



**Η ΧΑΛΚΩΣΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ
ΜΗΡΥΚΑΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**Τερζής Ευθύμιος
Επιβλέπων: Γιαδίνης Νεκτάριος**

Σκοπός της μελέτης

- Η ανάδειξη της σημασίας του χαλκού για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των οργανισμών καθώς και του ρόλου του στην παθογένεια των ασθενειών.
- Παρουσίαση του νοσήματος της χάλκωσης των μικρών μηρυκαστικών.
- Νεότερα επιστημονικά δεδομένα και τάσεις σχετικά με θεραπεία και πρόληψη της νόσου.
- Η χάλκωση ως πρότυπο μελέτης για την καλύτερη κατανόηση του ρυθμιστικού ρόλου του χαλκού στην παθογένεια και την εμφάνιση αντίστοιχων νοσημάτων στον άνθρωπο.

Ο μεταβολισμός του χαλκού

- Απαραίτητο ιχνοστοιχείο. Συμμετέχει σε πολλά μεταβολικά νοσήματα.
- Εξαρτάται από μεταλλικά στοιχεία και ενδογενείς παράγοντες.
- Ιστοί με μεγαλύτερη αναλογία σε χαλκό: ήπαρ, εγκέφαλος, καρδιά και τρίχες.
- Απορροφάται από όλα τα τμήματα του πεπτικού.
- Αλληλεπίδραση χαλκού-θειικών-μολυβδαινίου.
- Ινσουλίνη, γλυκαγόνη παίζουν ρυθμιστικό ρόλο.
- Πρόβατα: μεγάλες ποσότητες στο ήπαρ και ανεπαρκείς μηχανισμοί απέκκρισης

Ημερήσιες ανάγκες σε χαλκό

Μικρά μηρυκαστικά → 1 mg
 Άνθρωπος σύμφωνα με τον WHO → 30μg/kg
Χάλκωση: οξεία ή χρόνια τοξίκωση μετά από πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων χαλκού.
 Εμφάνιση κυρίως στα πρόβατα
 Αναιμία, αιμολυτικό ίκτερο, αιμοσφαιρινουρία και σπανιότερα οξεία εγκεφαλοπάθεια.
 Κρούσματα σε Ν. Ζηλανδία, Μ. Βρετανία, Αμερική, Αυστραλία, Νότια Γαλλία, και χώρες της πρώην Σοβ. Ένωσης.
 Ελλάδα → σποραδικά κρούσματα
 Πρόκληση σοβαρών οικονομικών απωλειών

Αιτιολογία χάλκωσης

Πρωτογενής και δευτερογενής
Πρωτογενής: κατανάλωση νομευτικών φυτών.
έκφυση:

- ο Δίπλα σε ορυχεία χαλκού
- ο Σε εδάφη μετά από ψεκασμό με μυκητοκτόνο και εντομοκτόνο δράση
- ο Σε εδάφη μολυσμένα από απόβλητα χοίρων που η τροφή τους περιείχε συμπληρώματα χαλκού
- ο Χαλκούχα λιπάσματα

Χρήση σπόρων στο σιτηρέσιο με
μυκητοστατικούς παράγοντες.
Κατανάλωση χαλκού με το πόσιμο νερό.

Δευτερογενής

- Ηπατική βλάβη από κατανάλωση ηπατοτοξικών φυτών

Heliotropium europaeum } περιέχουν αλκαλοειδή
Senecio spp } της
Echium } πυρρολιζιδίνης

- Κατανάλωση του υπόγειου τριφυλλιού
Trifolium subterraneum → μεγάλες ποσότητες χαλκού, φτωχό σε μολυβδαίνιο

Παθογένεια- συμπτωματολογία**Οξεία μορφή**

Όχι τόσο συχνή

Ανορεξία, κατάπτωση, αφυδάτωση, κολικός,
σιελόρροια → σηπτικό σοκ → θάνατος σε 24
ώρες

Επιβίωση > 24 ώρες → διάρροια με πρασινωπά
και δυσάρεστης οσμής κόπρανα με αίμα ή
ικτερική χροιά

Χρόνια μορφή

Προαιμολυτική φάση:

Συγκέντρωση χαλκού προοδευτικά στο ήπαρ χωρίς
εμφάνιση συμπτωμάτων.

Αιμολυτική φάση:

όταν η χωρητικότητα σε χαλκό στο ήπαρ στο
μέγιστο, συνήθως μετά από λίγες εβδομάδες ή
μέγιστο ένα χρόνο.

Συγκέντρωση χαλκού στο αίμα: 78-114 μmol/L,
σε σχέση με φυσιολογική (15,7 μmol/L)

Μαζική απελευθέρωση χαλκού στην κυκλοφορία →
 Κρίση αιμολυτικού ίκτερου με αναιμία, απάθεια,
 αιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία
 Σπάνια νευρικά συμπτώματα όπως φωτοευαισθησία,
 τύφλωση, αποπροσανατολισμός, τετραπάρεση,
 σφυγμός ↑, ρυθμός αναπνοών ↑
 Δευτερογενώς άποιος διαβήτης
 Πρόβata ιδιαίτερα ευαίσθητα στη χρόνια τοξίκωση
 λόγω ανεπαρκών μηχανισμών αποβολής χαλκού.
 Αίγες πιο ανθεκτικές:

- Διαφορετική διαλυτότητα ψευδαργύρου και πρωτεϊνών στη σύνδεση με χαλκό → διαφορετική αναλογία αποθήκευσης στους ιστούς
- Καλύτερος μηχανισμός απέκκρισης του χαλκού με χολή

Προδιαθετικοί παράγοντες χρόνιας τοξίκωσης

- Στρες προερχόμενο από θηλασμό, υποσιτισμό, ταυτόχρονη χορήγηση ανθελμινθικών, κούρεμα, μεταφορά.
- Δίαιτα ανεπαρκής σε σελήνιο και γλουταθειόνη.
- Κληρονομική προδιάθεση ορισμένων φυλών (Ronaldsay, Orkney) λόγω χαμηλών επιπέδων υπεροξειδάσης του γλουταθείου.

Νεκροτομικές αλλοιώσεις

Οξεία μορφή

- Βαριά γαστρεντερίτιδα με διαβρώσεις και εξελκώσεις στο βλεννογόνο του ηνύστρου

Χρόνια μορφή

- Ίκτερος
- Νεφροί εξοιδημένοι μεταλλικού χρώματος
- Σπλήνας διογκωμένος, καστανόμαυρο παρέγχυμα
- Ήπαρ διογκωμένο, κιτρινωπό και εύθρυπτο. Στα τελευταία στάδια ίνωση και οζώδης υπερπλασία

Ιστολογική εξέταση ήπατος: κεντρολόβια

νέκρωση, πολλαπλασιασμός περιπουλαίων χοληφόρων σωληναρίων και περιχολλαγγειίτιδα. Χαρακτηριστική αλλοίωση στο ήπαρ η παρουσία στα κύτταρα χρυσοκάστανων κοκκίων (λιποφουσκίνης) κ σκοτεινότερης χρωστικής στα κύτταρα του Kurpfer.
 Αλλοιώσεις συμβατές με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα(ΧΕΗ)

Διάγνωση

Ιστορικό, κλινικά συμπτώματα, τοξικολογικά ευρήματα, βιοχημικό προφίλ.

Προαιμολυτική φάση: γ-GT, AST, SDH, AP ↑ ↑

Διαγνωστική ευαισθησία AST και γ-GT υψηλότερη από SDH και AP.

Χολερυθρίνη και χολικά οξέα αμετάβλητα

Καλύτεροι διαγνωστικοί δείκτες: c χαλκού σε ήπαρ και νεφρούς.

C στο ήπαρ > 7,85 mmol/L

C στους νεφρούς > 1,57 mmol/L

Διαφορική διάγνωση

Λεπτοσπείρωση, επιλόχειος αιμοσφαιρινουρία, οφειλόμενη σε βάκιλλους, δηλητηρίαση οφειλόμενη σε *Pithomyces Chartarum*, αναπλάσμωση, οξεία παστεριδίαση, μπαμπεζίωση, τειλερίωση με ίδια συμπτώματα αλλά εποχική εμφάνιση.

Τέλος άλλες γαστρεντερίτιδες: διαφοροποίηση από πρασινογάλανο χρώμα γαστρεντερικού

Θεραπεία

Συνήθως όχι αποτελεσματική

Οξεία τοξίκωση:

Χορήγηση γαστρεντερικών ηρεμιστικών και συμπτωματική θεραπεία σηπτικού σοκ και κυκλοφορικής καταπληξίας

Χρόνια τοξίκωση:

D-πενικιλλαμίνη 26 mg/kg per os BID για 6 μέρες

Αύξηση ουρικής απέκκρισης 10-20 φορές

Ακριβό φάρμακο

Μολυβδαινικό αμμώνιο 50-500 mg per os και 1gr θειοθειικό νάτριο για 3 εβδομάδες.

- Σχηματισμός συμπλόκου χαλκού-μολυβδαινίου, ανάσπωση μεταφοράς χαλκού στα ηπατικά κύτταρα

Νέα θεραπεία

Τετραθειομολυβδαινικό αμμώνιο στη δόση 1,7 mg/kg σβ iv ή 3,4 mg/kg σβ sc 3-6 φορές κάθε 2 ή 3 μέρες

Μείωση χαλκού στο ήπαρ σε 6 μέρες

Οικονομικό για χρήση σε αιμολυτική φάση

Θεραπεία εκλογής για χρόνια τοξίκωση

Πρόληψη

Ισορροπημένο σιτηρέσιο σε μολυβδαίνιο, ψευδάργυρο και χαλκό.

Μείωση πρόσβασης σε φυτά που προκαλούν φυτογενή και ηπατογενή χάλκωση.

Πιθανές επιπτώσεις στον άνθρωπο

Κατανάλωση ποσότητας χαλκού μικρότερης από τις τοξικές δόσεις → οξεία γαστρεντερικά συμπτώματα: ναυτία, κοιλιακό άλγος και έμετος με απουσία συστηματικής τοξίκωσης.

Άτομα υψηλού κινδύνου: παιδιά που μένουν δίπλα σε ορυχεία χαλκού.

Συγκέντρωση χαλκού στο έδαφος: 3600mg/kg
95% πιθανότητα εμφάνισης επεισοδίων από κατανάλωση χώματος με ατελώς πλυμένη τροφή

Σωματιδιακή ρύπανση

Σωματίδια με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό



Συσχέτιση με αναπνευστικά συμπτώματα, ΧΑΠ, καρδιολογικά προβλήματα.

Χαλκός και οξειδωτικό stress

Ίοντα χαλκού → σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξειδωτικού (ROS) → βλάβη DNA και χρωματίνης. Επιγενετικές αλλαγές, παθολογικές αλλαγές όπως καρκίνος και νευρολογικές παθήσεις.

Νοσήματα του ανθρώπου και ο ρόλος του χαλκού

- Ινδική ηπατική κίρρωση παιδικής ηλικίας (ICC)
- Ενδημική Τυρολέζικη βρεφική κίρρωση (ETIC)
- Ιδιοπαθής τοξίκωση από χαλκό (ICT)
υπερβολική λήψη χαλκού από υποκατάστατο γάλακτος
έκλυση TNF β , IL1 από λευκοκύτταρα και οξειδωτικό stress
εκφυλιστικές μεταβολές στα ηπατοκύτταρα
ηπατική ίνωση

Νόσος Alzheimer

Τοξικότητα αργιλίου στο ήπαρ \rightarrow
Παρεκκλίνουσα ηπατική σύνθεση
σερουλοπλασμίνης και ΑΤΡάσης 7B \rightarrow Άνοδος
επιπέδου ελεύθερου χαλκού \rightarrow Οξείδωση
συστατικών εγκεφάλου \rightarrow Συσσώρευση
 β -αμυλοειδούς.

Σπογγιόμορφες εγκεφαλοπάθειες

Creutzfeld-Jacob, scrapie, νόσος τρελών
αγελάδων.
Υπερβολικές ποσότητες χαλκού \rightarrow αλλαγή
διάπλασης αναγωγάσης χαλκού (Prp) \rightarrow
Σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια

Νόσος Parkinson

Υψηλές συγκεντρώσεις χαλκού \rightarrow
Αυξημένα σωματία Lewy στους
δοπαμινεργικούς νευρώνες \rightarrow
Τοξικότητα στους νευρώνες

Νόσος Wilson

Γενετικό ελάττωμα στην αντλία μεταφοράς του
χαλκού ΑΤΡ 7B \rightarrow μείωση αποβολής
χαλκού με τη χολή \rightarrow τοξική συσσώρευση
περίσσειας χαλκού στα ηπατοκύτταρα

Συμπεράσματα

- Ο χαλκός βασικό ιχνοστοιχείο για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των οργανισμών
- Τα πρόβατα ιδιαίτερα ευαίσθητα στην έκθεση σε μικρές ποσότητες χαλκού, ανεπαρκείς μηχανισμοί απέκκρισης
- Σε άλλους οργανισμούς βλάβες από μεγάλη συσσώρευση χαλκού λόγω οξειδωτικού στρες
- Οξειδίο του χαλκού πιο τοξικό σε σχέση με διαλυτές μορφές

- Έλλειψη επαρκούς βιβλιογραφίας σχετικά με τοξική επίδραση προϊόντων ζωικής προέλευσης από τα πρόβατα επιβαρυνμένα με χαλκό στον άνθρωπο.
- Μικρά μηρυκαστικά δυνητικά ως ζωικό μοντέλο για την παθογένεια ασθενειών οφειλόμενες στο χαλκό
- Θα πρέπει να γίνει κάποια μελέτη για την κατανάλωση τροφίμων προερχόμενα από ζώα που κατά καιρούς έχουν επιβαρυνθεί με χαλκό

Ευχαριστώ!