

Jarosław SZPONAR  
 Agnieszka GÓRSKA  
 Magdalena MAJEWSKA  
 Michał TCHÓRZ  
 Grzegorz DRELICH

## Zatrucie metanolem u 61-letniego mężczyzny ze świeżo wykrytą cukrzycą - opis przypadku

Methanol poisoning in a 61-year old male with recently diagnosed diabetes - a case report

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie  
 Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej  
 Ordynator:  
 Dr n. med. *Hanna Lewandowska-Stanek*

### Dodatkowe słowa kluczowe:

metanol  
 aspartam  
 hiperglikemia

### Additional key words:

metanol  
 aspartame  
 hyperglycemia

**Przedstawiono przypadek 61-letniego mężczyzny, przeniesionego do ROTK w Lublinie z Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem zatrucia metanolem. U pacjenta stwierdzono świeżo wykrytą cukrzycę ze skrajną hiperglikemią >1600 mg/dl oraz objawy śpiączki hiperglikemicznej nieketonowej hiperosmolalnej. W badaniach dodatkowych kwasica o cechach mieszanych (metaboliczno-oddechowa), stężenie metanolu 80 mg/dl, alkohol etylowy 0,47 g/l, kreatynina 3,5 mg/dl, mocznik 140 mg/dl, kwas mlekowy 4,11 mmol/l, mioglobina >1000 ng/ml, HbA1C >14,5%. W ostatnich dniach przed hospitalizacją pacjent spożywał duże ilości soków w kartonach oraz mleko (kilkakilkanaście litrów na dobę). Z literatury znana jest możliwość metabolizmu glukozy i aspartamu z wytworzeniem metanolu. Rozważano możliwość nadmiernego spożycia aspartamu i jego metabolitów jako przyczyny pojawienia się zatrucia metanolem u tego pacjenta.**

The aim of this paper is to present a case of a 61-year-old male transferred to the Regional Center of Clinical Toxicology from the Department of Endocrinology with suspected methanol poisoning. The patient presented symptoms of diabetes with extreme hyperglycemia >1600 mg/dl and nonketotic hyperosmolar coma. Laboratory tests showed metabolic/respiratory acidosis, methanol 80 mg/dl, ethanol 0.47 g/l, creatinine 3.5 mg/dl, urea 140 mg/dl, lactic acid 4.11mmol/l, myoglobin >1000 ng/ml, HbA1C >14.5%. During a few days prior to the hospitalization the patient was drinking a great amount of fruit juices and milk (a dozen or so litres per twenty four hours). The eventuality of metabolizing glucose and aspartame into methanol is known from professional literature. The possibility of excessive consumption of aspartame and its metabolites causing methanol poisoning in the presented patient was considered.

### Wstęp

Metanol (alkohol metylowy, spirytus drzewny) jest substancją szeroko stosowaną do celów przemysłowych. Podobne właściwości organoleptyczne jak alkohol etylowy, ten sam smak i zapach, sprzyjają powstawaniu zatruc, do których dochodzi najczęściej przez spożycie płynu zawierającego metanol (m.in. zanieczyszczone metanolem napoje alkoholowe). Jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, dzięki czemu szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, przez skórę i drogi oddechowe. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 30-60 minutach od spożycia. Nie wiąże się z białkami osocza. Metabolizowany jest w wątrobie przez dehydrogenazę alkoholową do formaldehydu i kwasu mrówkowego (wysoko toksyczne metabolity). Dawka toksyczna zależy od tego, czy został spożyty sam metanol, czy też w połączeniu z etanolem. Dawka śmiertelna to 30-150 ml. [10]. Objawy zatrucia pojawiają się po kilkugodzinnym okresie utajenia. Początkowo objawy przypominają zatrucie etanolem, z sennością, dezorientacją, ataksją, może pojawić się ból brzucha, zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty. Po nagromadzeniu metabolitów dochodzi do ciężkiej kwasicy metabolicznej

(ze zwiększonym niedoborem zasad - BE), która w połączeniu z zaburzeniami widzenia składa się na charakterystyczny obraz zatrucia (pacjenci zgłaszają zamazane lub zamglone widzenie, podwójne widzenie, zmiany w percepcji kolorów, zdarza się ograniczenie pola widzenia, a czasami całkowita utrata wzroku). Dalsze objawy to zaburzenia oddychania (oddech splycony, przyspieszony), zaburzenia elektrolitowe, mioglobinuria, drgawki, śpiączka, zaburzenia hemodynamiczne (hipotensja, tachykardia lub bradykardia, nagłe zatrzymanie krążenia) [4]. Rozpoznanie zatrucia metanolem stawia się w oparciu o wywiad, obraz kliniczny oraz badania laboratoryjne. Oznaczone stężenie metanolu w osoczu lub surowicy powyżej 20 mg/dl jest stężeniem toksycznym. Stężenie powyżej 150 mg/dl uznawane jest za śmiertelne. Ze względu na szybkie wchłanianie metanolu nieskuteczna jest dekontaminacja przewodu pokarmowego. Płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywowanego nie znajdują zastosowania. Cele leczenia obejmują leczenie kwasicy metabolicznej, hamowanie metabolizmu metanolu i zwiększenie eliminacji istniejącego niezmetylowanego związku oraz jego toksycznych metabolitów.

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Jarosław Szponar  
 SPSzW im. Jana Bożego w Lublinie  
 Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej  
 20-089 Lublin, ul. Biernackiego 9  
 tel. 81 740-89-83  
 e-mail: szponar.jarek@gmail.com

## Opis przypadku

Przedstawiono przypadek 61-letniego mężczyzny, przeniesionego do Regionalnego Ośrodka Toksykologii Klinicznej w Lublinie z Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem zatrucia metanolem (stężenie metanolu 44,5 mg/dl), z cechami kwasicy metabolicznej (pH 6,971) i istotnej hiperglikemii ponad 1600 mg/dl. W wywiadzie (brak dokumentacji medycznej), nadciśnienie tętnicze, przerost gruczołu krokowego, zmiany zakrzepowe naczyń kończyn dolnych, żylaki odbytu, choroba zwyrodnieniowa stawów. Wg relacji rodziny pacjent od ok. tygodnia czuł się źle, obserwowano cechy infekcji dróg oddechowych, spożywał kilka/kilkanaście litrów płynów na dobę (głównie soki w kartonach i mleko), prawdopodobnie nie spożywał alkoholu. W chwili przyjęcia pacjent w stanie ogólnym bardzo ciężkim, przytomny, splełtany, nie nawiązujący logicznego kontaktu, poza otwieraniem oczu i wysuwaniem języka nie spełniający żadnych prostych poleceń, z cechami niewielkiej niewydolności oddechowej, praktycznie nieoznaczalnym ciśnieniem tętniczym.

W badaniach dodatkowych kwasica o cechach mieszanych (metaboliczno-oddechowa), stężenie metanolu 80 mg/dl, glukoza 805 mg/dl, kreatynina 2,7 mg/dl, mocznik 140 mg/dl, kwas mlekowy 4,11 mmol/l, mioglobina >1000 ng/ml, HbA1C >14,5%, amylaza w surowicy 354 U/l, amylaza w moczu 743 U/l, CRP 41,6 mg/l, Na 166 mmol/l, K 3,3 mmol/l, Cl 125 mmol/l, tropoina 0,33 ng/ml, TSH 0,068 mIU/ml, D-dimery 5053,19 ng/ml. Wdrożono intensywną farmakoterapię. W celu kompetycyjnego hamowania utleniania enzymatycznego metanolu podawano dożylnie 10% roztwór etanolu w 5% roztworze glukozy (początkowo 10 ml/kg przez 30 min., następnie dawka podtrzymująca 1,5 ml/kg), utrzymując stężenie etanolu w surowicy 100-200 mg/dl (1-2‰) [6,10]. Rozpoczęto leczenie hipoglikemizujące (Insulina krótkodziałająca w pompie infuzyjnej). Ze względu na nieoznaczalne wartości ciśnienia tętniczego podawano Noradrenalinę oraz Dopaminę (w pompie infuzyjnej). W leczeniu stosowano ponadto: Heparynę, Deksametazon, Cefuroksym, Metronidazol, Natrium bicarbonicum, Furosemid, Ranitydynę, PWE, 0,9%NaCl, KCl, Glukoza z NaCl 2:1, Nootropil, tlenoterapię. Ze względu na nasilające się objawy niewydolności oddechowej pacjenta zaintubowano oraz podłączono do respiratora. W badaniach kontrolnych obserwowano narastanie parametrów niewydolności nerek (kreatynina 3,5 mg/dl), pH 7,137, BE (-9,6) mmol/l, etanol 0,47 g/l, glukoza 687 mg/dl. Chorego zakwalifikowano do leczenia dializoterapią, ale z uwagi na hipotonię i cechy wstrząsu nie można było wdrożyć tej techniki leczenia. Rozważano możliwość terapii technikami ciągłymi, jednak stan pacjenta uniemożliwił zastosowanie takiej terapii. Wobec pogarszającego się stanu pacjenta oraz po uzyskaniu wartości ciśnienia tętniczego (wlew Levonoru i Dopaminy) pozwalających na rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, podjęto próbę hemodializy. Mimo zastosowanego leczenia stan pacjenta pogarszał się. Doszło do ponownej redukcji ciśnienia tętniczego do wartości nieoznaczalnych, obserwowano bradyarytmię, następnie asystolię, nastąpiło zatrzymanie oddechu i krążenia. Rozpoczęto zabiegi resuscytacyjne. Wobec ich nieskuteczności stwierdzono zgon pacjenta.

## Dyskusja

Wobec niepełnego wywiadu co do ewentualnego zatrucia metanolem rozważano, poza obecnością śpiączki nieketonowej hiperosmolalnej, możliwość endogennego powstawania metanolu ze składników soków spożywanych przez pacjenta. Z literatury znana jest możliwość metabolizmu aspartamu z wytworzeniem metanolu [3,7,11].

Aspartam to organiczny związek chemiczny należący do grupy estrów peptydowych. Na produktach spożywczych oznaczony jest kodem E951. Stosowany masowo jako sztuczny środek słodzący (słodzik) w produktach spożywczych. W organizmie hydrolizowany jest do kwasu asparagowego (40%), feniloalaniny (50%) i metanolu (10%). Proces hydrolizy nasila się wraz ze wzrostem temperatury, w której się odbywa. Wolny metanol powstaje z aspartamu po podgrzaniu go do temperatury powyżej 30°C [2]. Światowa Organizacja Zdrowia dopuściła spożycie aspartamu w ilości 40 mg/kg/dobę w Europie i 50 mg/kg/dobę w USA [1]. W efekcie spożycia 330 ml napoju słodzonego aspartamem powstaje 20mg metanolu, soku owocowego - 40mg. Maksymalna dawka dopuszczalna do spożycia wynosi 7,8 mg/dobę [5, 11]. Przy przeciętnym dziennym spożyciu produktów słodzonych aspartamem podane normy nie są przekraczane. Jednak w przypadku opisywanego pacjenta prawdopodobnie wydaje się, że spożywanie nawet kilkunastu litrów soków dziennie przez około tydzień doprowadziło do nadmiernego spożycia aspartamu oraz wytworzenia metanolu w ilości powodującej zatrucie. Narastająca hiperglikemia oraz rozwijająca się kwasica metaboliczna w połączeniu z zatruciem endogenym metanolem złożyły się na całokształt obrazu klinicznego [9].

Na zlecenie Prokuratury Rejonowej w Lublinie w Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie wykonano oględziny oraz sądowo-lekarską sekcję zwłok opisywanego pacjenta. Stwierdzono, że prawdopodobna jest „hipoteza wystąpienia ostrej niewydolności wielonarządowej w wyniku gwałtownych powikłań cukrzycy (wcześniej nie leczonej), których wystąpienie mogło zostać w pewnym stopniu sprowokowane bądź ułatwione podejrzaną konsumpcją alkoholu, być może niespożywczo”.

Przeprowadzono analizy toksykologiczne próbki surowicy krwi pobranej zażyciowo w szpitalu oraz próbki krwi pełnej pobranej ze zwłok, nie stwierdzając metanolu

oraz etanolu. W celu wykonania oznaczeń wykorzystano specyficzną metodę chromatografii gazowej (chromatograf gazowy Trace GC Ultra z 2 detektorami FID, 2 kolumny kapilarnie RESTEK BAC-1 i BAC-2). Laboratorium szpitalne wykorzystuje niespecyficzną metodę spektrofotometryczną. W literaturze opisywano przypadki stwierdzenia ujemnego stężenia metanolu w przebiegu zatrucia metanolem. Badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu było wówczas oznaczanie stężenia kwasu mrówkowego w surowicy krwi [8]. Również znacznego stopnia hiperglikemia oraz nasilona kwasica może wpływać na oznaczenia dając wyniki fałszywie ujemne.

## Wnioski

Przedstawiona praca udowadnia, że zatrucie metanolem może przebiegać w sposób nietypowy. Stawiając rozpoznanie należy brać pod uwagę również rzadkie mechanizmy zatrucia. Zwracamy także uwagę na niedoskonałości metod diagnostycznych oznaczania stężenia metanolu, wyniki fałszywie ujemne nie wykluczają rozpoznania.

## Piśmiennictwo

1. Butchko H.H., Kotsonis F.N.: Acceptable Daily Intake vs Actual Intake: The Aspartame Example. *J. Am. Coll. Nutrition* 1991, 10, 3, 258.
2. Cheng C., Wu S.C.: Simultaneous analysis of aspartame and its hydrolysis products of Coca-Cola Zero by on-line postcolumn derivation fluorescence detection and ultraviolet detection coupled two-dimensional high-performance liquid chromatography. *J. Chromatography* 2011, 8.
3. Davoli E. et al.: Serum Methanol Concentrations in Rats and in Men After a Single Dose of Aspartame. *Food and Chemical Toxicology*. 1986, 24, 3, 187.
4. Jacobson D., McMartin K.E.: Methanol and Ethylene Glycol Poisonings. Mechanism of Toxicity, Clinical Course, Diagnosis and Treatment. *Medical Toxicology* 1986, 1, 309.
5. Lindinger W., Taucher J., Jordan A. et al.: Endogenous Production of Methanol after the Consumption of Fruit. *Alcoholism: Clin. Expl. Res.* 1997, 21, 939.
6. Man S.O.: Unconventional Views on Certain Aspects of Toxin-Induced Metabolic Acidosis. *Electrolyte Blood Press* 2010, 8, 32.
7. Woodrow C. Monte: Aspartame: Methanol and the Public Health. *J. Applied Nutrition* 1984, 36, 42.
8. Olszowy Z., Nowicka J., Kabiesz-Neniczka S.: Znaczenie diagnostyczne oznaczania kwasu mrówkowego w zatruciu alkoholem metylowym", *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*. 2003, 1.
9. Sanaei-Zadeh H., Kazemi E.S., Zamani N. et al.: Hyperglycemia Is a Strong Prognostic Factor of Lethality in Methanol Poisoning. *J. Med. Toxicol.* 2011, 20.
10. Szczekliak A.: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2011, 2322-2323.
11. Zehetner A., McLean M.: Aspartame and the Internet. *The Lancet* 1999, 354, 9172.