

Mónóhýdrat kalsíumoxalat kristallar í þvagi



Gyða Hrönn
Einarsdóttir

Að kvöldi konudagsins, sunnudaginn 18. febrúar, barst til rannsóknar á Blóðmeinafræðideild LSH í Fossvogi þvagsýni frá Slysa- og bráðadeild G2 í almennar efnamælingar, smásjárskoðun og lyfjaleit. Þvagsýnið var neikvætt með Multistix 8SG strimilsprófi fyrir utan vott af próteinum svo enginn átti von á því að smásjárskoðun leiddi eitthvað sérstakt í ljós. Við smásjárskoðun sást að botnfall þvagsýnisins var laust við allar frumur og afsteypur en var þakið einkennilegum kristöllum sem við höfðum aldrei séð áður. Við flettum upp í þeim bókum sem til eru á rannsóknarstofunni, bæði gömlum og nýjum, og fundum þar upplýsingar og myndir sem bentu til þess að þessir kristallar væru hippuricsýrukristallar. Við lásum okkur til um þá og fundum meðal annars að þeir væru leysanlegir í alkóhóli og óleysanlegir í ediksýru, hafi enga klíniska þýðingu og myndist eftir meltingu á ávöxtum og grænmeti sem innihalda mikið af benzoicsýru [1].

Við athuguðum síðan leysanleika þessara óþekktu kristalla og komumst að því að þeir leystust hvorki upp í alkóhóli né ediksýru og tókum þá ákvörðun að svara smásjárskoðuninni með athugasemd á þá leið að hér væri um að ræða kristalla í þvagi sem líktust hippuricsýrukristöllum í útliti.

Grunur um frostlögseitrun

Daginn eftir hafði Steinn Jónsson læknir samband við okkur til að athuga hvort hægt væri að skoða þessa kristalla betur og jafnvel taka mynd af þeim fyrir Magnús Böðvarsson lækni þar sem kalsíumoxalat kristallamiga samrýmdist sjúkdómsgreiningu þeirra en grunur léki á að viðkomandi sjúklingur hefði drukkíð frostlög. Við sendum því þvagbotnfallið á Hringbraut til Magnúsar og Steinunn Oddsdóttir lífeindafræðingur tók myndir af kristöllum (myndir 1 og 2) en við töldum af og frá að þessir kristallar væru kalsíumoxalat kristallar (mynd 3).

Eftir þetta símtal ákvað ég samt að kanna málið betur og leitaði að ýmsum greinum á netinu um eitrun af völdum frostlögstrykkju (ethylene glycol poisoning) en frostlögur inniheldur ethýlen glýcól í mismiklu magni.

Ég fann mynd af kalsíumoxalat kristöllum í þvagi [2], reyndar frá hundi, sem litu alveg eins út og þeir sem við sáum en það reyndist vera mónóhýdrat form af kalsíumoxalat kristöllum sem erfitt er að greina frá hippuricsýrukristöllum [3,4]. Eftir að hafa aflað þessara upplýsinga endurbættum við svar okkar frá kvöldinu áður, hringdum í lækinn og létum hann vita af því að kristallarnir gætu verið mónóhýdrat form af kalsíumoxalat kristöllum sem samrýmdist ethýlen glýcól eitrun.

Á blóðmeinafræðideildinni við Hringbraut var svo gerð samanburðarrannsókn á leysanleika þvagsýrukristalla, kalsíumoxalat díhýdrat kristalla og þessara óþekktu kristalla. Sú rannsókn benti einnig til þess að um kalsíumoxalat kristalla væri að ræða, sjá töflu 1.

Ethýlen glýcól

Ethýlen glýcól er ekki eitrad efni en það eru hins vegar niðurbrotsefni þess. Það frásogast hratt í gegnum meltingarkerfið. Alkóhól dehydógenasi brýtur ethýlen glýcól niður í lifur og helmingunartími þess í líkamanum er um þrjár klukkustundir. Ethýlen glýcól brotnar fyrst niður í glýcólaldehýd og síðan í lífrænu sýrurnar glýcólísýru → glýoxýlsýru → oxalsýru [5]. Með því að beina virkni alkóhól dehydógenasa annað má hægja á ferlinu og minnka eitrunaráhrifin í líkamanum. Við ethýlen glýcól eitrun má því gefa efni sem ensímið hefur meiri sækni í eins og ethanól eða lyfið fómepezól sem er sértækur hemill á ensímið [6].

Eituráhrifin eru aðallega tvenns konar: a) blóðsýring með miklu anjóna bili¹ (anionic gap) vegna lækkunar á serum bikarbónati eða hækkunar á lífrænum sýrum í sermi og b) lækkun á serum kalsíum (hypocalcemia) og kalsíumoxalat kristalla útfellingar sem valda niðurbroti og skemmdum á vefjum til dæmis heilahimnuæðum, heila, lungum, hjarta, milta og nýrum [5]. Oxalsýra binst kalsíum sem saman mynda kristalla sem falla út í nýrunum og geta valdið bráðri nýrnabilun [7] en 4 - 8 klst. eftir inntöku ethýlen glýcól geta kalsíumoxalat kristallar sést í þvagi [8].

¹Anjóna bil: reikningar: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_2)$
eða $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$.

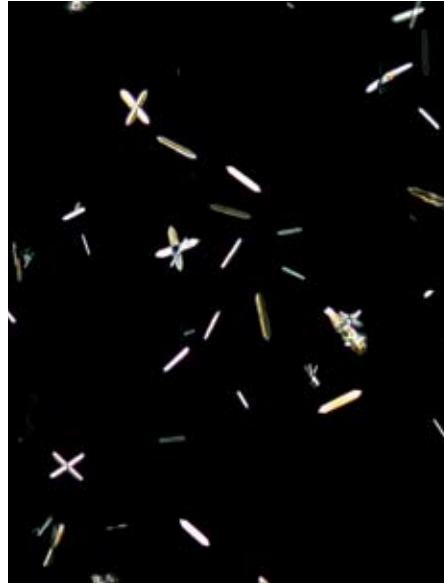
Höfundur er lífeindafræðingur B.Sc. og starfar á Klínískri lífeinafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss í Fossvogi.

gydah@landspitali.is

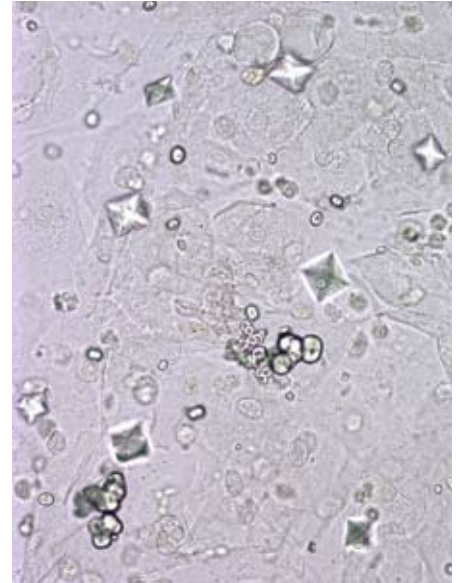
Lykilord:
Mónóhýdrat
kalsíumoxalat kristallar,
hippuricsýrukristallar,
ethýlen glýcól eitrun.



Mynd 1. Þvagbotnfall frá sjúklingnum sem hafði drukkið frostlög. Einungis sést mónóhýdrat form kalsíumoxalat kristalla sem eru einkemandi fyrir ethýlen glýcól eitrun (ljóssmásjá $\times 400$).



Mynd 2. Sami sjónflötur og á mynd 1 sýndur í skautuðu ljósi.



Mynd 3. Hér sést díhýdrat form kalsíumoxalat kristalla. Þeir líkjast oftast umslögum en geta einnig líkst "misstórum" rauðum blóðkornum, sjá fyrir miðju og neðar til vinstri eru klasar af þessum kristöllum en einnig á víð og dreif í þessu þvagbotnfalli. (ljóssmásjá $\times 400$)

Kalsíumoxalat kristallar geta verið þrenns konar [9]: Mónóhýdrat form sem eru algengastir sem aflangir sex-hyrningar (mynd 1 og 2) eða greinóttir kristallar, díhýdrat form sem eru algengastir sem ferhyrindir tvípyramídalaga kristallar (mynd 3) og tríhýdrat form sem eru venjulega nálarlaga eða þríhyrindir (tríhýdrat formið finnst alla jafna ekki í þvagi). Hvert form kristallanna getur umbreytt yfir í hin formin en mónóhýdrat form kristallanna er stöðugast. Sýrustig og magn uppleystra efna í þvagi hafa þó áhrif á hvaða form kristallanna myndast og er díhýdrat formið algengast.

Hvaða mælingar styðja ethýlen glýcól eitrun

Mælingar á ethýlen glýcólí í sermi eru almennt ekki venjulegar þjónusturannsóknir en þær rannsóknir sem styðja greiningu og hægt er að styðjast við þar til niðurstaða fæst úr eiturefnagreiningu eru meðal annars: aukinn osmólalstyrkur (osmolality) í sermi, osmólal bil² (osmotic gap) ≥ 10 mOsm/kg, aukið anjóna bil og kalsíumoxalat kristallamiga [5].

Rannsóknir hafa bent til þess að mónóhýdrat form kalsíumoxalat kristallanna sé sértækara en díhýdrat formið fyrir ethýlen glýcól eitrun og skiptir því miklu máli að geta greint kristallana rétt [10,11]. Stundum má greina flúrljóm-

²Osmólal bil = S-osmólalstyrkur - reiknaður S-osmólalstyrkur.

Reiknaður S-osmólalstyrkur = $2xNa^+ + \text{glúkósi (mmól/L)} + \text{urea (mmól/L)}$.

Tafla 1. Samanburður á leysanleika þvagsýrukristalla, kalsíumoxalat díhýdrat kristalla, þíppuricsýrukristalla og óþekktu kristallanna. Upplýsingar um leysanleika þíppuricsýrukristalla eru fengnar hjá Haber [1]. L=leysanlegir, Ó=óleysanlegir.

	Þvagsýru-kristallar	Kalsíumoxalat díhýdrat kristallar	Híppuricsýru-kristallar	Óþekktir kristallar
NaOH 10%	L	Ó	L	Ó
Ediksýra 33%	Ó	Ó	Ó	Ó
Saltsýra 12%	Ó	L	?	L
Alkóhól 97%	Ó	Ó	L	Ó
Heitt H ₂ O 10 ml			L	Ó
Í skautuðu ljósi	Litskrúðugir	Hvítir og líka með gulum blæ en sést hefur ein stór, litskrúðug gerð.	Hvítir	Flestir hvítir en nokkrir voru annað hvort gulir, rauðir eða bláir.

Tafla 2. Ýmsar mælingar sem gerðar voru á blóði viðkomandi sjúklings sem hafði drukkið frostlög. Anjóna bil var reiknað með tveimur aðferðum en mæligildi voru fengin frá tveimur tímabundnum en það veldur skekkju. Í sviga eru eðlileg viðmiðunarmörk.

18. febr.	pH (7,36 - 7,44)	CO ₂ (34 - 46)	HCO ₃ ⁻ (22 - 26)	Na ⁺ (137 - 145)	K ⁺ (3,5 - 5,0)	Cl ⁻ (98 - 110)	Anjóna bil (8 - 16)	Anjóna bil (10 - 20)
kl. 16:40	7,23	10 mmHg	9 mmól/L					
kl. 17:35				147 mmól/L	6,0 mmól/L	118 mmól/L		
							20 mmól/L	36 mmól/L

un í þvagi eða á húð með Wood's lampa við ethýlen glýcól eitrun vegna aukaefna sem blönduð eru í frostlög-inn [5]. Osmólal bil getur einnig nýst til þess að áætla þéttni grunaðs efnis eins og etanóls, metanóls, ethýlen glýcól, ísóprópanóls og acetóns.

Allar þessar mælingar sem geta stutt sjúkdómsgreiningu eru þó ekki útilokandi þættir séu þær eðlilegar og séu þær óeðlilegar þá er ethýlen glýcól ekki eina mögulega orsök þeirra.

Ethýlen glýcól mæling í sermi var gerð hjá viðkomandi sjúklingi á blóðsýni sem tekið þann 18. febrúar, kl. 15:00 mældist ethýlen glýcól 0,2 ‰ (g/L) og kl. 19:35 < 0,1 ‰ (eða 0,07‰). Í þvagbotnfalli frá kl. 18:45 sáust 3+ af mónóhýdrat formi kalsíumoxalat kristalla og þeir voru enn í sama magni í þvagsýni 20. febrúar, sjá myndir 1 og 2. Í töflu 2 má sjá nokkrar mælingarniðurstöður frá viðkomandi sjúklingi og anjóna bil reiknað á tvo vegu, það var 20 og 36 mmól/L. Ekki var hægt að reikna út osmólal bil þar eð osmólalstyrkur var ekki mældur fyrr en byrjað var á ethanólmeðhöndlun þannig að það gefur ekki rétta mynd. Sjúklingur fór í blóðskilun og náði sér að fullu.

Lokaorð

Það tók ekki nema 20 mínútur að finna nægilegt efni á netinu til þess að endurskoða fyrri afstöðu okkar til óþekktu kristallanna og er það lýsandi fyrir þann hafsþjó upplýsinga sem veraldarvefurinn hefur að geyma. Ef við hefðum haft hugmynd um það á sunnudagskvöldið að viðkomandi hefði kannski drukkið frostlög þá hefði verið hægt að framkvæma þessa upplýsingaleit strax, sem hefði þá stutt sjúkdómsgreininguna og jafnvel staðfest hana sama kvöld.

Mikilvægt er að greina ethýlen glýcól eitrun fljótt til að koma í veg fyrir nýrnabilun en lífshættulegur skammtur af 100% ethýlen glýcól er ekki nema 1,4 - 1,6 ml/kg, eða 100 ml fyrir 70 kg fullorðinn einstakling [12]. Dauðsföll hafa þó orðið við minni skammtastærðir en einnig hafa einstaklingar bjargast eftir að innbyrða mun meira magn af ethýlen glýcól en þennan skammt. Helmingunartími efnisins er skammur og kristallamiga er samfara ethýlen glýcól eitrun í um helmingi tilfella við komu á spítala [8]. Að þekkja mónóhýdrat form kalsíumoxalat kristalla er því nauðsynlegt í svona tilvikum.

Þessi litla saga minnir okkar á hvað samskipti lækna og lífeindafræðinga geta skipt miklu máli og vonandi hvetur hún lífeindafræðinga til þess að nýta sér veraldarvefinn í ríkari mæli sem upplýsingaveitu.

Heimildir

- Haber MH. Urinary Sediment: A textbook Atlas. 1. ed. Chicago. Educational Products Division of American Society of Clinical Pathologists;1981.
- Torres BT, Latimer KS, Bain PJ, Tarpley HL. Clinical Pathology of Ethylene Glycol Toxicosis. <http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/Torres/mars> 2007.
- Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD and Frohlich J. Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. Clinical toxicology 1980;16(4):479-486.
- Terilinsky AS, Grochowski J, Geoly KL, Stauch BS and Hefter L. Identification of atypical calcium oxalate crystalluria following ethylene glycol ingestion. American Journal of Clinical Pathology 1981;76(2):223-226.
- Miller H, Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K og Watson W. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37(5):537-560.
- Handbók Rannsóknardeildar Landspítala háskólasjúkrahúss. Methanól. <http://varmi.landspitali.is/GoProWeb/gpweb.nsf/htmlpages/index.html/júlí> 2007.
- Minnesota Poison Center. Ethylene glycol. <http://www.mnpoison.org/index.asp?pageID=155/júní> 2007.
- Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. Forensic Science International 2005;155(2-3):179-184.
- Thongboonkerd V, Semangoen T, Chutipongtanate S. Factors determining types and morphologies of calcium oxalate crystals: Molar concentrations, buffering, pH, stirring and temperature. Clinica Chimica Acta 2006;367(1-2):120-131.
- Huhn KM, Rosenberg FM. Critical glue to ethylene glycol poisoning. Canadian Medical Association Journal 1995;152(2):193-195.
- Reddy NJ, Suriawinata AA, Sedlacek M. The importance of recognizing whewellite. Nephrology Dialysis Transplantation 2006;21(9):2667.
- Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, Tomaszewski JE, Rosenberg FM, Wilson RB, Wolf BA, Shaw LM. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. Clinical Chemistry 1998; 44:168-177.



HÁSKÓLINN Í REYKJAVÍK
REYKJAVÍK UNIVERSITY