

Dietylenglykolförgiftning – första kända svenska fallet presenteras

KAN ORSAKA NJURSKADOR OCH NEUROLOGISKA BORTFALLSSYMTOM

Björn Runesson,
specialistläkare, njur-
medicin, Medicin-
centrum, Norrlands
universitetssjukhus

● Björn.runesson@region-
vasterbotten.se

Andreas Jonsson,
med dr, överläkare,
njurmedicin, Medicin-
centrum, Norrlands
universitetssjukhus

Erik Lindeman,
överläkare, Giftinfor-
mationscentralen

Alkoholintoxikationer är mycket vanligt förekommande inom sjukvården. Svårare intoxicationer med andra alkoholer än etanol är dock mer ovanliga. Förgiftning med dietylenglykol är främst förknippad med massförgiftningar som ägt rum när produkten använts som lösningsmedel vid läkemedelsframställning i länder med bristande tillsyn. Även sporadiska förgiftningsfall förekommer emellertid, med förlopp och symtom som i viktiga avseenden skiljer sig från dem vid etylenglykolförgiftning. Här beskrivs det första kända svenska fallet med svår intoxication med dietylenglykol.

Fallbeskrivning

En drygt 60-årig kvinna sökte akutmottagningen vid Norrlands universitetssjukhus med andfåddhet och trötthet. Hennes besvär hade börjat en knapp vecka tidigare med frekventa kräkningar, buksmärta, flank- och ryggsmärta och efter hand minskande urinmängder. Hennes tidigare vårdkontakter hade rört alkoholöverkonsumtion, för vilken hon har varit i sporadisk kontakt med vårdcentralen. I övrigt hade hon inga hälsoproblem och tog inga mediciner regelbundet. Hon hade nu inte druckit alkohol sedan dagarna före insjuknandet och neget intag av andra rusmedel. Vid ankomst hade hon en andningsfrekvens på 30 andetag/min, tedde sig euvolem och mentalt alert. Övriga statusfynd innefattade palpationsömheter i buken och över njurloger.

Hon visade sig ha en uttalad metabol acidos med venöst pH på 7,1 och P-koldioxid på 5 mmol/l. Acidosen var respiratoriskt kompenserad och anjongap var högt (31 mmol/l albuminkorrigerat). Lätt förhöjt osmolalitetssgap (15 mosm/kg). I övrigt noterades ett kreatinin på 1 997 mikromol/l, urea 50 mmol/l, samt transaminas-, amylas- och GGT-stegring. På DT buk sågs normalstora njurar utan avflödes hinder och ingen fokal lever- eller pankreaspatologi. Urinstickan var positiv för röda och vita blodkroppar samt protein. S-etanol, metanol och isopropanol utföll negativa. Etylenglykolanalys utfördes aldrig, men på urinsediment sågs inga oxalatkrystaller. Screening för småkärlsvaskulit var negativ, liksom snabbtest för puumalavirus.

Patienten lades in med acidoskorrigering och erhöll en första hemodialys nästföljande dag. Efter 4 dialysbehandlingar återkom viss urinproduktion, men dialysbehovet kvarstod. Vård dygn 5 konstaterades en komplett perifer högersidig facialispares. DT hjärna var friande, och patienten sattes in på 30 mg prednison samt ögonsalva. Patienten berättade nu att hon druckit T-sprit och spolarvätska fram till strax före insjuknandet. Produkterna hade hon tagit från sin

hyresvärdss industrigarage. Senare samma dag progredierade symtomfloran. Facialisparesen blev bilateral, hon fick nedsatt svalgmotorik, markant synnedsättning och generell hyporeflexi. Patienten flyttades till neurointensivvårdsavdelning. Hörselnedsättning förelåg sedan tidigare, men nu var patienten nästan döv. MR hjärna var utan tecken till encefalit eller andra förklarande fynd och likvor hade ett högt proteininnehåll, men virusprov och odlingar var negativa. Neurografi/elektromyografi gav misstanke om lättmätlig polyneuropati av axonal typ. Ögonkonsult konstaterade neurogen blindhet och trolig toxisk optikusskada.

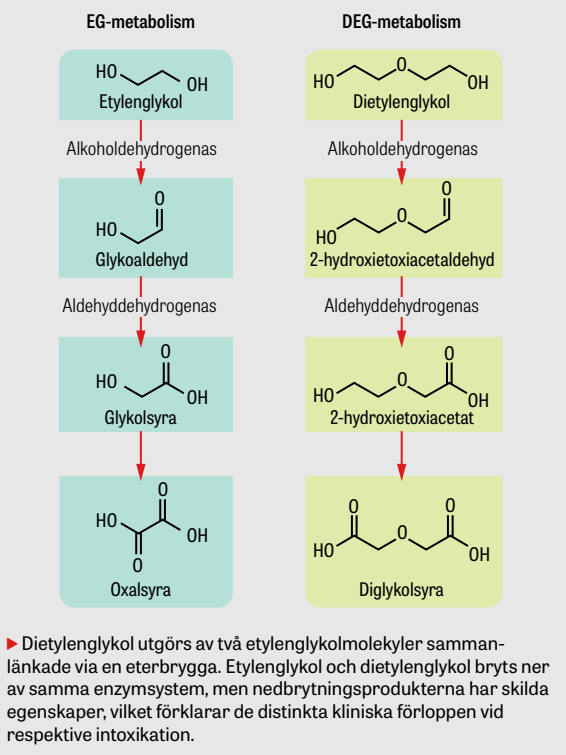
I detta skede väcktes tanken att etylenglykolintoxikation ändå skulle kunna ligga bakom patientens symtom. Förutom de välkända symtomen acidos och njurskada har etylenglykol även beskrivits ge kranialnervspåverkan, inklusive bilateral facialispares [1]. Mot denna hypotes talar att spolarvätska och T-röd normalt bara innehåller mycket små mängder, eller ingen etylenglykol, samtidigt som etanolhalten (som har en antidoteffekt vid etylenglykolförgiftning) är hög. Detta bekräftades genom säkerhetsdatablad sedan produkt nummer för de flaskor patienten tagit ur förrådet erhöles från hyresvärdens.

Det kliniska förloppet, med få/måttliga initiala symtom samt en fullt utvecklad njursvikt vid presentation till sjukhus, är också helt oförenligt med en betydande etylenglykolförgiftning, som alltid leder till en snabbt insättande, svår acidos när alkoholen metaboliseras till glykolat och oxalsyra. Patientens uttalande njursvikt, liksom förekomsten av leverpåverkan samt en progredierande kranialnervs- och polyneuro-

HUVUDBUDSKAP

- Dietylenglykol är en toxisk alkohol som i detaljhandeln främst förekommer i bromsvätska.
- Förloppet vid dietylenglykolförgiftning skiljer sig i viktiga avseenden från de mera kända toxiska alkoholerna etylenglykol och metanol.
- Dietylenglykolförgiftningen ger få initiala symtom men kan med fördröjning orsaka irreversibla njurskador och neurologiska bortfallssymtom.
- Globalt har massförgiftningar inträffat, ibland med hundratals dödsfall, där dietylenglykol använts som lösningsmedel i läkemedel.
- Här presenteras det första kända svenska fallet av dietylenglykolförgiftning, där intag av en större mängd bromsvätska ledde till anuri, leverpåverkan, kranialnervspåverkan och polyneuropati.

FIGUR 1. Skelettstrukturformler för etylenglykol (EG) och dietylenglykol (DEG) samt deras viktigaste metaboliter



Figur 2. Flaskan till vänster är bromsvätska av det märke patienten i det aktuella fallet druckit. Produkten fanns på marknaden i början av 1990-talet och innehöll, enligt information från Kemikalieinspektionens produktregister, reaktionsprodukter av dietylenglykol och borsyra i hög halt (85 procent). Flaskan till höger är en bild av den produkt – Elixir Sulfanilamide – som 1937 orsakade historiens första massförgiftning med dietylenglykol [2].

pati väckte i stället misstanke om förgiftning med en annan toxisk alkohol – dietylenglykol (Figur 1).

Dietylenglykol är en sötsmakande färglös vätska som används som bland annat lösnings- och smörjmedel inom industrin. I svensk detaljhandel förekommer dietylenglykol nästan bara i bromsvätskor, där dess hygroskopiska (fuktabsorberande) egenskaper förhindrar förångning av kondensvatten i hydrauliska bromsar. På direkt fråga tillstod patienten att hon druckit bromsvätska vid ett tillfälle. Hon uppskattade att hon fått i sig ca 2 dl och berättade att symtom i form av trötthet och illamående tillstötte efter två dygn. Buk- och flanksmärter samt intensiva kräkningar tillstötte under de följande dagarna och fick henne att söka vård ca en vecka efter intaget. Ett samtal med hyresvärden bekräftade att bromsvätska stod placerad på samma hylla som spolarvätskan och T-spriten (Figur 2).

Dietylenglykol. Historik och toxicitet

Dietylenglykol skrev in sig i historieböckerna 1937, när ett mindre läkemedelsföretag i södra USA orsakade en massförgiftning med produkten »Elixir Sulfonilamide« som bestod av sulfa löst i 70 procent dietylenglykol (Figur 2). Produkten lanserades på en nästan helt oreglerad läkemedelsmarknad och hann orsaka 105 dödsfall i 15 delstater innan den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA – efter en heroisk arbetsinsats och med »felaktig marknadsföring« som enda lagstöd – konfiskerat 95 procent av de knappa 1 000 liter företaget distribuerat [2].

Året därpå infördes en markant skärpning av den

amerikanska läkemedelslagstiftningen genom 1938 års Food, drug and cosmetic act, som föreskrev att läkemedelstillverkare måste visa att deras produkter är ogiftiga innan de får säljas till konsumenter [2]. Dietylenglykols kemiska egenskaper och låga produktionskostnad har emellertid medfört att ämnet orsakat upprepade liknande massförgiftningar runt om i världen, främst när det använts i orala läkemedelslösningar som ersättning för de dyrare lösningsmedlen glycerol eller propylenglykol (Fakta 1) [2-5].

Förgiftningsförloppet vid dietylenglykolförgiftning skiljer sig, som nämnts, i väsentliga avseenden från det vid etylenglykolförgiftning. Både dietylenglykol och etylenglykol absorberas snabbt och orsakar viss initial berusning. Manifest förgiftning uppstår dock först efter att nedbrytning till toxiska metaboliter skett via enzymerna alkoholdehydrogenas (ADH) och aldehyddehydrogenas i levern (Figur 1). Etylenglykol och dess huvudmetabolit glykolat utsöndras endast i ringa omfattning till urinen, vilket medför omfattande metabolism av modersubstansen och ansamling av stora mängder glykolat i blodet med snabbt insättande och kraftigt symtomgivande metabol acidosis som följd [6].

I kontrast här till utsöndras både dietylenglykol och dess huvudmetabolit 2-hydroxietoxiacetat (HEAA) i mycket hög utsträckning till urinen och orsakar en kraftig osmotisk diures [7, 8]. Väldigt lite är känt om hur syra-basbalansen påverkas hos människa under den initiala fasen av dietylenglykolförgiftning, eftersom patienterna, liksom i föreliggande fallrapport, ofta söker sjukvård först flera dygn efter giftintaget. Avsaknaden av tidiga symtom antyder dock att någon betydande acidosis inte uppstår förrän njursvikt börjat utvecklas [3, 9]. Rättsförsök visar att stora doser dietylenglykol medför att en kritisk mängd HEAA hinners brytas ner vidare till terminalmetaboliten diglykolsyra, som anrikas i proximala tubulussceller och orsakar nekros av dessa [10]. Det är diglykolsyran som

FAKTA 1. Förgiftningsutbrott med produkter innehållande dietylenglykol [2-4]

Produkt	Land, år	Bekräftade dödsfall (barn)
Sulfanilamid, oral lösning	USA, 1937	105 (34)
Paracetamol, oral lösning	Nigeria 1990, 1998	47 (47), 84 (84)
	Bangladesh 1990, 2009	236 (51), 28 (28)
	Haiti 1995	109 (109)
	Indien 1998	8 (8)
Hostmedicin, oral lösning	Indien 1998	33 (33)
	Panama 2006	78 (0)
Glycerin, intravenöst	Indien 1986	14 (14)
Silversulfadiazin, topikal salva	Spanien 1985	5 (0)
Armillarisin-A, intravenöst (traditionell kinesisk medicin för gallvägsbesvär)	Kina 2006	12 (0)

► Exempel på massförgiftningar med dietylenglykol genom historien. Det finns ingen möjlighet att dietylenglykol kan bildas som accidentell kontamination under tillverkningsprocessen av glycerol eller propylenglykol. I stället verkar substitutionen i flera fall vara medveten. Vid massförgiftningarna i Haiti och Panama utgjordes det importerade »glycerin« som användes i de giftiga medicinerna av en blandning av olika kemikalier som till viskositet, specifik vikt och pH – de enda kontrollparametrar som stod till buds i mottagarländerna – var omöjlig att skilja från glycerin [5]. Det är svårt att dra någon annan slutsats än att den kinesiska tillverkaren haft som syfte att dölja att huvudingrediensen var dietylenglykol. Uppmärksamheten kring dessa incidenter (inklusive en samtidig internationell skandal kring kinesisk piratkopierad tandkräm innehållande upp till 13 procent dietylenglykol) ledde till att Kina 2007 dömde flera av de inblandade i handeln med dietylenglykol till hårda straff [2].

ligger bakom samtliga toxiska effekter vid dietylenglykolförgiftning, och den tilltagande njurskadan leder till retention av dietylenglykol och HEAA med ökad bildning av diglykolsyra som följd [8, 10-13]. En ond cirkel uppstår med tilltagande njurskada, leverskada och, med fördröjning, demyeliniserande nervskador.

Onvanlig förgiftning med karakteristiskt förlopp

Enligt Giftinformationscentralens databas sker varje år ett tiotal tillbud där barn och vuxna exponerats

för bromsvätskor, varav många på den svenska marknaden innehåller dietylenglykol. I flera av dessa fall rekommenderar Giftinformationscentralen initial observation på sjukhus och i enstaka fall behandling med ADH-hämmaren fomepizol. Det aktuella fallet utgör dock det första svenska fall Giftinformationscentralen har kännedom om där toxiska symtom har uppstått. Diagnosen erhöles genom igenkänning av förgiftningens karakteristiska symtom, varpå patienten alltså bekräftade intag av en dietylenglykol-innehållande bromsvätska.

Det typiska förloppet efter intoxikation är kräkningar, diarré och buksmärta 12-48 timmar efter intag, följt av akut njursvikt (efter 1-3 dagar) och därefter progredierande neurologiska symtom med multipel kranialnervspåverkan och perifer neuropati (5-20 dagar efter intag) [1, 3]. De neurologiska symtomen kan bli mycket uttalade, och fall med tetrapares och långvarigt respiratorbehov finns beskrivna [9, 14, 15]. Betydande återhämtning av neurologisk funktion kan ske, medan njursvikten oftast blir permanent [3].

»Patienten ... har ett fortsatt dialysbehov, är nästintill helt blind, besvärar av hallucinos, har en kvarvarande bilateral facialispares ...«

Hämning av alkoholdehydrogenas med etanol eller fomepizol under de första timmarna efter intag av dietylenglykol kan motverka bildning av toxiska metaboliter och därmed uppkomst av toxiska symtom [7]. I sent skede, liksom i föreliggande fall, är symtomatisk behandling det enda som finns att tillgå.

Patienten i den aktuella fallrapporten har ett fortsatt dialysbehov, är nästintill helt blind, besvärar av hallucinos, har en kvarvarande bilateral facialispares och smärre sväljsvårigheter. Hon har skrivits ut till ett korttidsboende. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:20173

Läs mer!

Engelsk sammanfattning på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(10):967-73.
- Martin BJ. Elixir: the American tragedy of a deadly drug. Lancaster, PA: Barkerry Press; 2014.
- Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, et al. Diethylene glycol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009;47(6):525-35.
- Alkahtani S, Sammons H, Choonara I. Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity). Arch Dis Child. 2010;95(12):1062-4.
- Schier JG, Rubin CS, Miller D, et al. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination. J Public Health Policy. 2009;30(2):127-43.
- Hewlett TP, Jacobsen D, Collins TD, et al. Ethylene glycol and glycolate kinetics in rats and dogs. Vet Hum Toxicol. 1989;31(2):116-20.
- Besenhofer LM, Adityalenglykolboyega PA, Bartels M, et al. Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. Toxicol Sci. 2010;117(1):25-35.
- Besenhofer LM, McLaren MC, Latimer B, et al. Role of tissue metabolite accumulation in the renal toxicity of diethylene glycol. Toxicol Sci. 2011;123(2):374-83.
- Rollins YD, Filley CM, McNutt JT, et al. Fulminant ascending paralysis as a delayed sequela of diethylene glycol (Sterno) ingestion. Neurology. 2002;59(9):1460-3.
- Conrad T, Landry GM, Aw TY, et al. Diglycolic acid, the toxic metabolite of diethylene glycol, chelates calcium and produces renal mitochondrial dysfunction in vitro. Clin Toxicol (Phila). 2016;54(6):501-11.
- Landry GM, Dunning CL, Abreo F, et al. Diethylene glycol-induced toxicities show marked threshold dose response in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;282(3):244-51.
- Landry GM, Martin S, McMartin KE. Diglycolic acid is the nephrotoxic metabolite in diethylene glycol poisoning inducing necrosis in human proximal tubule cells in vitro. Toxicol Sci. 2011;124(1):35-44.
- Roscher AA, Jussek E, Noguchi T, et al. Fatal accidental diglycolic acid intoxication [poster]. 64th Annual meeting of the International Academy of Pathology, New Orleans, 4-8 mar 1975. Toxicol Pathol. 1975;3(4):3-13.
- Marraffa JM, Holland MG, Stork CM, et al. Diethylene glycol: widely used solvent presents serious poisoning potential. J Emerg Med. 2008;35(4):401-6.
- Hasbani MJ, Sansing LH, Perrone J, et al. Encephalopathy and peripheral neuropathy following diethylene glycol ingestion. Neurology. 2005;64(7):1273-5.

SUMMARY

Diethylene glycol poisoning – the first known Swedish case

A woman in her sixties presented at the Emergency department with nausea, flank pain and profuse vomiting. She had an anion-gap metabolic acidosis, elevated liver enzymes and a pronounced renal failure with creatinine $1997\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($22,6\text{ mg/dl}$). She was admitted and treated with haemodialysis. On hospital day 5 a bilateral facial palsy, blindness and a moderate generalized weakness rapidly developed. The patient now revealed that she had consumed about 2 dl of brake fluid with a high content of diethylene glycol about a week before hospital admission. Diethylene glycol poisoning typically causes irreversible kidney failure and demyelinating nerve damage in severe cases. The early and debilitating metabolic acidosis seen in ethylene glycol poisoning seems to be absent in diethylene glycol poisoning and patients often present late. This is the first known Swedish case of symptomatic diethylene glycol poisoning. Internationally, during the last century, several mass poisonings have been caused by diethylene glycol contaminated pharmaceutical products.