

**Adam Wiernikowski, Janusz Pach**

## Kliniczna problematyka methemoglobinemii toksycznych

### Clinical problems of toxic methemoglobinemias

Z Kliniki Toksykologii CM UJ w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. J.Pach

Przedstawiono kliniczną i toksykologiczną charakterystykę 39 chorych, powyżej 15 roku życia, z ostrą toksyczną methemoglobinemią (MtHb) leczonych w Klinice Toksykologii w latach 1967–1997. Zmarło 5 chorych (12,4%), większość w starszym wieku, przeważnie z wysokim poziomem MtHb. W czterech przypadkach zmarli zatruci byli jednocześnie alkoholem etylowym, w jednym przypadku lekiem nasennym. Udzielane przez Klinikę telefoniczne informacje toksykologiczne wskazują, że 90% toksycznych methemoglobinemii dotyczy dzieci do 14 roku życia.

Clinical and toxicological characterization of 39 patients, above 15 years old, with toxic methemoglobinemia (MtHb) treated in the Department of Toxicology in 1967–1997 is presented. Five patients died (12,4%), the majority of them was old, mostly with high blood MtHb level. Four of them were simultaneously poisoned with ethanol and one with hypnotic. Using repeated determination of blood MtHb level in 14 patients, the coefficient of MtHb regression  $\beta=0,07133$ , standard deviation of regression  $S_{v_x} = 2,07819$ , coefficient of regression standard error  $SE\beta= 0,0115347$ , and coefficient of correlation  $r = 0,63365$ , at the constance  $\alpha=0,3496$  were calculated. Information that Department of Toxicology gave by phone reveal, that 90% of toxic MtHb occur in children under 14 years.

Toksyczne methemoglobinemie (MtHb-mia) są przedmiotem zainteresowania toksykologów klinicznych i medyków sądowych, ze względu na ciężkie a nawet śmiertelne przypadki zatruc substancjami methemoglobinotwórczymi (1, 4, 5, 7, 13, 14, 16). Podkreśla się występowanie MtHb-nemii u dorosłych, a szczególnie u dzieci, w aspekcie skażenia środowiska naturalnego (6, 10), również jako uboczne działanie leków (2, 13) lub środków chemicznych stosowanych w celach nielecniczych (1).

Pod względem ilościowego występowania toksycznych MtHb-nemii u dorosłych w Polsce, znaczenie ich w praktyce klinicznej w ostatnich latach zmalało, ze względu na masowość zatruc lekami, alkoholem etylowym i jego substytutami oraz tlenkiem węgla (3, 11). Jednak występowanie bardzo ciężkich zatruc

mieszanych lub zatruc środków rzadko spotykanymi stwarza nowe problemy diagnostyczne i lecznicze (4, 5, 7). Dlatego przedstawiamy nasze obserwacje dotyczące ostrych, toksycznych MthB–emii, w oparciu o działalność Kliniki Toksykologii w Krakowie.

## MATERIAŁ KLINICZNY I METODA

Przedmiotem analizy były informacje udzielane przez Ośrodek Informacji Toksykologicznej Kliniki i historie choroby hospitalizowanych chorych z toksyczną MthB–emią.

W latach 1979 do 1992 udzielono rocznie ok. 18 informacji telefonicznych odnośnie do rozpoznania, potwierdzenia zatrucia i leczenia MthB–emii toksycznych. Dotyczyły one w 216 przypadkach dzieci do 14 roku życia, co stanowi 90 % tych informacji, a w 23 przypadkach osób starszych.

Analiza szczegółowa informacji z lat 1984–1990 wskazuje, że w rejonie obejmującym województwa: krakowskie, kieleckie, nowosądeckie, tarnowskie i bielsko bialskie, 62 % informacji udzielono dla województwa krakowskiego, 33% dla tarnowskiego i ok. 5% dla pozostałych.

W latach 1995 i 1997 udzielono odpowiednio 13 i 11 informacji, co stanowiło ok. 0,9% ogółu informacji, przy zachowanej strukturze jak w latach poprzednich.

W Klinice Toksykologii, w której leczy się chorych od 15 roku życia, w latach 1967–1997, to jest w okresie 30 lat, hospitalizowano 39 osób z powodu toksycznej MthB–emii manifestującej się klinicznie. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

Większość osób z tytułu wykonywanego zawodu lub zajęć miała dostęp do substancji methemoglobinotwórczych. Było to 8 pracowników zakładów mięsnych – masarzy; 7 uczniów i studentów oraz dwie laborantki, fryzjerka i technik mechanik mający kontakt z odczynnikami chemicznymi, a ponadto kobieta, która w pracy nakładczej nieświadomie stosowała barwnik anilinowy. Pozostałe osoby to lekarz, położna, dwóch więźniów, czyścibut, rolnik, robotnik i osoby niepracujące.

Truciznami wywołującymi MthB–emię były w jedenastu przypadkach azotyn sodu, w ośmiu anilina i pochodne, w sześciu nitrobenzen, w pięciu rozpoznane jakościowo nitrozwiązki, w pięciu leki, w jednym przypadku gazowy związek azotu i w trzech przypadkach substancje niezdiagnozowane.

Drogi zatrucia przedstawiono w tabeli II.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe zatrucia umieszczono w tabeli III. Im cięższy był stan kliniczny tym więcej wymienionych w tabeli objawów występowało u danego pacjenta. W bardzo ciężkich stanach obserwowano objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a ponadto sinicę szarą, w lżejszych śliwkową. U zatrutych drogą doustną występowały nudności i/lub wymioty oraz biegunka. U chorych zatrutych nitrobenzenem wyczuwało się zapach gorzkich migdałów.

Tabela I. Toksyczna methemoglobinemia – charakterystyka chorych leczonych w Klinice Toksykologii UJ w latach 1967–1997

Table I. Toxic methemoglobinemia – characteristic of patients treated in the Department of Toxicology of Jagiellonian University in the years 1967–1997

Płeć <i>sex</i>	Liczba <i>number</i>	Wiek <i>age</i>		Zatrucie <i>intoxication</i>			Zgon <i>death</i>
		lata <i>years</i>	średnio <i>mean</i>	przypadkowe <i>accidental</i>	samobójcze <i>suicidal</i>	zawodowe <i>professional</i>	
męska <i>male</i>	24	15 – 70	38	15 (11)	8 (3)	1	3
żeńską <i>female</i>	15	16 – 74	46	4	10 (1)	1	2
Razem <i>Total</i>	39	15 – 74	42	19 (11)	18 (4)	2	5

( ) alkohol etylowy (*ethanol*)

Tabela II. Drogi zatrucia substancjami methemoglobinotwórczymi chorych leczonych w Klinice Toksykologii

Table II. Route of intoxication with substances producing methemoglobinemia

Droga wchłaniania <i>Route of absorption</i>	Doustna <i>per os</i>	Inhalacyjna <i>inhalation</i>	Skórna <i>dermal</i>	Dożylna <i>i.v.</i>
Doustna <i>per os</i>	32	–	–	–
Inhalacyjna <i>Inhalation</i>	1	2	–	–
Skórna <i>Dermal</i>	–	2	–	–
Dożylna <i>i.v.</i>	–	–	–	2

Tabela III. Podmiotowe i przedmiotowe objawy u chorych z toksyczną methemoglobinemią leczonych w Klinice Toksykologii  
 Table III. Signs and symptoms of toxic methemoglobinemia treated in Department of Toxicology

Podmiotowe i przedmiotowe objawy zatrucia ( <i>signs and symptoms of intoxication</i> )	liczba <i>number</i>
Sinica ( <i>cyanosis</i> )	31
Przyspieszenie oddechu ( <i>tachypnoea</i> )	19
Przyspieszenie akcji serca ( <i>tachycardia</i> )	19
Utrata przytomności ( <i>coma</i> )	17
Oslabienie ( <i>weakness</i> )	17
Nudności i wymioty ( <i>nausea and vomiting</i> )	14
Zawroty i bóle głowy ( <i>vertigo and headache</i> )	12
Duszność ( <i>dyspnoea</i> )	11
Biegunka ( <i>diarrhoea</i> )	7
Wzmożenie odruchów ścięgnistych ( <i>increase of tendon reflexes</i> )	6
Drżenie mięśniowe i drgawki ( <i>muscular trembling and convulsion</i> )	6
Pobudzenie psycho-ruchowe ( <i>erethism and hypercinesia</i> )	5
Zaburzenie równowagi i zborności ruchów ( <i>ataxia</i> )	3
Oslabienie odruchów ścięgnistych ( <i>decrease of tendon reflexes</i> )	2
Zaburzenie widzenia ( <i>sight disorders</i> )	2
Niedowład połowiczy ( <i>hemiparalysis</i> )	1

Dwie osoby zostały przyjęte w stanie śmierci klinicznej, a ponadto jedna we wstrząsie i jedna z objawami przewlekłej niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej.

U zatrutych nitrobenzenem i azydkiem sodu nastąpił wzrost leukocytozy krwi obwodowej. U czterech zatrutych nitrobenzenem i aniliną stwierdzano uszkodzenie wątroby, a ponadto u dwóch innych ciężko zatrutych obserwowano hemolizę, leukopenię i zmiany w szpiku kostnym.

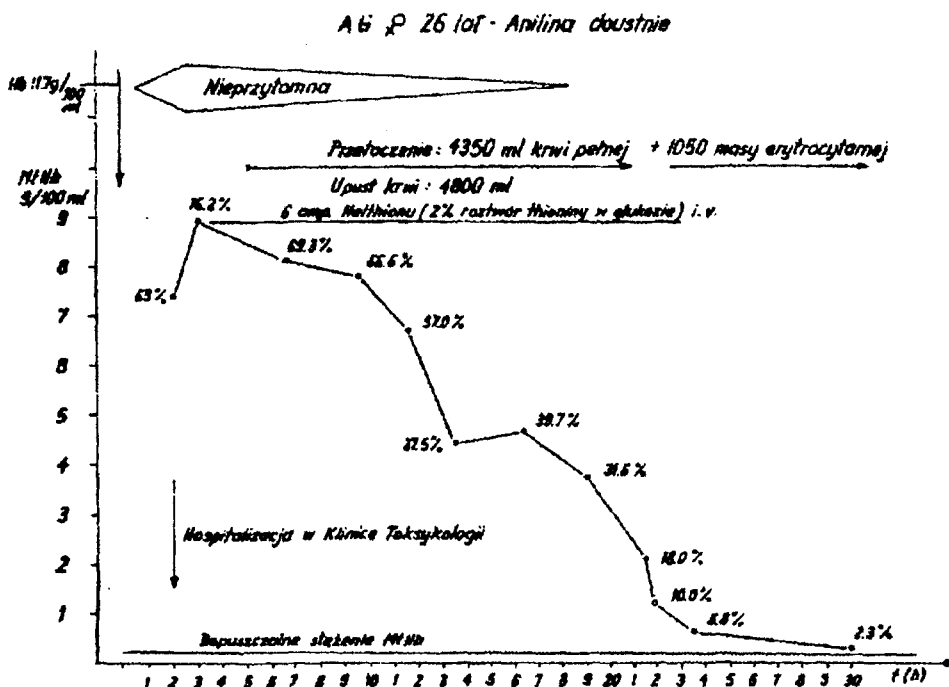
MtHb oznaczano metodą Evelyn-Malloya u 4 chorych jakościowo, u pozostałych 35 ilościowo, w tym w 21 przypadkach kilkakrotnie. U 6 chorych MtHb wynosiła do 10%, u 6 chorych do 20%, u 16 do 60%, a u 7 chorych ponad 60%, maksymalnie do 95% hemoglobiny całkowitej. Krew z wyższymi stężeniami MtHb była brunatnoczekoladowa.

W oparciu o 59 jednostkowych oznaczeń MtHb w g/100 ml krwi u 14 pacjentów w czasie „t” wyrażonym w godzinach, wyliczono współczynnik regresji MtHb  $\beta=0,07133$ , odchylenie standardowe regresji  $S_{v_x} = 2,07819$ , błąd standardowy współczynnika regresji  $SE_{\beta}=0,0115347$  i współczynnik korelacji  $r = 0,63365$ , przy stałej  $\alpha=0,3496$ . (Prosta  $\gamma=\alpha + \beta \cdot \chi$ ;  $MtH\beta = \alpha+\beta.t$ . By uzyskać wartość rzeczywistą „z” wynik otrzymany należy obliczyć jako odwrotność tj.  $z = 1/\gamma$ ) [Dziękujemy za obliczenia p.Reguckiemu, AGH].

W Klinice Toksykologii 16 chorym zatrutym doustnie wykonano płukanie żołądka, w przypadku gdy zabiegu tego nie wykonano wcześniej, 36 chorym podawano tlen do oddychania przez maskę lub rurkę intubacyjną, 24 chorym kwas askorbinowy (witaminę C) dożylnie, 17-tu Helthion (0,2% roztwór tioniny) i jednemu Coloxyd ( błękit metylenowy) dożylnie, a 17-tu leczono krwią (8). U 6-ciu chorych leczonych krwią wykonano częściowe, wymienne jej przetaczanie, średnio ok. 2500 ml na osobę, ponadto dwóm chorym przetoczono 750 i 1000 ml masy erythrocytarnej. Pozostałym 11 chorym w 9 przypadkach przetoczono krew – od 500 ml do 2000 ml , średnio 1000 ml na osobę, w 2 przypadkach masę erythrocytarną – średnio 350 ml.

Ilustracją przebiegu leczenia 26 letniej kobiety zatrutej doustnie aniliną jest rys.1.

Zmarło 5 chorych, trzech mężczyzn i jedna kobieta, co stanowi 12,4% leczonych. W czterech przypadkach dodatkową trucizną był etanol a ponadto w pojedynczych przypadkach metanol oraz Reladorm (Diazepam+Cyklobarbitał) i hydroksyantrachinon (5). Dane o chorych przedstawiono w tabeli IV.



Ryc.1. Zatrucie doustne aniliną 26 letniej kobiety – methemoglobinemia i leczenie

Fig. 1. Oral intoxication with aniline of 26 years old woman – methemoglobinemia and treatment

Tabela IV. Toksyczna methemoglobinemia – charakterystyka chorych zmarłych  
 Table IV. Toxic methemoglobinemia – fatal poisonings

Lp n	Chory patient	Płeć sex	Wiek (lata) age (years)	Zatrucie intoxication	Trucizna poison	MtHb % (krew) (blood)	Etanol ‰ (krew) (blood)	Zgon (godz.od zatrucia) death (h after intoxication)	Uwagi (remarks)
1	W.D.	M	70	P	Nitropigment Etanol	35,7 –	– 4,07	28	
2	T.P.	M	59	S	Azotyn sodu Etanol	86,3 –	– 2,94	2,5	*
3	W.T.	M	60	P	Nieznana Etanol	95 –	– 1,9	0,5	*
4	W.G.	K	74	S	Nitrobenzen Reladorm @	68 –	– –	9,5	**
5	K.R.	K	35	S	Azydek sodu Hydroksyantra –chinon Etanol	17 – – –	– – – 1,0	10	***

Zatrucie (*intoxication*): P – przypadkowe (*accidental*); S – samobójcze (*suicidal*)

\* śmierć kliniczna przy przyjęciu do Kliniki (*clinical death at the admission*)

\*\* przewlekła niewydolność krążenia i oddechowa (*cardiac and pulmonary insufficiency*)

\*\*\* wstrząs przy przyjęciu do Kliniki (*shock at the admission*)

@ Reladorm = Diazepam+ Cyklobarbitał

## OMÓWIENIE

Methemoglobina powstająca w warunkach fizjologicznych przy autooksydacji Fe<sup>2+</sup> hemoglobiny jest redukowana przez wolnodziałające czynniki nieenzymatyczne – zredukowany glutation, kwas askorbinowy, cysteinę, ergotioneinę, oraz szybko działające układy enzymatyczne – reduktazy MtHb (2, 4, 9,16). Powodują one, z wyłączeniem ich wrodzonego niedoboru i / lub obecności patologicznych hemoglobin (np. HbM, Hb Zurich), że stężenie MtHb w warunkach fizjologicznych nie przekracza 1–2 % całkowitej Hb, a w przypadkach narażenia środowiskowego na substancje utleniające, np. w narażeniu zawodowym lub w rejonach zakładów azotowych, nie przekracza 5 % (12,15,16). Należy tu podkreślić, że w pojedynczych przypadkach narażenia środowiskowego obserwowano wyższe jej poziomy, z wystąpieniem jedynie objawów wzmożonej pobudliwości neurovegetatywnej i bólów głowy (10). Wyższe od 10% stężenia MetHb, poprzez zmniejszenie czynnej Hb i upośledzenie dysocjacji oksyhemoglobiny prowadzą do wystąpienia objawów subiektywnych i obiektywnych spowodowanych głównie niedotlenieniem tkanek, szczególnie ośrodkowego układu nerwowego (2, 4, 7, 9, 16). Działają tak chlorany i azotyny. Niektóre substancje – wszystkie pochodne aniliny,

nitrobenzenu oraz pewne leki: dapson, piramidon – wykazują ponadto działanie hemolityczne, denaturując globinę – białkowy komponent hemoglobiny oraz działanie uszkodzające bezpośrednio centralny układ nerwowy i narządy miękkie.

Objawy zatrucia występują przy odpowiednio wysokim stężeniu Mthb, co do odpowiada zwykle wartościom od 15–20% całkowitej Hb. Nasilenie występujących objawów zależy od stopnia niedotlenienia tkanek i narządów, proporcjonalnie do stężenia Mthb i czasu jej trwania. Symptomatologia kliniczna zatrucia może ponadto zależeć od rodzaju trucizny, która może bezpośrednio uszkadzać tkanki i narządy, drogi zatrucia, trucizn dodatkowych, szczególnie alkoholu, który był dodatkowym czynnikiem toksycznym u 50% naszych chorych, a nawet od sposobu leczenia.

Ostrą methemoglobinemię toksyczną w wyniku zatrucia spotyka się rzadko. W okresie 13 lat Klinika Toksykologii zarejestrowała w ramach informacji toksykologicznych 239 przypadków zatruc, w tym 90% dotyczyło dzieci do 14 roku życia, a ponadto w okresie 30 lat hospitalizowano 39 osób powyżej 14 roku życia. Wynika z tego, że u dzieci methemoglobinemię toksyczną stwierdza się około pięciokrotnie częściej niż u osób starszych. Wśród dzieci na szczególną uwagę zasługują zatrucia – łącznie ok. 95 % informacji telefonicznych – w aglomeracjach przemysłowych t.j. województwach krakowskim i tarnowskim, w którym zlokalizowane są zakłady azotowe.

Podkreśla się, że u dzieci, szczególnie u niemowląt, bardzo często dochodzi do zatrucia drogą pokarmową przez spożycie pokarmów przeazotynowanych i wodą studzienną zawierającą azotany (6). Azotany dostają się do studni najczęściej z gnojownika przy bliskiej jego lokalizacji. W przewodzie pokarmowym pod wpływem bakterii jelitowych, a nawet we wodzie w przypadku bakteryjnego jej skażenia, azotany ulegają przemianie w azotyny działające methemoglobinotwórczo.

Osobnym zagadnieniem u dzieci są wrodzone methemoglobinemia charakteryzujące się zmniejszeniem zdolności katalitycznej NADH-cytochromowej b 5 reduktazy w erytrocytach (typ I) lub jej ciężkie uszkodzenie we wszystkich tkankach (typ II) (9,15).

Wśród chorych leczonych w Klinice Toksykologii przeważali mężczyźni – 63% zatrutych, którzy w 58% znajdowali się w stanie nietrzeźwym. Dominują u nich zatrucia przypadkowe. U kobiet częstsze są zatrucia samobójcze – 67 %. Aż 64 % zatrutych było azotynem sodu, aniliną i jej pochodnymi oraz nitrobenzenem, w 82% przypadków drogą doustną.

Rozpoznanie kliniczne zatrucia substancją methemoglobinotwórczą opiera się na stwierdzeniu nagłego zachorowania osoby uprzednio zdrowej, u której wystąpiła sinica, niekiedy obejmująca skórę całego ciała, nie ustępująca po tlenoterapii, na stwierdzeniu brunatnoczekoladowego koloru krwi oraz na laboratoryjnym ujawnieniu i oznaczeniu ilościowym Mthb we krwi. Chemiczno-toksykologicznym potwierdzeniem zatrucia jest jakościowe i/lub ilościowe wykrycie trucizny w materiale biologicznym.

Leczenie obejmuje podawanie dożylnie środków redukujących – błękitu metylenowego (dawka 1–2 mg/kg m.c. co 4 godz.), tioniny, kwas askorbinowy,

a ponadto tlenu do oddychania, w ciężkich MtHb-miach wymienne przetaczanie krwi.

MtHb-emia przy takim postępowaniu ustępuje szybko, zwykle do 48 godzin. Jedynie w przypadkach dużej dawki trucizny i jej tkankowego zdeponowania, np. przy zatruciu Dapsonem, MtHb-emia może utrzymywać się dłużej (7).

Należy zwrócić uwagę, że leczenie błękitem metylenowym może być niebezpieczne u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej gdyż powoduje u nich hemolizę. Ponadto przekroczenie dawki 7 mg/kg m.c. prowadzi do wystąpienia objawów zatrucia tym środkiem, który przy tej dawce powoduje MtHb-emię (4, 7, 16).

## WNIOSKI

1. Szacunkowa ocena wskazuje, że methemoglobinemia toksyczna występuje pięciokrotnie częściej u dzieci niż u dorosłych.

2. Współczynnik regresji MtHb, wyliczony w oparciu o jej kilkakrotne oznaczenie u 14 pacjentów w czasie „t” określanym w godzinach, wynosi  $\beta=0,07133$ , odchylenie standardowe regresji  $S_{v_x} = 2,07819$ , błąd standardowy współczynnika regresji  $SE\beta=0,0115347$  i współczynnik korelacji  $r = 0,63365$ , przy stałej  $\alpha=0,3496$ .

3. Śmiertelność chorych z ostrą toksyczną MtHb leczonych w Klinice Toksykologii wynosiła 12,4% i zależała od ciężkości stanu chorych przy przyjęciu do Kliniki, wysokiego poziomu MtHb i działania dodatkowych trucizn, najczęściej użytych w celu samobójczym.

## PIŚMIENICTWO

1. Brandberry S.M., Whittington R.M., Parry D.A., Vale J.A.: Fatal methemoglobinemia due to inhalation of isobutyl nitrite. *J.Toxicol.–Clin.Toxicol.*, 1994, 32, 179–184. – 2. Coleman M.D., Coleman N.A.: Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug–Saf.*, 1996, 14, 394–405. – 3. Dembińska–Kieć A., Nakalski J.W.(red.): Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii. Volumed, Wrocław, 1998. – 4. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J.: Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. Williams & Wikins, Baltimore, 1997. – 5. Groszek B., Kłys M., Pach J.: Ostre zatrucie azydkiem sodu drogą doustną. *Arch.Med. Sąd.Krym.*, 1991, 41, 271–275. – 6. Lutyński R., Steczek–Wojdyła M., Wojdyła Z., Kroch S.: The concentration of nitrates and nitrites in food products and environment and the occurrence of acute toxic methemoglobinemias. *Przegl. Lek.*, 1996, 53, 351–355. – 7. Łata S., Wiernikowski A., Janiszewski J.: Ostre samobójcze zatrucie Dapsonem. *Przegl. Lek.*, 1997, 54, 204–206. 8. Macheta A., Wiernikowski A.: Leczenie krwią w ostrych zatruciach. *Pol.Tyg.Lek.*, 1980,35,465–467. – 9. Mansouri A., Lurie



A.A.: Concise review: methemoglobinemia. *Am.J. Hematol.*, 1993, 42, 7–12. – 10. Pach J., Kamenczak A., Panas M.: The frequency of toxic methemoglobinemias in people living in the vicinity of refuse dumps in Barycz. *Przegl.Lek.*, 1996, 53, 348–350.

11. Pach J., Wiernikowski A.: *Klinika ostrych zatruc.* AM, Kraków, 1989. – 12. Raszewskaja A.M, Zorina Ł.A.: Professionalnyje zaboлевania sistemy krovi chemiczeskoj etiologii. *Medicina*, Moskva, 1968. – 13. Rodrigues L.F., Smolik L.M., Zbehlik A.J.: Benzocaine– induced methemoglobinemia: Report of a severe reaction and review of the literature. *Ann.Pharmacother.*, 1994, 28, 643–649. – 14. Saito T., Takeichi S., Yukawa N., Osawa M.: Fatal methemoglobinemia caused by liniment solutions containing sodium nitrite. *J.Forensic Sci.*, 1996, 41, 169–171. – 15. Vieira L.M., Kaplan J.C., Kahn A., Leroux A.: Four new mutations in the NADH–cytochrome b 5 reductase gene from patients with recessive congenital methemoglobinemia type II. *Blood*, 1995, 85, 2254–2262. – 16. Wiernikowski A., Pach J.: Ostre zatrucia substancjami methemoglobinotwórczymi. *Pam. III Kraj. Zj. Pol. Tow. Med. Pracy*, Łódź, 1981, 234–238.

Adres pierwszego autora:  
Klinika Toksykologii CM UJ  
WSS im. L.Rydygiera  
31–826 Kraków,  
Os.Złotej Jesieni 1