

OBSERVAȚII MEDICO-LEGALE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE
CU NITRAȚI

L. Hecser*, V. Hădăreanu*, D. Matei*, Katalin Palffy*

REZUMAT

Autorii prezintă două intoxicații colective cu KNO_3 , soldate cu două decese înregistrate în perioada 1988 - 1999 la Institutul de Medicină Legală Tg. Mureș, perioadă în care s-au efectuat 9486 autopsii. În ambele cazuri intoxicațiile s-au datorat confuziei și neglijenței (folosirea KNO_3 în loc de NaCl).

În prima colectivitate, din cele patru persoane care au consumat mâncare preparată cu KNO_3 , a decedat un copil de 2 ani și 7 luni, la care a apărut inițial o simptomatologie digestivă la 30' - 60' după consum, ulterior dureri toracice, convulsii, colaps și deces la domiciliu la 2 ore de la debutul simptomatologiei. Methemoglobinemia a fost de 11,1%. Două persoane au fost spitalizate pentru simptomatologie digestivă și cardio-vasculară.

În a doua colectivitate, din cele trei persoane care au consumat mâncare "sărată" cu KNO_3 , o femeie de 36 ani a prezentat inițial o simptomatologie digestivă, ulterior alterarea progresivă stării generale, colaps și deces la domiciliu la 6 ore de la consumul alimentar. Valoarea methemoglobinemiei a fost de 22%. Celelalte două persoane au prezentat o simptomatologie digestivă și cardio-vasculară de intensitate medie-moderată.

Autorii opiniază că în cazul intoxicației cu KNO_3 aportul excesiv de K constituie un factor condițional determinat în mecanismul tanatogenerator.

Cuvinte cheie: intoxicații cu KNO_3 , mortalitate.

ABSTRACT

Forensic medical observations
on acute nitrate intoxication

The authors present two collective poisonings with KNO_3 which resulted in two deaths, recorded in the period 1988 - 1999 at the Institute of Forensic Medicine Tg. Mureș, among 9486 autopsies performed during this period. In both cases the intoxication was due to confusion and negligence (the use of KNO_3 instead of NaCl).

In the first group, from the four persons who consumed food prepared with KNO_3 a 2 years and 7 months old child died. In this case, at first some digestive symptoms appeared 30 - 60 min. after the ingestion, then thoracic pains, convulsions, collapse, and the death at home two hours after the onset of the symptoms. The methaemoglobinemia was 11,1%. Two persons were hospitalized with digestive and cardiac symptoms.

In the second group of three persons who ingested food "salted" with KNO_3 a 36 years old woman presented at first some digestive symptoms, later a progressive alteration in her general condition, collapse, and death at home 6 hours after the ingestion of the food. The methaemoglobinemia was 22%. The other two persons presented moderate intensity digestive and cardiac symptoms.

In the opinion of the authors in KNO_3 intoxication, the excessive K intake is a determinative conditional factor in the thanatogenesis.

Key words: intoxication with KNO_3 , mortality.

Azotații sau nitrații, azotiții sau nitriții, sunt substanțe puternic methemoglobinizante (met-Hb), și pot produce intoxicații, uneori mortale. Intoxicația cu nitriți se observă mai ales la sugari, care primesc apă nepotabilă (intoxicația cu "apa de puț"). Azotatul de sodiu și de potasiu (Natrium nitrosum, Potassium nitrosum) sunt substanțe ce se prezintă sub formă de cristale albe, fiind foarte hidrosolubile, cu absorbție facilă în tubul gastro-intestinal, și au gust acrișor-amăru. Se folosesc în agricultură, industria explozivilor, în terapeutică (efect diuretic, antiastmatic în țigările antiastmatice), precum și în industria alimentară (conservant al produselor din carne și pentru păstrarea colorației roșietice a mezelurilor, ca în cazul salamului de "Sibiu"). Intoxicațiile cu aceste substanțe sunt rare; ele se datoresc confuziilor, neatenției și neglijenței, ce privește sortarea produselor alimentare, și neștiinței în legătură cu doza folosită în preparatele alimentare. S-au descris intoxicații grave după consumul azotaților cu scopul de avort, sau de suicid (1). Intoxicațiile sunt solitare, și rar se semnalează intoxicația simultană a mai multor persoane sau intoxicația în grup.

Simptomatologia clinică subiectivă și obiectivă este în

funcție de efectele locale iritative ale azotaților asupra mucoasei gastro-duodenale, precum și de concentrația met-Hb în sânge. În formele ușoare (concentrația met-Hb 3 - 10%) ale intoxicației debutul clinic se manifestă prin grețuri, vărsături (iritație gastro-intestinală), diaree, ulterior apare cianoza, convulsii, comă și hipotermie (2). Cianoza se instalează insidios în 8 - 12 ore de la ingestia produsului la o concentrație de met-Hb 10 - 35%. Colorația albăstruie apare inițial la nivelul buzelor (cianoză centrală), mucoasa bucală, ulterior la nivelul unghiilor, tulburările subiective uneori, pot fi de intensitate minimă. Simptomatologia clinică generală (sistemică) apare la concentrații de 30 - 40% ale met-Hb, sub formă de cefalee, dispnee de efort, devin accentuate la valori de >40% și la concentrații de 60 - 65% met-Hb aceasta este complexă și agravată sub formă de fatigabilitate extremă, amețeli, tulburări de vedere, tinitus, tulburări de echilibru, tahicardie. Coma apare la valori de 65 - 75% ale met-Hb, și starea comatoasă poate fi însoțită de tulburări de ritm cardiac și de conducere intracardiacă, convulsii, abolirea reflexelor, respirație superficială, hipotensiune arterială. Coma în cazul substanțelor methemoglobinizante are un element comun și

* Conf. Dr. L. Hecser, Dr. V. Hădăreanu, D. Matei, Katalin Palffy - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Disciplina de Medicină Legală

anume blocarea Hb active și prin aceasta, privarea sistemului nervos central (SNC) și a altor organe, de oxigenul necesar reacțiilor celulare. Printr-un mecanism asemănător, de altfel, acționează și substanțele hemolizante. În cazul instalării unei insuficiențe respiratorii acute și circulatorii, pacientul decedează. Doza toxică letală este de 10 - 15 g *pro dosi* în cazul azotatului de sodiu și de 8 - 12 g în cazul azotatului de potasiu; produsul potasic este mai periculos pentru excesul de potasiu ce poate produce stop cardiac. Trebuie menționat însă, că s-au descris cazuri de intoxicații letale după 130 grains (1 gran = 0,06 g), dar și de supraviețuire după consumul a 1 uncie (28,35 g) de azotat de potasiu (2). Cantități mici de azotat de potasiu pot induce moartea prin colaps cardiovascular (1).

În perioada 1988 - 1999 în cadrul Laboratorului exterior de medicină legală Tg. Mureș s-au efectuat 9486 constatări medico-legale pe cadavru (autopsii), din care 6227 (65,64%) cazuri moartea a fost violentă. Din această categorie de decese în 893 cazuri (9,41% din cazuistica generală și 14,34% din cazuistica morților violente), mecanismul tanatogenerator s-a datorat intoxicațiilor acute, sau complicațiilor lor imediate. În cazuistica celor 12 ani, au existat două intoxicații acute colective cu azotați, din care s-au înregistrat două decese.

Prezentarea cazurilor

1. La data de 04.08.1988 într-o familie din comuna B. jud. Mureș s-a servit ciorbă de fasole. Din cele 5 persoane care s-au așezat la masă, patru au mâncat în jurul orelor 14,00 cantități variate din ciorbă, care a fost singurul fel în ziua respectivă. Minorul K.L. de 3 ani și 7 luni, fără antecedente patologice, la foarte scurt timp, după afirmația aparținătorilor aproximativ 30 minute - 1 oră după consum, a avut "stare de rău", dureri toraco-abdominale difuze, în parte de tip colicativ, ulterior convulsii, pierderea cunoștinței. S-a solicitat asistență medicală, dar minorul a decedat la aproximativ 2 ore de la debutul simptomatologiei, nefiind spitalizat. Autopsia medico-legală (nr. 884 - 124/1988), solicitată de organul de urmărire penală, nu a evidențiat la examen semne de violență. Faciesul palid, buzele "vinete". Sângele lichid al cadavrului a fost de culoare brun-violacee. Organele parenchimotoase au arătat o stază sangvină acută. Mucoasa stomacală de culoare violacee - palidă cu 150 ml conținut lichidian - păstos, mucinos, de culoare maronie. Intestinele cu peretele de culoare violacee, fețele de culoare gălbuie-maronie. Examenul histopatologic din fragmentele de organe prelevate la autopsie nu a evidențiat modificări microscopice semnificative. Examenul toxicologic (nr. 931/231/A2/1988 IML Tg. Mureș) a obținut din sângele și conținutul stomacal reacții intense pozitive pentru nitrați. Met-Hb sangvină 11,1%. S-a concluzionat că moartea minorului KL a fost violentă, cauza medicală a morții fiind intoxicația acută cu nitratul de potasiu.

În ziua de 04.08.1988, în jurul orelor 20,00 - 20,30 a apărut o simptomatologie și la numitul N.F. de 57 ani, bunicul minorului K.L. și la numita N.B. de 65 ani, bunica minorului K.L., care au mâncat și ei din ciorba de fasole. Pacientul a acuzat dureri precordiale cu iradiere în membrul superior stg. și inferior stg., parestezii difuze, dispnee accentuată. Numitul a fost transportat cu salvarea la Sighișoara (orele 23,15), internat la Spitalul Municipal, secția Interne (fo clinică nr. 1873/1988). La internare mucoasele sunt congestionate, stare de obnubilare, scaun de culoare brună. TA 160/80 mmHg, AV 78/minut. Analizele de laborator: uree sangvină

35 mg%, glicemia 83 g%, fibrinogenemia 468 mg%, bilirubinemia totală 0,32 mg%, SGPT 6U/ml, SGOT 6U/ml, Ht 50%, Hb 14 g%, VSH 10/20 mm. EKG: hipoxie subendocardică anterioară, tulburări de repolarizare. S-a suspectat intoxicație acută cu CO (?) și s-a administrat oxigen, hemisuccinat de hidrocortison i.v., miofilină, furantil, antibiotice. Starea generală s-a ameliorat și numitul s-a externat la cerere la data de 05.08.1988.

Numita N.B. de 65 ani, internată împreună cu soțul ei (fo 1875/1988) a prezentat somnolență accentuată, cianoză generalizată, dispnee de efort, cefalee puternică. TA 170/100 mg, AV 97/minut. EKG: extrasistole atriale, tulburări de repolarizare. S-a externat, la cerere, la data de 05.08.1988

Numita K.M. de 30 ani, mama minorului K.L. a mâncat aproximativ 5 linguri de ciorbă, și a avut dureri epigastrice minime. Nu a necesitat tratament medical. Un copil de 6 ani, care a stat la masă nu a mâncat din ciorbă pentru că "nu i-a fost foame".

Ancheta penală a găsit la domiciliu (cămară) o pungă cu inscripția SARE, cu care s-a sărat mâncarea din care s-a pus în evidență un amestec de NaCl și KNO₃. Azotatul de potasiu a fost adus de bunicul minorului, procurat de la un cunoscut, ulterior amestecat, cu sarea de bucătărie în vederea conservării unor mezeluri. Mama copilului, care nu știa de acest lucru, a folosit amestecul în loc de sare de bucătărie în cantități mari, nefiind mulțumită de "tăria sării". Bunicul minorului a fost trimis în judecată și a fost condamnat pentru săvârșirea infracțiunii de ucidere din culpă (art. 178 Cod Penal).

2. La data de 10.01.1993, trei membri ai unei familii din orașul S. jud. Mureș, au consumat în jurul orelor 14,30 pilaf cu carne de pasăre. La o oră după consum, la fiecare din ei a apărut o simptomatologie digestivă sub formă de grețuri, stare de slăbiciune, vomismente alimentare și bilioase. Numita Sz. B. de 36 ani a avut o stare progresivă alterată, și la orele 18,00 s-a produs decesul la domiciliu. Celelalte două persoane (femeia de 77 ani și bărbatul de 22 ani) au avut o stare de fatigabilitate, dipnee de efort și au fost spitalizate pentru supraveghere. În foile de observații nu s-au consemnat date semnificative, și nu s-au efectuat investigații paraclinice speciale.

Examinarea la fața locului a descoperit o pungă de nylon cu inscripția "Sare ultrafină" având un conținut (10 - 15 g) de cristale albicioase. S-au ridicat în vederea examinării toxicologice 800 g pilaf, 150 - 200 g carne pasăre și punga nylon cu "Sare ultrafină".

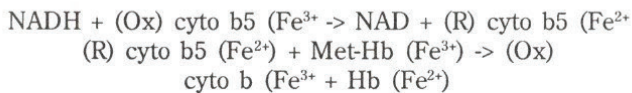
Autopsia medico-legală a numitei Sz. B. de 36 ani (nr. 20/1993) nu a evidențiat semne de violență la examenul extern. Faciesul palid, buzele cu nuanță violacee. Pupilele miotice. Sânge lichid cu nuanță violacee-maronie. Edem cerebral. Organele parenchimotoase cu stază acută sangvină. Stomacul cu mucoasa roz-gălbuie, în stomac 400 g resturi alimentare semidigerate de culoare gălbuie-maronie. Examenul histopatologic (nr. 51514/51518/1993 IML Tg. Mureș) a arătat edem pulmonar masiv, edem periglial-perineuronal discret.

Examenul toxicologic (nr. 152/20/216/1993 IML Tg. Mureș) a evidențiat alcoolemia negativă, ACE 1.32 μmol AC (în limite normale). Met-Hb în sânge: 22%. Conținutul stomacal nu are conținut de substanțe organo-halogenate, dar cu reacție intens pozitivă pentru KNO₃. Din punga cu inscripția "Sare ultrafină", din pilaf, s-a identificat de asemenea, KNO₃. Datele de anchetă au stabilit că "sarea ultrafină" a fost furnizată de către o persoană necunoscută (?) dintr-un alt oraș, și care s-a folosit, prima dată, în cantități foarte mari

pentru prepararea pilafului, pentru că "avea gust acrișor și nu sărat". În raportul medico-legal, solicitat de organul de urmărire penală, s-a concluzionat ca moartea numitei Sz. B. a fost violentă, cauza medicală a morții fiind intoxicația acută cu azotatul de potasiu.

Discuții

În afară de Hb-O₂, hemoglobina mai poate să fixeze și altfel oxigenul, într-o legătură așa de strânsă, încât combinația rezultată nu mai poate fi utilizată pentru funcția respiratorie. Această combinație, met-Hb sau hemiglobina, este mai săracă în oxigen decât Hb-O₂; i se atribuie formula Hb-OH [3]. În organism, în condiții fiziologice, Met-Hb apare numai ca urme (0,1 g%), formarea ei fiind împiedicată de un sistem fermentativ conținut în hematii. În condiții normale, Fe²⁺ din Hb este încet oxidat în met-Hb la o rată de 3% pe zi. Reducerea hematică a met-Hb se realizează de NADH-citocrom b5 - reductază (met-Hb reductază) (4). Această reacție utilizează citocromul b 5 conținând flavină, ca un intermediar electron purtător dintre NADH (derivat de glicoliză) și met-Hb după cum rezultă din formula următoare:



Mai mult de atât, sistemul enzimatic major al citocrom 5-reductazei este completat de o cale minoră în care se reduce met-Hb în Hb. Reductaza NADH-met-Hb reduce flavina în prezența NADPH, și flavina redusă reduce, în continuare, met-Hb. Această reductază nu este esențială și este responsabilă, probabil, numai de 5% din reducerea met-Hb (4). Această enzimă, este totuși importantă la pacienții cu met-Hb eredo-familială în timp ce ea reduce rapid met-Hb în prezența albastrului de metilen. În adăuție acestei căi enzimatice, acidul ascorbic și glutatationul pot reduce direct met-Hb dar aceasta cantitativ nu este semnificativă, contribuind doar în mică măsură la procesul de reducere met-Hb la Hb.

O methemoglobinemie mai marcată este totdeauna patologică; se disting două forme și anume toxice și autotoxice, dar există și forme eredo-familiale, mai ales în cazul hemoglobinei anormale (Hb-M) (5,6). Met-Hb autotoxice au fost observate în enteritele grve în urma resorbției de nitriți din intestin. Nitrații anorganici nu se reduc în nitriți în mod obișnuit în organism dar aceasta poate să apară dacă în căile digestive superioare există bacterii nitrozo-reductoare, de exemplu *Escherichia coli*; pH-ul gastric >4,0 favorizează acțiunea bacteriilor reductoare (1). De obicei nu se ajunge la hemoliză; este vorba de methemoglobinemie intraglobulară. Methemoglobinemia hemolitică survine în septicemiile grave cu microbi anaerobi, precum și ca formă particulară a toxicozei gravidice, cu sau fără eclampsie (3). Methemoglobinemia câștigată (dobândită) este cauzată de o largă varietate de droguri și toxice (tabel. I), care rezultă în oxidarea directă a Fe²⁺ din molecula de hem (7, 8).

Tabel I Cauzele methemoglobinemiilor dobândite

- analgezice/antipiretice (fenacetina, acetanilida).
- antimicrobiene/antiseptice (dapsona, cloroquina, sulfonamide, fenozopirodina, acid aminosalicilic;
- vasodilatatoare (amilnitrit, nitroglicerina, nitroprosiat);
- anestezice locale (benzocaina, lignocaina, prilocaina);
- agenți cu efect de suprafață (azotat de argint, acetat de mafenidă, vopselele de anilină);
- alți agenți (NO, clorurați, nitriți, nitrați, nitrobenzol, hipermanganat de potasiu, metoclopramida).

Copiii sub 4 luni sunt foarte susceptibili la met-Hb indusă de toxice, datorită concentrației reduse a NADH citocrom b5-reductazei la această vârstă (9).

Methemoglobinemia este o condiție clinică în care >1% din Hb este oxidată în met-Hb. În met-Hb fierul 2+ (feros) din Hb trece în fierul 3+ (feric) în urma procesului de oxidare, ce duce la inabilitatea moleculei de hem de a ceda legătura de oxigen (complex stabil). Manifestările clinice ale methemoglobinemiei pot fi rezultatul reducerii capacității de transport sangvin al oxigenului, ce depinde de concentrația met-Hb din sânge (tabel II).

Tabel II Corelații clinico-toxicologice în methemoglobinemii

Nivelul sangvin al met-Hb (%)	Simptomatologia clinică
0 - 3	normal
4 - 10	lipsa simptomatologiei, lipsa cianozei
11 - 35	lipsa simptomatologiei, cianoză
36 - 70	cianoză, simptomatologia hipoxiei
> 71	cianoză severă, comă, deces

Diagnosticul methemoglobinemiei este bazat pe datele de antecedente personale, inclusiv expunere la medicamente, toxine, cianoză centrală caracteristică, care nu răspunde la oxigenoterapie, cu PaO₂ normală și saturație calculată a oxigenului normală față de saturația măsurată redusă a oxigenului. Un test simplu care permite diagnosticul diferențial al cianozei din methemoglobinemie cu cianoză indusă de alte cauze se referă la faptul că sângele de culoare închisă-nuanță brună, în urma bolilor cardiace sau pulmonare se deschide rapid la culoare după ce a fost aerisit (agitat în eprubetă); în cazul met-Hb sângele, după această manevră, rămâne cu culoarea nemodificată (9).

Coma care apare în evoluția intoxicațiilor grave cu substanțe methemoglobinizante rezultă fie din acțiunea toxică celulară directă asupra neuronilor și prelungirilor lor din SNC, fie prin hipoxia cerebrală care apare ca rezultat al scoaterii din funcția de transport al oxigenului a unei mari cantități de Hb. În cele mai multe cazuri deprimarea funcției SNC și pierderea stării de conștiență este rezultatul hipoxiei cât și a acțiunii toxice celulare (10).

Tratamentul methemoglobinemiei cu manifestări sistemice se referă la administrarea soluției 1% albastru de metilen i.v. (11, 12, 13). Albastrul de metilen (AM) este redus de NADPH în leucometilenă, care, în continuare, reduce met-Hb în Hb. Doza este de 1 - 2 mg/kg corp, administrată în

decurs de 5 minute; doza poate fi repetată în decurs de 1 oră dacă simptomatologia hipoxiei persistă (8). Dozele cumulative de albastru de metilen (> 7 mg/kg corp) pot determina dispnee, dureri toracice, tremor, hemoliză. Pentru ca eficiența albastrului de metilen să se realizeze, este necesară o cantitate adecvată de NADPH; la cei cu deficit de G-6-PD (glucozo-6-fosfat dehidrogenază) AM poate induce cianoză marcată. Acidul ascorbic (vitamina C) are efect lent, care se manifestă în 9 - 10 zile și nu se recomandă în tratamentul de urgență (14); acidul ascorbic reduce direct met-Hb. Exsanguinotransfuzia, (10, 12) de 500 - 600 ml, poate fi indicată în cazurile foarte grave care nu răspund la tratamentul instituit.

În cazul intoxicațiilor cu azotați există interacțiunea a două elemente care au loc în organism și anume, efectul methemoglobinizant, cu toate consecințele de toxicitate celulară și hipoxia, consecința tulburării de transport a oxigenului, pe de altă parte efectul stării de hiperpotasemie (exces exogen), ca urmare a diminuării schimbului sodiului cu ionii de hidrogen și potasiu (3). Sistemul excitoconductor al cordului este inhibat de concentrații mari de potasiu. Clinic starea se traduce prin agitație, oboseală (3), paretezii, paralizii musculare, hiporeflexie până la areflexie. Acidoza favorizează efectele prin tulburarea de excreție a ionilor de potasiu. ECG arată tulburări de repoalizare, mai frecvente în conducerea precordiale: supradenivelări de T, care se poate transforma în unde cu vârfuri ascuțite. Poate apare lărgirea complexului QRS, și aspecte similare blocurilor. În aceste situații poate apare fibrilația atrială sau un stop atrial. Oprirea cordului se face în diastolă. Tratamentul, suplimentar, va include spălătura gastrică (contraindicată în comă), administrarea de cărbune activ, sulfat de sodiu 10 - 20 g per os, și cel al hiperpotasemiei. În cazurile observate de noi, evoluția fatală a intoxicațiilor cu KNO₃ nu a fost în concordanță cu valorile methemoglobinemiei. Aceasta s-a datorat, în parte, excesului ionilor de potasiu.

BIBLIOGRAFIE

1. Polson C.J., Tattersall R.N.: Clinical Toxicology, Pitman Medical Publishing Company Ltd, London, 1969, pp. 109 - 115
2. Glaister J.: Medical Jurisprudence and Toxicology, E&S Livingstone, Edinburgh, 1938, pp. 599 - 600
3. Heilmeyer L. (ed.): Fiziopatologie specială, Ed. Medicală, București, 1968, pp. 25 - 26, pp. 948 - 949
4. Mansouri A., Lurie A.A.: Concise review: methemoglobinemia, *Am. J. Haematol.*, 1993; 42: 7 - 12
5. Lukens J.N.: Methemoglobinemia and other disorders accompanied by cyanosis, In: Lee GR., Paraskenas F., Poerester J., Greer J.A., Lukens J., Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Haematology*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999, pp. 1046 - 1055
6. Jaffe ER: Enzymogenic hereditary methaemoglobinemia: a clinical/biochemical classifications, *Blood Cells*, 1986, 12: 81 - 90
7. White CD., Weiss L.D.: Varying presentation of methemoglobinemia: two cases, *J. Emerg. Med.* 1991; 9: 45 - 49
8. Hall AH., Kulig KK, Rumack BH: Drug and chemical induced methaemoglobinemia: clinical features and management, *Med. Toxicol.* 1986; 1: 253 - 260
9. Kumar U., Aggarwal P., Handa R., et al.: Central cyanosis, *Postgrad Med. J.*, 1999, 75: 693 - 696
10. Mogos Gh.: Urgențe în medicina internă, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1970, pp. 445 - 446
11. Voicu V., Macovei R., Miclea L.: Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999, pp. 17 - 18
12. Voicu V.A.: Toxicologie clinică, Ed. Albastros, București, 1997, pp. 58, pp. 76
13. Constantinescu C., Petrescu-Coman V.: Puericultură și Pediatrie, vol. II Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1968, pp. 825
14. Bolyai JZ, Smirth RP, Gray CT: Ascorbic acid and chemically induced methaemoglobinemia, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972; 21: 176 - 185