

Methemoglobinémia zo studňovej vody a z užívania pouličných drog

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH¹, MUDr. Rudolf Riedel, PhD.²

¹2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Detská klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny LF UK, LF SZU a DFNSP, Bratislava

Získaná methemoglobinémia je závažnou komplikáciou spôsobenou zvýšeným obsahom dusičnanov v studňovej vode a tiež mnohými oxidačnými liekmi a chemickými látkami. Klinicky sa prejavuje cyanózou rezistentnou na liečbu kyslíkom. V prvom z referovaných prípadov vznikla akútna methemoglobinémia u jednomesačného dievčatka, ktoré dostalo mliečnu formulu riedenú nekontrolovanou studňovou vodou. Genéza akútnej methemoglobinémie (41,5 %) u 18-ročného chlapca bola skôr nezvyklá. V tomto prípade k jej vzniku s veľkou pravdepodobnosťou prispeli prímеси v drogách kupovaných od pouličného dílera.

Kľúčové slová: methemoglobinémia, dusičnany, metamfetamín, pouličné drogy.

Methemoglobinemia caused by well water and the use of street drugs

Acquired methemoglobinaemia is a serious complication caused by nitrate containing well water as well as by many oxidizing drugs. It presents as cyanosis unresponsive to oxygen therapy. In the first of the presented cases acute methemoglobinemia developed in a one month old girls receiving formula feeding diluted with well water. The genesis of acute methemoglobinemia (41,5 %) in the 18 years old boy was more curious, to its development could contribute adulterants added to street drugs.

Key words: methemoglobinaemia, nitrate, methamphetamine, street drugs.

Pediatr. prax, 2014, 15(6): 248–249

Hemoglobín (Hb) je transportný metaloproteín červených krviniek. Za normálnych okolností takmer celé železo hemoglobínu tvorí jeho dvojmocná, redukovaná forma. Keď sa železo oxiduje na trojmocné, vzniká methemoglobín (MetHb) so stratou schopnosti prenášať kyslík. V organizme sa neustále tvorí malé množstvo methemoglobínu, ale jeho podiel za normálnych okolností (najmä vďaka „čistiacej“ kapacite enzýmu methemoglobín reduktázy) nepresahuje 1 %. V prípade zvýšenej koncentrácie methemoglobínu v červených krvinkách vzniká methemoglobinémia s cyanózou rezistentnou na podávanie kyslíka a prejavmi tkanivovej hypoxie.

Hereditárna methemoglobinémia je zriedkavá. Môže byť vyvolaná patologickým hemoglobínom M s málo stabilným dvojmocným železom, alebo vzniká na podklade defektu enzýmu methemoglobín-reduktázy (3).

Získané formy (toxickej) methemoglobinémie sú častejšie. Zvláštnu pozornosť z nich si zaslúži alimentárna dusičnanová methemoglobinémia zo znečistenej studňovej vody u umelo živých dojčiat, ktorá napriek zlepšeným hygienickým podmienkam zjavne neustúpila úplne (7, 8, 9). U detí a dospelých môže byť získaná methemoglobinémia zapríčinená rôznymi oxidujúcimi látkami a liekmi (napríklad anilín, sulfónamidy, benzokaín, fenacetín, dapson), ktoré sa do organizmu dostávajú buď ingesciou, alebo absorpciou cez kožu (2, 4).

V danom príspevku chceme na základe vlastných pozorovaní dvoch pacientov so závaž-

nou získanou methemoglobiniou poukázať na „tradičné“, ako aj novšie a menej tradičné príčiny vzniku tohto stavu v detskom veku.

Kazuistiky

Kazuistika 1. Jednomesačné eutrofické dievčatko z fyziologickej gravidity s pôrodnou hmotnosťou 3 150 g a normálnou perinatálnou anamnézou bolo v júni 2014 večer privezené do Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave pre opakované apnoické pauzy, hypotóniu a náhle zmodranie celej kože a slizníc. Kardiologické, neurologické konzílium, röntgen hrudníka ani sonografia mozgu nesvedčili o špecifickej príčine ťažkostí pacientky. Hematologické aj biochemické parametre (vrátane glukózy, urey, kreatinínu, kyseliny močovej, bilirubínu, C-reaktívneho proteínu, AST, ALT aj ionogramu) boli v medziach referenčných hodnôt, saturácia kyslíka bola 90 %. Po doplnení anamnézy matka udala, že dieťa je cez deň dojčené, avšak večer dostáva veku primeranú mliečnu formulu riedenú vodou zo studne. Vzápätí sa v krvi potvrdila zvýšená koncentrácia methemoglobínu – 44 %. Po podaní špecifickej liečby, metylénovej modrej, sa celkový stav rýchle upravil, apnoické pauzy sa neopakovali, farba kože sa upravila a koncentrácia methemoglobínu bola o 6 hodín v kontrolnej vzorke krvi v medziach referenčných hodnôt (0,9 %). Ďalší priebeh hospitalizácie bol bez komplikácií a dieťa bolo s primeranými dietickými odporúčaniami prepustené domov.

Kazuistika 2. 18-ročný chlapec bol v septembri 2014 na školskej návšteve v areáli veľkého chemického závodu. V závode práve vypúšťali ventily a on sa, podľa vlastných slov, chytil rúry, ktorá bola potečená chemickou látkou, pravdepodobne anilínovým farbivom. Po asi 30 minútach ho kamaráti upozornili na „modrasté sfarbenie pier a rúk“, vtedy zaznamenal aj miernu dýchavicu. Pri vyšetrení na poliklinike vo Fakultnej nemocnici v Nitre sa zistila hladina methemoglobínu 41,5 % a pacient bol v stabilizovanom stave preložený do Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave na podanie antidota. Pri prijatí boli vitálne funkcie stabilizované, pacient bol eupnoický so saturáciou kyslíka 80 – 82 % pri dodávke 15 litrov O₂. Pri normálnej koncentrácii hemoglobínu (14,6 g/dl) sa potvrdili zvýšené hodnoty methemoglobínu (23 %) aj karboxylhemoglobínu (2,5 %). Ostatné hematologické aj biochemické parametre (vrátane glukózy, urey, kreatinínu, kyseliny močovej, bilirubínu, C-reaktívneho proteínu, AST, ALT aj ionogramu) boli v medziach referenčných hodnôt. Na predozadnej snímke hrudníka bol pľúcny parenchým bez splývavých ložiskových zmien.

Počas hospitalizácie poruchy vedomia nemal, po podaní antidota (metylénová modrá) sa saturácia kyslíka zlepšila, koncentrácia methemoglobínu v krvi trvalo poklesla na 0,3 %. Ďalší priebeh hospitalizácie bol bez komplikácií, potenciálne obávaná hemolýza na 2. – 7. deň po intoxikácii nenastúpila.

Pri prijatí do nemocnice boli odobraté vzorky na potvrdenie alebo vylúčenie užívania drog pacientom. Skrining drog bol pozitívny na metamfetamín a tetrahydrocannabinol (je hlavnou psychotropnou zložkou kanabinoïdov), pacient sa k užívaniu drog, ako aj k spôsobu ich získania odmietol vyjadriť.

Diskusia

Tradične sa cyanóza považuje za následok zvýšenej koncentrácie de-oxyhemoglobínu. „Nevysvetliteľná“ cyanóza, najmä ak je spojená s normálnym arteriálnym parciálnym tlakom kyslíka, však svedčí o patogenetickej úlohe abnormálneho hemoglobínu, akým je methemoglobín (MetHb). Nami referované kauzistické prípady methemoglobinémie poukazujú na dôležitosť klinickej ostráživosti pri diferenciálnej diagnostike cyanózy u dojčiat, ale aj u starších detí a dospelých. Cyanóza sa klinicky manifestuje pri vzostupe MetHb nad 5 % z celkového množstva hemoglobínu v krvi. Hodnoty MetHb viac ako 15 % sú spojené so silnou cyanózou a nepokojom, pri zvýšení do 40 % pristupuje dyspnoe, tachykardia, nevoľnosť, nad 40 % adynamia, sopor až kóma a pri hodnote okolo 85 % nastáva smrť. Cyanóza je pri methemoglobinémii nápadná svojim belaso-sivým odtieňom, zvlášť charakteristické je čokoládovo-hnedé sfarbenie krvi.

Prvá kazuistika jednemesačného dojčaťa prezentuje „klasickú“ príčinu – alimentárnu dusičnanovú methemoglobinémiu, ktorá vznikla po podaní mliečnej formuly pripravenej so studňovou vodou. Dusičnany obsiahnuté vo vode sa v gastrointestinálnom trakte redukujú na dusitany. Ostatné po vstrebaní sa spôsobia v organizme oxidáciu Fe^{2+} na Fe^{3+} so vznikom methemoglobínu, ktorý už nemôže prenášať kyslík. Vzhľadom na zníženú aktivitu methemoglobín-reduktázy v prvých troch mesiacoch života sa tento abnormálny hemoglobín hromadí v organizme a vedie k vzniku klinických príznakov (7, 8, 9). Nami prezentovaný prípad si zaslúži zvláštnu pozornosť najmä z dvoch dôvodov:

- 1) závažná methemoglobinémia môže vzniknúť už po jednorazovom podaní formuly pripravenej vo vode so zvýšenou koncentráciou dusičnanov, keďže podľa svedectva matky dieťa bolo plne dojčené, až na večerné dávky, keď dostávalo umelú výživu,
- 2) napriek rozsiahlemu rozvoju siete obecných vodovodov a komunálnej kanalizácie sa stále vyskytujú prípady alimentárnej dusičnanej methemoglobinémie u dojčiat, a to nielen

v ekonomicky chudobnejších oblastiach krajiny. Preto len potrebné zosilniť osvetovú činnosť v tejto oblasti. Nie je dostatočná iba prísnejšia kontrola studňovej vody, ale treba dosiahnuť zvýšenie uvedomelosti rodičov, aby sa studňová voda mladším dojčatám nikdy a za žiadnych okolností nepodávala.

Druhý referovaný prípad je podľa nášho názoru rovnako poučný, lebo poukazuje na novšie príčiny vzniku tohto stavu, s ktorými sme sa doteraz nestretli, respektíve ak sa vyskytli, tak sme si to plne neuvedomili. Podľa literárnych údajov je získaná methemoglobinémia u väčších detí a dospelých častou a závažnou komplikáciou užitia rôznych oxidačných látok a liekov v nemocniciach (2). Referovaný pacient však lieky nedostával a ako príčinu vzniku cyanózy uviedol kontakt s rúrou obtečenou anilínovým farbivom v chemickej fabrike. Methemoglobinémia, ktorá vzniká na pracovisku po náhodnej expozícii osoby chemickým látkam je však zriedkavá a zvyčajne mierne závažná (< 20 %). Obmedzený počet existujúcich správ referuje o vzniku otravy pri výrobe anilínových farbív, pesticídov alebo v gumárni, v elektronickom priemysle, počas transportu odpadových produktov schopných tvoriť methemoglobín, alebo v závodoch v súvislosti s údržbou prevádzky. Počet tohto typu otráv pritom postupne klesá. Kým súborné práce informovali o celkovo 512 prípadoch, ktoré vznikli medzi rokmi 1964 a 1986, v rokoch 1987 až 2002 bolo publikovaných už iba 10 článkov s celkovým počtom 22 pacientov (4). To pravdepodobne svedčí o účinnosti prísnych preventívnych opatrení v rizikových prevádzkach, a zároveň môže byť aj odrazom znižujúcej sa výroby chemických látok schopných tvoriť methemoglobín. Vzhľadom na tieto skutočnosti sa nedá vylúčiť, že pobyt pacienta v závode mohol byť iba koincenciou a že možný kontakt s chemickými látkami mohol mať skôr podružnú, ale nie rozhodujúcu úlohu vo vzniku cyanózy z methemoglobinémie.

Riešenie problému u daného pacienta môže poskytnúť pozitívny skrining na metamfetamín a tetrahydrocannabinol pri prijatí do nemocnice. Je známe, že díleri pouličných drog v záujme zvýšenia svojho zisku z predaja bežne primiešavajú do svojich „produktov“ benzokaín (najmä v UK) alebo iné lacné lokálne anestetiká schopné vyvolať methemoglobinémiu (1, 5, 6, 10 – 12). Lokálne anestetiká sú zvolené účelovo, keďže táto prímies svojím anestetickým pôsobením poskytuje užívateľovi falošný pocit zvýšenej „sily drogy“. Uvedený spôsob „falšovania“ drog bol už v minulosti referovaný nielen v prípade drahého

kokaínu, ale aj pri lacnejšom metamfetamíne (13). Vzhľadom na odmietnutie spolupráce zo strany pacienta sme nemali možnosť priamo vyšetriť ním užívané pouličné drogy a určiť skutočný obsah „prímies“ v nich. Napriek tomu, vzhľadom na uvedené okolnosti, ako aj klinický priebeh, považujeme za príčinu methemoglobinémie užitie „nečistých“ pouličných narkotík u daného pacienta (možno aj v súčinnosti s kontaktnou intoxikáciou vo fabrike). Referovaný prípad navyše upozorňuje aj na to, aby sa aj v pediatrii uvažovalo pri predpokladanom užívaní drog (kokaín, metamfetamín) o klinických účinkoch prípadných prímies, ako napríklad benzokaín (5, 10, 13).

Literatúra

1. Ahmed N, Hoy BP, McInerney J. Methaemoglobinaemia due to mephedrone („snow“). *BMJ Case Rep.* 2010.
2. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine.* 2004;83:265–73.
3. Benedeková M, Benko J, Birčák J, et al. Vrodená methemoglobinémia. *Československá pediatrie.* 1978;33:342–345.
4. Bradberry SM, Aw T-Ch, Williams NR, et al. Occupational methaemoglobinaemia. *Toxicol Rev.* 2003;22:13–27.
5. Brown JK, Malone MH. Status of drug quality in the street drug market—an update. *Clin Toxicol.* 1976;9:145–168.
6. Haynes JM. Acquired methemoglobinemia following benzocaine anesthesia of the pharynx. *Am J Crit Care.* 2000;9:199–201.
7. Kovács L, Košťálová L, Tibenská M, et al. Alimentárna dusičnanová methemoglobinémia zapríčinená mrkvovým odvarom. *Československá pediatrie.* 1981;36:585–587.
8. Kovács L. Komentár k článku MUDr. Kateřiny Pizingerovej, Ph.D. a kol.: Akutní methemoglobinémie – závažná alimentární intoxikace zeleninou koupenou na trhu. *Pediatrica pre prax.* 2011;12:219.
9. Králinský K, Mečířková M. Alimentárna methemoglobinémia. *Pediatrica pre prax.* 2014;15:33–36.
10. McKinney CD, Postiglione KF, Herold DA. Benzocaine adulterated street cocaine in association with methemoglobinemia. *Clin. Chemistry.* 1992;38:596–597.
11. Townes PL, Geertsma MA, White MR. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Am J Dis Child.* 1977;131:697–698.
12. UK Border Agency. „Further benzocaine seizure at Felixstowe“ [online]. 2010. Available from: <<http://www.ukba.homeoffice.gov.uk/sitecontent/newsarticles/2010/275292/25benzocain-felixstowe>>.
13. Verzosa JD. Methemoglobinemia: cyanosis and street metamphetamines. *J Am Board Fam Pract.* 1997;10:137–140.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH
2. detská klinika LF UK a DFNSp
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kovacsbox@gmail.com

