS vakalarında ağır metal zehirlenmesinden şüphelenilmelidir. Eğer ağır metallere maruz kalma hikayesi var ise plazmada ağır metal analizi yapılması gerekmektedir.

Our Cases Developing Motor Neuron Symptoms After Cadmium Intoxication

Abstract

Cadmium is a potential candidate for a neurotoxin in motor neuron disease. In this study, we present three cases manifesting motor neuron findings associated with cadmium intoxication. Patients with a history of working in such industrial sectors as lead plaque coverage referred to our clinic with various complaints after the beginning period of their employment. The complaints of these patients were weakness in limbs, nausea, weight loss and involuntary tissue pulsations. In electromyographic

examination of all patients axonal degeneration findings together with spontaneous denervations attracted our attention. The fact that these three cases worked in the same place and the higher level of plasma cadmium especially in the first case after investigation, metal intoxication brought to our mind that neurologic findings were associated with cadmium toxicity.

Key words: Cadmium intoxication, motor neuron disease, electromyography.

Kaynaklar

1. Özdemir Ç. Motor Nöron Hastalığı. In: Öge AE (editör), Bahar SZ, Bilgiç B (editör yardımcıları). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nöroloji 2004; 25:449-452
2. Pamphlett R, McQuilty R, Zarkos K. Blood levels of toxic and essential metals in motor neuron disease. Neurotoxicology 2001; 22: 401-410
3. Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Brätter P, Alber D, et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A Population-Based Case- Control Study. Environmental Research Section A 2002; 89:116-123
4. Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology 2001; 20:2-6.
5. Orrell RW. Amyotrophic lateral sclerosis: Copper/ zinc superoxide dismutase (SOD1) gene mutations. Neuromuscul. Disord 2000; 10:63-68.
6. Robberecht W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2000; 247:2-6.
7. Gunnarsson LG, Lindberg G. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden 1970-83 and solvent exposure. Lancet 1989; 1:958.
8. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. Am J Epidemiol 1997; 145:1076-1088.
9. Vinceti M, Guidetti D, Bergomi M, Caselgrandi E, Vivoli R, Olmi M, et al. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Ital J Neurol Sci 1997; 18:87-92.
10. Arvidson B. Retrograde axonal transport of metals. J Trace Elem Exp Med 1989; 2:343-347.
11. Mitchell JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Clin 1987; 5:43-60.
12. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. J Neurol Neurosurg Psychiat 1993; 56:1200-1206.
13. Bar-Sela S, Reingold S, Richter ED. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. Int J Occup Environ Health. 2001; 7:109-112