

Szürke arcszín – argyria

TÓTH VERONIKA DR. ■ MARSCHALKÓ MÁRTA DR.
HÁRSING JUDIT DR. ■ KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Az argyria ezüstvegyületek tartós lokális vagy szisztémás alkalmazása nyomán kialakuló kórkép. A tünetek leggyakrabban a bőrön, körmökön, conjunctiván, szájnyálkahártyán jelentkeznek, kezelésük mind a mai napig kihívást jelent. Bár napjainkban ezüsttartalmú gyógyszerek, gyógyászati eszközök használatára mérsékelt gyakorisággal kerül sor, az argyria előfordulásával mégis számolnunk kell. A kórkép leggyakoribb okává mára a paramedicinális gyógyászatban széles körben alkalmazott ezüstkolloid tartós fogyasztása vált. Közleményünkben 54 éves férfi beteg esetét ismertetjük, aki évek óta vegetáriánus életmódot folytatott. A beteg immunrendszere erősítése céljából fogyasztott ezüstkolloidot közel két éven át, amelynek hatására kialakult az arc diffúz, szürke elszíneződése. Az anamnézis és a klinikai kép alapján az argyria diagnózisa merült fel. A beteg kivizsgálása során laboratóriumi és képalkotó diagnosztikus vizsgálatokkal belső szervei eltérést nem találtunk. Az argyria diagnózisát a tünetes bőrből végzett hisztológiai vizsgálat alátámasztotta. A szerzők az irodalmi adatok tükrében felhívják a figyelmet a paramedicinában az ezüstkolloid napjainkban tapasztalt térhódítására, mellékhatásaira, a szerrel kapcsolatos téves információkra, az ezüstkolloid-fogyasztás veszélyeire.

Kulcsszavak: ezüstkolloid, paramedicina, szürke bőrszín, argyria

Grayish discoloration of the face – argyria

The 54 year-old vegetarian patient has taken oral colloidal silver for two years to stimulate his immune system. The silver intake resulted in diffuse grayish discoloration on the face. His laboratory values were in the normal range, and no internal organ disease was detected. The histology of the forehead skin confirmed the diagnosis of argyria. Argyria is a condition associated with chronic local or systemic exposure to silver-containing products. The silver is typically deposited in skin, fingernails, oral mucosa and conjunctival membranes. There is no effective treatment for this condition. With the availability of pharmacologic alternatives, physician-directed use of silver-containing products had significantly declined. We review the literature and call attention to the adverse effects and dangers of the widely used paramedicinal colloidal silver products.

Keywords: colloidal silver, paramedicine, gray discoloration of the skin, argyria

(Beérkezett: 2009. június 1.; elfogadva: 2009. június 19.)

Bár az ezüst orvosi felhasználása több mint ezer évre tekint vissza, a hatékonyabb gyógymódok elterjedése és a mellékhatások következtében napjainkra az orvostudománynak csupán néhány területére korlátozódik az ezüsttartalmú készítmények alkalmazása. Az elmúlt pár évtized során hazánkban a paramedicina jelentős térhódítása következtében a betegek sokszor inkább az alternatív gyógymódokhoz fordulnak, mint a klasszikus orvostudományhoz. Az alternatív gyógyászattal kapcsolatos információkhoz egyre könnyebb hozzájutni az írott

és elektronikus sajtón keresztül. A paramedicinában előszeretettel alkalmazott szisztémás szerek egyike az ezüstkolloid. A készítményről számtalan téves, káros információ látott napvilágot, amelyek szerint majdnem minden fertőző és nem fertőző betegségre hatékony, mellékhatást nem okoz. Közleményünkben egy férfi beteg esetét ismertetjük, aki immunrendszere erősítése céljából fogyasztott ezüstkolloidot. Kitérünk az ezüstkolloid-fogyasztás veszélyeire, a szerrel kapcsolatos téves információkra, a terápiás nehézségekre.

Esetismertetés

Az 54 éves férfi beteg anamnézisében Heine–Medin-kór miatt több alkalommal végzett korrekciós műtét, 2006 őszén baleset után jobb combcsont velőűrszegezés szerepel.

A velőűrszegezés óta észlelte az arcbőr szürkés elszíneződését. A beteg gyógyszerrel nem szedett rendszeresen, arcára lokális készítményt nem használt. Vegetáriánus életmódot folytatott, paramedicinális készítményeket használt, immunrendszerének erősítése céljából éveken keresztül desztillált vizet, közel két éven át többféle ezüstkolloid-oldatot fogyasztott változó napi mennyiségben.

Fizikális vizsgálatok az arc diffúz szürkés elszíneződését észleltük. Egyéb bőrterület, szájnyálkahártya, conjunctiva, köröm nem volt érintett (1–2. ábra).

Laboratóriumi vizsgálatok lényeges eltérést nem mutattak, süllyedés, vérkép, nátrium, kálium, GOT, GPT, GGT, LDH, ALP, CN, kreatinin, szérumvas, ferritin, transferrin, TVK normáltartományban volt. Vizelet porfobilinogén, aminolevulinsav, uroporfirin, koproporfirin, illetve a széklet uroporfirin, koproporfirin és izomerjeik, protoporfirin szintek élettani értéket mutattak.

Synacthen-teszt, szérumkortizol-, ACTH-szint, valamint a szérumréz-, koeruloplazmin-szint, 24 órán át gyűjtött vizeletben a rézürités normáltartományban volt.

EKG, echokardiográfia, hasi-kismedencei ultrahangvizsgálat, szemészeti, neurológiai vizsgálat során kóros eltérés nem igazolódott.

Szövettani vizsgálatot végeztünk a homlokon észlelt szürkés bőrterületből. A szövettani mintában Masson–Fontana-festéssel az ekkrin mirigyek bazálmembránja mentén és a szőrtüsző falában szürkésfekete granulomok formájában ezüstszemcsék mutatkoztak (3–4. ábra).

Az anamnézis, a klinikai kép és a szövettani vizsgálat eredménye alapján a kórképet argyriának diagnosztizáltuk, és elvetettük az egyéb felmerülő kórképeket (porphyria cutanea tarda, haemochromatosis, Addison-kór, Wilson-kór, cirrhosis hepatis).

A betegnek javasoltuk az ezüstkolloid további alkalmazásának a kerülését, emellett UV sugárzás elleni védelmet és per os niacinpótlást. Tekintettel arra, hogy a tünetek a beteg számára kozmetikai problémát nem jelentettek, egyéb kezeléstől eltekintettünk. A tünetek a fenti terápia mellett további progressziót nem mutattak.

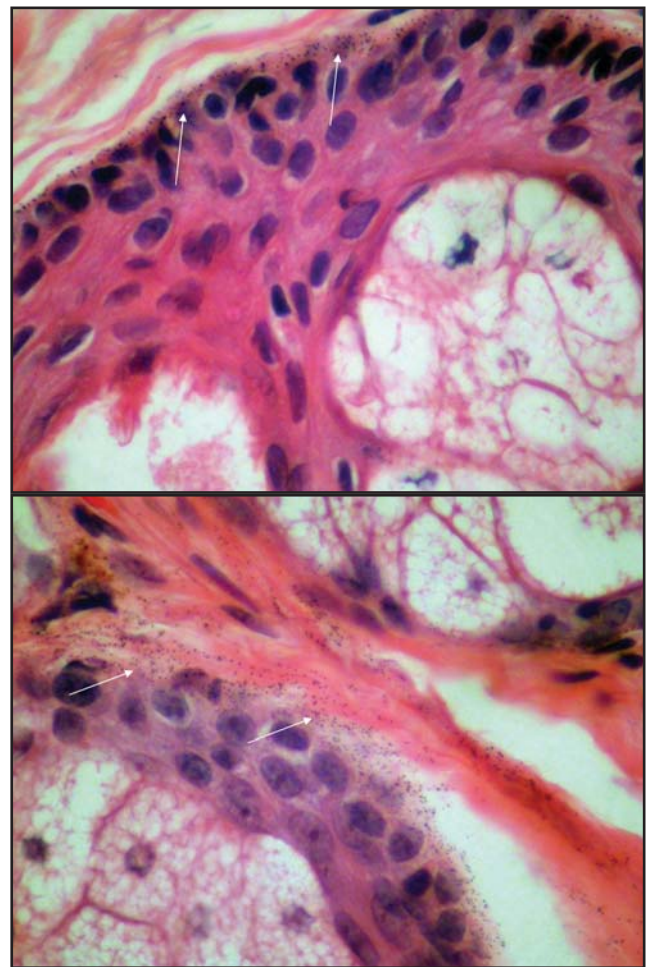
Megbeszélés

Az irodalomban kevesebb mint 20 közlemény foglalkozik ezüstkolloid fogyasztása után kialakult argyriával. Magyar nyelvű közleményt a témában nem találtunk.

Az ezüstöt az elmúlt ezer év során számos esetben, vízisztításra, vértisztításra, légzési problémák, palpitáció esetén, fertőzések kezelésére, sebgyógyulás fokozására,



1–2. ábra | Az arc bőrének diffúz szürkés elszíneződése



3–4. ábra | Hisztológiai vizsgálat, Masson–Fontana-festés. Az ekkrin mirigyek bazálmembránja mentén és a szőrtüsző falában ezüstszemcsék

epilepsziában, syphilis kezelésére alkalmazták. *Credé* vezette be az ophtalmia neonatorum prevenciója céljából a 2%-os ezüst-nitrát használatát az újszülötteknél az 1870–80-as években. Igen nagy népszerűségnek örvendett a XX. század első felében orrcseppként és szemcseppként. Napjainkban az ezüsttartalmú készítmények

a rekonstruktív ortopéd sebészetben, sebési implantátumokban, katéterekben a nosocomialis infekciók arányának csökkentése céljából [1], amalgám fogtömésekben és a bőrgyógyászatban kerülnek orvosi felhasználásra. Az anorganikus ezüst biológiailag aktív; denaturálja a fehérjéket, kölcsönhatásba lép aminosavakkal, szabad anionokkal, sejtmembránreceptorokkal. Az enzimeket szulfhidril csoportjukhoz kötődve denaturálja. A baktériumok ezüstérzékenysége genetikailag determinált, az intracelluláris ezüstfelvétellel és a kulcsfontosságú bakteriális enzimrendszerek ezüst-interakciója következtében kialakuló proteindenaturációval arányos.

Akut lokális vagy szisztémás ezüstexpozíció – például gastrointestinalis, inhalatív, hematogén, dermális vagy urológiai úton – csak igen kis valószínűséggel vezet szisztémás mellékhatások kialakulásához. Akut szisztémás mérgezés főleg hányás, hasmenés, konvulziók formájában léphet fel.

Ezüstsók *krónikus lokális* alkalmazása (1. táblázat) következtében már kialakulhat argyria vagy argyrosis. Az ok lehet iatrogén hatás például ezüst-sulfatiazol (Argosulfan krém), ezüst-nitrát (lápisz), ezüsttartalmú kötszerek tartós használata esetén. Felléphet akupunktúrás kezelés, ezüst-amalgám fogtömés, ezüstpiercing, ezüsttartalmú kozmetikum hatására, illetve foglalkozási ártalom ezüstbányászoknál, ezüstfinomítóknál, galvanizálóknál, porcelánfestőknél, fotográfusoknál [2, 3, 4, 5].

Ezüstsók *krónikus szisztémás* alkalmazása (1. táblázat) esetén az argyria tünetei főleg a bőrön és a szemén jelentkeznek, leggyakrabban csak kozmetikai jelentőséggel bírnak. Esetenként előfordulhat az ezüst belső szervi felhalmozódása is, ami szisztémás tünetekhez vezethet. Az orálisan bejuttatott ezüstnek legalább 10%-a szívódik fel ép viszonyok mellett a gastrointestinalis traktusból. A mucosa sérülése esetén ez az érték jelentősen emelkedhet. A felszívódás fő helye a vékonybél. Az ezüst a vérkeringésben albuminhoz kötve található, kiválasztása döntő mértékben a széklettel történik, az excretióban a vese is részt vehet.

Az argyria ezüstvegyületek tartós használata következtében kialakuló kórkép. Első leírása a perzsa orvos-, filozófus-, asztronómustól, *Avicennától* származik az első ezredforduló idejéből; az argyria kifejezést 1840-ben *Fuchs* vezette be [1]. A kórképben fém-ezüst vagy ezüst-szulfid rakódik le a bőrbe, ritkán a körömágyba, nyálkahártyába, conjunctivába, sclerába, szemlencsébe, üvegtestbe, retinába, nervus opticusba (szemre lokalizált ezüstlerakódás: argyrosis), májba, lépbe, mellékvesébe, bélbe, peritoneumba, központi idegrendszerbe, húgyutakba, vesébe [6, 7, 8, 9, 10]. A belső szervi ezüstlerakódás következtében hányás, hasmenés, gastrointestinalis ulceratio, szív-ingerületvezetési zavarok, csontvelő-depresszió, hemolízis, agranulocytosis, tüdőoedema, központi idegrendszeri eltérések, kóma léphet fel, a mérgezés letális kimenetelű lehet [1]. A bőrben az ezüstszemcsék főleg az ekkrin verejtékmirigyek körüli

1. táblázat | Hazánkban a medicinában és a paramedicinában, lokális és szisztémás felhasználást, ezüstöt tartalmazó készítmények

Medicinában használt lokális készítmények	Paramedicinában használt lokális és szisztémás készítmények
Ezüst-sulfatiazol (Argosulfan krém)	Bőrápolás: ezüsttartalmú krém, ezüsttartalmú hidrogél, szérum (KoMiTo, Light-of-Nature spagyric ezüst éjszakai arckrém, Light-of-Nature spagyric ezüst intenzív szemszérum, Light-of-Nature spagyric ezüstfolyadék)
Ezüst-nitrát (lápisz)	Lábfertőzések esetén: ezüstzokni (Lorix kft.)
Ezüsttartalmú kötszerek (Actisorb 25 Plus, Actisorb Silver 220, Acticoat, Aquacel Ag kötszer)	Sebek, bőrfertőzések esetén: ezüstkendő (Lorix kft.)
Ezüst-acetát 0,8% (Credé-csepp)	Szájápolás: ezüsttartalmú fogkrém (MicroSilver BG), ezüsttartalmú szájvíz (Weleda Rathania szájvíz)
Fogászati amalgám	Ezüstkolloid 10–25 ppm koncentráció (Yess Silver, Ezüstkolloid, KoMiTo Sol, Zafir Ezüst-kolloid csepp, Nano Silver, Nano Silver C5000, Nano Silver Rustic, Flavantic Ezüst Csepp, DrJuice Ezüstkolloid)

bazálmembránhoz, a folliculusok és a faggyúmirigyek körüli kötőszöveti septumokhoz, az elasztikus rostokhoz kötődnek. Az ezüst leggyakrabban ezüst-szulfid formájában rakódik le a bőrbe, ennek hatására valószínűleg fokozódik a bőr melanintermelése is. A bőr szürkés elszíneződése a fenti hatások következménye, amely az előzőek értelmében kifejezettebb napfény-lokalizációban.

Napjainkban ezüstsók szisztémás alkalmazására főleg az ezüstkolloid tartós használata útján kerül sor, például az alternatív gyógyászatban [11]. Az ezüstkolloid mellékhatásaiért főleg az ezüstsók (például ezüst-nitrát) felelősek.

Betegünk készen vásárolta az ezüstkolloidokat, a közel kétéves használati periódus alatt többfajta készítményt is fogyasztott. Az arc elszíneződésére a jobb combcsont velőűrszegezése után lett figyelmes, körülbelül 2 évvel klinikánkon való jelentkezése előtt, tüneteit a műtéthez használt implantátumnak tulajdonította.

A nemzetközi irodalomban közölt esetekben az általunk közölt esettel összhangban szintén jellemző volt a bőr – főleg napfény-lokalizációban kialakult – kékes-szürke elszíneződése. Több esetben észleltek a körömágyaknál, szájnyálkahártyán, conjunctiván, sclerán is tüneteket [12, 13], ezekben a lokalizációban betegünknel tünet nem jelentkezett. Az irodalomban közölt esetek egy részében a szérumezüst-koncentráció is meghatározásra került [12, 14]. Ha fénymikroszkópos vizsgálattal nem látszanak az ezüstszemcsék, sötétlátóteres

mikroszkóp használható a diagnózis felállításához. A közzölt esetek egy részében a szövettani minta fénymikroszkópos vizsgálatán kívül scanning elektronmikroszkópos vizsgálat, röntgenspektrometria is történt a diagnózis megerősítésére [12], azonban voltak olyan esetek is, amikor szövettani vizsgálat nélkül került megállapításra a diagnózis [14, 15].

Esetünkben a klinikai kép, az anamnézis, az egyéb lehetséges diagnózisok kizárása és a bőr szövettani minta fénymikroszkópos vizsgálata segítségével állítottuk fel az argyria diagnózisát. A szövetmintában az ekrin mirigyek bazálmembránja mentén és a szőrtüsző falában kerültek kimutatásra az ezüstszemcsék.

Differenciáldiagnózisként cyanosis, methaemoglobinaemia, porphyria cutanea tarda, Addison-kór, Wilson-kór, haemochromatosis, cirrhosis hepatis, malnutritio, pellagra, gyógyszerhatás (amiodaron, minocyclín, cyclophosphamid, adriamycin, bleomycin, antimaláriás szerek), egyéb fémek fogyasztása (arany, higany, réz) jön szóba.

Esetünkben az alábbi felmerülő kórképeket laboratóriumi és képalkotó diagnosztikus vizsgálatokkal kizártuk: porphyria cutanea tarda, haemochromatosis, Addison-kór, Wilson-kór, cirrhosis hepatis.

A tünetek kialakulásában az ezüstlerakódás mellett a vegetáriánus életmód következtében kialakuló esetleges malnutritio és niacinhiány is szerepet játszhatott.

Tekintettel arra, hogy az elvégzett vizsgálatokkal az argyria belső szervi manifesztációjára utaló eltérést nem találtunk, ez irányba további kivizsgálást nem végeztünk, a beteg követése során szükség esetén ezekre sor kerül majd. Argyria esetén spontán regresszióra nem számíthatunk. A betegeknek UV-védelem, kozmetikai fedés, lézertérápia, körülírt esetben bőráttűtetés javasolható [16].

Bár felvilágosítottuk betegünket a további ezüstkoloid-fogyasztás várható következményeiről, tekintettel alternatív gyógyászatba vetett hitére, lehetséges, hogy a jövőben ismételtelen alkalmazni fogja a szert. A beteg a tünetek kialakulását továbbra is az implantátum mellékhatásának tulajdonította, az argyria diagnózisát nem fogadta el.

Hazánkban az ÁNTSZ ezüstkoncentrátum szisztémás alkalmazására ivóvíz-minőségű víz tartósítása céljából ad engedélyt, azzal a feltétellel, hogy a készítménnyel kezelt ivóvíz ezüstkoncentrációja nem haladhatja meg az 50 mikrogramm/litert [17]. Az Egyesült Államokban a Food and Drug Administration 1999-ben betiltotta az ezüstök és ezüstkoloid nem vényköteles gyógyszerként való használatát [1]. Sajnos azonban mindezen intézkedések nem hozták meg a várt hatást. Magyarországon a fenti módon engedélyezett készítmények az interneten már antimikrobás, immunerősítő, gyógyhatású szerként szerepelnek, az Egyesült Államokban pedig a tiltást megkerülve táplálékkiegészítőként kerülnek forgalomba az ezüstkoloidok.

A sajtóban nagy arányban fellelhető téves információk szerint az ezüstkoloid hatékony számos fertőző (syphilis, gonorrhoea, AIDS, agyhártyagyulladás, gombás fertőzés, stb.) és nem fertőző (leukémia, bőrrák, cukorbetegség, gyomorfekély, bőrfarkas, stb.) betegség esetében, a hirdetések legtöbbször a szernek semmiféle mellékhatást nem tulajdonítanak [18].

Az alternatív gyógyászat hamis információiradatának káros hatása azonban nem áll itt meg. Az ezüstkoloid a kereskedelemben könnyen beszerezhető, a sajtóban számos, otthoni készítésére buzdító írás is napvilágot látott. Különböző, ezüstkoloid-készítésre alkalmas készüléket reklámoznak, de a szert bárki könnyen, már hús perc alatt előállíthatja desztillált vízbe helyezett ezüst-elektrodákkal, kis feszültségű elektrolízis segítségével [19]. Így végképp kontrollálatlan összetételű és koncentrációjú oldatok kerülnek felhasználásra.

Közleményünkkel a napjainkban elterjedt ezüstkoloid csepp fogyasztásának veszélyeire kívánjuk felhívni a figyelmet. Az eset jól mutatja a betegek természetgyógyászati szerekbe vetett feltétlen hitét, melynek veszélyeit, lehetséges káros hatásait tovább súlyosbítja a hagyományos orvoslás iránti tartózkodó hozzáállás és bizalomhiány, ami a súlyos fertőző és nem fertőző betegségek esetén a diagnózis és kezelés késlekedéséhez vezethet.

Irodalom

- [1] Wadhera, A., Fung, M.: Systemic argyria associated with ingestion of colloidal silver. *Dermatol. Online J.*, 2005, 11, 12.
- [2] Rackoff, E. M., Benbenisty, K. M., Maize, J. C. és mtsa: Localized cutaneous argyria from an acupuncture needle clinically concerning for metastatic melanoma. *Cutis*, 2007, 80, 423–426.
- [3] Jańczuk, Z., Banach, J.: Local argyrosis of oral mucosa or amalgam tattoo. A problem in diagnosis and treatment. *Adv. Med. Sci.*, 2006, 51, 62–65.
- [4] Hendricks, W. M.: Complications of ear piercing: treatment and prevention. *Cutis*, 1991, 48, 386–394.
- [5] Jensen, S. T.: Argyrosis of conjunctiva in studio photographer. *Acta Ophthalmol.*, 1962, 40, 544–547.
- [6] Lansdown, A. B.: Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr. Probl. Dermatol.*, 2006, 33, 17–34.
- [7] Mirsattari, S. M., Hammond, R. R., Sharpe, M. D. és mtsai: Myoclonic status epilepticus following repeated oral ingestion of colloidal silver. *Neurology*, 2004, 62, 1408–1410.
- [8] Zografos, L., Uffer, S., Chamot, L.: Unilateral conjunctival-corneal argyrosis stimulating conjunctival melanoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121, 1483–1487.
- [9] Rossmann, P., Riha, I., Starý, V.: Detection of cationic and non-cationic markers in the rat glomerulus by electron probe analysis. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1989, 57, 329–337.
- [10] Matzinger, M. A., Gray, R. R., Leekam, R. N. és mtsai: Argyrosis of the urinary tract. *Journal of Clinical Ultrasound*, 1985, 13, 288–290.
- [11] Baker, C. D., Federico, M. J., Accurso, F. J.: Case report: skin discoloration following administration of colloidal silver in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007, 19, 733–735.
- [12] Kim, Y., Sub, H. S., Cha, H. J. és mtsai: A case of generalized argyria after ingestion of colloidal silver solution. *Am. J. Ind. Med.*, 2009, 52, 246–250.

- [13] *Chang, A. L., Khosravi, V., Egbert, B.*: A case of argyria after colloidal silver ingestion. *J. Cutan Pathol.*, 2006, 33, 809–811.
- [14] *Baker, C. D., Federico, M. J., Accurso, F. J.*: Case report: skin discoloration following administration of colloidal silver in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007, 19, 733–735.
- [15] *Kalouche, H., Watson, A., Routley, D.*: Blue lunulae: argyria and hypercopperaemia. *Australas. J. Dermatol.*, 2007, 48, 182–184.
- [16] *Rhee, D. Y., Chang, S. E., Lee, M. W. és mtsai*: Treatment of argyria after colloidal silver ingestion using Q-switched 1,064-nm Nd:YAG laser. *Dermatol. Surg.*, 2008, 34, 1427–1430.
- [17] ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal Közegészségügyi Főosztály OTH 5180-4/2008 iktatószámú határozata.
- [18] http://www.biodepo.hu/product_info.php?products_id=138/
- [19] http://shop.unas.hu/shop_art.php?shop_id=5014&cat=205866/

(Tóth Veronika dr.,
 Budapest, Mária u. 41., 1085
 e-mail: tovero@yaho.com)

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya pályázatot hirdet
 a **Dr. Miklós György-díj** elnyerésére.

Fiatall, 35 év alatti tehetséges doktoranduszok vagy PhD tudományos fokozattal rendelkezők az alábbi témákban pályázhatnak:

- A patológia, a belgyógyászat, a szülészlet, a sebészet, az onkológia, a neurológia és a gyermekgyógyászat területét érintő, külföldi vagy hazai neves tudományos folyóiratban megjelent egy (és nem több!) elsőszerzős közleménnyel.
- A közlemény az elméleti orvostudomány, illetve a fenti szakterületekről származzon.
- A közlemény két évnél ne legyen régebbi.
- A közleménynek már publikálnak kell lennie (megjelenés alatt álló közlemény nem fogadható el, kivéve, ha azt már elfogadta közlésre az adott lap).
- A közlemény szerzői között nem lehet korábban már Miklós György-díjban részesült munkatárs.
- Előnyben részesülnek azok a munkák, amelyek hazai intézet közreműködésével készültek, és a kóroki tényezők klinikopatológiai feltárására vonatkoznak.
- A publikált munka hazai intézetből származzék (külföldi kollaboráció nem kizárt).
- A közleményre vonatkozó hivatalos scientometriai adatokat mellékelni szükséges.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- az önéletrajzot (az önéletrajz térjen ki a következő szempontokra: elismerések, díjak, közlemények listája – összesített IF és a citációk számának megadásával, elnyert hazai és külföldi pályázatok, külföldi ösztöndíjak és kutatási tevékenység),
- a közleményt.

A pályázat beküldésének határideje: 2009. szeptember 10.

Cím: MTA Orvosi Tudományok Osztálya – 1051 Budapest, Nádor u. 7.

Az ünnepélyes díjátadásra (oklevél és 900 000 Ft pénzjutalom)

a Magyar Tudományos Akadémián, 2009. november 18-án, az Orvosi Tudományok Osztályának ülésén kerül sor.