

Case Conference

2012/08/13
報告者:R3 林立人
指導者:VS楊毓錚

Patient Profile

- Age/Sex: 65 y/o Male
- T/P/R: 34.9/72/18 BP:148/92 SpO2: 100%
- Triage I
- C.C.: 喝除草劑

Chief Complaint

- Maldigestion of herbicide this morning

Present Illness

- 喝一口 (約20CC)
- 自述：把巴拉刈裝在蠻牛罐中，當做蠻牛誤食
- Vomiting after eating
- Blue-green color
- No consciousness change

Past History

- Old CVA
- No DM , No CAD history
- Allergy : denied

Physical examination

- Conscious: alert
- Neck: supple
- Chest: coarse
- Abdomen: soft
- Extremities: warm

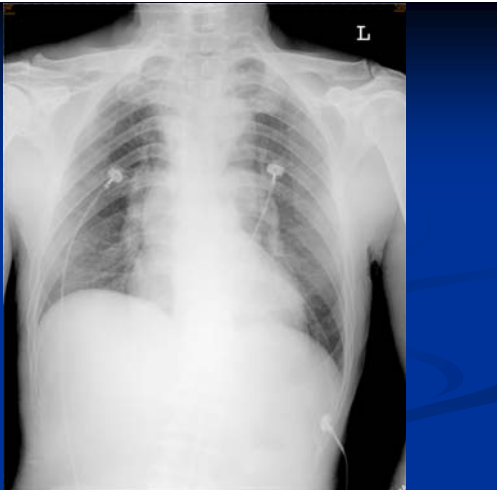
Tentative Diagnosis

- R/O paraquat intoxication

Order

- 0605
CBC/DC/PLT, PT/aPTT, Panel I
ABG
on NG c irrigation
CXR, EKG
IV: N/S run 80 ml/hr
On monitor, on Foley
Paraquat 定性test

CXR



Laboratory Data

WBC	11.1
RBC	3.66
Hb	12.0
Ht	35.8
MCV	97.8
MCH	32.8
MCHC	33.5
RDW	13.4
Platelet	263

PT	10.5
Normal control	10.6
INR	0.99
APTT	28.8
Normal control	32.8

Glucose	123
GOT(AST)	51
BUN	21
Creatinine	1.9
Na	143
K	3.8
eGFR	35.75

PH=7.479
PCO2=30.8 mmHg
PO2=105 mmHg
BE=-1 mmol/L
HCO3=22.9 mmol/L
TCO2=24 mmol/L
SO2=99 %
NA=142 mmol/L
K=3.1 mmol/L
HCT=33 %PCV
HB=11.2 g/dL

EKG

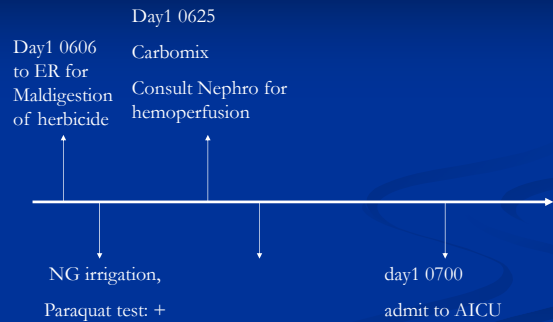


Paraquat test: positive

ER course

- 0625
 - paraquat test: positive
 - N/S 100ml iv st
 - Carbomix 1 bott NG st
- 0635
 - consult Nephro for hemoperfusion on critical
- 0700
 - admit to AICU for hemoperfusion

ER course



AICU course

- Day1 0745
 - paraquat intoxication
 - NG decompression c black discharge
- D5S 100ml/hr
- NPO c NG decompression
- Nexium 1 vial iv QD
- hemoperfusion as nephrologist scheduled
- HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, HIV, STS, U/A + urine myoglobin

Lab data

STS-RPR **Nonreactive**

HIV Screen **Negative**

HBsAg	0.506
Anti-HBs	225.700
Anti-HCV	0.13

Sediment	*****
RBC	>100
WBC	31-50
Epithelial cell	0-1
Cast	Not Found
.cast-amount	-
Crystal	Not Found
.Cry-amount	-
Bacteria	+
Others	Not Found

Myoglobin **Negative**

AICU course

- 0840 to 1135
 - hemoperfusion
- 1425
 - R/O UTI
- Cefmetazole 1g iv q12h
- 2200
 - urine output ↓ (小夜: 325ml)
 - N/S 500ml challenge

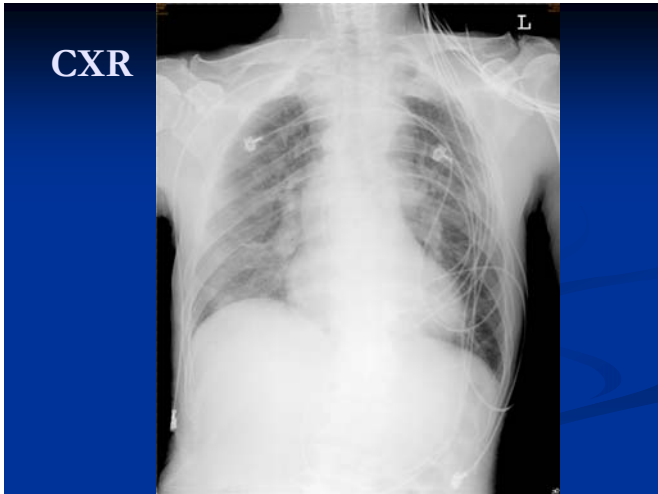
AICU course

- day2 0630
 - f/u Hb, WBC/DC/Plt, PT, aPTT, 生化
 - CXR

Hb	11.9
WBC	18.0
Differential count	*****
Segmented Neutro.	85.5
Lymphocyte	8.0
Monocyte	5.0
Eosinophil	0.5
Basophil	0.0
Atypical lymphocyte	0.0
Band	1.0
Metamyelocyte	0.0
Myelocyte	0.0
Promyelocyte	0.0
Eblast	0.0
Nucleated RBC	0.0
Platelet	134

GOT(AST)	183
BUN	38
Creatinine	4.0
eGFR	15.14
Na	142
K	3.4

PT	15.6
Normal control	10.6
INR	1.45
APTT	28.3
Normal control	32.8



AICU course

- day2 0900 TPR:37.9/84/23 BP:167/87
- 1100 to 133
acute renal failure and paraquat intoxication
→keep hydration and hemoperfusion
- 1700
SpO2:90%
→N/C 4L/min, then SpO2: 98%

AICU course

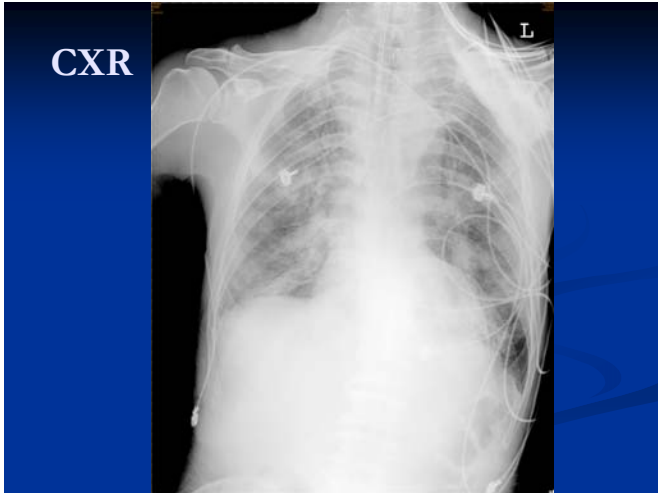
- day3 0110
喘，痰多,TPR:38.8/94/23 BP:164/57
→ Mask 10L/min , ABG → NRM 15L/min

PH=7.388
PCO2=37.2 mmHg
PO2=130 mmHg
BE=-3 mmol/L
HCO3=22.4 mmol/L
TCO2=24 mmol/L
SO2=99 %

AICU course

- day3 0145
Bil coarse breathing sound, 電聯女兒：同意插管
→ ETT, f/u CXR (P)
- 0205
f/u lab data

PT	15.9	Hb	10.6
Normal control	10.6	WBC	13.7
INR	1.48	Differential count	*****
APTT	30.8	Segmented Neutro.	84.0
Normal control	32.8	Lymphocyte	7.0
		Monocyte	1.5
		Eosinophil	0.0
		Basophil	0.0
		Atypical lymphocyte	0.0
GOT(AST)	355	Band	7.5
BUN	43	Metamyelocyte	0.0
Creatinine	5.2	Myelocyte	0.0
eGFR	11.19	Promyelocyte	0.0
Na	141	Elast	0.0
K	3.6	Nucleated RBC	0.0
		Platelet	70



AICU course

- day3 0235
irritable
→ Nimbex 1 amp iv st
- 0500
BP: 54/45
→N/S 500ml iv st,
- 0610
BP still ↓
→Voluven 1000ml iv st

AICU course

- 0800
 - BP:74/42 HR:95, SpO2: undetectable
 - ABG, Dopamin 20u/min
 - BP:111/65, HR:111

PH=7.245
PCO2=40.4 mmHg
PO2=51 mmHg
BE=-10 mmol/L
HCO3=17.5 mmol/L
TCO2=19 mmol/L
SO2=79 %
FIO2=100

AICU course

- day3 0945
 - progressive lung fibrosis and renal failure
 - Nephrologist suggest: Solumedrol 40mg iv Q8H and hemoperfusion shift to CVVH
- 1000
 - BP: 77/52~96/55
 - On CVP, Levophed 2 Amp, CXR(P)

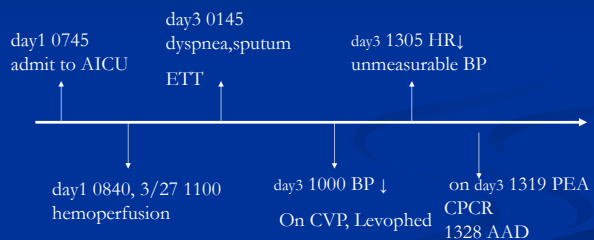
CXR



AICU course

- 1305
 - HR: 40~46 bradycardia
 - Atropine 0.5/0.5, 0.5/0.5, 1 amp
- day3 1319
 - PEA
 - CPR, Bosmin 1,1,1 amp iv st
- 1328
 - 家屬希望不要再壓胸，留一口氣回家，AAD

AICU course



Final Diagnosis

- Acute respiratory distress syndrome with respiratory failure
- Paraquat intoxication with MODS
- Pneumonia
- Acute lung edema
- Acute renal failure on H/D
- Hematuria
- COPD

巴拉刈中毒

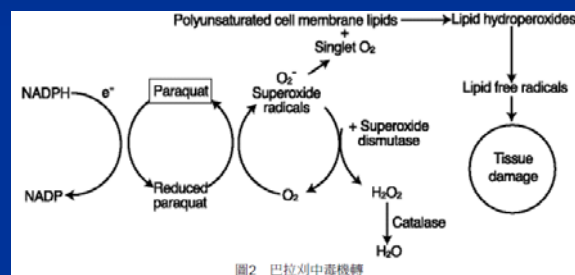
Paraquat Poisoning

- 巴拉刈 (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridium) 最早是在1933年由於其易於還原的特性，被使用於實驗室內，做為氧化還原的指示劑。巴拉刈的分子式是 $C_{12}H_{14}N_2$ ，為兩價的陽離子，它進入細胞後，經由還原過程阻斷電子傳送系統、抑制光合作用，同時也促使自由基的產生，破壞植物細胞致使植物枯死。

中毒作用機轉

機制

- 當巴拉刈分子進入細胞後，它隨即進行氧化還原循環 (redox cycling)。



機制

另一方面，由於巴拉刈自由基的再氧化，會過度消耗細胞內的NADPH，也是促成細胞過氧化死亡的原因。

機制

肺臟是發生巴拉刈中毒時的首要標的器官(primary target organ)，其主因是巴拉刈分子會被選擇性地被吸收，並累積在胞泡表皮細胞內，導致細胞死亡，接著引發單核巨噬細胞的活化以及炎症反應，造成結締組織增生(connective tissue proliferation)，最後的結果是肺纖維化(pulmonary fibrosis)。

藥物動力學

藥物動力學---吸收

- 口服僅有5到10%會被吸收，其餘由糞便排出。
- 巴拉刈於腸胃道的吸收相當快速，約於0.5至2小時內即達到血中濃度高峰，若是腸胃道中有食物的話，則會明顯地減少巴拉刈的吸收。中毒大多由口服途徑引起，除非皮膚有傷口，或是和高濃度的溶液長期接觸，否則皮膚吸收的可能性較小。由鼻吸入的臨床表現通常為上呼吸道的局部症狀，如流鼻血、喉嚨痛等，因為噴灑巴拉刈時，其懸浮粒子較大，不易進入較小的支氣管。

藥物動力學---分佈

- 巴拉刈立即的分佈容積(volume of distribution, Vd)相當大，約為1.2至1.6公升每公斤。一旦被吸收，巴拉刈便很快地分佈到身體大部份的器官，尤其是肺、腎臟、肝臟和肌肉組織。腎臟是最早達到最高組織濃度的器官，約在食入後的第三個小時達到頂點，同時它也是最主要的排泄器官。在肺臟，以主動運輸的方式累積在肺泡細胞內，在第五至七個小時之後，肺的巴拉刈濃度最高。

藥物動力學---分佈

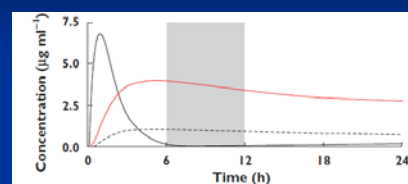


Figure 5

A model of the time-dependent effect of haemodialysis on plasma (black line), tissue (dashed line) and lung (red line) paraquat concentrations. It should be noted that there is minimal reduction in lung concentrations when instituted at 3 or 6 h post ingestion (parameters from model developed by Pond et al. [57])

藥物動力學---排泄

- 巴拉刈主要以原型由腎臟排出體外，若是腎臟功能正常，百分之八十至九十的巴拉刈都會在6小時內從尿液中排出，幾乎百分之百會在24小時內由腎臟排出。若是腎功能不正常，則組織中(尤其是肺)的巴拉刈濃度將增高，且其濃度頂點將延到15至20小時之後，或更長。

毒性作用

眼、鼻、喉毒性

- 通常是局部刺激造成的症狀，如角膜潰瘍、流鼻血、喉嚨痛等，經支持性療法大多會恢復

心血管毒性

- 通常在中毒末期才出現，如毒性心肌炎(toxic myocarditis)及心外膜出血(epicardium hemorrhage)，臨床上的表現則以心博過速為主，併有非特異性的T波變化。大量吞食時則會出現心室心律不整(ventricular arrhythmia)，低血壓(hypotension)，甚至心跳呼吸停止(cardiorespiratory arrest)

肺及呼吸毒性

- 嚴重中毒的病人會出現肺出血(pulmonary hemorrhage)和成人呼吸窘迫症(adult respiratory distress syndrome)，而中毒後立即出現喘的症狀，則是主要的表現。若是喘合併咳嗽及咳血，則可能是出血性肺水腫(hemorrhagic pulmonary edema)的早期臨床症狀。而在中度中毒的情況，喘的出現時間相對較晚，約在中毒後第3至14天逐漸出現，且是由於肺部纖維化所導致的，這是中度至重度中毒病人最重要的死因。

神經系統毒性

- 嗜睡(lethargy)、頭痛、倦怠相當常發生。昏迷則是常見的末期中毒表現。其他的如腦水腫(cerebral edema)，臉部神經麻痺(face paresis)，無法行走(ataxia)，抽搐(convulsion)等則偶而可見

胃腸毒性

- 對於腸胃道的局部刺激常造成噁心、嘔吐以及腹瀉。而巴拉刈對消化道黏膜的腐蝕作用會使病人有灼燒的疼痛感，並且使腸胃道的黏膜產生潰瘍，甚至穿孔。

肝臟毒性

- 暫時性、可回復的肝臟損傷約在24至96小時出現。在嚴重中毒的病人常見黃疸、肝腫大以及急性胰臟炎，若是死後解剖則可以見到肝臟出現膽汁滯留(cholestasis)及中心小葉壞死(central lobular necrosis)的病理變化。雖然在中毒病人偶而可見有黃疸的表現，但預後一般不決定於肝臟受損的程度。

腎泌尿毒性

- 在24至96小時內出現的蛋白尿(proteinuria)、膿尿(pyuria)、氮血症(azotemia)、血尿(hematuria)等較輕微症狀，相當常見。一旦出現寡尿或無尿，則代表更嚴重的急性腎小管壞死(acute tubular necrosis)，以及急性腎衰竭的發生。假如病人沒有立即死亡，則腎功能會逐漸恢復。

血液毒性

- 巴拉刈中毒造成的methemoglobinemia，曾經被報告過。

腎上腺毒性

- 死亡病例解剖發現，腎上腺壞死經常發生，特別是嚴重中毒且合併多重器官衰竭的病人

致毒劑量

致毒劑量

- 估計的致死劑量(lethal dose)，在成人約為2到4克，而以24%的巴拉刈溶液來換算的話，食入5到10毫升便可致人於死。其中毒表現與食入劑量有關，一旦食入超過60毫升，則患者幾乎立即死於多重器官衰竭。

致毒劑量

- 若是中毒者的胃中仍有食物的話，食物能很快速的與巴拉刈結合，使之失去活性，也可減少巴拉刈的吸收，因此在評估中毒患者之致死劑量時，也必須考慮這項重要的影響因子。

依臨床狀況進行之 支持性療法

呼吸道

- 需保持呼吸道暢通。中毒死亡前常因缺氧而導致病人昏迷，必要時可以氣管內管及呼吸器維持呼吸。若病人神智不清，也要先插上氣管內管，以防止吸入性肺炎及窒息。
- 避免過量氧氣的投予，因為氧氣會使肺中更多的氧自由基生成，引起更大的破壞。對於有症狀的缺氧情況，則應使用最低的氧氣濃度，以維持病人的血氧分壓至少大於50毫米汞柱。

循環

- 投予足夠的電解質輸液(crystalloid solution)，以治療因腸胃症狀所引起的體液及電解質不平衡。

皮膚及眼睛

- 應儘速除去受到巴拉刈污染的衣物，並且用肥皂和清水清洗受暴露的皮膚範圍。
- 眼睛污染則需立即以大量清水或生理食鹽水沖洗，若沖洗後仍有症狀，則會診眼科醫師作進一步檢查。

腎衰竭

注意電解質及體液平衡，必要時安排血液透析。

腎上腺

- 在多重器官衰竭的嚴重中毒者，常發生腎上腺皮質壞死，其所引起的低血壓，無法單純以類固醇加以矯正，應投予強心劑(inotropic agents)、足夠的電解質輸液，以維持足夠的組織灌注。

診斷

- 依食入或接觸巴拉刈的病史建立診斷。
- 臨床上可依據噁心、嘔吐等腸胃症狀，以及口腔內的潰瘍來當做協助診斷的線索。
- 血中、尿中巴拉刈的濃度分析不僅能確定診斷，同時也與預後有密切關係。
 - 將10毫升之尿液加入低亞硫酸鈉(sodium dithionite)2毫升靜置5分鐘，若尿液由黃轉藍表示有巴拉刈。

非特異性療法

- 除污(decontamination) YES
- 吐根糖漿催吐 NO
- 胃灌洗(lavage) YES
- 活性碳(active charcoal) YES
- 緩瀉劑(cathartics) NO

特異性療法

- 解毒劑(antidote)：無。

防止吸收

- 使用瀉劑、催吐並不建議。
- 胃排空(gastric emptying)－若是在食入巴拉刈一個小時內發現，則應立即洗胃(gastric lavage)。同時必須考慮洗胃而造成腸胃出血、穿孔等併發症的可能性。
- 所有的病人皆應儘快投予口服的吸附劑：
 - a. 黏土(clay)－Fuller's earth，成人的劑量為100至150gm，小孩為2gm/Kg (泡成30%懸浮水溶液)。
 - b. 活性碳(active charcoal)－成人的劑量為25至100gm，一至12歲小孩為25至50gm。
 - c. 交換樹脂－Sodium polystyrene sulfonate (SPS) (Kayexalate) 曾被報告與巴拉刈的吸附能力是活性碳的十五倍。

其他特異性療法

- 對於中度至重度中毒之患者，投予脈衝性治療(pulse therapy)，有助於減少肺部的炎症反應，提升呼吸系統功能，血氧濃度，以及存活率。劑量為：
 - (1) Cyclophosphamide 15mg/kg in D₅W (200) i.v. drip >1 hr QD x2 days
 - (2) Methylprednisolone 1gm in D₅W (200) i.v. drip >1 hr QD x3 days (day 1 to day 3) then Dexan 1 Amp iv Q6h (day 4 to day 14)

加強除去法

- 尿液酸化/鹼化 NO
- 血液透析 NO
- 強迫利尿法 NO
 - 無效，過量輸液且容易造成肺水腫。
- 活性碳重覆投與 NO

血液透析

- 目前無研究結果證實藉由血液透析的方式，移除血液中的巴拉刈分子，對病人是有幫助的

血液灌注

- 中毒病患血中及肺臟濃度將分別於2及6小時達到頂點，因此除非早期即接受血液灌注(hemoperfusion)，特別是食入巴拉刈4小時內，否則對於預後並無效果。
- 血液灌注應儘快於巴拉刈中毒12小時內執行，黃金時間為食入6小時內。必須24小時內做血液灌注才有意義，超過24小時則因巴拉刈皆已被肺、肌肉等組織吸收，此時移除血液中的巴拉刈分子則效果有限。
- 原則上，若尿液中的巴拉刈濃度大於或等於5ppm，則進行一個course(8hrs)的血液灌注，再追蹤尿液中的巴拉刈濃度。

其他

- 抗氧化劑如維他命C、維他命E，Nacetylcysteine，desferroxamine秋水仙素及nitrous oxide等，皆有學者嚐試用於治療巴拉刈中毒，但療效仍不確定。
- *Salicylic acid*
 - single dose of sodium salicylate (200 mg kg⁻¹) to Wistar rats, 2 h after exposure to a toxic dose of paraquat(25 mg kg⁻¹)

臨床數據收集

- 血液及尿液的巴拉刈濃度必需立即測定，不但可據以決定是否必需接受血液灌注治療，同時其數值與採檢的時間也直接與病人的預後相關。

臨床數據收集

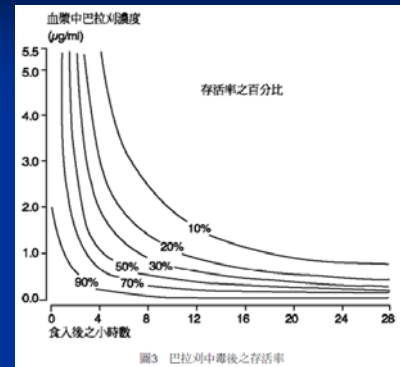
- 一般性數據：電解質濃度，血糖、尿素氮、肌酸酐、肝臟轉胺酵素(liver transaminase)、尿液分析、動脈血液氣體分析等。
- 放射線檢查：胸部X光之檢查十分重要，在中毒之病人即使入院時無喘的現象，亦應照一張胸部X光以利追蹤肺部的併發症。
- 監視項目：腎臟及肝臟功能應小心追蹤，此外亦應有基準的肺功能檢查(baseline pulmonary function test)，動脈血液氣體分析(ABGs)，以利追蹤肺部的併發症。

病人處置動向

- 不論吞食劑量多寡，皆需住院觀察及進一步處理。

臨床病程(預後及慢性併發症)

- 臨床預後和血中、尿中巴拉刈的濃度有密切關係，血液巴拉刈濃度在第4小時大於2 mg/L，或第6小時大於0.6 mg/L，或第10小時大於0.3 mg/L，或第16小時大於0.16 mg/L，或第24小時大於0.1 mg/L者多數死亡。
- 尿液濃度第8小時大於70 ppm，或第16小時大於1 ppm者多數死亡。



輕度中毒的病人

- 食入劑量每公斤體重小於20毫克者(小於7.5毫升的20%巴拉刈濃縮液)，通常症狀輕微或可能無明顯症狀，雖然可能有短暫的氣體交換障礙及肺活量變化，但毒性表現通常侷限於腸胃道，如腹瀉及嘔吐等等

中度到重度中毒的病人

- 即每公斤體重食入20至40毫克之巴拉刈離子(約7.5至15毫升的20%巴拉刈濃縮液)，在口腔常有發炎及潰瘍之症狀，同時也會造成上消化道黏膜的腐蝕(corrosion)，但若是在食入巴拉刈後立即就醫檢查，可能就僅有局部發紅(erythema)及灼熱感(burning sensation)。急性腎衰竭，特別是急性腎小管壞死，約在24小時後出現。接著出現的是咳嗽、喘等呼吸道症狀，雖然在初中毒數日內的胸部X光可能為正常，但肺部將逐漸纖維化而引起缺氧及換氣障礙，且大部份患者皆於2至3週後死於肺部症狀

猛暴型中毒的病人

- 其平均的食入量是每公斤大於40毫克(約為15毫升以上的20%巴拉刈濃縮液)，他們幾乎在一到七天內皆會死亡。在口腔、咽喉、食道和胃通常可以看到明顯的腐蝕及潰瘍，且會隨著時間而更加嚴重，特別是在食道部份，甚至會造成穿孔，因而造成氣胸、肋膜積水、或是縱隔腔炎(mediastinitis)等合併症。病人絕大多數死於多重器官衰竭，受損的器官包括心臟(毒性心肌炎、心外膜出血)，腦(大腦水腫)，腎上腺(皮質壞死)，肝及腎臟(急性壞死)，以及肺(出血性肺水腫，成人呼吸窘迫症候群)等。

summary

- Initial management : confirm paraquat intoxication, NG irrigation, active charcot, hydration
- Hemoperfusion, pulse therapy, supportive care
- Inform family the poor prognosis

Thanks for your attention !