

Intoxicațiile cu plumb (Saturnismul)

I. Intoxicația cu plumb anorganic

Extras și utilizat de peste 6000 de ani plumbul rămîne și la început de mileniu trei una din cele mai dezbătute și mai studiate probleme de medicină ocupațională dar și de sănătate publică.

Calitățile sale de metal greu rezistent la coroziune, maleabil, ductil, greu penetrat de radiațiile ionizante, îl fac larg utilizat în foarte variate domenii ale activității umane.

Efectele toxice ale plumbului au fost cunoscute de Hippocrate care în jurul anului 379 î.Hr. descria simptomatologia clinică a colicii saturnine. Nicander (sec. II î.Hr.) a remarcat asocierea între expunerea la plumb și unele simptome ca paloare, constipație, paralizie. Plumius (anul 79) descrie intoxicația cu plumb la constructorii de corăbii care utilizau vopsele pe bază de plumb. Lucrarea de referință a lui Tanquerel des Planches întreprinsă pe o cazuistică de peste 1000 persoane intoxicate, publicată în 1839 rămîne și în ziua de astăzi de o reală valoare prin menționarea acțiunii toxice a metalului asupra sistemului nervos central și a rinichiului. Declararea obligatorie a intoxicației cu plumb se introduce prin lege în Anglia în 1899.

Răspîndire, proprietăți fizice: Plumbul este un metal alb-cenușiu cu mare densitate făcînd astfel parte din categoria metalelor grele bivalente. Are punctul de topire la 327° C și punctul de fierbere la 1620° C. Începe să emită vapori la 400° C, concentrația acestora în aerul din proximitatea masei topite fiind cu atît mai mare cu cît temperatura este mai ridicată. Concentrația maximă se obține la atingerea temperaturii de fierbere.

În starea de metal solid este moale, maleabil, ușor de tras în folii subțiri. Se oxidează rapid pe suprafața de contact cu aerul. Este solubil în acid azotic și acizi organici, alimente acide, apa cu conținut de nitrați și săruri de amoniu, dar este foarte rezistent la acțiunea acidului sulfuric, împreună cu sărurile din apa de băut formează la suprafața de contact un strat protector de carbonat și sulfat de plumb insolubil care, împiedică antrenarea metalului în apă. Astfel se explică de ce apa dură cu conținut mare în săruri este mai săracă în plumb decît apa „moale” care conține puține săruri și la care concentrația de plumb poate fi de peste 10 ori mai mare.

Plumbul este larg răspîndit în mediul ambiant. Se găsește în apa mărilor, aer, sol, plante, organismul animalelor, alimentele consumate de om. Cu toată răspîndirea sa largă, pînă în prezent nu i s-a dovedit un rol biologic.

În scoarța terestră proporția metalului este de 0,02 g/kg, dar în minereurile metalifere din care se extrage ajunge pînă la 7%. În stare naturală se găsește în minereuri sub formă de compuși cu sulfurul (sulfura de plumb sau galena și sulfat de plumb), cromul, fosforul, molibdenul, wolframul, vanadiul. În minereurile plumboase se găsește alături de alte metale ca staniu, cupru, fier, argint, stibiu. Prin procedeul de flotație plumbul se concentrează pînă la circa 70% iar apoi prin încălzire în aglomeratoare și topire în furnale, rafinare și purificare prin electroliză se ajunge la un grad de puritate de circa 98%. Separarea de alte metale alături de care se găsește în zăcămintele se face prin procedee tehnologice bazate în general pe diferența de temperatură de topire a acestora.

În diferite locuri de muncă organismul uman vine în contact cu metalul și prin intermediul a numeroși compuși anorganici - oxizi și săruri. Oxizii de plumb sunt: monoxidul de plumb (litargă sau galben de plumb), bioxidul de plumb („pure oxide”), tetraoxidul de plumb (miniul de plumb roșu). Sărurile de plumb cel mai frecvent întîlnite sunt carbonații de plumb, carbonatul bazic de plumb (ceruza) cromatul

de plumb galben, sulfatul de plumb, nitratul de plumb, silicații de plumb, naftenatul de plumb, stearatul de plumb.

În practica medicinei muncii este important de cunoscut forma chimică sub care se prezintă plumbul avînd în vedere faptul că toxicitatea diferă mult de la un compus la altul. Toxicitatea depinde de solubilitatea în apă și în acizi dar și în sînge. Carbonatul bazic de plumb fiind foarte solubil în plasmă este cel mai toxic compus al plumbului. În schimb silicații și sulfura de plumb, insolubili, nu sunt toxici.

Forma fizică în care se prezintă metalul în atmosfera locurilor de muncă trebuie și ea cunoscută atunci cînd se evaluează riscul pentru sănătate. Din acest punct de vedere plumbul se poate prezenta sub formă de vapori, pulberi și ceață. Vaporii de plumb care iau naștere la încălzirea metalului se oxidează în contact cu oxigenul atmosferic și apoi condensează în particule fine de oxizi de plumb. Aceștia sunt biologic activi inhalați și absorbiți. Pe de altă parte pe suprafața metalului topit se formează o peliculă subțire de zgură formată și ea din oxizi de plumb. În timpul operațiunii de turnare sau în cursul manoperei de îndepărtare a stratului de zgură, particulele de oxizi sunt mobilizate în aer constituind și ele un real risc pentru sănătate. Topirea plumbului urmată de degajare de vapori constituie un procedeu periculos la extragerea și purificarea metalului prin tehnici pirometalurgice. Tăierea plumbului metalic și utilizarea procedurii de sudură la tăierea obiectelor metalice acoperite cu vopsele pe bază de plumb, sudarea obiectelor din plumb, turnarea alicelor, cositorirea cu aliaj de staniu-plumb reprezintă de asemenea procedee tehnologice cu risc.

Contactul cu produsele confecționate din plumb metalic solid este, considerat ca relativ nepericulos. Totuși, cu ocazia diferitelor manopere ca pilirea, măcinarea, polizarea, răzuirea, perierea uscată sau manipularea vopselelor se pot degaja cantități importante de particule pulverulente cu conținut de plumb.

Ceața se produce prin pulverizarea soluțiilor, lacurilor, emailurilor și vopselelor care conțin plumb. Utilizarea plumbului a crescut semnificativ în ultimii 50 de ani cu deosebire în statele puternic industrializate. Astfel la mijlocul anilor '90, Statele Unite ale Americii consumau 40 % din producția mondială de plumb.

Fabricarea bateriilor și a pigmentilor consumă peste 70% din totalul cantității de plumb utilizat.

În ultimele decenii utilizarea anumitor compuși toxici a fost interzisă (carbonatul bazic de plumb). Coloranții cu conținut de plumb au fost înlocuiți cu vopsea pe bază de latex. Odată cu diminuarea utilizării benzinei etilate a scăzut mult consumul de plumb la fabricarea tetraetilului.

Expunerea la risc. Sursa primară de plumb o constituie zăcămintele metalifere neferoase. Concentrația relativ redusă a metalului (1-7%) face ca mineritul să nu constituie în țara noastră un potențial de risc semnificativ. Metalurgia neferoasă avînd ca obiect extracția plumbului din minereu constituie o sursă redutabilă de intoxicație cu plumb. În secțiile de aglomerare a minereului, topire în furnale, rafinare și electroliză, plumbul se găsește în atmosfera de lucru atît sub formă de vapori cît și de particule solide dispersate (1, 2, 3, 4, 5). Recuperarea metalului din deșeurile, cu conținut de plumb reprezintă o sursă frecventă de intoxicație (6). Fabricarea acumulatorilor presupune utilizarea a circa 60% din producția mondială de plumb (7). Riscul de intoxicație apare atît în procesul de turnare a scheletului plăcilor (prin degajarea de vapori de plumb) cît și la manipularea pastei cu conținut de miniu sau litargă care umple în final orificiile scheletului metalic (8,9). În prezent utilizarea plumbului la fabricarea acumulatorilor electrice a marcat o scădere semnificativă în favoarea tehnologiilor care nu mai folosesc acest metal. Fabricarea pigmentilor pe bază de plumb consumă aproximativ 13% din cantitatea totală de plumb pe plan mondial (7). Cei mai utilizați compuși sunt albul de plumb, sulfatul alb de plumb, cromatul de plumb galben, antimoniatul de plumb galben, oxiclorigura de plumb galben. În industria de fabricare a maselor plastice se utilizează pigmenți cu conținut de plumb dar și stearatul de

plumb și ftalatul de plumb ca stabilizatori. Plumbul se mai utilizează la producerea insecticidelor (arseniatul de plumb), fabricarea de pereți izolatori de zgomot și vibrații (în amestec cu diferite materiale plastice). Expunerea este riscantă în operațiile de sudură și tăiere cu ajutorul arcului electric a pieselor de plumb sau a unor piese fabricate din alte metale dar acoperite cu vopsele pe bază de plumb.

Temperatura ridicată degajată în aceste operațiuni generează importante cantități de plumb în atmosfera de muncă. Alte circumstanțe sunt producerea cablurilor telefonice, expunerea în sălile de tir unde se degajă pulberi și fumuri cu conținut de plumb provenite din muniția detonată, instructorii de tir fiind cu deosebire expuși acestui risc (7). Utilizarea de lubrifianți care conțin săruri organice de plumb, fabricarea și utilizarea compușilor organici volatili de plumb folosiți ca antidetonanți, operațiunile de demolare a caselor vechi zugrăvite cu vopsele de plumb sunt alte circumstanțe. În reactoarele atomice producerea ecranelor antiradiații ionizante, la repararea radiatoarelor de automobile plumbul poate constitui un real factor de risc (10,11). Glazurarea în industria ceramică și fabricarea cristalurilor presupune, în funcție de tehnologie, expunere la plumb.

Unele operațiuni se efectuează în cadrul micilor ateliere aflate în apropierea locuinței, ateliere a căror supraveghere din punct de vedere igienic este adesea dificilă. Efectele adverse ale metalului se pot extinde și asupra membrilor de familie (12). Un exemplu ilustrativ îl reprezintă olăritul.

Simpla enunțare a unei profesii, loc de muncă sau proces tehnologic în care se folosește plumb nu este suficientă pentru a stabili dimensiunile riscului (13,14). Cunoașterea condițiilor particulare de lucru și determinarea concentrației plumbului în atmosfera de lucru și pe obiectele din incintă (mese, utilaje, pereți etc.) sunt indispensabile unei evaluări științifice fundamentate a riscului.

Cu toate acestea există posibilitatea unor subevaluări sau a unor supraevaluări a riscului. Dacă particulele cu conținut de plumb sunt mari și nu pătrund în zonele de absorbție de pe traseul aparatului respirator riscul de intoxicație este minim, chiar în prezența unor concentrații mari de metal. De asemenea, evaluări „în plus” se produc în prezența unor compuși insolubili netoxici (silicatul de plumb, sulfura de plumb).

Pe de altă parte concentrații de plumb situate în jurul limitelor admise în mediul de muncă se pot însoți de apariția unor simptome alarmante de saturnism, în acest caz fiind vorba de un aport suplimentar de metal toxic pe cale digestivă (urmare a nerespectării normelor de igienă) sau pe cale cutanată, prin contactul tegumentelor direct cu compusul de plumb liposolubil (stearat sau ftalat de plumb, tetraetil de plumb).

Prezența plumbului în mediul de viață obișnuit (apă, alimente, aer, sol) face din acest metal cel mai răspândit element neesențial. În anumite împrejurări cantitățile de plumb din mediul de viață care pătrund în organism pot să crească, depășind capacitatea de eliminare a organismului cu apariția consecutivă de simptome acute sau insidioase care pun adesea dificile probleme de diagnostic diferențial.

Între expunerile neprofesionale au devenit cunoscute și relativ frecvente următoarele împrejurări: consumul de băuturi acide (sucuri) păstrate în recipiente ceramice cu conținut de plumb; consumul de băuturi alcoolice distilate în instalații confecționate artizanal din material cu conținut important în plumb; consumul de vin păstrat în vase smălțuite care eliberează plumb sub influența acidității vinului; ingestia vopselelor pe bază de plumb de pe pereții zugrăviți cu vopsele. În acest mod sunt intoxicați cu deosebire copiii. De remarcat este faptul că frecvența cazurilor de intoxicație crește în cursul verii, perioadă în care se mărește aportul de vitamină D care la rândul său argumentează absorbția intestinală a plumbului. Frecvența și gravitatea expunerii pe această cale este în relație și cu nivelul socio-economic al familiilor precum și cu starea de nutriție și aportul alimentar de elemente esențiale, precum și unii factori genetici (15), rezidența în preajma unor întreprinderi poluante mai ales cu profil de metalurgie

neferoasă. S-au evidențiat concentrații de plumb crescute în sângele copiilor rezidenți în preajma minelor de plumb (16). Uneori contactului cu plumbul la locul de muncă i se adaugă una din aceste surse agravând simptomatologia cronică sau contribuind la precipitarea unor fenomene acute de intoxicație (colică saturnină). Utilizarea benzinei etilate a generat serioase probleme de sănătate publică prin cantitățile mari de plumb eliberate în atmosferă prin gazele de eșapament. Bernard (cit. 6) apreciază că un singur automobil care utilizează benzină etilată în cantitate de 1,5 g/l eliberează în atmosferă circa 2,5 kg plumb anual. Plumbul atmosferic poluează solul (mai ales de-a lungul șoselelor și pe străzi) și vegetația. Acestea sunt pășunate de vite fapt care conduce la creșterea conținutului de plumb a laptelui de consum. Astfel se creează condiția acumulării treptate la om a plumbului în diferite structuri ale sistemului nervos central cu consecințe ireversibile (scăderea performanței intelectuale și tulburări de comportament).

În perioada anilor 1930-1960 s-a produs o creștere alarmantă a plumbului în atmosferă, creștere datorată utilizării benzinei etilate. În ultimele decenii s-a introdus benzina fără plumb care a condus la scăderea importantă a poluării.

Plumbul este prezent în apa de băut provenită din rețelele de apă curentă. În anumite împrejurări se produc creșteri importante ale concentrației metalului urmate de apariția cazurilor de "saturnism de origine hidrică". În mod obișnuit plumbul se combină cu carbonatul de calciu din apă formând carbonatul de plumb care este insolubil și netoxic. În apa de băut săracă în săruri de calciu („apă moale”) plumbul rămâne nemodificat producând efecte toxice asupra omului și animalelor. S-a sugerat că morbiditatea cardiovasculară observată în zonele cu „apă moale” se datorează concentrației ridicate de plumb în apa potabilă (Crawford și Clayton cit. 6).

Pe de altă parte, dacă timpul de contact între plumbul din conducte și apă este prelungit, conținutul de plumb al apei de băut poate crește pînă la 700 - 1200 pg/l (concentrația admisă este de 50 pg/l). Cazuri de intoxicație cu plumb au fost descrise în unele împrejurări rare: consum de plante medicinale de proveniență exotică (17), recondiționarea unor încăperi din case construite în secolul XIX (18), consumul de făină de porumb contaminată cu plumb (19), utilizarea gloanțelor de vînătoare și tirul (20), consum de boia falsificată cu miniu de plumb (21).

Toxicocinetică

Căile de pătrundere a plumbului în organism sunt: calea respiratorie, calea digestivă și calea tegumentară. În mediul industrial calea majoră de pătrundere este cea respiratorie. Cantitatea reținută și absorbită la nivelul aparatului respirator depinde de forma fizică sub care se găsește plumbul în aer (vapori, pulberi) concentrația metalului în aer, solubilitatea compusului în apă, ritmul respirator, vîrstă și sex.

Rata de depunere a plumbului atmosferic în aparatul respirator este în medie de 40% cu limite după diverși autori între 30 și 85% . Dacă mărimea particulelor este peste 0,5 microni, doar o mică parte din cantitatea de plumb este reținută, în cazul particulelor sub 0,5 microni, cu cît acestea sunt mai mici, cu atît procentul de reținere este mai mare. Rata de depunere este cu atît mai mare cu cît se reduce ritmul respirator. La copil volumul total de aer respirat raportat la masa corporală este mai mare; de aceea, rata de depunere a metalului este și ea mult mai mare. Studii pe voluntari întreprinse de Chamberlain (cit. 6) au demonstrat că reținerea de particule cu dimensiuni sub un micron provenite din gazele de eșapament este de 35 %, la un ritm respirator de 15/minut.

Absorbția plumbului reținut în plămîni este deosebit de eficientă. Jumătate din cantitatea depusă se regăsește în sânge după 50 de ore. Restul se depune în țesuturi sau este eliminat. Respirarea continuă într-o încăpere cu o concentrație de plumb de 2 pg/m³ a dus la o absorbție zilnică pe cale respiratorie de 14 micrograme. Inhalarea continuă a aerului ce conține o cantitate de 1 pg/m³ (cantitate considerată

normală) a condus la creșterea plumbemiei cu 1 pg/100 ml sînge. Acest raport între cantitatea inhalată și cea absorbită este valabil numai pentru expunerile moderate, sub 10 pg/m³ aer.

Calea de pătrundere digestivă este și ea posibilă în mediul profesional intervenind mai ales atunci cînd nu sunt respectate normele de igienă la locul de muncă (mîini nespălate, consum de alimente păstrate la locul de muncă, fumatul în timpul lucrului). Absorbția intestinală a plumbului se face prin mecanism de difuziune pasivă și prin mecanism de transport activ. La fel ca în cazul calciului transportul plumbului prin peretele intestinal este bidirecțional. O parte din cantitatea de plumb pătrunsă pe cale respiratorie este eliminată prin escalatorul mucociliar în faringe și apoi înghițită.

Plumbul din alimente se absoarbe pe cale intestinală în proporție de 10%. Cînd un compus de plumb pătrunde în tubul digestiv gol, în absența alimentelor, procentul de absorbție este mult mai mare (50%). La femei absorbția pe cale digestivă este semnificativ mai intensă.

Spre deosebire de absorbția pe cale pulmonară care atinge uneori jumătate din plumbul depus, absorbția la nivel gastrointestinal este doar de 5-10% din plumbul ingerat. Restul de plumb este eliminat prin fecale sub formă de sulfură de plumb rezultat din combinarea metalului cu hidrogenul sulfurat. Această absorbție devine mult mai intensă atunci cînd alimentația este săracă în calciu și fier și bogată în grăsimi. Calea de pătrundere gastrointestinală este mai frecventă la copii. La adulți poate deveni decisivă în unele împrejurări prin aportul suplimentar (22). Plumbul absorbit pe cale digestivă pătrunde în circulație și trece parțial în ficat de unde se elimină prin bilă în intestin. În continuare o parte se absoarbe din nou la nivelul mucoasei intestinale.

Calea cutanată de pătrundere este posibilă în cazul compușilor organici liposolubili (stearatul, naftenatul, tetraetilul și tetrametilul de plumb). Plumbul metalic nu se absoarbe prin piele.

Odată pătruns în sînge plumbul are acces ușor la "organele țintă". Plumbul anorganic, spre deosebire de cel din combinațiile organice nu este supus transformării metabolice în intestin și nici unui proces de detoxifiere în ficat. După absorbție plumbul este preluat în sînge unde circulă fixat pe hematii în proporție de 90%. Restul este în plasmă, fixat de liganți încă insuficient cunoscuți. În hematii plumbul se fixează atît pe hemoglobină cît și pe membrană. Plumbul din plasmă este în echilibru pe de o parte cu cel din hematii, iar pe de alta cu cel din țesuturile moi. În consecință, nivelul plumbemiei nu oglindește aportul de plumb total din organism. Plumbemia este „o valoare rezultantă” reprezentînd de fapt nivelul de echilibru stabilit într-un anumit moment între cantitatea absorbită, cantitatea depusă primar în organe, plumbul mobilizat din depozite și cantitatea eliminată din organism.

Calea principală de eliminare a plumbului este prin urină și mai puțin prin bilă, secreții gastrointestinale, transpirație și fanere. Totuși concentrația de plumb în bilă este de circa 10 ori mai mare decît cea din urină. Plumbul excretat pe cale biliară este în mare parte reabsorbit la nivel intestinal pentru a fi în final excretat pe cale urinară. Excreția renală a plumbului se face prin filtrare glomerulară urmată de reabsorbție tubulară dar și prin secreție la nivelul tubilor. Acest din urmă mecanism intervine în cazurile cu plumbemie mare consecutivă expunerilor profesionale ridicate.

Cantitatea normală de plumb stocată în organe oscilează între 100 și 400 mg, cea mai mare parte fiind depozitată în os. Studii de toxicocinetică sugerează un model cu 3 compartimente, model care explică distribuția plumbului în organism:

- Primul compartiment îl constituie sîngele care la adulți conține 1,7-2 mg Pb. Perioada de înjumătățire a plumbului din sînge este de aproximativ 35 de zile avînd foarte mari variații individuale. Nivelul sanguin al plumbului este în relație directă, pe de o parte cu plumbul absorbit, iar pe de altă parte cu intensitatea eliminărilor urinare și cu cinetica pătrunderii plumbului în celelalte compartimente.

- Al doilea compartiment este reprezentat de țesuturile moi care conțin în total 0,3-0,9 mg plumb. Perioada de înjumătățire a metalului de la nivelul acestui compartiment este de 40 de zile.
- Al treilea compartiment este constituit de țesutul osos care conține cea mai mare parte din cantitatea de plumb depozitată în organism. Perioada de înjumătățire a plumbului osos este de aproximativ 7 ani.

În general, creșterea cantității de plumb absorbită conduce la mărirea cantității de plumb eliminată cu deosebire prin urină. Cantitatea eliminată este însă de regulă mai mică decât cea absorbită. Diferența între cantitatea pătrunsă în organism și cea eliminată se acumulează. O creștere ușoară a concentrației plumbului în țesuturile moi și în sânge este compatibilă cu o bună stare de sănătate. Peste un anumit nivel al plumbului în țesuturi apar însă fenomene de intoxicație. Acest nivel critic la care „cantitatea se transformă în calitate” (13) variază de la un individ la altul în funcție de factori genetici și dobândiți. Rezumativ din punct de vedere farmacocinetic cele 3 compartimente sunt: 1. compartimentul de schimb rapid constituit de sânge și țesuturile moi; 2. compartimentul de schimb cu mobilitate intermediară constituit din piele și mușchi; 3. compartimentul stabil reprezentat de schelet care la rândul său se împarte din punct de vedere al cineticii plumbului în două subcompartimente: a) măduva osoasă și țesutul osos trabecular, în care plumbul depus este totuși relativ ușor mobilizabil și b) compacta osoasă precum și dentina cu conținut de plumb foarte stabil. Activitatea biologică și agresivitatea toxicului sunt diferite în cele 3 compartimente.

Deși constituie doar 2% din plumbul total, fracțiunea de plumb sanguin (cea mai ușor mobilizabilă) este și cea mai activă din punct de vedere biologic. La rândul său plumbul plasmatic (legat de proteine) care reprezintă numai 1% din plumbul sanguin total constituie de fapt vehicolul cu care plumbul ajunge în diferitele organe țintă. Având în vedere că plumbul părăsește relativ rapid sângele, în condițiile unei absorbții constante, se stabilește un echilibru între plumbul din sânge și cel din țesuturi. S-a estimat că jumătate din cantitatea de plumb absorbită în condiții de expunere constantă este excretată rapid, în aproximativ 3 săptămâni. Din acest motiv nivelul plumbemiei este reprezentativ doar pentru cantitatea de metal absorbită recent și nu pentru absorbțiile mai vechi. Cu alte cuvinte determinarea concentrației plumbului în sânge nu este un index fidel al încărcăturii generale a organismului cu plumb.

În prezent se fac încercări în vederea stabilirii unui index integrat al expunerii cumulative. Un astfel de index integrat ar putea evalua relația doză - răspuns în cadrul studiilor epidemiologice.

Plumbul se poate transfera de la mamă la făt pe cale placentară iar, după naștere, la copil prin laptele matern. În timpul gravidității cantitatea de plumb circulant poate crește și prin mobilizare din os, chiar în cazul unor expuneri în trecut (23). O așa numită "expunere endogenă" poate apare și la muncitorii care au întrerupt cu mult timp în urmă contactul cu toxicul, prin mobilizare din oase (în timpul virozelor respiratorii, administrare de parathormon, stări de acidoză, scăderea calciului din alimentație). Rezultă că depunerea stabilă de plumb în compacta oaselor are semnificația unei adevărate detoxifieri, pentru că scade concentrația plumbului biologic activ din circulație și țesuturile moi.

Toxicodinamică

Plumbul este un toxic citoplasmatic general care acționează în principal prin mecanisme enzimatică, cu deosebire prin inhibiție enzimatică. Fiind un element puternic electropozitiv are o afinitate deosebită pentru grupările sulfhidril (SH) ale componentei proteice a enzimelor. Pe lângă aceasta efectul său inhibitor se datorează și deplasării altor ioni metalici biologic activi din metaloenzime.

Sunt inhibitate astfel:

- a) enzime participante la lanțul biosintezei hemului (ALA-dehidraza, fierchelataza);
- b) piridin 5-nucleotidaza din membrana eritrocitară, cu afectarea stabilității membranare;

- c) plumbul interferează cu activitatea ATP-azei Na/K dependente avînd drept consecință scăderea perioadei de viață a eritrocitului, hemoliză, efecte toxice asupra rinichiului și hipertensiune arterială;
- d) interferează, de asemenea cu acizii nucleici (ARN și ADN) prin mecanisme doar parțial cunoscute în prezent.

Alte efecte ale plumbului:

- a. acțiune competitivă cu ionii de calciu la nivelul mai multor sisteme biologice;
- b. interferența cu metabolismul altor elemente esențiale;
- c. provocarea stresului oxidativ;
- d. interacțiunea cu sistemele de neurotransmitere sinaptică (sistemul colinergic, noradrenergic, GABA-ergic, dopaminergic);
- e. interferența cu sinteza eicosanoidelor;
- f. interferența cu metabolismul 1,25-dihidroxitamini D;
- g. interferența cu activitatea pseudocolinesterazei.

Este posibil să existe și alte mecanisme de acțiune, cercetările în această direcție fiind în curs de desfășurare.

Deși se cunoaște că plumbul interferează cu numeroase procese biochimice nu se cunoaște cu exactitate în ce măsură toate aceste interferențe au sau nu consecințe clinice semnificative.

Efectul plumbului asupra eritropoiezei

Plumbul afectează desfășurarea normală a eritropoiezei inhibînd sinteza hemului din eritroblastul măduvei osoase. Este vorba de o succesiune de reacții enzimatică din care unele au loc în mitocondrii, altele în citoplasmă. Plumbul blochează activitatea unora dintre enzimele lanțului de biosinteză a hemului: ALA-dehidraza, coproporfirinogen oxidaza, hemsintetaza (fierchelataza), PBG-dezaminaza. Gradul de inhibiție este diferit de la o enzimă la alta fiind în relație cu structura enzimei și cantitatea de plumb. Este demonstrat faptul că ALA-dehidraza și hemsintetaza sunt cel mai intens afectate. Este posibilă și intervenția unor mecanisme compensatorii cum ar fi intensificarea activității hemsintetazei prin mecanism de feed-back generat de scăderea cantității de hem. Pe de altă parte există un polimorfism structural al ALA-dehidrazei, cu 3 izoenzime fenotipice distincte: ALA-dehidraza 1-1, ALA-dehidraza 1-2 și ALA-dehidraza 2-2. S-a constatat că la indivizii care posedă fenotipul ALA-dehidraza 2-2 efectele toxice, ale plumbului sunt mai intense (35). Acest fapt explică în bună măsură sensibilitatea individuală diferită la acțiunea plumbului.

Consecințele afectării enzimatică a lanțului sintezei hemului sunt: creșterea nivelului ALA în sânge și a eliminării sale în urină; creșterea nivelului coproporfirinogenului III în hematii și a coproporfirinei în urină; creșterea cantității de protoporfirină IX în hematii prin neutilizarea acesteia în sinteza hemului (fierul nu se încorporează în protoporfirină IX); creșterea în urină a porfobilinogenului și uroporfirinei; creșterea nivelului fierului seric total prin neutilizarea acestuia în sinteza hemului și prin hemoliză.

Modificările morfologice ale precursorilor hematiilor - detectabile prin puncția sternală sunt: creșterea numărului de megaloblaști, apariția de eritroblaști polipoidici și eritroblaști cu granulații bazofile. Granulațiile bazofile sunt particule de acid ribonucleic (ribozomi sau ARN-mesager) apărute ca rezultat al inhibiției piridin 5-nucleotidazei.

O parte din plumbul circulant se fixează pe membrana eritrocitelor producînd inhibiția glucozo-6-fosfatdehidrogenazei membranare. Astfel crește fragilitatea mecanică a eritrocitelor și scade durata de viață a acestora.

Efectul plumbului asupra tensiunii arteriale și a funcției renale

Rinichiul constituie unul din organele țintă majore ale acțiunii plumbului (5,36,37,38,39). În expunerile profesionale țesutul renal concentrează mari cantități de metal. După unii autori aici este și un loc de sinteză a ALA (7). Unele efecte asupra rinichiului au fost descrise de Olivier încă din anul 1902. Ulterior în favoarea existenței acestor efecte au fost aduse argumente epidemiologice, experimentale și clinice (5,38,40). Studiile lui Seleman și Cooper (cit. 6) demonstrează un exces de mortalitate prin afecțiuni renale la muncitorii din topitoriile de plumb. S-a găsit o relație certă între incidența la adulți a nefropatiei cronice și episoadele de intoxicație acută cu plumb în copilărie. S-a stabilit o relație cauză-efect între incidența afecțiunilor renale și consumul de alcool cu conținut ridicat de plumb în unele zone din nordul SUA.

Experimental s-a arătat că administrarea de plumb la animalele tinere a condus la scăderea ratei filtrării glomerulare, creșterea semnificativă a presiunii arteriale și creșterea concentrației enzimelor urinare NAG și GST (36,37,41,42,43).

Din punct de vedere clinico-funcțional s-au descris două tipuri de manifestare a nefrotoxicității plumbului:

- Nefrotoxicitatea acută se manifestă prin modificări morfologice și funcționale cantonate la nivelul tubilor renali proximali, avînd drept consecință scăderea transportului transtubular, cu hiperaminoacidurie, glucozurie și alterarea transportului transtubular al ionilor. Aceste modificări sunt consecința efectului plumbului asupra funcției respiratorii a mitocondriilor și a fosforilării oxidative din celulele tubilor proximali. Lucrările experimentale ale lui Crețeanu și Ossian au relevat o creștere a N-acetil-7-glucozaminidazei urinare (NAG), a aminoacizilor urinari, creștere care s-a dovedit mai accentuată în condițiile expunerii concomitente la plumb și cadmiu. Pe biopsii renale prelevate de la om cît și în experimente pe animale au fost demonstrate modificări ultrastructurale ale mitocondriilor. Modificarea caracteristică acțiunii plumbului este apariția unor incluziuni intranucleare cu structură fibrilară formate dintr-un complex plumb-proteină. Formarea acestor corpusculi reduce concentrația citoplasmatică a plumbului. În acest fel epiteliul tubular rămîne viabil chiar în condiții de funcționalitate scăzută. Apariția incluziunilor intranucleare se constituie astfel într-un mecanism de protecție a celulei tubulare la agresiunea exercitată de metal. Sub acțiunea substanțelor chelatoare structura fibrilară a incluziunilor dispere.
- Nefrotoxicitatea cronică este consecința cronicizării nefropatiei acute sau a dezvoltării progresive a nefropatiei cronice care evoluează spre insuficiență renală. Odată cu avansarea nefropatiei, apare atrofia tubulară și fibroza interstițială. Treptat, corpusculii intranucleari dispar, fapt care oglindește cedarea mecanismelor de protecție a structurilor nefronului. În fazele avansate ale nefropatiei, fibrozei interstițiale i se asociază scăderea ratei filtrării glomerulare și creșterea azotului seric. La om evoluția nefropatiei acute spre cronicizare nu a fost demonstrată cu claritate fiind cunoscută cu certitudine doar pe modele experimentale.

S-a evidențiat tulburarea sintezei eicosanoidelor în țesutul renal aceasta fiind una din posibilele cauze ale hipertensiunii arteriale la subiecții expuși la plumb. În hipertensiunea arterială scade producerea de PGE și G-ketoprostaglandină F (cu acțiune vasodilatatoare) și crește producerea de tromboxan TXB2 (cu acțiune vasoconstrictoare). Depleția de prostaglandine crește retenția de sodiu și intensifică răspunsul presor la angiotensina II și vasopresină. Cu alte cuvinte, plumbul poate produce modificări ale metabolismului renal al eicosanoidelor, similar cu ceea ce se descrie în hipertensiunea arterială esențială. Argument în favoarea intervenției mecanismului vascular în apariția nefropatiei plumbice este și scăderea calicreinei urinare, la fel ca în hipertensiunea arterială esențială.

S-a evidențiat intervenția plumbului asupra lanțului renină-angiotensină-aldosteron, cu creșterea activității reninei plasmatică, angiotensinei și enzimei de conversie.

Se subliniază că efectele asupra excreției urinare de eicosanoide sunt detectabile chiar în condițiile în care nu sunt prezente alte modificări biologice sau biotoxicologice. Aceste efecte timpurii sugerează că în stadiile precoce ale nefropatiei există - pe lângă afectarea tubulară și un impact asupra vaselor glomerulare.

Plumbul produce efecte asupra metabolismului ADN și ARN (25) oglindite de creșterea eliminărilor urinare de acid N-aminoizobutiric (ABA) la muncitorii expuși (42.43). ABA este un produs al degradării timidinei, la rândul ei constituent al ADN și ARN. Această constatare sugerează explicații privind creșterea incidenței tumorilor renale la muncitorii expuși la plumb.

Evoluția în timp a nefropatiei are următoarele faze:

Faza 1 se derulează în expunerile cu durată **sub** un an și se caracterizează prin apariția incluziunilor intranucleare fără atingere funcțională renală.

Faza 2 se instalează după 4-5 ani de expunere și se caracterizează prin aceea că celulele tubulare pierd capacitatea de a forma incluziuni iar excreția renală a plumbului este mai redusă; începe să se constituie fibroza interstițială dar funcția renală este încă păstrată.

Faza 3 apare după mai mulți ani de expunere și se caracterizează prin semnele insuficienței renale progresive.

Alte efecte la nivel renal sunt:

Efectul asupra metabolismului vitaminei D. În condiții fiziologice sinteza vitaminei D necesită o hidroxilază prezentă în rinichi care transformă hidroxivitamina D în 1,25-dihidroxivitamina D care, la rândul său, facilitează absorbția calciului la nivelul intestinului. Plumbul are efect inhibitor asupra hidroxilazei care prezidează formarea vitaminei D. Efectele asupra metabolismului vitaminei D apar la nivele mai joase ale plumbului sanguin decât cele care alterează alți biomarkeri ai nefrotoxicității (Goyer cit. 35).

Plumbul reduce excreția de acid uric urinar cu creșterea consecutivă a concentrației acidului uric sanguin. Nivelul plumburiei provocate este mai mare la pacienții cu gută care au nefropatie.

S-a demonstrat faptul că plumbul alterează receptivitatea musculaturii netede a vaselor față de stimulii vasoactivi cu creșterea consecutivă a răspunsului la stimularea alfa 2 adrenoreceptorilor colinergici și dopaminergici cardiaci și vasculari.

S-a notat o depresie parasimpatică care după Bockelmann (44) este dependentă de timpul de expunere.

Relația cu tensiunea arterială este dependentă de doză. În expuneri mici, persoanele afectate pot avea o activitate reninică plasmatică crescută. În expunerile severe, cronice, activitatea reninei plasmatică poate fi normală sau chiar scăzută.

Plumbul poate altera funcțiile legate de calciu ale musculaturii netede vasculare, prin scăderea ATP-azei și stimularea pompei Na/Ca.

Un mare număr de lucrări epidemiologice întreprinse mai ales în SUA și Anglia au demonstrat o relație statistic semnificativă între concentrația plumbului sanguin și valorile tensiunii arteriale. Aceasta este valabilă cu deosebire la bărbați între 40 și 59 de ani. Corelația este mai strânsă în cazul tensiunii arteriale sistolice. Relația între plumb și tensiunea arterială este încă în dezbatere rămânând o problemă de sănătate publică.

Efectele asupra reproducerii. Relația între plumb și reproducere a fost cert dovedită în lucrări experimentale pe animale atât la masculi cât și la femele. La om efectul este doar sugerat de reducerea

numărului de nașteri în familiile expuse la plumb, creșterea numărului de nașteri premature, ruptura prematură a membranei, modificări spermatice (mobilitate, morfologie, densitate) (Lacranjean cit. 7). S-a constatat chiar îmbunătățirea parametrilor spermatogenezei o dată cu scăderea concentrației sanguine a plumbului și a zinc protoporfirinei (44).

Lucrări cu caracter epidemiologic evidențiază o creștere semnificativă a riscului apariției anomaliilor congenitale cardiovasculare la noii născuți ai căror părinți au fost expuși la cantități importante de plumb. Rezultatele sunt încă controversate necesitând studii viitoare pe om.

Plumbul și carcinogeneza. Efectul cancerigen al plumbului este sugerat de lucrările experimentale care au dovedit stimularea de către plumb a proliferării celulelor tubulare renale. Plumbul crește incidența tumorilor renale consecutiv administrării de substanțe dovedit cancerigene (N-etil-N-hidroxietilnitrozamina). În acest caz plumbul acționează ca „promotor” (25). Unele studii epidemiologice în această privință au furnizat rezultate contradictorii.

Interrelația între plumb și metabolismul unor elemente esențiale

- **Relația plumb/calciu.** Relația între plumb și calciu a fost demonstrată la nivelul mai multor compartimente a organismului cu rol în menținerea homeostaziei calciului. La nivelul intestinului s-a demonstrat o relație antagonistă certă între plumb și calciu, plumbul inhibând absorbția și eliminarea ionilor de calciu. La nivelul țesutului osos plumbul perturbă mecanismele complexe care prezidează procesele de depunere și mobilizare a calciului. Astfel, plumbul inhibă osteocalcina, o proteină care leagă calciul, cu rol esențial în procesele de mineralizare și de rezorbție osoasă. Interconexiunea dintre vitamina D și metabolismul calciului, magneziului și fosforului constituie de asemenea o posibilă „zonă de atac” a plumbului. Este cunoscut rolul stimulator al vitaminei D în absorbția intestinală a calciului dar și a unor metale toxice, cum sunt plumbul și cadmiul. În acest context plumbul interferează cu metabolismul normal al vitaminei D prin blocarea sintezei renale a 1,25-dihidroxivitaminei D. Lucrări clinice, experimentale și cu caracter epidemiologic constată o creștere a eliminărilor urinare de calciu (26,28). Hipercalciuria se poate însoți de o scădere a concentrației calciului în sânge (27). Eliminarea crescută de calciu prin urină se explică prin faptul că atât calciul cât și plumbul sunt resorbite la nivelul aceluiași segment tubular renal, iar plumbul competiționează cu calciul în acest proces de reabsorbție. La aceasta se adaugă inhibiția de către plumb a ATP-azei Na/K dependente la nivelul celulelor tubulare renale de a căror bună funcționare depinde rezorbția calciului.
- **Relația plumb-cupru.** Experimental s-a dovedit că plumbul induce o deficiență de cupru concretizată prin nivele scăzute ale cupremiei și un grad variat de inhibiție a activității ceruloplasminei care este cupru dependentă (26). În condiții experimentale Tefas și Ossian au arătat o scădere a cupremiei și a concentrației zincului în ser constatare care, ar putea explica unele din manifestările clinice ale expunerii umane la plumb. Perturbări ale concentrației acestor elemente esențiale au fost observate la nivelul creierului în experimentele pe animale întreprinse de Anca și Ossian. Pe de altă parte Victery (28) demonstrează că deficiența alimentară în cupru, zinc, calciu, fier, favorizează încărcarea organismului cu plumb și invers. Nivele crescute ale cuprului protejează organismul față de acțiunea toxică a plumbului.
- **Relația plumb-zinc.** Perturbarea metabolismului zincului a fost evidențiată în experimente pe animale (26). Această perturbare s-a concretizat în scăderea pe termen lung a concentrației zincului seric. În condiții experimentale este cunoscut efectul protector al zincului față de toxicitatea plumbului, efect tradus prin reducerea concentrației plumbului în sânge, ficat și rinichi, scăderea eliminării urinare de ALA, scăderea PPL, atenuarea inhibiției ALAD. Efectul protector se datorează

pe de o parte unui mecanism competitiv între cele două metale la nivelul absorbției lor intestinale iar pe de altă parte, competiției la nivelul enzimei NAD. Deficitul alimentar de zinc provoacă o acumulare a plumbului cu deosebire în sânge, os, cerebel și hipocamp precum și o perturbare în distribuția tisulară a plumbului. Plumbul competiționează cu zincul la nivelul plăcii neuromusculare iar efectele sale neurotoxice s-ar explica și prin dislocarea zincului la acest nivel. Se afirmă chiar că scăderea indusă de plumb a vitezei de conducere motorie în fibrele nervoase lente a nervului median se datorează tot unui mecanism competitiv între plumb și zinc.

Plumbul și funcția tiroidiană. Plumbul produce diminuarea captării iodului la nivelul tiroidei cu scăderea tiroxinei serice (Sanstead, Robin - cit. 6), dar alți autori nu evidențiază modificări ale nivelului tiroxinei în cazul unor plumbemii sub 60 micrograme%. S-a constatat pe de altă parte că hipertiroidismul poate produce mobilizarea plumbului depozitat în oase conducând la apariția de fenomene clinice de intoxicație.

Plumbul și sistemul imunitar Lucrări cu caracter experimental și clinic au demonstrat impactul plumbului asupra sistemului imunitar (45,46,47). S-a înregistrat scăderea procentului limfocitelor L și scăderea numărului total al limfocitelor, monocitelor și granulocitelor la muncitorii expuși la plumb.

Simptomatologie clinică

Amploarea și intensitatea simptomelor clinice este foarte variată de la un individ la altul fiind în relație cu vechimea și intensitatea expunerii precum și cu o multitudine de factori individuali genetici, comportamentali, sau de comorbiditate.

Manifestările acute ale intoxicației în mediu industrial sunt în prezent rare datorită măsurilor preventive tehnice și medicale care au permis reducerea semnificativă a expunerii. Totuși cazurile care apar ridică uneori reale probleme de diagnostic diferențial cu deosebire la muncitori proveniți din locuri de muncă unde expunerea la plumb nu este cunoscută sau este neglijată.

Formele majore ale manifestărilor acute sunt: colica saturnină și encefalopatia acută saturnină.

Colica saturnină. Poate apărea brusc sau pe fondul unor manifestări asteno-neurotice sau dispeptice. Colica se caracterizează prin dureri de mare intensitate difuze în întreg abdomenul sau localizate periombilical, cu iradiere în lombe. Durerile obligă adesea bolnavul să adopte poziția de "cocoș de pușcă". Durerile cedează la presiunea profundă a abdomenului, ceea ce deosebește colica saturnină de colici abdominale de altă origine. Abdomenul este normal sau ușor excavat și nu prezintă contractură sau apărare musculară. La palpate se constată sensibilitate periombilicală, epigastrică sau pe cadrul colic. Constipația anticipează sau însoțește cu regularitate durerile, este tenace și nu cedează la medicația simptomatică uzuală. Alte acuze sugestive însoțitoare sunt anorexia, grețurile, vărsăturile și foarte rar diareea. Este posibilă și creșterea valorilor tensiunii arteriale, care revine la normal după încetarea durerilor, consecutiv terapiei chelatoare.

Oliguria, leucocitoza cu neutrofilie, creșterea nivelului ureei serice pot apare în cursul colicilor. Radiologic se constată modificări de tonus la nivelul tubului gastrointestinal, segmente spastice alternând cu altele atone realizând aspectul de imagini hidroaerice. Durerile sunt persistente și nu cedează la terapia antispastică obișnuită. Expunerea la plumb anorganic nu provoacă modificări hepatice. Doar stearatul și naftenatul de plumb au provocat modificări biochimice caracteristice suferinței hepatice. În cursul colicii sunt alterate testele de expunere la plumb și cele de efect biologic (vezi mai jos).

Encefalopatia acută saturnină este astăzi excepțională în mediul industrial.

Encefalopatia începe printr-o stare de dezorientare, stupoare, tulburări de vedere, pareze ale nervilor cranieni. Aceste fenomene se instalează de obicei după o perioadă prodromală caracterizată prin cefalee

intensă, insomnie, stare de agitație, tremor generalizat. Urmează delir cu halucinații și stare de agitație. Bolnavul poate deveni violent, agresiv. Se pot instala convulsii (de obicei de tip Jacksonian). În continuare se poate instala coma și decesul.

La examenul obiectiv se evidențiază tremor, hiperreflectivitate osteotendinoasă. La examenul fundului de ochi se constată edem și stază papilară, spasm arterial și posibil hemoragii retiniene. Valorile plumbului sanguin, plumbului urinar, ALAU, CPU sunt mult crescute.

După amendarea fenomenelor acute bolnavul poate să rămână cu sechele: deficit intelectual cu diminuarea memoriei și a simțului critic, sindrom Korsakof, hemiplegie, monoplegie, semne de atingere a unor nervi cranieni (optic, laringian).

Forma cronică a intoxicației cu plumb se caracterizează printr-un complex simptomatic care poate fi sistematizat în semne asteno-neurotice, digestive, semne din partea sistemului nervos central și periferic și sindromul anemic.

Semnele asteno-neurotice sunt nespecifice, apar timpuriu și pot fi trecute cu vederea atât de persoana expusă cât și de medicul neavizat. Se caracterizează prin cefalee, amețeli, astenie, fatigabilitate, modificări de comportament, insomnie, somnolență în cursul zilei, scăderea memoriei, inapetență, scăderea libidoului, parestezii la nivelul membrelor.

Sindromul digestiv se caracterizează prin semne dispeptice cel mai adesea nesistematizate: jenă epigastrică, constipație, balonări, sațietate precoce, gust metalic. Pe acest fond dispeptic nespecific poate să apară în condițiile unei expuneri mari colica saturnină.

La nivelul marginii libere a gingiei poate să apară lizereul gingival cenușiu (lizereul Burton). Acesta constă dintr-o dungă albastră-cenușie, destul de net delimitată, cu lățimea de 1-2 mm, situată în jurul coletului dentar cu deosebire în dreptul premolarilor, incisivilor și caninilor inferiori, atât pe fața jugală cât și pe cea linguală a gingiilor. Apariția lizereului se explică prin formarea sulfurii de plumb din hidrogenul sulfurat (rezultat din descompunerea resturilor alimentare din cavitatea bucală) și plumbul din capilarele gingivale. Sulfura de plumb se depune pe peretele capilar dând culoarea cenușie a acestuia, vizibilă prin transparența mucoasei gingivale. Prezența lizereului este condiționată de nivelul plumbemiei (care trebuie să fie de peste 50 pg%) și o igienă bucală deficitară. Este de subliniat că absența lizereului nu exclude expunerea iar prezența sa nu este un semn obligator al intoxicației. După încetarea expunerii lizereul dispare treptat. Lizereul gingival trebuie diferențiat de lizereul produs de alte metale (mercur, cadmiu, bismut, argint) și de gingivita tartrică produsă de tartrul depus pe dinți și vizibil pe marginea decolată a gingiei.

Sindromul nervos este consecința acțiunii plumbului asupra sistemului nervos central și periferic. Unii autori includ manifestările cronice ale acțiunii plumbului asupra SNC sub termenul de „encefalopatie cronică”. Sindromul se caracterizează prin alterarea acuității vizuale, tulburări psihomotorii și psihologice precum și tulburări de comportament. Tulburările comportamentale au putut fi reproduse în experimente pe animale dovedindu-se relația cu doza, timpul de expunere și vârsta animalului (48). Tulburările funcțiilor cognitive, ale memoriei și cele locomotorii pot fi reversibile dacă în stadiile inițiale ale intoxicației se întrerupe expunerea (49). Unele cercetări avansează ideea că boli neurologice grave ca scleroza laterală amiotrofică și boala Parkinson ar avea ca posibil agent etiologic, printre altele și expunerea la plumb (50,51). Trebuie notat faptul că la copii tulburările comportamentale apar la expuneri joase și valori ale plumbemiei foarte apropiate de cele normale.

Forma tipică de manifestare a acțiunii plumbului asupra sistemului nervos periferic este pareza și paralizia de nerv radial. Aceasta debutează insidios prin senzație de slăbiciune la nivelul mâinilor, neîndemânare, furnicături. Paralizia interesează extensorul comun al degetelor fără ca la început să fie

atins extensorul propriu al indexului și extensorul propriu al degetului V. Dacă se cere bolnavului să ridice degetele el nu poate ridica decât indexul și degetul V („face coame”). Cu timpul paralizia progresează, mîna cade în unghi drept, degetele sunt flectate pe metacarp.

Este posibilă atingerea și a altor nervi periferici: a) paralizia nervului peronier se caracterizează prin paralizia antero-externă a gambei; b) paralizia nervului laringian care se însoțește de afonie, iar asocierea cu paralizia antebrățului este un semn care întărește supoziția originii toxice a paraliziei; c) paralizia plexului brahial (52); d) scăderea auzului, experimental dovedindu-se un proces de demielinizare a nervului acustic.

Sindromul pseudo-reumatic se caracterizează prin dureri poliarticulare cu deosebire la nivelul articulațiilor membrelor inferioare. Artralgiile nu au legătură cu schimbările meteorologice și nu se însoțesc de modificări obiective articulare. Presiunea locală ușurează durerea iar mișcărilor le accentuează. Nu s-au evidențiat modificări radiologice locale.

Sindromul anemic se manifestă clinic prin paloare cu un caracter particular fiind o combinație între paloarea dată de scăderea hemoglobinei, hemoliză și constricția arteriolară. Rezultă astfel aspectul descris sub forma de „facies saturnin”.

Examinări de laborator Examinările de laborator vizează în primul rînd evidențierea expunerii la plumb și a efectelor asupra biosintezei hemului.

Teste de expunere. Aceste teste indică doar faptul că organismul este expus la plumb deci că există riscul mai mare sau mai redus de apariție a unor efecte nocive. Ele nu atestă o acțiune nocivă a plumbului asupra unui sistem sau organ.

- Plumbemia - este nivelul cantitativ al plumbului în sînge. Se măsoară în pg/100 ml sînge sau în pmol/l. Azi este considerat ca cel mai bun test al expunerii fiind indicatorul de referință utilizat în monitorizarea biologică a persoanelor expuse profesional dar și a populației generale fără expunere ocupațională dar care este expusă la plumb provenit din factorii mediului extern (apă de băut, aer atmosferic, alimente etc.). Concentrația plumbului în sînge nu reprezintă în sine gradul expunerii și este doar oglindirea nivelului de echilibru ce se stabilește în sînge între plumbul absorbit, cel reținut și cel eliminat. Cînd absorbția este constantă pe o perioadă mai lungă de timp, plumbul sanguin reflectă fidel expunerea la momentul respectiv. Dacă însă cantitatea de plumb absorbită se modifică în plus sau în minus nivelul plumbemiei se schimbă după cîteva săptămîni, echilibrîndu-se din nou. După întreruperea definitivă a expunerii concentrația plumbului din sînge scade în mod lent revenind la valori normale cu atît mai tîrziu cu cît încărcarea organismului a fost mai importantă. Plumbul sanguin nu este un indicator al încărcării organismului și nu reflectă cantitatea reală de plumb din organism. Lipsa de corelație între plumbul din sînge și încărcarea cu plumb a fost observată și de unii autori care evidențiază plumburia provocată crescută la subiecți expuși care prezentau nivele ale plumbului sanguin în limite tolerabile. Mai mult, un muncitor expus poate avea plumbemia normală chiar dacă s-au evidențiat deja perturbări în sinteza hemului.

Nivelul plumbului sanguin este deosebit de important de cunoscut în vederea stabilirii momentului schimbării locului de muncă. Întreruperea expunerii se face la o plumbemie de 60 pg/100 ml. Pe perioada întreruperii expunerii, în care muncitorul va lucra într-un loc de muncă fără expunere la plumb, determinările de plumb sanguin se vor face la interval de 2 luni pînă la scăderea plumbemiei sub valoarea de 40pg/100 ml. În caz de intoxicație severă analizele se vor face cu o frecvență mai mare, frecvență care va fi stabilită de specialistul de medicina muncii.

Susceptibilitatea individuală care depinde de o multitudine de factori endogeni, comportamentali și de mediu, este foarte importantă în aprecierea acestei concentrații pentru fiecare individ în parte.

Nivelul plumbului sanguin la populația neexpusă profesional variază mult în relație cu zona geografică, sexul (mai ridicat la bărbați decât la femei), mediul urban sau rural (mai ridicat la populația urbană).

Nivelul așa zis normal al plumbului sanguin măsurat la populația neexpusă este sub 20pg/100 ml. Recent s-a sugerat că nivelul plumbemiei ar fi mai bine să se exprime la volum de hematii avînd în vedere că 95% din plumbul sanguin este fixat pe hematii. În viitor este posibil să se dozeze separat plumbul plasmatic care reprezintă de fapt plumbul difuzibil în țesuturi.

Respectarea cu rigurozitate a tehnicii de recoltare cu luarea tuturor măsurilor pentru evitarea poluării probelor, este o condiție obligatorie a obținerii unor rezultate valide. Încăperea în care se face recoltarea sîngelui trebuie să fie lipsită de urme de plumb atît în aer cît și pe suprafețe (mobilier, instrumente). Acele și vasele de recoltare trebuie să fie corect demetalizate și uscate iar reactivii utilizați să fie de înaltă puritate și verificați înainte de utilizare. Suprafața tegumentelor trebuie să fie bine curățită cu apă bidistilată. În evaluarea rezultatelor e obligatorie cunoașterea intervalului scurs de la ultima cură de chelare. Metoda optimă de dozare este spectrofotometria în absorbție atomică cu atomizare în cuptor de grafit. Se recomandă ca laboratorul în care se efectuează analiza să posede experiență în determinările de urme și să fie inclus într-un sistem de control interlaboratoare.

- Plumburia este un test de expunere care prezintă avantajul obținerii facile a eșantionului de analizat. Determinarea se face pe spot de urină (fracțiune urinară eliminată cu ocazia unei singure micțiuni) sau din urina recoltată timp de 24 de ore. Se recomandă raportarea cantității de plumb măsurată la gram de creatinină sau corecția la densitatea urinară. În felul acesta se atenuază variațiile importante ale eliminărilor de plumb, variații care țin de debitul urinar fluctuant de-a lungul zilei. Plumburia este un indicator mai puțin valabil decât plumbemia datorită variațiilor mari în funcție de expunerea recentă și ingestia de lichide. În interpretarea rezultatelor trebuie să se țină seama de aceleași precauții ca în cazul plumbemiei. S-a constatat o slabă corelație între plumburie și plumbemie la nivel de individ, raportul între cele două valori variind foarte mult în timp. Dacă interpretarea se face la nivel de grup s-a găsit totuși o corelație pozitivă între cele două valori.

Plumburia normală este sub 50 pg/g creatinină. Se consideră excesivă o plumburie de peste 150 pg/g creatinină. Această valoare a plumburiei ar corespunde unei plumbemii de aproximativ 60 pg/100 ml.

- Determinarea plumbului în firul de păr se bazează pe faptul că o parte a plumbului absorbit se elimină prin fanere. Este recomandat la copii și este de interes doar pentru un diagnostic retrospectiv. Viteza de creștere a firului de păr este de 1 cm/lună, de aceea utilizarea pentru analiză a porțiunii de la rădăcina firului de păr dă indicii privind expunerea recentă. Testul are valoare relativă avînd în vedere că este dificil de apreciat în mod separat plumbul încorporat în firul de păr (deci cantitatea de plumb trecută prin organism) și cel provenit direct din mediul extern. După o apreciere aproximativă unei plumbemii de 60 pg/100 ml îi corespunde o cantitate de plumb de 70 pg/g de păr.

S-a propus determinarea plumbului în dinții de lapte la copii. Testul este de interes doar în studiile epidemiologice.

- Determinarea plumbului din os se face prin metoda de fluorescență cu raze X (53) sau prin densitometrie. Prin această metodă se poate aprecia „in vivo” concentrația de plumb din țesutul osos. Se practică în general determinarea din falange și din tibie.
- Testul plumburiei provocate cu EDTA Na₂Ca sau cu acid dimercaptosuccinic este util în cazurile de diagnostic dificil dar nu este recomandat de toți autorii. Se utilizează la persoanele cu nivel normal al plumbului sanguin. Testul poate confirma expunerea din trecut. Metoda utilizată pentru

efectuarea testului diferă în funcție de experiența autorilor. Se administrează intravenos 2 fiole Edetamin dimineața, urmată de recoltarea urinei în următoarele 24 de ore și determinarea plumbului. Valoarea considerată normală este sub 800 pg/1 urină. O schemă simplificată recomandă determinarea plumbului în urina recoltată în primele 5 ore de la administrarea CaNa₂EDTA, considerându-se că maximul de eliminare are loc în primele 5 ore și deci concentrația găsită în acest interval este mai relevantă. În plus, metoda descrisă nu presupune internarea subiectului într-un serviciu spitalicesc, putându-se efectua și în condiții de ambulator.

Cantitatea de chelant injectată diferă de la un autor la altul. Teinsinger (cit.6) recomandă injectarea intravenoasă a două grame CaNa₂EDTA. Se consideră că o plumburie provocată de peste 2000 pg/24h obligă la schimbarea locului de muncă. Lucrări experimentale au stabilit că EDTA chează cu deosebire plumbul depus recent în trabeculele osoase și nu cel fixat deja în compactă (Doniec cit. 6).

Indicatori de efect biologic

- Protoporfirina liberă eritocitară (PLE). Creșterea PLE se datorează inhibiției fierchelatazei, enzimă care mijlocește încorporarea fierului în protoporfirină cu formarea hemului. Creșterea este mai evidentă la femei și copii (Roels cit. 6). Este un test sensibil care se pozitivează înaintea ALAU. Protoporfirina (PP) acumulată în hematii este complexată în parte de zinc.

Fracțiunea complexată de zinc poate fi și ea măsurată. Fracțiunea nelegată de zinc crește și ea în hematii. Raportarea concentrației PP se face la 100 ml hematii sau la gram de hemoglobină. Nivelele normale ale PLE sunt 75 pg/100 ml hematii la bărbați și 85 pg/100 ml hematii la femei. Concentrația normală de zinc protoporfirină (ZnPP) este de 2,5 pg/g hemoglobină. După întreruperea expunerii nivelul PLE scade mai încet decât nivelul plumbului sanguin.

- Acidul deltaaminolevulinic urinar și seric (ALAU). Creșterea nivelului ALA se datorează inhibiției enzimei ALA dehidrataza. În aceste condiții ALA nu se mai transformă în porfobilinogen (PBG), acumulându-se în ser și eliminându-se în cantități crescute în urină. Nivelul ALA se asociază cu cantitatea de plumb biologic activă. De aceea se întâlnește o bună corelație între concentrația ALAU și nivelul plumburiei provocate cu EDTA. Corelație bună între ALAU pe de o parte și plumbemie sau plumburie pe de altă parte se întâlnește doar dacă expunerea la plumb este constantă pe o perioadă mai lungă de timp.

ALAU crește la nivelele ale plumbemiei de peste 40 pg/100 ml în paralel cu coproporfirinele sau chiar ceva mai repede. La persoanele neexpuse la plumb nivelul ALAU este sub 4,5 mg/g creatinină. Celui de 10 mg/g creatinină corespunde aproximativ unei plumbemii de 60 pg/100 ml. Testul ALAU nu este suficient de sensibil în iazurile cu plumbemie sub 40 pg/100 ml. Determinarea ALA seric nu conferă avantaje față de ALAU.

- Determinarea activității dehidrazei ALA (ALAD). Dehidraza ALA transformă ALA în PBG fiind un test de efect extrem de sensibil la acțiunea plumbului. Este mai scăzută la populația urbană (chiar neexpusă profesional). S-a constatat că este necesar ca inhibiția enzimatică să fie de cel puțin 80% pentru ca ALA să se acumuleze în organism și deci să se elimine în cantități crescute prin urină. Sub influența plumbului apare și un proces de inducție enzimatică, organismul sintetizând - pînă la un punct - noi contingente de ALAD, care compensează activitatea inhibată anterior. Enzima inhibată se reactivează prin aport de grupări tiol, după administrare de EDTA sau zinc. După întreruperea expunerii activitatea ALAD revine în mod treptat la normal dar mai tardiv decât nivelul ALAU. ALAD se exprimă în unități enzimatică. Activitatea minimă acceptată ca normală este de 30 unități. Fiind un test prea sensibil nu se utilizează în cadrul controlului medical periodic al persoanelor expuse profesional la plumb.

- PBG urinar. Crește tardiv și inconstant. Se exprimă în mg/l urină. Valoarea normală este de sub 2,5 mg/l. Nu se utilizează ca test de efect biologic în cadrul controlului medical periodic curent.
- Coproporfirina urinară (CPU) crește în expunerea la plumb datorită inhibiției coproporfirin-decarboxilazei, enzima care transformă coproporfirina III în protoporfirină IX. De aceea CP se cumulează în sânge și este eliminată prin urină în cantități crescute. Creșterea CPU nu este însă specifică pentru intoxicația cu plumb, aceasta întâlnindu-se și în hepatopatii, consum de alcool, stări febrile, anemie hemolitică, hemopatii maligne. Nivelul normal al CPU nu depășește 150 pg/1 urină. Nivelul CPU crește atunci când plumbemia depășește 40 pg/100 ml.
- Hematiile cu granulații bazofile (HGB) sunt hematii tinere care conțin ribozomi și care se pot evidenția cu coloranți bazici. În condiții normale numărul lor este de sub 400 la 1.000.000 de hematii. Creșterea numărului de HGB este tardivă și nu se corelează cu cantitatea de plumb absorbită, în afară de aceasta testul nu este specific, numărul HGB crescând și în anemia hemolitică, talasemie, leucemie, intoxicație cu benzen. Creșterea HGB peste 5000 la 1.000.000 de hematii este însă specifică pentru intoxicația cu plumb (13). Raportarea numărului de HGB se poate face la un milion de hematii sau la numărul de reticulocite. Nu este recomandat ca test de efect biologic în cadrul controlului medical periodic.
 - Determinarea piridin-5-nucleotidazei eritrocitare (P5NP). Enzima defosforilează P5 nucleozid monofosfatul provenit din degradarea ARN ribozomal. P5NP este foarte sensibilă la acțiunea plumbului fiind inhibată la nivele ale plumbului sanguin sub 40 pg/100 ml.
 - Numărătoarea hematiilor și determinarea concentrației hemoglobinei. Sunt teste care evidențiază o eventuală anemie datorată următoarelor cauze: scăderea cantității de hem datorată imposibilității încorporării fierului în molecula de PPIX prin inhibiția hemsintetazei; scăderea sintezei de globină datorată acțiunii plumbului; hemoliza de diferite grade prin formarea de hematii patologice care au durată de viață mai scurtă la persoanele intoxicate. Se apreciază ca semnificativă pentru expunerea la plumb scăderea Hb sub 12 g/100 ml la bărbați și sub 11 g/100 ml la femei. Anemia saturnină este în majoritatea cazurilor moderată, normocromă sau hipocromă. În cazurile de intoxicație acută predomină factorul hemolitic. În prezența unei anemii grave la o persoană expusă la plumb este vorba cu mare probabilitate și de o altă componentă etiologică.

Cu ajutorul microscopului electronic se evidențiază modificări mitocondriale caracterizate prin apariția de vacuolizări și dezorganizarea creștelor. Neutilizarea completă a fierului pentru formarea hemului conduce la apariția de granule de feritină care se colorează în albastru (reacția Perls).

Numărătoarea reticulocitelor arată o creștere a numărului acestora consecutiv unei regenerări accentuate a măduvei osoase.

Numărătoarea leucocitelor poate evidenția o ușoară leucocitoză în cursul colicii saturnine. Creșterea semnificativă a numărului de leucocite ridică însă problema diagnosticului diferențial al abdomenului acut chirurgical.

Determinarea fierului seric poate evidenția o creștere a concentrației acestuia datorită neutilizării sale în sinteza hemului. În prezent cazuistica clinică evidențiază hipersideremia doar în cazuri rare.

Stadializarea intoxicației cu plumb

OMS recomandă utilizarea următoarei clasificări stadiale: stadiul 1 sau de intoxicație incipientă cu simptome reversibile; stadiul 2 sau intoxicația severă. cu simptome prelungite de polineuropatie, encefalopatie sau colică; stadiul 3 sau stadiul sechelar cu nefropatie cronică, sechele după encefalopatie.

La noi se recomandă utilizarea următoarei stadializări: stadiul I - în care analizele de laborator arată o expunere excesivă fără manifestări clinice, stadiul II - în care apare o sistematizare a simptomelor și semnelor clinice pe sindroame; stadiul III - în care sindroamele au suport organic cu anemie

hiporegenerativă, polinevrită fără paralizii, colică sau encefalopatie; stadiul IV cu modificări organice decompensate, anemie degenerativă, insuficiență renală, paralizii sau tulburări psihice permanente după encefalopatie.

Tratamentul

În intoxicația acută. Se face lavaj gastric cu o soluție care precipită plumbul sub formă de sulfat insolubil, neabsorbabil (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu). Se administrează apoi zilnic EDTA (vezi mai jos) asociat la copii cu BAL.

Intoxicația cronică. Se impune în toate cazurile întreruperea expunerii și aplicarea tratamentului chelator. Cel mai utilizat compus este EDTA. Acesta fixează plumbul (și alți cationi) cu formarea de complexe neionizate care se elimină rapid prin filtrare glomerulară. La subiecții cu o bună funcție renală aproape întreaga cantitate de EDTA administrată parenteral se elimină prin urină în primele 6 ore. Plumbul excretat provine după prima injecție a chelantului din trabecula osoasă și rinichi. Plumbul conținut în alte organe, cu deosebire în ficat este complexat numai în cursul administrărilor ulterioare. În cazuri rare se poate produce o mobilizare a plumbului din os înspre creier. S-au descris de asemenea semne de colică saturnină după mobilizarea plumbului prin administrare de EDTA.

Având în vedere efectul toxic al EDTA pentru membrana bazală glomerulară, acesta se va administra cu prudență la cei cu afectare renală anterioară. Oricum dacă doza nu depășește 1 g/24 h sau după unii chiar 3 g/24 h riscul afectării renale este redus.

O bună apreciere a dozei care urmează a se administra se face prin calcularea acesteia pe kg corp. Lauwerys (6) recomandă administrarea a 20 mg/kg/corp în perfuzie lentă în 500 mg glucoză timp de 4 ore. Doza maximă nu va depăși niciodată 50 mg/kg. Perfuziile se vor aplica timp de 5 zile consecutiv. Dacă plumburia continuă să se mențină la nivele ridicate seria se repetă după o pauză de 4-5 zile. În cazurile de gravitate moderată se recomandă perfuzia a 1 g/zi timp de 5 zile cu posibilitatea reluării tratamentului după o pauză de 15 zile.

Deși EDTA este cel mai utilizat agent terapeutic nu trebuie neglijat faptul că acesta poate provoca o agravare tranzitorie a unor efecte cum ar fi sindromul Fanconi și creșterea ALA plasmatic.

Administrarea concomitentă a vitaminei C crește eficacitatea acțiunii chelatoare a EDTA.

Penicilamina este mai puțin eficace decât EDTA. Poate fi utilizată pe cale orală și e accesibilă administrării prelungite pe parcursul a câtorva săptămâni. Doza este de 1-1,5 g/zi, iar titrarea se face sub controlul plumbemiei. Trebuie avut în vedere faptul că utilizarea penicilaminei conduce la creșterea absorbției intestinale a plumbului. În consecință nu se va administra dacă există suspiciunea prezenței plumbului în tubul digestiv. Administrarea poate provoca anemie aplastică și prin deficiența de vitamina B.

Acidul dimercaptosuccinic (DMSA) - captează plumbul din țesuturile moi. Poate fi administrat pe cale orală. Produce creșterea concentrației de plumb în sistemul nervos central. Autorii care posedă experiență în terapia cu DMSA propun următoarele scheme de tratament:

- 10-20 mg / kg DMSA împărțite în patru prize. în prima zi urmată de creșterea zilnică a dozei cu 3 mg/kg pînă la 30-40 mg /kg în ziua a 6-a sau 30mg /kg/zi timp de 5 zile.

DMSA mobilizează cu deosebire plumbul metabolic activ din țesuturile moi.

Se interzice administrarea în scop profilactic a agenților chelatori. Nici un medicament nu poate substitui măsurile de igienă industrială.

- **Tratamentul simptomatic:** în colica saturnină se administrează antispastice, plegomazin, clordelazin, iar în encefalopatie, dacă este însoțită de convulsii se administrează tratament anticonvulsivant cu barbiturice. Se tratează hipertensiunea intracraniană prin administrare intravenoasă de soluție

hipertonă. Se aplică tratament hipotensor adecvat în hipertensiunea paroxistică. În cazurile de atingere renală severă s-a propus dializa peritoneală care permite eliminarea rapidă a plumbului și evită administrarea de chelatori nefrotocici.

Profilaxie

Măsurile tehnico-organizatorice sunt menite să limiteze riscul intoxicației. În măsura în care procedeele tehnologice vor înlocui compușii de plumb cu alte substanțe și compuși mai puțin toxici. Legislația actuală interzice utilizarea carbonatului de plumb, sarea de plumb cea mai toxică.

Se vor aplica procedee tehnologice nepericuloase sau mai puțin nocive în locul celor care produc risc de intoxicație. Astfel, vopsirea prin pulverizare cu pistolul a miniului de plumb va fi înlocuită prin vopsire cu pensula. Vasele care conțin plumb topit vor fi ermetizate. Se va evita utilizarea procedeelelor tehnologice care presupun încălzirea plumbului la temperaturi mari (peste 500° C) caz în care riscul de producere a vaporilor de plumb este deosebit de ridicat. Aglomerarea concentratelor plumboase se va face în instalații ermetice închise pentru evitarea degajării pulberilor cu conținut de plumb.

Alte măsuri tehnice și organizatorice sunt: asigurarea ventilației generale și locale; amplasarea proceselor generatoare de plumb în încăperi separate; împiedicarea răspîndirii zgurei; îndepărtarea pulberilor depuse pe dușumele și utilaje numai prin metode umede; interdicția de a bea, mânca și fuma la locul de muncă; asigurarea apei potabile la locul de muncă; dotarea cu vestiare duble; asigurarea de săpun, perie de dinți și de unghii; servirea mesei în camere separate; utilizarea echipamentului individual de protecție cu deosebire a măștii împotriva prafului; reducerea timpului de lucru în cazul unor expuneri foarte mari.

Măsuri medicale

- Examenul medical la angajare include pe lângă examenul clinic general pe aparate și examinările uzuale, efectuarea următoarelor examinări de laborator: hematocrit, hemoglobina, creatinină serică; determinarea uroporfirinei urinare, ECG.
- Examenul medical periodic include: examenul clinic general, ALAU sau PPLE, plumbemia, hemograma, creatinină serică, EMG-anual. Sunt contraindicate următoarele afecțiuni: boli cronice ale aparatului cardiovascular (hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică); boli cronice ale sistemului nervos central și periferic, afecțiuni psihice, anemie, porfirii, nefropatii, femeii în perioada de fertilitate, tineri (sub 18 ani).

În cazul unor expuneri care depășesc cu mult limita maximă admisă examinările prevăzute se vor efectua la intervale mai scurte, la indicația medicului de medicina muncii.

Trebuie subliniat faptul că rezultatul examinărilor din cadrul controlului medical periodic vor fi interpretate în strictă corelare cu nivelele de plumb din mediul de muncă, cu condiția ca determinările să se facă sistematic, dinamic și să acopere toate locurile de muncă. Determinări singulare, izolate, întâmplătoare fără relație cu fazele esențiale ale procesului tehnologic nu pot constitui repere pentru interpretarea datelor biotoxicologice. În aceste condiții indicatorii de expunere biologică, efectuați sistematic și riguros au o valoare de interpretare mult superioară celor din mediul de muncă.

II. Intoxicația cu compuși organici de plumb

Din punctul de vedere al medicinei ocupaționale, de importanță sunt derivații trialchilați și tetraalchilați de plumb cu deosebire tetraetilul de plumb și tetrametilul de plumb.

Utilizări, proprietăți fizice, expunere la risc.

Tetraetilul de plumb este utilizat din anul 1923, iar din anii 1960 se folosește ca antidetonant adăugat în

benzine împreună cu alți compuși organici halogenați (dibromura de etilen, naftancloratul). După combustie acești compuși se regăsesc în gazele de eșapament și în aerul atmosferic. În ultimă instanță plumbul din compușii organici este transformat în plumb metalic putând genera la rândul său simptomele saturnismului. În 1926 au fost introduse primele reglementări privind prevenirea riscului de expunere la tetraetil de plumb (TEP). De atunci numărul cazurilor de intoxicație a scăzut considerabil (6).

TEP este un lichid incolor, uleios, cu miros aromatic, volatil la temperatura obișnuită. Vaporii sunt de 11 ori mai grei decât aerul (13). Expus luminii solare și căldurii se descompune rapid în trietil, dietil și monoetil de plumb, substanțe cu miros de usturoi. TEP este foarte ușor absorbit de către materialele poroase (lemn, tencuială, beton) de unde poate fi îndepărtat doar cu mare dificultate.

Locurile de muncă cu risc sunt: fabricarea TEP, prepararea benzinei etilate, curățirea rezervoarelor, cisternelor și a altor recipiente care au conținut benzină etilată; manipularea benzinei etilate.

În împrejurări extraprofesionale intoxicația poate apare ca urmare a ingerării accidentale sau voluntare de TEP (13).

Toxicocinetică și toxicodinamică.

Compușii organici de plumb pătrund în organism pe cale respiratorie, digestivă și cutanată. Sunt singurii compuși de plumb care pătrund în organism și prin pielea intactă, datorită liposolubilității lor.

După absorbție compușii de plumb tetraalchilici difuzează rapid în țesuturi depunându-se în creier, ficat, țesut adipos și transformându-se prin dezalchilare în trietil și trimetil de plumb. Procesul are loc în celula hepatică și în creier. Datorită rapidității cu care se depun compușii organici nu se regăsesc în sânge decât în cantități mici. Plumbul mineral rezultat din biotransformarea compușilor organici urmează calea metabolică cunoscută a plumbului (vezi cap. Intoxicația cu plumb anorganic).

Eliminarea se face masiv și rapid prin urină (plumburia spontană este foarte ridicată) și prin fecale. Excreția prin urină are loc atât sub forma organică cât și anorganică.

Trietilul de plumb produce în sistemul nervos inhibiția fosforilării oxidative și a 5-hidroxi-triptofandecarboxilazei, ceea ce conduce la scăderea serotoninei din creier. TEP nu interferează cu sinteza hemului. Totuși, activitatea ALAD eritrocitare este scăzută datorită eliberării în organism a plumbului anorganic, consecutiv biotransformării TEP.

Tablou clinic

Intoxicația acută. Simptomatologia intoxicației acute apare după o expunere unică și intensă și se caracterizează printr-un tablou clinic diferit de cel al intoxicației cu plumb anorganic.

După o perioadă asimptomatică de 6 ore - 18 zile (în funcție de intensitatea expunerii și de sensibilitatea individuală) apar: insomnie, cefalee, astenie, amețeli, depresie sau stare de hipotensiune, hipotermie. Se instalează apoi semnele unei encefalopatii cu delir, convulsii, episoade maniacale, uneori violență, halucinații (vizuale, auditive, tactile). Bolnavul scade rapid în greutate. În cazurile grave poate surveni moartea în câteva zile fie în cadrul unei stări de hipertermie fie ca urmare a unor implicații hepato-renale sau pulmonare fie a sinuciderii (urmare a unei stări de agitație extremă) (13).

În formele de gravitate medie simptomatologia se atenuază treptat în 2-4 săptămâni. Pot persista timp de câteva luni astenia, modificările psihice.

În intoxicația subacută expunerea este mai puțin intensă dar de durată mai lungă (zile sau săptămâni). Se caracterizează prin iritabilitate, cefalee rebelă, insomnie, anxietate, coșmaruri, inapetență, mialgii, grețuri, vărsături, dureri abdominale.

Intoxicația cronică cu TEP nu este recunoscută de toți autorii ca entitate de sine stătătoare. Simptomele sunt asemănătoare celor din intoxicația cronică cu plumb anorganic cu amatoarele nuanțări: predomină tulburările psihice, tulburările digestive sunt mai rare, pierderea în greutate este evidentă.

Spre deosebire de situația întâlnită în intoxicația acută cu TEP indicatorii de expunere de efect biologic sunt peste limitele acceptabile.

Diagnosticul se bazează pe dovedirea expunerii profesionale, accidentale sau eventual suicidale. tabloul clinic și examinările de laborator. Se vor efectua testele de expunere la plumb anorganic. În interpretarea rezultatelor se va ține seama de faptul că plumbemia poate rămâne normală sau doar ușor crescută imediat după apariția semnelor de intoxicație. Nivelul plumbului sanguin nu corespunde cu severitatea simptomelor clinice (6). Protoporfirina liberă eritrocitară, ALA urinar și coproporfirinele urinare pot fi de asemenea în limite normale în prima perioadă a intoxicației. Nivelul plumbului urinar crește semnificativ, constituind examinarea de laborator cea mai importantă pentru diagnostic. Testele de efect biologic devin relevante după câteva săptămâni de la debutul intoxicației.

Determinarea TEP în lichidul de vărsătură poate constitui un element de diagnostic etiologic precoce.

Tratamentul

În intoxicația acută se va întrerupe rapid și total contactul cu toxicul inclusiv prin îndepărtarea hainelor contaminate, spălarea tegumentelor și mucoaselor contaminate, provocarea de vărsături (în caz de îngerare).

Utilizarea tratamentului chelator are efecte incerte (6, 13). Totuși a rămas în uzul curent utilizarea EDTANa₂Ca în doză de 2 g/zi sub controlul funcției renale.

Înstituirea precoce a tratamentului simptomatic este măsura cea mai eficientă. Se va administra clordelazin intramuscular (cu atenție la bolnavii hipotensivi), barbiturice. În caz de nevoie se va combate hipotensiunea. Bolnavii vor fi spitalizați și permanent supravegheați. Se va asigura un aport hidric și vitaminic suficient. Sunt contraindicate morfina și scopolamina datorită efectului lor depresiv asupra centrului respirator și a hipotensiunii.

În intoxicația cronică tratamentul este identic cu al intoxicației cu plumb anorganic.

Profilaxie

Măsuri tehnico-organizatorice. La fabricarea TEP și TMP se vor aplica tehnologii automatizate și ermetizate. Se recomandă înlocuirea utilizării benzinei etilate cu alți combustibili. Rezervoarele care conțin TEP vor fi bine închise. Înaintea intrării muncitorului în rezervor în vederea curățirii acesta va fi bine ventilat. Muncitorul va purta îmbrăcăminte impermeabilă și încălțăminte corespunzătoare pentru prevenirea absorbției cutanate. Orice contaminare a echipamentului de protecție va fi urmată de îndepărtarea rapidă a acestuia iar muncitorul va face imediat duș.

Angajații vor cunoaște exact riscurile la care sunt expuși precum și măsurile ce le vor lua în caz de contaminare.

Măsuri medicale. Examenul medical la angajare include examenul neurologic și psihiatric.

Examenul medical periodic va consta din: examen clinic general (semestrial), efectuarea plumburiei spontane sau determinarea dietilului de plumb din urină (semestrial sau imediat după o expunere accidentală).

Sunt contraindicate următoarele afecțiuni: boli cronice ale sistemului nervos central și periferic; epilepsia; boli psihice (inclusiv nevrozele manifeste), hepatopatii cronice; dermatoze.

Bibliografie:

1. Kim Y., Lee H., Lee CR, park DU, Yang SS, park II, Lee KY, Lee M., K.im TR., Sohnas, Choys, Lee N., Chung H.K. Evaluation of lead exposure in workers at secondary lead smelters in South Korea with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5' nucleotidase, Sci., Total

- Environ., Mar. 286, 2002.
2. Ossian A., Elena Zugrav, Doina Coloși, Bohm Î., Anca Z. Niveau de l'exposition biologique au plomb dans la metalurgie non-ferreuse. Etude sur 600 ouvriers, proceedings of the International Symposium: "Environmental Health aspects of lead" Amsterdam, Oct. 2-6, 1972, p. 715.
 3. D. Bardac, Claudia Muntean, Elena Florescu, R., Bulicrea. Program de sănătate realizat pe calculator privind investigarea nivelului de expunere la Pb anorganic și impactul stării de sănătate a muncitorilor la Societatea "Sometra" SA Copșa Mică, Rev. Rom. Med. Muncii, vol. 47, nr. 12, 1997, p. 897.
 4. Crețeanu H., Ossian A., Tefas L., Barbu Luminița. Nefrotoxicitatea plumbului și cadmiului în metalurgia neferoasă, Acta Medica Transilvania, n3.3/4 1998, p. 126.
 5. Crețeanu H., Ossian A. - Expunerea profesională la metale grele. Impactul asupra funcției renale, Clujul Medical, Voi. LXX, nr. 3, Supl. 1997, p. 88.
 6. R.L. Lauwerys - Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles Troisieme Edition, Masson 1992.
 7. Fishbein A. Occupational and Environmental Lead Exposure in: Environmental and Occupational Medicine, Second edition, edited by William Row, Boston -Toronto-London 1992.
 8. Lai I.S., Wu T.N., Liou S.H. - A study of the relationship between ambient lead and blood lead among lead workers miners- Int. Arch of Occup and Environ Health, 69 (4): 295-300 1997.
 9. Caldeira L., Mattos R., Meyer A., Moeira S.C. - The limits in the applicability of urine delta aminolevulinic acid determination as the screening test in the evaluation of Occupational lead Poisoning, Xadernos de Sande Publica 16(1): 225-30, 2000 Ian-Mar.
 10. CB. Datol, Jane I., Mc Cammon, R.E., Hoffman, R.C. Baron - Blood Lead Levels in Radiator Repair workers in Colorado J.O.E.M. Vol. 39, nr. 1 January 1997.
 11. Dikeman R., Aquilar-Madrid G., Smith T., Suarez-Perez C.A., Placitelly G.M., Ни Н., Hernandez-Avila M. Lead exposure in Mexican radiator repair workers, Brit. J.Ind. Med. Mar 41, 2002.
 12. S. Gyorfı, Al. Dienes - Simptomele clinice ale copiilor expuși plumbului anorganic într-un centru de olărit. Rev.Rom.Med.Muncii, Voi. 50 nr. 1-2, 2000.
 13. Niculescu T. - Manual de patologie profesională, Ed. Medicală, București 1985.
 14. Karita K., Shinozaki T., Yano E., Amaei N. Blood lead levels in cooper smelter workers in Japa. Industrial Health, 38 (1) 57-61,2000.
 15. Lanphear B.P., Hornung R., Ho M., Howard C.R., Eberle S., Knauf K. - Environmental lead exposure during early childhood, I.Pediatr, 2002, Ian. 140: 40-7.
 16. Mahram M., Mousavinasab N., Dinmohammbai H. Effect of living in lead mining area on grown, Indian J. Pediatr. 74 (6) 555-9 Iun.2007.
 17. Sprie Wald B.M., Rascu A., Schaller K.H. - Lead induced anaemia due to traditional Indian medicine a case report. Occup and Environ. Medicine 56: 582-3, 1999 Apr.
 18. Jongnarangsin K., Mukherjee S., Bauer MA. - An unusual cause of recurrent abdominal pain American Journal of Gastroenterology 94 (12) 620-2, 1999 Dec.
 19. Dona A., Dourakis S., Papadimitropoulos- Flour contamination as a source of lead intoxication. Journal of Toxicology - Chemical Toxicology, 37 (1) 109-12, 1999.
 20. De Haro L., Prost N., Gambini D., Bourdon J.H., Hayek
 21. Lanthois M., Valii M., Jouglard J.- Lead poisoning in adults. Experience of the Poison Control Center of Marseille from 1993 to 2000, Presse Med. Dec. 30-2001.

22. M. Nanulescu, A Chișu, Lidia Cucu, I. Suciuc, A. Ossian - Intoxicație colectivă cu plumb de origine alimentară. *Pediatria*, Vol. XXIX nr. 4, 1980, p. 349.
23. Hwan YH, Chang CW, Chang KY, Chang HL, Hanhz -Using structural equation model to explore occupational lead exposure pathways, *Sci. Total, Environ*, Feb. 284, 2002.
24. ML Riess, JK Haly- Lead poisoning in an adult, lead mobilization by pregnancy. *Gen. Intern. Med.* 22 (8): 1212-5 Aug. 2007.
25. LU L., Lin G., Wang Q. - Assessment of erythrocyte pyrimidine 5-nucleotidase test for screening of occupational, lead poisoning. *Chinese Medical Journal* 80(4):283-6, 2000 Apr.
26. Fracasson M., Perbellini L., Solda S., Talamini G., Frances Chatti - Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase c, *Mutat, Res*, mar 515, 2002.
27. Tefas L. - Metabolismul unor micro și macroelemente (cupru, zinc, magneziu, calciu) în expunerea profesională la metale grele. Teză de doctorat, UMF Cluj-Napoca, 1997 (Conducător științific Ossian Aurel).
28. Tefas L., Ossian A., Ionuț R., Orbai R., Barbu Luminița, Șerban G.- Tulburări a metabolismului calciului și magneziului în expunerea profesională la plumb, *Clujul Medical*, Voi. LXIX nr. 3, 1996, p. 356.
29. Victory V., Miller C.R., Shi-Ya Zhu, Goyer R.A. -Effect of different levels and periods of lead exposure on tissue levels and excretion of lead, zinc and calcium in the rat, *Fundam. And Appl Toxicol*, 8, 506-516, 1987.
30. Anca Z., Ossian A., Kovacs A., Ivănescu G. -Concentrația Pb, Zn, Cu din sângele și creierul de șobolan tratat cu Pb. *Rev. Igiena*, voi. XXXVII, nr. 5, 1988.
31. Conterato G.M., Augusti Pr., Somacal S., Einsteld L., Sobieski R., Torres J.R., Emanuelli T.- Effect of lead acetate on cytosolic thioredoxin reductase activity and oxidative stress parameters in rat kidneys. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol* 101(2):96-100 aug. 2007-09-06.
32. Gurer H., Ozgunes FL, Saygin E., Ercal N. - Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress, *Arch, Environ. Contam. Toxicol.* Nov. 41.2001.
33. Moreira E.G., Rosa G. - Antioxidant defense in rats brain regions after developmental lead exposure. *Toxicology*, Dec. 169, 2001.
34. Cocîrlă A., Ossian A., Olinici Liana - Efectul expunerii profesionale la plumb anorganic asupra activității pseudocolinesterazei, *Igiena, Medicina Muncii Socială*, nr. 4,1988.
35. Codacse A., Rădulescu I.C., Caroli P.- Porfiriile. *Biochimie- clinica*. Ed. Medicală București 1970. Î5.
36. Goyer R.A. Toxic effects of metals. în *Cassaret and Doull's Toxicology*, Klassen CD. McGraw-Hill Ed. New-York, 1996, p. 691.
37. Khalil-Manesch, Gonick H.C, Cohen AH.-Experimental model for lead nephropathy I continuous high dose lead administration. *Kidney International* 41, 1192-1203, 1992.
38. Khali] Mancsch, Gonick H.G., Conen An.-Experimental model for lead nephropathy III. Continuous low level lead administration. *Archives of Environmental Health* 48, 271-277, 1993.
39. It Ghorbe F., Boujelbene M., Makni-Ayadi F., Gueermazi F., Kammount A., Murat I., Croute F., Soleihayoup JP, Feki et al - Effect of chronic lead exposure on kidney function in male and female rats: determination of a lead exposure biomarker, *Arch, Psysiol. Biocliem.* Dec. 109. 2001.

40. Ossian A. - Proteinuria în expunerea profesională la plumb, *Viața Medicală* nr. 7, 1985.
Sanchez S., Perez Aguillar R., Genta S., Aybar M., Villeco E., Sanchez Rierap - Renal extracellular matrix alterations in lead-treated rats. *J., Appl., Toxicol.* Sept-Oct., 21, 2001.
41. Sonmez F., Donmez O., Sonmez H., Kaskinoglu D., Kabasakai C, Mir S. - Lead exposure and urinary N-acetyl beta D glucosamidase in adolescent workers in auto repair workers , *J. Adolesc. Health*, Mar. 30, 2002.
42. Tomokuni K., Kosimori I. - Relation between urinary beta-aminoizobutyric acid excretion and concentration of lead in the blood of workers occupationally exposed to lead, *Brit., Med. J.*, 49, 1992.
43. Tomokuni K., Ichiba Masazosciva, Hiran Y. - Urinary NAG and beta -aminoisobutyric acid in workers occupationally exposed to metals such as lead, nickel and iron, *Int. Arch, Occup. Environ, Health*, 65, 1993.
44. Bockelmann I., Pfister E.A., Mc. Gauran N., Robra B.P. - Assessing the sensibility of cross-sectional and longitudinal cardiac rhythms tests with regard to identifying effects of occupational chronic lead exposure, *OEM*, Ian. 44, 2002.
45. Surcel Didi, Ossian A., Miclea Maria, Lenghel P. Evaluarea testelor de imunitate în saturnismul cronic profesional, *Igienă, Medicina Muncii și Medicină Socială*, nr. 4,1988.
46. Surcel D., Ossian A., Anca Z., Rîmboiu S., Abraham D. Effects of Pb + Zn simultaneous exposure on cell mediated Immune function, *Spurelement -Symposium Jena 1983*, p.349.
47. Juo H.W., Hisao Ty, Lai IS - Immunological effects of long term lead exposure among Tailandese workers, *Arch. Toxicol.* Dec.75, 2001.
48. Nehru I., Siohu P. - Behavior and neurotoxic consequences of lead on rat brain followed by recovery, *Biol. Trace. Elem. Res.* Winter 84, 2001.
49. Moreira E.G., Vassilieff I., Vasilieff U.S. Developmental lead exposure: behavior alteratious in the short and long term, *Neurotoxicol. Teratol.* Sept.-Oct. 23, 2001.
50. Kamel F., Umbach D.M., Munsat T.L., Shefner S.M., D.U.H- Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis, *Epidemiology*, May 13, 2002.
51. Carpenter D.O. Effects of metals on the nervous system of humans and animals, *Int. J. Occup. Med. Environ, Health*, 14,2001.
52. D. Rădulescu - Caz clinic de intoxicație cronică neprofesională cu plumb, sindrom de neuron motor periferic cu paralizia bilaterală de plex brahial inferior Aran - Duchene. *Rcv. Rom. Medicina Muncii*, Voi. 50 nr. 1-2, 2000.
53. Todd A.C., Godbold J.H., Moshier E.L., Khan F.A. -Patella lead X-ray fluorescence measurements are independent of sample orientation, *Med. Phys.* Aug. 28, 2001.