

## CRISTALURIILE TOXICE – PREVALENȚA ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE LA COPIL

Dr. Viorela Gabriela Nițescu<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Coriolan Emil Ulmeanu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>2</sup>Catedra de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“,  
București

### REZUMAT

Cristaluriile sunt entități rare în intoxicațiile acute la copil, dar prin posibilitatea producerii insuficienței renale obstruative ele au un potențial foarte grav, chiar amenințător de viață. Autorii prezintă clasificarea și etiopatogenia cristaluriilor toxice, abordarea practică a intoxicației cu etilenglicol și a intoxicației severe cu vitamina D, precum și prevalența intoxicației cu etilenglicol din două centre antitoxice pediatrice.

**Cuvinte cheie:** cristalurie toxică, etilenglicol, nefrotoxicitate, vitamina D

### DEFINIȚIE

Cristaluria reprezintă precipitarea în căile urinare (tubuli, bazineț, ureter, vezica urinară, uretră) a unor substanțe rezultate în urma unor anomalii metabolice înnăscute sau dobândite, dar și a unor factori exogeni. Cristaluria poate evolua către litiază simptomatică și chiar nefropatie obstructivă (1).

### CLASIFICARE ȘI ETIOPATOGENIE

Intoxicațiile acute reprezintă o cauză importantă de cristalurie; în cadrul acestora putem întâlni cristalurii medicamentoase (cel mai frecvent) și cristalurii nemedicamentoase. Numeroși factori de risc pot predispuce la apariția cristaluriilor toxice, dintre aceștia cei mai importanți fiind reprezentați de: antecedentele litiazice, staza urinară, diureza redusă, pH-ul urinar și anomaliile metabolice asociate. Pe lângă aceștia, la apariția cristaluriilor toxice contribuie și dozele crescute ale substanței, timpul de înjumătățire scurt ce duce la o suprasaturare a urinei, solubilitatea crescută și expunerea prelungită (1).

Există două mecanisme principale de producere a cristaluriilor medicamentoase: cel în care calculul format conține medicamentul respectiv, fenomen ce apare în 2/3 dintre cazuri, și cel în care calculul este indus de medicamentul respectiv.

Medicamentele implicate cel mai frecvent în producerea acestora sunt (2) (12):

- indinavir
- triamteren
- sulfamide
- siliciu opalin
- acid mefenamic
- metotrexat.
- aminochinoleine
- amoxicilină
- ceftriaxon
- allopurinol
- aciclovir

Sulfamidele au fost primele medicamente suspectate de formarea cristalelor urinare de cauză medicamentoasă.

Astăzi singura sulfamidă din categoria celor inductoare de cristale utilizată este sulfadiazina utilizată în tratamentul toxoplasmozei cerebrale la imunodeprimați (transplantați, HIV pozitivi etc.).

Sulfamidele noi care se utilizează în prezent (ex: salazopirina) sunt foarte puțin litogene (1).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București

e-mail: alex.ulmeanu@gmail.com

Cristaluriile conținând siliciu opalin au fost raportate la 12 nou-născuți și sugari care au primit GELOPECTOZĂ pentru îngroșarea laptelui în scopul de a reduce regurgitațiile (1).

Mecanismul de producere a acestor cristale s-ar putea explica prin imaturitatea tubulară a nou-născutului: acidoza metabolică incompletă tranzitorie, proteinurie, hipercalciurie. La adulți calculii de siliciu opalin se pot produce ca urmare a utilizării prelungite a pansamentelor gastrice pe bază de trisilicat de magneziu (Gelusil) (1).

Cristaluriile calcice radioopace pot apărea după administrarea de doze mari de vitamina D ± calciu sau în intoxicațiile cu inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamidă, dorzolamidă și topiramidă). Acestea pot fi împărțite în:

1. Cristaluriile oxalat de calciu monohidrat sunt consecința hiperoxaluriei din insuficiența renală terminală – necesită aport de vitamina D sau de calciu.

2. Cristaluriile oxalat de calciu dihidrat sunt consecința hipercalciuriei la un pacient cu funcție renală normală și care a primit vitamina D sau/și calciu în exces.

3. Cristaluriile fosfocalcice sunt consecință a alcalinizării urinei și scăderii consecutive a citraturiei (citratul fiind un chelator de calciu) produse de inhibitorii anhidrazei carbonice. Pot fi întâlnite mai ales la prematurii sau nou-născuții tratați cu furosemid.

Cristaluriile urice, radiotransparente, pot apărea ca urmare a administrării: hidroxidului de aluminiu – hipofosforemiant utilizat în insuficiența renală terminală, laxativelor în exces – în special la anorexici și a medicamentelor uricosurice (3,4).

## INTOXICAȚIA CU VITAMINA D

În perioada 01.04.2006-01.04.2011, în Secția de Toxicologie și Terapie Intensivă S.C.U.C „Grigore Alexandrescu” au fost internați 37 de copii cu intoxicație acută accidentală cu vitamina D. Dintre aceștia, 2 cazuri ne-au atras atenția: 2 surori gemene s-au prezentat în clinica noastră pentru anorexie, constipație și scădere ponderală, simptomatologie debutată cu 1 lună anterior internării. Din istoric reținem că în octombrie 2009 au fost diagnosticate cu rahitism carențial și s-a recomandat tratament cu vitamina D3 injectabil intramuscular și calciu gluconic per os. Au primit o doză totală de 4.600.000 U.I. împărțită astfel: în oct. 2009: 10 x 100.000 U.I., mai 2010 10 x 200.000 U.I., ian. 2011 : 8 x 200.000 U.I. în fiecare lună au primit și 5 ml Ca

gluconic 10% per os 10 zile. Probele paraclinice au evidențiat:

### I.M.

Ca = 15,6 mg/dl

Ca ionic = 6,9 mg/dl

Ca urinar = 30 mg/dl

25HOD3 = 240 ng/ml

### I.A.

Ca = 16,3 mg/dl

Ca ionic = 7,3 mg/dl

Ca urinar = 18 mg/dl N = 8,5-12 mg/dl

25HOD3 = 245 ng/ml

Ecografie abdominală: nefrocalcinoză bilateral

Tratamentul a inclus:

- dietă cu excluderea calciului
- corticoterapie: Hemisuccinat de metilprednisolon i.v, apoi metilprednisolon per os 14 zile.

Evoluția a fost favorabilă la încheierea tratamentului și la 1 lună calcemie normală, însă persistă aspectul de nefrocalcinoză bilateral. Funcția renală este în limite normale.

### I.M.

Ca = 10,1-10 mg/dl

Ca ionic = 4,8-4,3 mg/dl

### I.A.

Ca = 10-9,8 mg/dl

Ca ionic = 4,7-4,5 mg/dl

## INTOXICAȚIA CU ETILENGLICOL

În cadrul cristaluriilor nemedicamentoase, fără discuție, intoxicația cu etilenglicol (E.G.) ocupă primul loc.

Etilenglicolul este un lichid incolor, inodor, cu gust dulceag, care este constituent al mai multor produse chimice aflate la îndemâna copiilor în mediul casnic. Cele mai cunoscute preparate chimice sunt:

- Antigetul (există formule noi cu propilenglicol);
- Lichidul de frână pentru motoarele hidraulice;
- Solvenții;
- Stabilizatorul pentru agenții spumanti;
- Agent de înmuiere folosit la fabricarea celofanului;
- Lichid pentru caloriferele casnice. (5)

Cea mai frecventă intoxicație la copil se produce accidental prin ingestia unei cantități de lichid de tipul antigel. Doza limită mortală poate fi apreciată între 1-1,5 ml/kg corp. Se absoarbe rapid din tractul digestiv, realizând peak plasmatic la 1-4 ore după ingestie.

Metabolizarea se produce la nivel hepatic, unde 80% din cantitatea absorbită este prelucrată la nivelul microzomilor hepatici.

80% din cantitatea absorbită este metabolizată sub acțiunea alcooldehidrogenazei în metaboliții toxici: glicolaldehidă – acid glicolic – acid glioxilic – acid oxalic.

Acidul oxalic se combină cu ionii de Ca, realizând oxalatul de Ca, care se depune în tubii renali realizând o insuficiență renală gravă ce se instalează în 36-72 de ore de la ingestie.

Este vorba de o IRA obstructivă prin precipitarea intratubulară a cristalelor de oxalat de calciu care vor fi identificate și în urină, identificarea acestora reprezentând un criteriu de diagnostic precoce și de instituire a tratamentului cu antidot.

20% din etilenglicolul absorbit se elimină nemetabolizat la nivel renal. (4)

Toxicitatea etilenglicolului este mai ales neurologică, inducând edem cerebral prin acțiune toxică directă și prin depunere de cristale de oxalat de Ca. Prognosticul vital este pus de apariția afectării renale după un interval de 24-72 h, care este datorată unei tubulopatii prin necroza tubulară acută asociată cu precipitarea de cristale de oxalat de Ca în lumenul tubular. Metaboliții toxici induc o acidoză metabolică severă și, de asemenea, o miocardită toxică cu tulburări de conducere și de excitabilitate, insuficiență cardiacă și colaps.

## Clinica

În intoxicația acută cu etilenglicol se remarcă 3 stadii acute și 1 stadiu subacut:

**Stadiul 1:** Stadiul neurologic: 0,5-12 ore de la ingestie

Stare de beție  
Euforie  
Greață  
Vărsături  
Acidoză metabolică  
Deprimare SNC  
Convulsii

**Stadiul 2:** Stadiul cardio-pulmonar: 12-24 ore de la ingestie

Hipertensiune  
Tahicardie  
Acidoză metabolică severă și hiperventilație  
Hipoxie  
Detresă respiratorie de tip adult  
Insuficiența cardiacă

Decesele se produc în majoritatea cazurilor în acest stadiu.

**Stadiul 3:** Stadiul renal: 24-72 ore de la ingestie

Oligurie  
Necroză tubulară acută  
Insuficiență renală acută  
Hematurie  
Proteinurie

**Stadiul subacut:** la 5-20 zile de la ingestie poate apărea neuropatie de nervi cranieni (6,8,9)

## Paraclinic

Consecința alterărilor metabolice induse de intoxicația cu etilenglicol este apariția unor modificări severe ale echilibrului ionic și acido-bazic al organismului:

### A) Sânge

1. Acidoză metabolică
2. Gap osmolal > 20 mOsm

Og = Om-Oc (val. normală = 10-15 mOsm/KgH<sub>2</sub>O)

Oc = (1,86Na + uree/2,8 + glic/18): 0.93

3. Gap anionic > 16 mmol/L

AG = (Na + K) – (HCO<sub>3</sub> + CL)

4. Hipocalcemie – rezultatul formării oxalatului de Ca. Manifestările clinice și paraclinice sunt reprezentate de spasme musculare și tremurături asociate cu hiperreflexie, iar EKG cu QT prelungit;

5. Alterarea probelor funcționale renale – valori crescute ale ureei și creatininei;

6. Creșterea CPK;

7. Afectare hepatică – creșterea transaminazelor.

### B) Urină

Prezența cristalelor de oxalat de Ca sub 2 forme: monohidrat și dihidrat, este esențială în diagnosticul de laborator al intoxicației cu etilenglicol. Aceste cristale pot fi vizualizate microscopic începând de la 4 ore de la ingestie, până la 40 de ore în cazurile netratate.

Pentru practician, asocierea hipocalcemie și prezența de cristale de oxalat de Ca în urină confirmă diagnosticul de intoxicație cu etilenglicol.

### C) Determinări toxicologice:

- Identificarea etilenglicolului prin gascromatografie – tehnică foarte laborioasă care necesită o coloană separată.
- Determinarea nivelului seric de etilenglicol este diagnosticul de certitudine. În funcție de nivelul seric sub 200 mg/l, intoxicația este moderată, iar peste 500 mg/l, poate fi considerată intoxicație gravă (7).

## TRATAMENT

Tratamentul reprezintă o mare urgență în toxicologia clinică. El va fi cuantificat astfel:

### A) Decontaminare gastrică

1. Spălătura gastrică are valoare numai în prima oră de la ingestie.

2. Administrarea de cărbune activat este ineficientă, cu excepția ingestiei concomitente a altor toxice.

B) Administrarea de antidot este esențială în terapia intoxicației cu etilenglicol.

Antidotul de primă intenție este alcoolul etilic sau methilpirazol de tipul fomepizol.

Alcoolul etilic – soluție sterilă preparată special, va fi administrat:

- pe cale i.v. – sol. 10%, necesitând venă centrală și administrarea la pompa de perfuzie;
- pe cale orală – sol. 43% (diluție 20%, pentru copil) administrată pe sonda nazogastrică.

În tabelul alăturat sunt cuprinse dozele pe kg corp și 24 h necesare terapiei țintite:

	Val. abs. Alcool	Soluție i.v. 10%	Soluție orală 43%
Doza de atac	600 mg/kg corp	1,8 ml/kg corp	7,6 ml/kg corp
Doza de întreținere – nealcoolici	66 mg/kg corp/h	0,83 ml/kg corp/h	0,20 ml/kg corp/h
Doza de întreținere – alcoolici	154 mg/kg corp/h	1,96 ml/kg corp/h	0,46 ml/kg corp/h
Doza de întreținere hemodializă nealcoolici	169 mg/kg corp/h	2,13 ml/kg corp/h	0,5 ml/kg corp/h
Doza de întreținere hemodializă alcoolici	257 mg/kg corp/h	3,26 ml/kg corp/h	0,77 ml/kg corp/h

Se monitorizează alcoolemia:

- la 1-2 h după administrarea dozei de atac;

Nivelul seric trebuie menținut între: **100-150 mg/dl.**

- apoi, monitorizarea alcoolemiei se face la interval de 2-4 h.

Durata administrării antidotului este:

- până când nivelul seric al E.G. < 20 mg/dl sau
- 2-3 zile (T<sub>1/2</sub> al E.G. în prezența alcoolului etilic).

Manevrele de epurare extrarenală au valoare foarte bună în tratamentul intoxicației grave cu etilenglicol. Decizia de hemodializă poate fi luată chiar în timpul tratamentului antidotic. În timpul

hemodializei se continuă administrarea de alcool, ajustând dozele (8).

În perioada 01.04.2006-01.04.2011 în Secția de Toxicologie și Terapie Intensivă S.C.U.C. „Grigore Alexandrescu“ au fost internați 24 de copii cu intoxicație acută cu etilenglicol; dintre aceștia 7 cazuri au provenit din intoxicația colectivă de la școala din Costești – Argeș (sursa de apă).

Repartiția pe sexe:

- băieți: 18
- fete: 6

Repartiția pe grupe de vârstă:

- 0-1 an: 0
- 1-6 ani: 10
- 6-12 ani: 10
- 13-18 ani: 4

În toate cazurile pacienții au prezentat simptomatologie corespunzătoare stadiului neurologic:

- stare de beție: euforie, amețeli, cefalee fără halenă alcoolică;
- tulburări digestive: greață, vărsături;
- obnubilare.

În toate cazurile au fost prezente: acidoză metabolică cu pH < 7,3 și cristale de oxalat de calciu în urină.

Ecografia abdominală: a evidențiat imagini hiperechogene la nivelul medularei într-un singur caz după 6 săptămâni.

Evidențierea cristalelor de oxalat de calciu în urină reprezintă unul dintre elementele importante ale protocolului de tratament pe care îl folosim în clinică, în absența posibilității de a doza nivelul seric al etilenglicolului.

Protocolul de tratament pentru administrarea antidotului – alcool etilic – trebuie să cuprindă istoric recent de ingestie sau suspiciune + cel puțin 2 din următoarele criterii:

- PH < 7,3;
- Bicarbonat de Na < 20 mEq/l;
- Gap osmolal > 10 mOsm;
- Cristale de oxalat în urină.

În toate cazurile s-a administrat tratament antidotic: alcool etilic steril intravenos. Niciun caz nu a necesitat hemodializă. Nu s-au înregistrat decese. Cazurile prezentate nu au beneficiat de terapie cu fomepizol, acesta nefiind înregistrat pe lista de antidoturi în România.

Comparativ, pe o perioadă de 5 ani, între ianuarie 2004 și ianuarie 2009, în Centrul antitoxic pediatric de la Cluj-Napoca, în cadrul departamentului de Nefrologie și Dializă au fost internați un număr de 11 copii cu intoxicație acută cu etilenglicol, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, 9 cazuri de ingestie accidentală și 2 tentative de suicid. Majoritatea

pacienților au prezentat simptomatologie corespunzătoare stadiului neurologic, 8 au prezentat detresă respiratorie, 2 edem pulmonar, 3 pacienți au prezentat convulsii tonico-clonice generalizate. 9 pacienți au necesitat hemodializă. Toți pacienții au prezentat acidoză metabolică și cristale de oxalat de calciu în urină. Hemodializa s-a instituit în 7 cazuri pentru eliminarea toxicului, în 2 cazuri pentru insuficiența renală, și în 2 cazuri pentru edem pulmonar; în 9 cazuri corectarea acidozei refractare la tratamentul cu bicarbonat a reprezentat indicația principală. Niciun pacient nu a primit tratament specific. S-au înregistrat 7 decese. (10)

### INTOXICAȚIA CU MELAMINĂ

Intoxicația colectivă severă cu melamina din China a adus în atenție o altă cauză de cristalurie nemedicamentoasă la copil. Melamina este o substanță de sinteză utilizată din 1930 ca monomer al rășinilor aminoplaste și fenoplast.

Intoxicația colectivă din China din primăvara anului 2008 a fost produsă prin adăugarea în mod deliberat a melaminei în lapte pentru a falsifica compoziția acestuia în proteine (melamina fiind o moleculă foarte bogată în azot). Aceasta a afectat 40.000 de copii în perioada martie-august 2008; din

aceștia 13.000 au fost spitalizați, peste 100 în stare critică, înregistrându-se 4 decese.

Tabloul clinic a cuprins:

- colică renală bilaterală: dureri lombare, hematurie și eliminarea de cristale;
- insuficiență renală: oligo-anurie, edeme și hipertensiune.

Ecografic s-a observat obstrucție ureterală, adesea bilaterală, prin calculi localizați la joncțiunea uretero-vezicală, dilatația căilor urinare supradiafante, uretero-hidronefroză. Tratamentul a fost exclusiv chirurgical, prin ureteroscopie retrogradă (11).

### CONCLUZII

Cristaluriile sunt entități rare în intoxicațiile acute la copil dar prin posibilitatea producerii IRA obstructive, ele au un potențial foarte grav chiar amenințător de viață.

Diagnosticul de certitudine este complex asociind: examen clinic, examene biologice de sânge și urină amănunțite, precum și examinări imagistice cum ar fi ecografia abdominală. Recunoașterea în timp util a tabloului clinic, precum și instituirea tratamentului precoce și corect reprezintă în majoritatea cazurilor șansa de supraviețuire a bolnavilor.

## *Toxic crystalluria – prevalence study in children poisoning*

**Viorela Gabriela Nitescu<sup>1</sup>, Alexandru-Ioan Ulmeanu<sup>2</sup>, Coriolan Emil Ulmeanu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>“Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest

<sup>2</sup>Pediatrics Department, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

### ABSTRACT

Crystalluria is a rare entity in children poisoning, but can produce obstructive renal failure with potentially severe outcome. The authors present the classification and etiopathogenesis of toxic crystalluria the management of ethylene glycol poisoning, the approach in a case of severe vitamin D poisoning and the prevalence of ethylene glycol poisoning in two pediatric poison centers.

**Key words:** toxic crystalluria, ethylen glycol, vitamin D, nephrotoxicity

### DEFINITION

Crystalluria is defined as precipitation in the urinary tract (tubules, renal pelvis, urether, urinary

bladder, urethra) of substances resulted from inborn errors of metabolism, aquired anomalies or external factors. Crystalluria can lead to symptomatic nephrolithiasis and obstructive nephropathy. Acute

poisoning represent a rare but important cause of crystalluria, and in practice we can encounter pharmaceutical, more frequent, and non-pharmaceutical crystalluria.

### CLASSIFICATION AND ETIOPATHOGENESIS

Many risk factors may predispose to the development of toxic crystallization: history of nephrolithiasis, urinary stasis, oliguria, urinary pH, inborn errors of metabolism. Besides this high doses of substance, forced urinary elimination, short half-time with urinary supersaturation, low solubility and prolonged exposure play an important role (1).

There are two main mechanisms implicated in pharmaceutical induced crystalluria.

Drug crystalluria- the calculus contains the drug (2/3 cases).

Drug induced crystalluria: the calculus is induced by the drug.

The drugs involved more frequently are: (2) (12):

- indinavir
- triamterene
- sulfamides
- opaline silica
- mefenamic acid
- acyclovir
- aminoquinoline
- amoxicillin
- cephalosporins
- allopurinol

Sulfamides were the first drugs suspected for crystal formation. In our days the only sulfamide known to create crystals is sulphadiazine, drug used in the treatment of cerebral toxoplasmosis in immunodepressed patients (transplant recipients, HIV etc.) New generation sulfamides (ex salazopyrine) have a very small lithogenic effect. (1)

Opaline silica crystalluria was reported in 12 newborns and infants treated with gellopectosis, substance used for reducing infant regurgitation. The mechanism for crystal producing can be explained by the tubular immaturity with incomplete transient metabolic acidosis, proteinuria, hypercalciuria. This complication is very rare in the current practice. In adults opaline silica calculus can appear after prolonged treatment with magnesium trisilicate (gelusil) for gastric acidity.

Calcic crystalluria – with radioopacity can be found after administration of high doses of vitamin D and calcium used for rickets prophylaxis and after carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide, dorzolamide, topiramate) poisoning. It can be classified as:

1. Calcium oxalate monohydrate crystalluria can be caused by hyperoxaluria in end stage renal disease – needs treatment with vitamin D or calcium

2. Calcium oxalate dihydrate crystalluria can be caused by hypercalciuria in a patient with normal renal function, treated with high doses of vitamin D or calcium.

3. Phosphocalcic crystalluria can be caused by urinary alkalinisation and low citrate in urine (citrate is a calcium chelator) due to carbonic anhydrase inhibitor – in preterm babies and newborns treated with Furosemide.

Uric crystalluria – with radiotransparency can be caused by:

- aluminium hydroxide used in end stage renal disease;
- overuse of laxatives – especially in anorexic patients;
- uricosuric medications (benzbromaron/Desuric).

### VITAMIN D POISONING

During 01.04.2006-01.04.2011, 37 children were admitted to the Department of Toxicology and Intensive Care, SCUC “Grigore Alexandrescu” with Vitamin D poisoning. Of these, 2 cases attracted our attention.

Patients I.M and I.A twin sisters 2 year and 5 months old presented to our clinic in february 2011 for: anorexia, constipation and weight loss. The symptoms started 1 month before admission. From their history we note that in october 2009 they were both diagnosed with rickets and they were recommended treatment with intramuscular D3 Vitamin and Calcium. Total Dosage = 4600000 IU: October 2009 :10 x 100.000 IU, May 2010 :10 x 200.000 IU, January 2011 : 8 x 200.000 IU. Every month they also received 5 ml of 10% Gluconic Calcium orally for 10 days. The laboratory results showed:

#### I.M

Total Ca = 15.6 mg/dl; Ionised Ca = 6.9 mg/dl  
25 OH vitamin D = 240 ng/ml

24 Hour Urine analysis: Ca =30 mg/dl (N = 8.5-12)

Renal ultrasound: Nephrocalcinosis

#### I.A

Total Ca = 16.3 mg/dl, Ionised Ca = 7.36 mg/dl  
25 OH vitamin D = 245 ng/ml

24 Hour Urine Analysis Ca = 18 mg/dl  
(N = 8.5-12)

Renal ultrasound: Nephrocalcinosis

Both girls were admitted for 10 days to Pediatric Toxicology Department. They both received diet with calcium restriction, i.v Methylprednisolone then oral Methylprednisolone 14 days with favorable

evolution. At the end of treatment the girls had normal calcium levels and normal renal function but with persistent nephrocalcinosis.

### Ethylene glycol poisoning

In the non pharmaceutical crystalluria, undoubtedly ethylene glycol (EG) poisoning ranks first.

Ethylene glycol is a colorless, odorless, sweet-tasting liquid, a constituent of several chemicals within reach of children in the home. The most common chemicals are:

- Antifreeze (new formula with propylene glycol);
- Brake fluid for hydraulic motors;
- Solvents;
- Stabilizers for foaming agents;
- Softening agent used in the manufacture of cellophane;
- Liquid for domestic radiators. (5)

The most common accidental poisoning in children occurs by ingestion of a quantity of liquid, usually antifreeze. Lethal threshold dose can be assessed between 1 to 1.5 ml/kg. E.G Is rapidly absorbed from the digestive tract achieving peak plasma 1-4 hours after ingestion.

Metabolism occurs in the liver where 80% of the amount absorbed is processed in liver microsomes.

80% of the amount absorbed is metabolized by the action of alcohol dehydrogenase in the toxic metabolites: glicolaldehyde – glycolic acid – glyoxylic acid – oxalic acid.

Oxalic acid combines with Ca ions resulting in calcium oxalate, with deposition and precipitation in the renal tubules, serious renal impairment can occur within 36-72 hours after ingestion.

Calcium oxalate crystals can be identified in urine, representing a criterion for early diagnosis and for instituting treatment with antidote

20% of ethylene absorbed is excreted unchanged by the kidney. (4)

Ethylene glycol is especially known for its neurologic toxicity inducing cerebral edema by direct toxic action and deposition of calcium oxalate crystals. The prognosis is determined mainly of the renal impairment that can occur after an interval of 24-72 h, and is caused by acute tubular necrosis associated with precipitation of calcium oxalate crystals in the tubular lumen. Toxic metabolites induce severe metabolic acidosis and also a toxic myocarditis with conduction and excitability disturbances, heart failure and collapse.

Three acute stages of ethylene glycol poisoning and one sub-acute stage can be described

#### Stage 1: Neurological Phase

30 minutes to 12 hours after ingestion

Inebriation

Euphoria

Nausea

Vomiting

Metabolic acidosis

CNS depression

Seizures

#### Stage 2: Cardiopulmonary Phase

12 to 24 hours after ingestion

Hypertension

Tachycardia

Severe metabolic acidosis

Hyperventilation

Hypoxia

Adult respiratory distress syndrome (ARDS)

Congestive heart failure

#### Stage 3: Renal Phase

24 to 72 hours after ingestion

Oliguria

Hematuria

Proteinuria

Acute tubular necrosis

Renal failure

**Subacute Stage:** can occur in 5 to 20 days after ingestion and is characterized by cranial nerve neuropathies

### Laboratory results

The consequence of metabolic alterations induced by ethylene glycol poisoning is the occurrence of severe changes in ionic and acid-base balance of the body:

#### A) Blood

1. Metabolic acidosis

2. Osmolal gap > 20 mOsm

Og =  $\text{Man-Oc}$  (normal = 10-15 mOsm/KgH<sub>2</sub>O val.)

Oc =  $(1.86 \text{ Na} + \text{urea}/2.8 + \text{glic}/18): 0.93$

3. Anion gap > 16mmol / L

AG =  $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{HCO}_3 + \text{Cl})$

4. Hypocalcaemia – resulting from Ca oxalate formation. Can be signaled by muscle spasms and tremors and hyperreflexia with prolonged QT on EKG;

5. Abnormal kidney function tests - elevated BUN and creatinine;

6. Increased CPK;

7. Liver damage with elevated liver function tests

#### B) Urine

The presence of Ca oxalate crystals in two forms: monohydrate and dihydrate, is essential for

the laboratory diagnosis of ethylene glycol poisoning. These crystals can be visualized within 4 hours after ingestion, and up to 40 hours in untreated cases.

For the practitioner the association of hypocalcemia and the presence of calcium oxalate crystals in urine confirms the diagnosis of ethylene glycol poisoning.

### C) Toxicological determination can be realized by:

- Identification of ethylene glycol by gas chromatography – very laborious technique requiring a separate column.
- Determination of serum levels of ethylene glycol (gold standard for diagnosis). Levels below 200 mg/l suggest moderate poisoning, and levels above 500 mg/l can be considered serious poisoning (7).

### Treatment

The treatment of ethylene glycol is considered a major emergency in clinical toxicology. It can be quantified as follows:

#### A) gastric decontamination

1. Gastric lavage to be indicated only in the first hour after ingestion;
2. Activated charcoal is ineffective, unless concomitant ingestion of other toxins is suspected.

B) The administration of antidote is essential in the treatment of ethylene glycol poisoning.

The main antidotes are ethyl alcohol or methylpirazol type fomepizol.

Ethyl Alcohol – specially prepared sterile solution will be used:

- intravenous administration 10% solution, requiring central vein with infusion pump administration.
- Oral - 43% solution (20% dilution for children) administered by nasogastric tube.

It is important to monitor alcohol blood levels:

- at 1-2 h after loading dose

Serum levels should be maintained between: 100-150 mg/dl.

- then alcohol monitoring is done every 2-4 h.

We continue the administration of alcohol until the serum E.G. is < 20 mg/dl or for 2-3 days (half time of EG in the presence of alcohol).

	Val. abs. Alcohol	10% i.v sol	43% oral sol
Loading dose	600 mg/Kgc	1,8 ml/Kgc	7,6 ml/Kgc
Maintenance non alcoholics	66 mg/Kgc/h	0,83 ml/Kgc/h	0,20 ml/Kgc/h
Maintenance alcoholics	154 mg/Kg/h	1,96 ml/Kg/h	0,46 ml/Kg/h

	Val. abs. Alcohol	10% i.v sol	43% oral sol
Maintenance non alcoholics-hemodialysis	169 mg/Kg/h	2,13 ml/Kg corp/h	0,5 ml/Kg/h
Maintenance alcoholics-hemodialysis	257 mg/Kg/h	3,26 ml/Kg/h	0,77 ml/Kg/h

Extrarenal epuration therapy has great value in the treatment of severe intoxication with ethylene glycol. Hemodialysis can be performed even while taking antidote. During hemodialysis we continue to administer alcohol but with dosing adjustment (8).

During 01.01.2006-01.01.2011, 24 children were admitted to the Department of Toxicology and Intensive Care, SCUC “Grigore Alexandrescu” with ethylene glycol poisoning, 7 of them representing the collective poisoning from Costesti, Arges (water source).

Sex distribution:

- boys: 18
- Girls: 6

Age distribution

- 0-1y: 0
- 1-5y: 10
- 6-12y: 10
- 13-18 y: 4

In all cases patients presented symptomatology from the neurologic stage:

- euphoric state: euphoria, dizziness, headache without alcoholic halitosis
- digestive symptoms: nausea, vomiting
- coma.

All the patients presented metabolic acidosis: pH < 7,3 and calcium oxalate crystals in urine. The abdominal ultrasound revealed hyperechogenic images in kidney medullary in 1 case after 6 weeks.

Because we cannot determine ethylene glycol serum levels we use as a criteria for starting the antidote the presence of oxalate crystals in urine.

Guidelines for starting antidote treatment-EthylAlcohol.

History of recent ingestion or high index of suspicion + 2 criteria:

- PH < 7,3;
- Na Bicarbonate < 20 mEq/l;
- Osmolal Gap > 10 mOsm;
- Oxalate crystals in urine.

All patients received antidote treatment with sterile ethyl alcohol i.v. None of our patients needed hemodialysis. We didn't registered any deaths. None of our patients received treatment with fomepizole.

In comparison, for a period of five years between January 2004 and January 2009, in the Paediatric Poison Center in Cluj-Napoca, Department of Nephrology and Dialysis a total of 11 children with acute ethylene glycol poisoning were hospitalized, aged between 2 and 18 years, 9 unintentional ingestions and 2 cases of suicide attempts. Most patients had neurological symptoms, 8 had respiratory distress, 2 pulmonary edema, 3 patients had generalized seizures. 9 patients required hemodialysis. All patients had metabolic acidosis and calcium oxalate crystals in the urine. Hemodialysis was instituted in 7 cases to eliminate toxic for renal failure in 2 cases, and in 2 cases for pulmonary edema in 9 cases correction of refractory acidosis was the primary indication. None of the patients received specific treatment. There were 7 deaths. (10)

### MELAMINE POISONING

The severe collective intoxication with melamine in China drew the attention to another cause of non pharmaceutical crystalluria in children. Melamine is a synthetic substance used since 1930 as the resin monomer for plastics

The collective poisoning in China in the spring of 2008 was produced by deliberately adding

melamine to milk to falsify its protein composition (Melamine is rich in nitrogen) It has affected 40,000 children in between March to August 2008, of whom 13,000 were hospitalized, 100 in critical condition, there have been 4 deaths.

Clinically they presented

- bilateral renal colic: lumbar pain, hematuria and crystal formation.
- renal failure: oligo-anuria, edema and arterial hypertension.

The abdominal ultrasound revealed bilateral urethral obstruction, with calculus localised at the urethero-vesical junction and with ureterohydronephrosis.

The treatment was surgical, retrograde ureteroscopy was performed. (11)

### CONCLUSION

Crystalluria is a rare entity in children poisoning, but can produce obstructive renal failure with potentially severe outcome. The diagnosis is based on clinical examination, laboratory and imagistic evaluation (abdominal ultrasound).

Early identification of the clinical features and rapid initiation of correct treatment are essential for survival.

### REFERENCES

1. **A. Mirkou F.** – Testud Cristallurii d'origine toxique Fiche technique de VIGItox no. 39 ian 2009
2. **Cyril H. Barton, M.D. and N.D. Vaziri, M.D.** – M.A.C.P. Crystalluria, Tubular Obstruction, and ARF. Spinal Cord Medicine: Principles and Practice. Lin VW, Cardenas DD, Cutter NC, et al. New York: Demos Medical Publishing; 2003.
3. **Feinfeld D., Anthony V.** – Renal principles in Goldfrank's Toxicology Emergencies a 8-a ed -Mc Graw- Hill, Med Publish Div 2006
4. **Bismuth C., Baud F., Conso F., Dally S., Fréjaville J.P., Garnier R., Jaeger A.** – (2000) Toxicologie Clinique (Clinical Toxicology) Paris: Flammarion Médecine-Sciences
5. **Ulmeanu C., Oraseanu D.** – Intoxicațiile acute la copil, diagnostic și tratament. 1995
6. **Ethylene Glycol Poisoning**, Toxinz.com database
7. **Lewis Nelson, Neal Lewin, Mary Ann Howland, Robert Hoffman, Lewis Goldfrank, Neal Flomenbaum** – Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Ninth Edition, Mc Graw-Hill 2010
8. **Spillane L., Roberts J.R., Meyer A.E.** – Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 1991 Feb; 20 (2): 208-10
9. **Brent J.** – Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001; 61 (7): 979-88.
10. **Bizo A., Delan D., Aldea C., Neculita C.A.** – Ethylene Glycol Poisoning in Children-Therapeutic Aspects, *Clinical Toxicology* (2010) 48, 240-318
11. **Anthony Kai-ching Hau et al.** – Melamine Toxicity and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 20: 245-250, 2009
12. **Perazella M.A.** – Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999; 106:459-465