

## Intoxicația cu naftalină

Dr. Robert Andrei<sup>a</sup>, Dr. Ionuț Olaru-Barbilian<sup>b</sup>, Dr. Cristian Pandrea<sup>c</sup>

a. Medic rezident anul II Medicină de Urgență, Departamentul UPU-SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București

b. Medic specialist Medicină de Urgență, Departamentul UPU-SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București

c. Medic primar Medicină de Urgență, Departamentul UPU-SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București

### REZUMAT

Naftalina este o hidrocarbură aromatică policiclică, având utilizări multiple, atât casnice (insecticid în combaterea moliiilor), cât și industriale (sinteza unor diluanți, adezivi, coloranți). Nu se cunoaște deocamdată doza letală pentru om, dar chiar și o singură bilă poate determina decesul la copil. Vom prezenta în continuare cazul unei paciente de 85 de ani, care a ingerat naftalină în circumstanțe și cantități necunoscute, care s-a prezentat cu fenomene de disfuncție multiplă de organ și care a avut o evoluție nefavorabilă.

### ABSTRACT

Naphthalene is a polycyclic aromatic hydrocarbon with multiple applications, domestic ones (moth repellent), as well as industrial ones (synthesis of thinners, glues and dyes). It is not known yet the lethal dose for humans, but even a single mothball can cause a child's death. We will present the case of a 85-year-old woman, who ingested an unknown quantity of mothballs in unknown conditions, which was presented to the Emergency Room with multiple organ dysfunction phenomena and had a bad outcome.

### Introducere

Naftalina ( $C_{10}H_8$ ) este o substanță solidă, albă, cu miros caracteristic, fiind o hidrocarbură aromatică cu două nuclee de benzen. A fost utilizată la scară largă în trecut pentru combaterea moliiilor, însă a fost înlocuită cu alte substanțe. În zilele noastre, este cunoscut faptul că naftalina are un efect insecticid aproape nesemnificativ.

Naftalina pătrunde în organism pe cale digestivă, cutanată și respiratorie. Este metabolizată hepatic prin hidroxilare și se elimină renal sub formă de metaboliți sau conjugați. Intoxicația determină anemie, leucocitoză, insuficiență hepatică și renală, cefalee, greață, vărsături, iar la o doză de peste 30 g, apare coma.

Cazul pe care îl prezentăm este al unei paciente care a fost transferată de la un spital județean pentru managementul intoxicației și al complicațiilor într-o unitate de rang superior. Deși s-a instituit tratamentul corespunzător, evoluția pacientei a fost spre exitus la aproximativ 24 de ore de la internare.

### Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 85 de ani este transferată la Spitalul Clinic de Urgență București dintr-un spital județean, în urma ingestiei de naftalină, în circumstanțe necunoscute, în urma cu peste 15 ore.

În camera de gardă, pacienta era conștientă, greu cooperantă, cu tegumente intens icterice, cu respirații spontane eficiente, murmur

vezicular simetric bilateral, fără raluri. Constantele vitale la prezentare au fost TA=208/74 mmHg, AV=91 bătăi/min, FR=18 respirații/min, SpO<sub>2</sub>=68%. Din antecedentele patologice, reținem hipertensiunea arterială și demența Alzheimer. Din punct de vedere biologic, pacienta prezenta leucocitoză 20.200/mm<sup>3</sup>, anemie (Hb= 8.6 g/dL), hiperbilirubinemie (bilirubină totală 9,4 mg/dL), hiperpotasemie (potasiu=5,78 mmol/L), uree=86 mg/dL, creatinină=1.3 mg/dL, AST=89 UI/L, glicemie=116 mg/dL,

Explorarea echilibrului acido-bazic a evidențiat acidoza metabolică compensată, cu următorii parametri: pH=7,43, pCO<sub>2</sub>=32 mmHg, pO<sub>2</sub>=190 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=21,3 mmol/L, SaO<sub>2</sub>=98%, methemoglobină=18,5%.

Pacienta a fost internată în secția de toxicologie, unde a primit tratament antibiotic (Cefuroxim), etiopatogenic (albastru de metilen pe sonda nazo-gastrică 50 ml inițial, ulterior 30 ml de 3 ori pe zi), masă eritocitară 1U, de asemenea tratament diuretic, antihipertensiv, antiemetic, lactuloză.

Evoluția pacientei este nefavorabilă, în ziua următoare având stare generală foarte gravă, conștientă cu perioade de agitație psiho-motorie, dezorientată temporo-spațial, afebrilă, tegumente și mucoase intens icterice, respira spontan, murmur vezicular simetric bilateral, TA=110/52 mmHg, AV=90/min, diureză 5500 ml urină hiperchromă. Biologic, valoarea leucocitelor crește la 40.300/mm<sup>3</sup>, hemoglobina crește în urma administrării de MER la 9 g/dL, valoarea ureei crește la 125 mg/dL, se accentuează sindromul de

\* Autor pentru corespondență : Dr. Robert Andrei  
Departamentul UPU-SMURD, Calea Floreasca nr. 8, Sector 1, București  
E-mail: robertandrei.102@gmail.com

hepatocitoliză (AST=98 UI/L), bilirubina totală ajunge la valoarea de 11 mg/dL, iar methemoglobina ajunge la 23,1%.

La aproximativ 24 de ore de la internarea în secția de toxicologie, pacienta prezintă insuficiență respiratorie acută pentru care se instituie suportul ventilator, insuficiență hemodinamică acută pentru care se administrează medicație vasopresoare, encefalopatie metabolică, insuficiență renală acută și insuficiență hepatică acută. La scurt timp, prezintă bradicardie severă, apnee, tensiune arterială nedecelabilă. Se efectuează manevrele de resuscitare conform Ghidului European, însă fără reluarea activității cardiace și se declară exitusul.

## Discuții

Acesta este un caz de intoxicație cu naftalină prin ingestie. O bilă poate conține între 0,5 și 5 grame de naftalină [1, 2].

Absorbția intestinală depinde de conținutul lumenului intestinal și de lipidele membranare. Ingestia de naftalină sub formă de fulgi sau bile va determina o absorbție pe o perioadă de mai multe zile, pe măsură ce se dizolvă. Conținutul gastric al unui pacient care a ingerat accidental naftalină a avut un miros pregnant după mai multe zile de la ingestie. Aceste dovezi indică transportul lent în intestin al naftalinei dizolvate. Naftalina neabsorbită a fost detectată în materiile fecale ale mai multor pacienți, după ingestia sub formă de fulgi sau bile. Până la momentul actual nu există date care să permită o evaluare cantitativă a coeficientului de absorbție [3, 4].

Nu există studii cu privire la mecanismul prin care naftalina, 1-metilnaftalina sau 2-metilnaftalina sunt absorbite din tractul gastrointestinal, plămâni sau piele. Deși absorbția acestor compuși de la aceste niveluri a fost demonstrată, nu se cunoaște dacă transportul este pasiv, activ sau prin difuziune facilitată. Greutatea moleculară relativ mică și lipofilitatea acestor compuși sugerează că difuziunea pasivă prin membrana celulară e un mecanism posibil. Există unele dovezi cu privire la influența unor factori asupra ratei de absorbție gastrointestinală sau cutanată. Naftalina adsorbită în soluri bogate în materie organică a fost absorbită la nivel cutanat mai lent decât naftalina din soluri sărace în materie organică [5].

Metabolismul naftalinei este complex, cu multiple căi competitive prin care se formează mai mulți metaboliți reactivi (1,2-naftalina, 1,2-naftoquinona, 1,4-naftoquinona, 1,2-dihidroxi-3,4-epoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalina) și o serie de metaboliți conjugați sau neconjugați, excretați predominant în urină. Acești metaboliți sunt considerați reactivi, dar nu există studii care să arate potențialul lor în toxicitatea naftalinei.

Conjugarea este considerată a fi un mecanism de detoxifiere. În cazul expunerii orale, metabolizarea are loc în ficat. Deși s-a demonstrat că metabolizarea naftalinei are loc și în alte situsuri, precum epiteliul olfactiv nazal, celulele Clara din epiteliul pulmonar, nu există studii cantitative [3].

Prima etapă în metabolismul naftalinei este catalizarea de către citocrom P450 (CYP)-oxigenaza și producerea reactivilor electrofili epoxid intermediari, naftalen-1,2-oxid.

Epoxidul se poate rearanja spontan pentru a forma naftoli (în principal 1-naftol) și, ulterior, are loc conjugarea cu acidul glucuronic, formând conjugați care sunt excretați în urină.

Alternativ, 1,2-epoxid poate reacționa cu macromoleculele din țesuturi. Se presupune că această reacție este implicată în mai multe aspecte ale toxicității naftalinei, în special afectarea celulelor Clara (celule ciliate din epiteliul bronhiolilor terminale și respiratorii, implicate în producerea surfactantului) din intoxicația acută cu naftalină [6, 7].

S-a dovedit că la pH=7,4 epoxidul are timpul de înjumătățire de aproximativ 2-3 minute, care e prelungit la 11 minute de prezența albuminelor [6, 8].

Metabolismul 2-metilnaftalinei este unul complex, cu mai multe etape: oxidarea capătului metil și oxidarea în mai multe poziții ale inelelor benzenice. Oxidarea capătului metil reprezintă principala cale de metabolism. Nu există studii pe animale sau om cu privire la metabolismul 1-metilnaftalinei, dar se presupune a fi similar metabolismului 2-metilnaftalinei, având în vedere asemănările chimice, fizice și proprietățile toxicologice [3].

În urma studiilor pe animale, în cazul expunerii orale sau parenterale, naftalina și 2-metilnaftalina sunt excretate predominant în urină sub formă de metaboliți. Excreția prin materii este minoră, iar posibilitatea excreției via expir a compușilor ne-metabolizați nu a fost încă studiată. Nu există date despre excreția 1-metilnaftalinei, dar este probabil similară cu a 2-metilnaftalinei, având în vedere asemănările celor două substanțe [3].

Sunt disponibile puține informații cu privire la excreția naftalinei la om, după expunere inhalatorie. Muncitorii dintr-o distilerie de ulei de naftalină au prezentat un vârf al nivelului urinar de 1-naftol la o oră după terminarea turei. Într-un studiu comparativ între un lot de muncitori ai unei distilerii de ulei de naftalină și un lot de persoane fără expunere profesională, muncitorii au prezentat cea mai mare concentrație de 1-naftol urinar, cu o rată de excreție de 0,57% mg/h [9].

Și cu privire la expunerea orală la naftalină, există puține date. Naftolul a fost detectat în urina unui pacient în momentul internării în spital, la 4 zile de la ingestie. Cantități mai mici au fost detectate și o zi mai târziu. În alt caz, în urina

unui copil în vârstă de 18 luni s-au detectat 1-naftol, 2-naftol, 1,2-naftoquinonă și 1,4-naftoquinonă (nu și naftalină) la 9 zile după ingestie. Cu excepția 1,4-naftoquinonei, ceilalți metaboliți au fost detectați și în ziua 13, dar nu și în ziua 17. Aceste date indică excreția urinară prelungită a metaboliților [10]. Este important de precizat faptul că întârzierea absorbției din tractul gastrointestinal este un factor major.

Simptomele frecvente sunt cefaleea, vărsăturile, diareea, durerile abdominale, icterul, febra și alterarea statusului mental [11, 12]. 1-naftolul, cel mai puternic derivat al naftalinei, determină hemoliză cu anemie severă și formarea de corpi Heinz, mai ales la pacienții cu toleranță scăzută la stresul oxidativ (deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenaza) [13].

Methemoglobinemia apare prin oxidarea hemoglobinei feroase la hemoglobină ferică, hemoglobina fiind incapabilă să mai transporte oxigen. Curba oxihemoglobinei e deplasată la stânga. Suspiciunea de methemoglobinemie se ridică în cazul unui pacient cu cianoză care nu răspunde la oxigenoterapie cu flux crescut, când nu

există o cauză cardio-respiratorie evidentă (șunt dreapta-stânga) [11, 13].

Simptomatologia neurologică – confuzie, alterarea senzorialului, letargie, convulsii, scăderea răspunsului la stimuli dureroși – este rezultatul edemului cerebral, care este probabil secundar hemolizei. Evoluția rapidă spre convulsii și comă indică un prognostic infast [11].

Naftalina este o hidrocarbură aromatică cu multiple întrebuințări, industriale și casnice. Intoxicația cu acest compus este foarte gravă, dar din cauză că este rar întâlnită, în literatura medicală nu există multe date despre acest subiect. Prin complicațiile pe care le generează, intoxicația cu naftalină determină în multe dintre cazuri o evoluție nefavorabilă, pacienții (mai ales copiii și vârstnicii) decedând în absența măsurilor prompte de susținere a funcțiilor vitale și de corectare a dezechilibrelor.

## Bibliografie

- Ambre J, R.T., Smith-Coggins R, *Mothball composition: Three simple tests for distinguishing paradichlorobenzene from naphthalene*. Ann Emerg Med **15**: p. 724-726.
- Siegel E, W.S., *Mothball toxicity*. Pediatr Clin North Am 1986. **33**: p. 369-374.
- Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005: p. 91-123.
- Zuelzer WW, A.L., *Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning: A clinical and experimental study*. J Am Med Assoc, 1949. **14(3)**: p. 185-190.
- Turkall RM, S.G., Kadry AM, et al., *A comparative study of the kinetics and bioavailability of pure and soil-adsorbed naphthalene in dermally exposed male rats*. Arch Environ Contam Toxicol 1994. **26**: p. 504-509.
- Buckpitt A, B.B., Isbell M, et al, *Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: Metabolic mechanisms of toxicity*. Drug Metab Rev, 2002. **34(4)**: p. 791-820.
- Zheng J, C.M., Jones AD, et al, *Evidence of quinone metabolites of naphthalene covalently bound to sulfur nucleophiles of proteins of Murine cells after exposure to naphthalene*. Chem Res Toxicol 1997. **10(9)**: p. 1008-1014.
- Kanekal S, P. C., Morin D, et al, *Metabolism and cytotoxicity of naphthalene oxide in the isolated perfused mouse lung*. J Pharmacol Exp Ther, 1991. **256**: p. 391-401.
- G, B., *The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene*. Occup Environ Med 1994. **51**: p. 357-359.
- Mackell JV, R.F., Brieger H, et al., *Acute hemolytic anemia due to ingestion of naphthalene moth balls. I. Clinical aspects*. Pediatrics, 1951. **71**: p. 722-727.

- Karthick C. A., S.A., Suneel C., Chaitanya P.V, *Acute naphthalene toxicity presenting with metabolic acidosis: a rare complication*. Journal of Acute Disease, 2012.
- Lim HC, P.V., Tan HH, *Acute naphthalene poisoning following the non-accidental ingestion of mothballs*. Singapore Med J, 2009.
- Rahman MM, M.M.S., Rahim A, *Severe haemolytic anaemia due to ingestion of naphthalene (mothball) containing coconut oil*. J Coll Physicians Surg Pak, 2012.