

Deri Yoluyla Kronik Metanol İntoksikasyonuna Bağlı Bilateral Putaminal Nekroz ve Optik Atrofi / *Bilateral Putaminal Necrosis and Optic Atrophy Caused by Chronic Methanol Intoxication Due to Absorbtion from the Skin*

Mehmet Fevzi Öztekin, Neşe Subutay Öztekin, Hesna Bektaş

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bilimsel Zemin: Metil alkol, endüstride, otomobil antifirizinde, kolonyada, yıkama solüsyonlarında ve boya sanayinde sık kullanılan, ilaç değeri olmayan, toksikolojik yönden önemli olan alifatik yapıli bir alkoldür. Sindirim, solunum veya cilde uygulanmasıyla çabuk abzorbe edilir. Metanol intoksikasyonu akut dönemde metabolik asidoz, koma ve ölüme yol açabilirken, kronik dönemde kümülatif toksisiteye bağli baş ağrısı, baş dönmesi, vizüel bozukluklar (körlük) ve ekstrapiramidal belirtilere neden olabilir.

Amaç: Metanolün ciltten abzorbsiyonuna bağli total körlük, optik atrofi ve bilateral putaminal nekroz gelişen bir olgu, kronik dönemde metanole maruziyete bağli oluşun kümülatif toksisiteyi gösterdiği ve daha önce metanolün deri yoluyla abzorbsiyonuna bağli yayınlanmış bir erişkin vaka olmadığı için sunulmuştur.

Bulgular: 50 yaşındaki olgumuzda, dirsek çıkığı nedeniyle pamuğa emdirilmiş şekilde bir buçuk ay boyunca 4-5 litre ispirto kullanımına bağli total körlük gelişmişti. Muayenesinde optik atrofi ve kranial MRG'de bilateral posterior putamende nekroz mevcuttu.

Sonuç: Metanolün tekrarlayan uygulamalarında kümülatif toksisiteye bağli optik sinir ve santral sinir sisteminde kalıcı hasar geliştiği için total körlük ve putaminal nekroz ile gelen hastalarda öyküde sindirim ve inhalasyon yolu ile maruziyet tariflenmiyorsa, körlükten en az 2 ay önce cilde metanolün uygulanıp uygulanmadığının sorgulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: metanol, putaminal nekroz, optik atrofi

Yazışma Adresi: Dr. Hesna Bektaş
Cihangir Cad. Adilbey Apt. No:19/4 Subayevleri-Keçiören/Ankara
Tel: 0312- 318 20 16 hesnabek@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 22.11.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 25.11.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2005

olarak, total diseksiyon veya eş zamanlı bilateral diseksiyonun da prognozu etkilediği görüldü.

ABSTRACT

Bilateral Putaminal Necrosis and Optic Atrophy Caused by Chronic Methanol Intoxication Due to Absorbtion from the Skin

Background: Methanol a clear, colourless and highly toxic substance, is used as an industrial solvent in automobile antifreeze, in some eau de cologne, paint removers, windshield washer fluid and various solvents. It is well absorbed through the intact skin by inhalation and ingestion. Acute methanol poisoning produces severe metabolic acidosis, coma and death. Methanol can also have cumulative toxicity after repeated exposure. Headache, vertigo, dizziness, visual disturbances (blindness), extrapyramidal signs are characteristics of chronic methanol intoxication.

Objective: We report a case with blindness, optic atrophy and bilateral putaminal necrosis caused by methanol intoxication due to absorbtion from the skin. The case we present in this article shows cumulative toxicity after repeated percutaneous exposures and is not reported previously in adults so far.

Case: We present a 50-year old woman with elbow dislocation who used methanol as dressing for the treatment of this dislocation about one and a half month percutaneously whose MRG showed bilateral putaminal necrosis and had clinical findings consistent with optic atrophy and blindness.

Keywords: methanol, putaminal necrosis, optic atrophy

Conclusion: The presented case with clinical and MRI findings consistent with methanol intoxication has an unusual route of intoxication not reported in the literature before. Methanol can cause optic atrophy and bilateral putaminal necrosis and have cumulative toxicity after repeated exposures. Optic atrophy and bilateral putaminal necrosis are the diagnostic characteristics of methanol intoxication. If there is not acute exposure by ingestion and inhalation and we must ask about dermal exposures at least 2 months before blindness occurred and neuroradiological studies must be performed in cases when such toxicity is suspected.

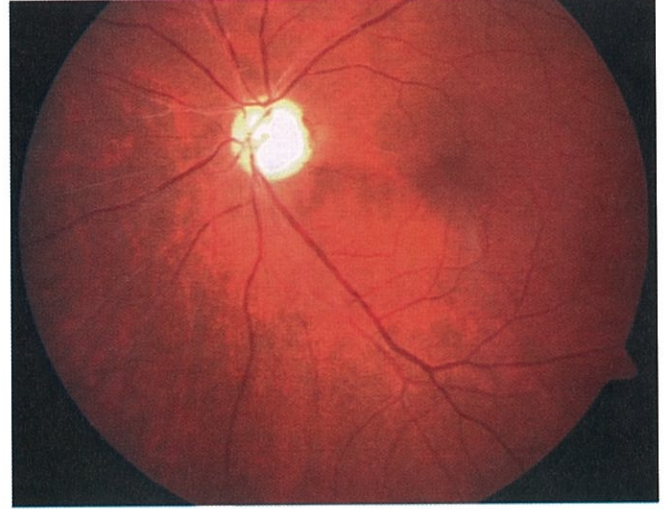
GİRİŞ

Metil alkol sindirim, inhalasyon veya daha nadir olarak cilde uygulama sonucu abzorbe olan, göz, solunum yolu ve mukoz membranlara iritan olan, cildi kurutmak için dezenfeksiyon amaçlı da kullanılan alifatik yapılı bir alkoldür.^(1,2) Metanol zehirlenmesi genellikle intihar amaçlı veya kazayla metanole maruziyet sonucu meydana gelir.⁽³⁾ İlk uygulamadan 8-36 saat sonra sistemik zehirlenme belirtileri ortaya çıkar; oluşturduğu intoksikasyon belirtileri ise ciddi olup ölümle sonuçlanabilir. Tekrarlanan maruziyetlerde kümülatif toksisiteye bağlı optik sinir ve santral sinir sisteminde kalıcı hasarlara yol açabilir.⁽¹⁾ Perkutan ve inhalasyon yolu ile ortaya çıkan metanol toksisitesi nadirdir.⁽²⁰⁻²¹⁾ Daha fazla oranda deri yüzeyi toksisiteye maruz kalmayı arttırdığı için perkutan toksisite infantlarda bildirilmiştir.⁽²²⁾ Literatürde daha önce erişkinlerde perkutan maruz kalmaya bağlı metanol intoksikasyonu ve santral sinir sistemi tutulumu olgusu bildirilmemiştir.

OLGU SUNUMU

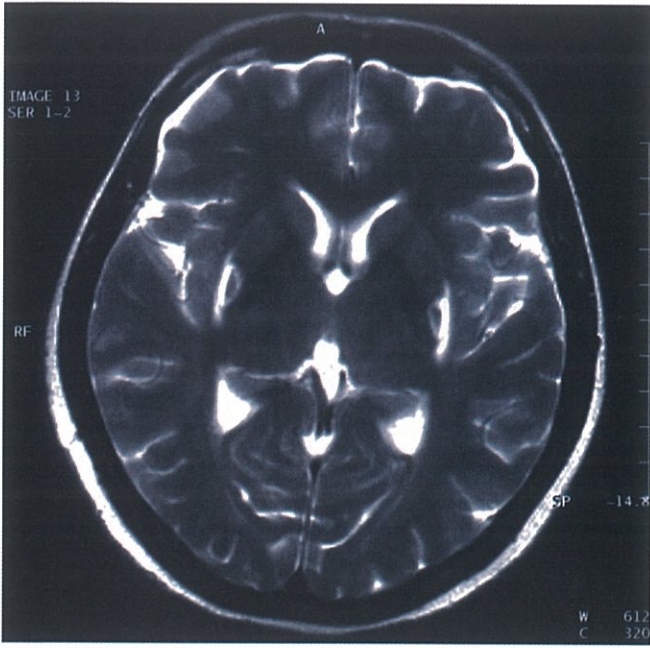
50 yaşında kadın hasta, hastanemize 15 gündür olan bilateral körlük, baş ağrısı, bulantı, halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hikayesinden yaklaşık iki ay kadar önce sağ dirsek çıkığı nedeniyle mahallindeki doktorun hastaya 2-3 gün ispirtoyla kolunu pansuman yapmasını önerdiği, fakat hastanın bir buçuk ay boyunca her gün üç-dört saat pamuğa emdirilmiş ispirto ile pansumana devam ettiği öğrenildi. Bu süre içerisinde hasta toplam 4-5 litre ispirto tüketmişti. Uygulama bittikten ortalama iki ay sonra hastada ani gelişen baş ağrısı, halsizlik, dengesizlik, bulantı şikayeti ve bunlardan bir gün sonra görme kaybı şikayeti ortaya çıktığı öğrenildi. Başvurduğu bir merkezde beş günlük kortikosteroid tedavisinden sonra sağ gözündeki görme kaybı düzelmiş fakat tedavi bitiminden üç gün sonra tekrar görme problemi gelişmişti. Hastanın yapılan muayenesinde bilateral dilate pupiller, solda daha belirgin bilateral direkt ve indirekt ışık refleksi zayıflığı, göz dibinde bilateral optik

atrofi (Resim 1) saptandı. Görme keskinliği muayenesinde sağ göz 20 cm'den parmak sayabiliyor, sol göz 10 cm'den ışığı seçebiliyordu. Bunun dışında yapılan diğer nörolojik

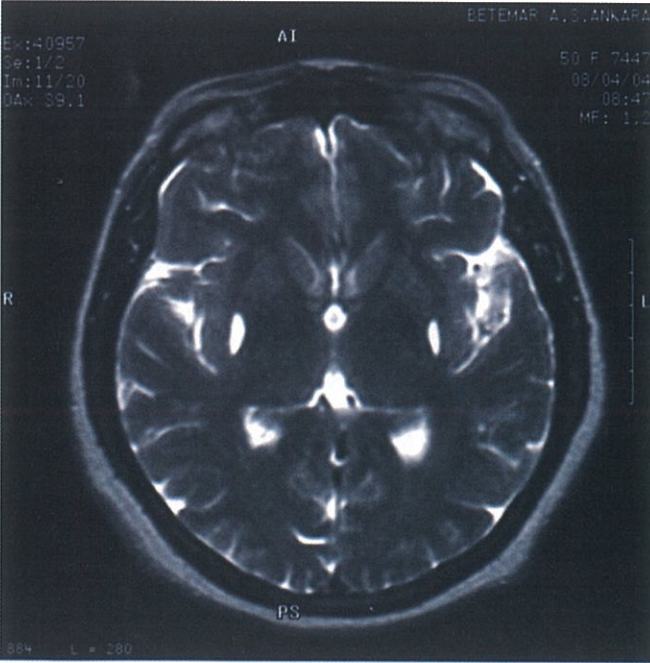


Resim 1. Olguya ait göz dibinde optik atrofi görüntüsü

muayenesi normaldi. Kan basıncı 120/80 mmHg, kalp atımı 80/dakika, solunum sayısı 12/dakika, vücut sıcaklığı 36°C'ydi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki, vitamin B12 düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, beyin omurilik sıvı tetkikleri, serum bakır düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır, seruloplazmin düzeyleri, vaskülit tetkikleri, ekokardiografi, bilateral karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi, EEG normaldi. Yapılan kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemesinde bilateral putamenin posterior bölümünde geçirilmiş intoksikasyona sekonder olarak gelişen nekroz alanı saptandı (Resim 2). Flash VEP'de P100 latansında hafif uzama saptandı. Flash VEP latansları sağ göz için 112 ms, sol göz için 107 ms olarak ölçüldü. Hastaya beş gün boyunca 1000 mg/gün metil prednizolon intravenöz yolla uygulandı. 60 mgr/gün oral tedaviye geçildi. VitB12 intramusküler enjeksiyonları 5 gün süre ile hergün yapıldı, sonra haftalık enjeksiyonlara geçildi. Vit B1 ve B6 oral tedavi verildi. Prednizolon tedavisinden sonra sol göz el hareketlerini seçebiliyordu, sağ göz 50 cm'den parmak sayabiliyordu. Hasta taburcu edildikten 3 ay sonra kontrole geldiğinde muayenesinde değişiklik saptanmadı, fakat kranial MRG'deki lezyonlarında küçülme görüldü (Resim 3). Olayın üstünden 2 ay geçtiği ve metanolün ekstrete olma olasılığı yüksek olduğundan serum metanol düzeyi bakılmadı.



Resim 2. T2A serilerde bilateral putamenin posterior bölümünde hiperintens görünümde geçirilmiş intoksikasyona sekonder nekroz alanları



Resim 3. 3 ay sonraki T2A serilerde putamenin posterior bölümünde görülen nekroz alanlarında küçülme.

TARTIŞMA

Metanol oral, perkutanöz veya inhalasyon yoluyla absorbe olan toksik bir alkoldür. Yüksek uçuculuğu ve hızlı buharlaşmasından dolayı ciltten absorpsiyonu nisbeten daha azdır. Metanol vücuda alındıktan sonra çabuk

biyoyararlanımından dolayı bütün sıvı kompartmanlara dağılır. %2-12'si böbrekten değişmeden, daha az miktarı da akciğerden atılır.⁽¹⁶⁾ Büyük çoğunluğu karaciğerde alkol dehidrogenaz ile yavaş metabolize olarak formaldehide, formaldehid dehidrogenaz ile formik aside dönüşür. Üçüncü basamakta formik asit karbondioksit ve suya metabolize olur.^(4,7,16)

Formaldehitin retinaya karşı olan toksik etkisi gösterilmiştir; buna rağmen formaldehit 1-2 dakika içinde formik asite dönüştüğü için, formik asit metanol intoksikasyonunun ana metaboliti gibi gözükmemektedir.⁽¹⁵⁾ Formik asit sitokrom oksidazı inhibe ederek mitokondriyal elektron taşıma sistemi ve ATP sentezini bozar ve sistemik asidoza neden olur. Formik asidin optik siniri etkilemesine bağlı körlük gelişir.^(4,7)

Perkutan yolla toksisite yüksek cilt yüzey alanı olan infantlarda bildirilmiş, fakat yetişkinlerde bildirilmemiştir. Aufderheide ve ark.'ları buharlaşmış metanole geçici maruziyete bağlı inhalasyon ve perkutanöz yolla akut intoksikasyon gelişen, sadece baş ağrısı semptomu olan, muayeneleri normal olan 2 vaka bildirmişlerdir.⁽¹⁶⁾ Kahn ve ark.'ları ateş düşürülmesi amacıyla metanol ile periferik soğutma yapılan 8 aylık bir çocukta akut intoksikasyonu bildirmişlerdir.⁽¹⁷⁾ Bizim vakamızda olduğu gibi cilde metanolün kronik uygulanımına bağlı intoksikasyon vakası bugüne kadar bildirilmemiştir.

Metanol intoksikasyonunun klinik belirtileri hastadan hastaya değişir.⁽⁶⁾ 8-36 saatlik latent periyoddan sonra, metil alkol metanole göre daha toksik olan formaldehit ve formik asite metabolize olur.⁽⁴⁾ Metanolün sindirim, inhalasyon veya cilde uygulanmasına bağlı akut toksik etki olarak uyku hali, yorgunluk, göz ve mukoz membranlarda hafif iritasyon gelişir.^(1,2,3) Latent periyoddan sonra baş ağrısı, baş dönmesi, kaslarda güçsüzlük, ağrı, halsizlik, metabolik asidoz, abdominal ağrı, bilinç değişikliği, görme bozukluğu, koma ve ölüm gibi akut yan etkiler görülür.⁽¹⁾ Kümülatif toksisiteye bağlı gelişen kronik yan etkiler akut dönemdekilere benzerdir, fakat daha az ciddidir. En yaygın kalıcı belirtiler optik nöropati, körlük, toksik ensefalopati, parkinsonizm ve polinöropatidir. Bunun dışında taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, egzema, dermatit, takipne, dispne, solunum yetmezliği, pulmoner ödem, pankreatit ve hemorajik gastrit gibi sistemik yan etkileri de olabilir.^(1,7)

Metanol toksisitesinin mekanizmasında ana rolü formik asit oynar.^(4,6,7) Optik sinir ve bazal ganglionlara çok toksik

olan metanolün bu bölgelerde yüksek konsantrasyonda biriktiği düşünülmüştür.^(2,3,6,7,8) Stratum korneum lipofilik materyaller için rezervuar görevi görmektedir. Ratlarda 2-etoksietanol, 2-fenoksietanol ve 2-butoksietanolün perkutan yolla penetrasyonu ve metabolizmasıyla ilgili yapılan çalışmada incelenen maddeler lipofilik olmadığı için metanol ciltten abzorbsiyona yardım için kullanılmıştır. Lipofilik yapıda olan metanol stratum korneuma penetre olduktan sonra, ciltten kolay buharlaşmayı ortadan kaldırarak abzorbsiyonu uzatmıştır.^(18,19)

Sharpe ve ark.'ları metanol intoksikasyonu olan 4 vakanın postmortem histopatolojik incelemesinde retrolaminer optik sinirde miyelin hasarını göstermişler; selektif miyelinoklastik etkinin serebral ve distal optik sinir sirkülasyonunun watershed alanlardaki histotoksik anoksiyle ilişkili olabileceği görüşüne varmışlardır.⁽¹⁵⁾ Jukstobulber demyelinizasyon, ortograde aksoplazmik akımda kompresif obstrüksiyon yaparak optik diskte ödeme yol açar. Görme kaybı sıçrayıcı iletimdeki kesilmeye ilişkili olabilir.^(5,7) Martin ve ark. ile Hayreh ve ark.'larının yaptığı hayvan deneylerinde metil alkol intoksikasyonunda optik diskteki ödemin aksoplazmik akımdaki stazdan kaynaklandığı gösterilmiş; maymunların histopatolojik incelemesinde optik sinir aksonlarında şişme, nörotübüllerde distorsiyon, oligodendrosit ve astrosit sitoplazmalarında şişme saptanmış fakat retinada hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.⁽¹⁵⁾

Nörolojik tutulum metanol intoksikasyonunun bilinen bir sonucudur.^(23,24) Putaminal lezyonlar sık olup, literatürde bildirilen vakalar vardır.^(25,26) Putamenin selektif tutulumunun nedeni bilinmemekle birlikte, kan-beyin bariyerinin yıkımına bağlı olarak toksik formik asit moleküllerinin putamene difüzyonunun artmış olabileceği öne sürülmüştür.⁽²⁵⁾ Bu lezyonlar parkinsonizm gibi ekstrapiramidal belirtilere neden olabileceği gibi, tamamen asemptomatik kalabilir.^(23,25,27) Karbonmonoksit ve siyanid gibi birçok maddenin de bazal ganglionlara selektif toksisitesi vardır.^(7,9) Putaminal bölge metanol gibi benzer birçok maddenin en sık tuttuğu bölgedir.^(7,9) Kan beyin bariyerindeki bozukluğa bağlı toksik formik asit molekülleri putamene difüze olmaktadır.⁽¹⁵⁾

Metanol intoksikasyonunda en sık görülen patolojik bulgu putamendeki nekrozdur, daha az sıklıkla serebral ve subaraknoid hemoraji, ödem, serebellar kortikal lezyonlar tanımlanmıştır.^(2,3,6,7) Bu karakteristik bulgular hasta 24 saatten fazla yaşarsa görülebilir.^(2,3,6,7) Bilateral putaminal nekroz Wilson hastalığı, Leigh hastalığı, hipoksik-iskemik durumlarda olabilir.^(2,3,6)

Karbon monoksit ve strok da metanol gibi mitokondrial fonksiyonu bozarak doku hasarı yapmaktadır.⁽⁷⁾ Karbon monoksit intoksikasyonunda radyolojik incelemede kontrastlanma ilk hafta içinde ve 6. hafta sonunda görülmez.^(10,11,12) Strokta ise enfarktadaki kontrastlanma ilk haftadan sonra başlar, 2 ve 3. haftada pik yapar ve sonra azalır. 2 ay sonra kontrast tutulumu ise nadirdir. Metanol intoksikasyonunda ise, latent periyoddan sonra kontrast tutan lezyonlar beyinde görülmeye başlar.^(13,14) Bu hücrel disfonksiyona neden olan metabolik inhibisyon ve kan-beyin bariyerindeki bozulmayla ilgilidir.⁽⁷⁾

Sonuç olarak, optik atrofi ve bilateral putaminal nekroz metanol intoksikasyonunun karakteristik tanısal özellikleridir. Eğer körlük oluşumundan önce sindirim ve inhalasyon yoluyla akut metanole maruziyet yoksa, öyküde yaklaşık 2 ay önce cilde metanol uygulanıp uygulanmadığı sorulmalı, nöroradyolojik inceleme yapılmalıdır. Literatürde daha önce benzer vaka bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Salocks C, Kaley DABT, Kaley KB. Methanol. Technical support document: Toxicology. Clandestine Drug Labs/ Methamphetamine. 2003; Volume 1, Number 10. www.OEHHA. Ca. Gov
2. Kuteifan K, Oesterle H, Tajahmady T, Gutbub A.M, Laplatte G. Necrosis and haemorrhage of the putamen in methanol poisoning shown on MRI. Diagnostic Neuroradiology. 1998; 40: 158-160.
3. Boz C, Velioglu S, Bülbül İ, Özmenoğlu M. Bilateral putaminal hemorrhagic infarction and optic atrophy caused by methanol intoxication. Journal of Neurological Sciences. 2000; 17: 37-41
4. Eells JT, Henry MM, Lewandowski MF, Seme MT, Murray G. Development and characterization of a rodent model of methanol-induced retinal and optic nerve toxicity. Neurotoxicology. 2000; 21:321-330.
5. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. Methanol optic neuropathy. Neurology. 1982; 32: 1093-2000
6. Rubinstein D, Escott E, Kelly J.P. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. AJNR 1995; 16: 1492-1494
7. Anderson C.a, Rubinstein D, Filley C, Stears J. MR enhancing brain lesions in methanol intoxication. Journal of Computer Assisted Tomography. 1997; 21: 834-836
8. Hantson P, Tourtchaninoff M, Simoens G, Mahieu P, Boschi A, Beguin c, Guerit J-M. Evoked potentials investigation of visual dysfunction after methanol poisoning. Crit care Med 1999; 27: 2707-2715
9. Simmons IG, Good PA. Carbon monoxide poisoning causes optic neuropathy. Eye. 1998; 12: 809-814
10. Nardizzi LR. Computerized tomographic correlate of carbon monoxide poisoning. ARCH Neurol 1979; 36:38-39.
11. Zeiss J, Brinker R. Role of contrast enhancement in cerebral CT of carbon monoxide poisoning. J Comput Assist Tomogr 1988; 12:341-343.
12. Kim KS, Weinberg PE, Suh JH, HO SU. Acute carbon monoxide

-
- poisoning: computed tomography of the brain. *AJNR* 1980;1:399-402.
13. Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychological testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994; 24:242-248.
 14. Bories J, Derhy S, Chiras J. CT in hemispheric ischaemic attacks. *Neuroradiology* 1985; 27:468-483.
 15. Önder F, İlker S, Kansu T. Acute blindness and putaminal necrosis in methanol intoxication. *International Ophthalmology* 1999;22:81-84.
 16. Aufderheide T, White S, Brady W. Inhalational and percutaneous methanol toxicity in two firefighters. *Ann Emerg Med* 1993;22:1916-1918.
 17. Kahn A, Blum D. Methyl alcohol poisoning in an 8-month-old boy: An unusual route of intoxication. *The Journal of Pediatrics* 1979;94: 841-843.
 18. Lockley D, Howes D, Williams F. Percutaneous penetration and metabolism of 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 2004;78:617-628.
 19. Lockley D, Howes D, Williams F. Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicology and applied pharmacology* 2002;180:74-82.
 20. Frederich LJ. Investigation and control of occupational hazards associated with the use of spirit duplicators. *Ind Hyg Assoc J* 1984; 45:51-55.
 21. McCornick MJ. Methanol poisoning as a result of inhalational solvent abuse. *Ann Emerg Med* 1990;19:639-642.
 22. Brent J. Methanol poisoning in a 6-week old infant. *J Pediatr* 1991;118:644-646.
 23. Ley CO, Gali FG. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. *Eur Neurol* 1983; 22:405-409.
 24. Del Carpio O' Donovan R, Glay J. Subarachnoid hemorrhage resulting from methanol intoxication: demonstration by computed tomography. *Can Assoc Radiol J* 1992;43:229-301.
 25. Pelletier J, Habib MH, Khalil R. Putaminal necrosis after methanol intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 234-235.
 26. Hantson P, Duprez T, Mahieu P. Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRI) following poisoning by methanol and other substances. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:151-161.
 27. Mozaz MJ, Wyke MA, Indakoetxea B. Parkinsonism and defects of praxis following methanol poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:843-844.