

Akutní methemoglobinemie – závažná alimentární intoxikace zeleninou koupenou na trhu

MUDr. Kateřina Pizingerová, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Fremuth¹, MUDr. Lumír Šašek¹,
prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.¹, MUDr. Zdeňka Černá¹, MUDr. Alice Hrušková¹,
MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.¹, MUDr. Zdeňka Baliharová², RNDr. Svatopluk Krýsl, CSc.³,
MUDr. Vlasta Petříková⁴, doc. MUDr. Jiří Kobr, Ph.D.¹

¹Dětská klinika LF UK a FN, Plzeň

²PLDD, Plzeň

³Zdravotní ústav se sídlem v Plzni, Centrum hygienických laboratoří, Klatovy

⁴Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN, Plzeň

Autoři prezentují raritní případ akutní intoxikace batolete dusičnany po požití nadměrného množství tepelně nezpracované dýně, zakoupené na trhu. Stav se projevil poruchou vědomí, zvracením a cyanózou. Hladina methemoglobinu přesahovala 0,3 (> 30 %). Stav si vyžádal urgentní zajištění dýchacích cest tracheální intubací, umělou plicní ventilaci 100% kyslíkem a podání redukujícího antidota. Komplexní léčba byla účinná a vedla k plnému uzdravení pacienta. Definitivní průkaz příčiny methemoglobinemie byl obtížný, ale v konečném důsledku poměrně přesvědčivý. Autoři upozorňují lékařskou veřejnost na nebezpečí vzniku alimentární intoxikace dětí krmených zeleninou z nekontrolovaných zdrojů.

Klíčová slova: akutní methemoglobinemie, intoxikace dusíkatými látkami, zelenina.

Acute methemoglobinemia – serious alimentary intoxication caused by vegetable

Authors present a case report of a 2-year-old male who developed acute intoxication caused by nitrates following a large amount of ingested uncooked pumpkin. Clinical signs included partial loss of consciousness, vomiting and cyanosis. The level of methemoglobin reached > 0,3 (> 30 %). This condition required urgent tracheal intubation, artificial lung ventilation using 100 % oxygen and administration of antidote. Complete treatment was effective and led to the full-recovery of the patient. The definitive evidence of the cause of the condition was difficult, nevertheless convincing. The authors inform the medical community about dangerous alimentary intoxication of children who are fed seemingly healthy vegetables from unchecked origins.

Key words: acute methemoglobinemia, nitrates intoxication, unregulated vegetable markets.

Pediatr. praxi 2011; 12(4): 267–269

Úvod

Hemoglobin je transportní metaloprotein červených krvinek. Jeho hlavní funkcí je transport kyslíku z plic do tkání a opačným směrem odstraňování oxidu uhličitého z tkání do plic. V aktivních erytrocytech savců tvoří hemoglobin 35 % obsahu. Průměrné množství hemoglobinu v jednom erytrocytu je 28–32 pg.

Hemoglobin dospělého člověka (HbA) se skládá ze 4 řetězců – dvou alfa a dvou beta. Každý řetězec je tvořen bílkovinnou částí – globinem a prostetickou (nebílkovinnou) částí – hemem. Člověk má během svého vývoje různé typy hemoglobinu. Všechny lidské hemoglobiny mají stejný hem, ale liší se v bílkovinné (globinové) složce:

- *Embryonální hemoglobin (Hb Gower)* obsahuje dva alfa a dva epsilon řetězce.
- *Fetální hemoglobin (HbF)* má dva alfa a dva gama řetězce. Je syntetizován od 10. týdne nitroděložního období. U novorozence tvoří 70–90 % hemoglobinu, po 5.–7. měsíci věku

klesá pod 2 % a je nahrazen Hb dospělých. Má vyšší afinitu ke kyslíku.

- *Hemoglobin dospělého typu (HbA)* se skládá ze dvou řetězců alfa a dvou beta. Je tvořen z větší části HbA0 (neglykovaný) a asi z 5 % HbA1 (glykovaný). Tvoří 97 % veškerého hemoglobinu v dospělém organismu.
- *Hemoglobin dospělého typu (HbA2)* obsahuje místo beta řetězců dva řetězce gama. Jeho referenční rozmezí je 2,2–3,2 % celkového hemoglobinu.

Hlavní funkcí hemoglobinu je přenos kyslíku z plic do tkání a zpětný transport oxidu uhličitého z tkání do plic. Každý ze čtyř iontů Fe²⁺ v hemu reverzibilně váže molekulu kyslíku. Schopnost navázání O₂ a ztráta CO₂ na železnatém ionu je úměrná parciálnímu tlaku dýchacích plynů. Oxygenací hemoglobinu vzniká oxyhemoglobin, uvolněním kyslíku deoxyhemoglobin. V obou formách je železo dvojmocné, které jediné reverzibilně váže a přenáší molekuly kyslíku.

Normální hodnota oxygenovaného hemoglobinu představuje jeho podíl ke všem přítomným hemoglobinům (včetně dyshemoglobinů) a je 0,95–0,99 (95–99 %).

Methemoglobin je hemoglobin obsahující trojmocnou formu železa. Je v organismu trvale vytvářen, ale i trvale redukován pomocí enzymů.

Za normálních okolností je téměř veškeré železo v hemoglobinu redukováno na dvojmocnou formu. Jen asi 1 % železa hemoglobinu je v trojmocné formě a představuje oxidovanou formu hemoglobinu – methemoglobin, který není schopen přenášet kyslík. Cyanóza vzniká již při hladinách methemoglobinu nad 0,10 (10 %).

Kazuistika

Na JIRP Dětské kliniky FN v Plzni byl přivezen za asistence RLP dvouapůlletý chlapec, vážící při přijetí 14 kg, pro významnou cyanózu (saturace 58 % při FiO₂ 0,21) a kolísání stavu vědomí.

V rodinné anamnéze je vrozená vývojová vada srdce u tříleté sestry (defekt septa komor), jinak jsou všichni v rodině zdraví.

Dítě je ze 2. rizikové gravidity (pro inkompetenci děložního hrdla), porod proběhl ve 32. týdnu těhotenství, spontánně záhlavím, porodní hmotnost 2000 g, délka 46 cm, Apgar skóre 9–10–10 bodů, s postupným rozvojem dyspnoe do obrazu RDS a nutností podání exogenního surfaktantu. Distenční ventilační podpora byla nutná celkem 4 dny a poté potřeba oxygenoterapie ještě 3 dny. Byl propuštěn z novorozeneckého oddělení ve věku 3 týdnů. Přechodně rehabilitován a dispenzarizován pro hypertoniko-hyperexcitabilní syndrom. Ve věku 6 měsíců z evidence vyřazen. V půl roce věku bylo vedeno sociální šetření pro rozsáhlejší hematomy na kůži, ale syndrom CAN neprokázán. Nemocnost nízká. Trvale neužívá žádné léky.

Den před přijetím měl chlapec známky mírné respirační infekce bez teplot. V den přijetí jedl k večeři pokrm ze syrové dýně. Po večeři byl uložen matkou ke spánku, přičemž byl pod dohledem otce. Po dalších cca 15 minutách přišel chlapec zpět za matkou, která si všimla cyanotického zbarvení kůže a sliznic (matka je zdravotní sestra). Přivolaná RLP konstatovala saturaci hemoglobinu 70 % na vzduchu. Lékař ordinoval oxygenoterapii, aplikoval SoluMedrol i. v., zavedl infuzi krystaloidu a pacienta transportoval na JIRP Dětské kliniky FN v Plzni.

Při přijetí byla dominujícím nálezem centrální cyanóza s bledostí (saturace 58 % při FiO_2 0,21), mramorovaná kůže, porucha vědomí se střídáním významného negativizmu se somnolencí (GCS 10 bodů) a opakované zvracení. Dítě bylo afebrilní, oběhově i ventilačně stabilní, s mírnou tachykardií (HR 160/min.), normotenzní (NIBP 110/60 torrů), eupnoické (BR 22/min.). S výjimkou hepatomegalie, přesahující na 2 cm pravý žeberní oblouk, byl ostatní fyzikální náález zcela normální.

Na cílené dotazy matka popřela možnost jakékoli intoxikace. Jídlo k večeři připravila ze zeleniny zakoupené na trhu a dle jejích údajů dítě bylo trvale pod dohledem dospělého, čímž vylučovala možnost nekontrolovaného eventuálního požití jedu nebo léků.

Vzhledem k extrémní desaturaci hemoglobinu kyslíkem bylo nutné zajištění dýchacích cest tracheální intubací a umělá plicní ventilace s iniciálně vysokou koncentrací kyslíku (FiO_2 1,0). Při vstupním odběru byla nápadná hnědá barva arteriální krve. Laboratorní analýza krevního vzorku spektrofotometricky přístrojem ABL 735 firmy Radiometr potvrdila podezření na extrémně

vysokou hodnotu methemoglobinu – $> 0,3$, tj. $> 30\%$. (Měřicí rozsah přístroje je sice 0,0–1,0, ale vydávané výsledky jsou pouze do 0,3, tj. do 30%, vyšší hodnoty již nejsou číselně stanovovány.) Současně byla zjištěna významná metabolická acidóza (pH 7,05), nízká hodnota oxyhemoglobinu (0,42), vysoká hodnota laktátu (6,51 mmol/l) v plazmě. Podle klinických příznaků a souboru laboratorních výsledků lze předpokládat faktickou hodnotu methemoglobinu vyšší než 0,5, tj. 50%. Intravenózní léčba antidotem (methylenová modř) byla zahájena ihned po zjištění výsledků. Interval mezi ingescí a prvně zjištěnou hladinou methemoglobinu přesahoval doporučení k provedení výplachu žaludku. Ten byl odsát bezprostředně po přijetí, před intubací a dále po zjištění methemoglobinemie bylo sondou opakovaně podáno aktivní medicínální uhlí.

V průběhu 8 hodin komplexní léčby došlo k poklesu hladiny methemoglobinu (1 %) a normalizaci hladiny oxyhemoglobinu (0,98). V dalším průběhu byly hodnoty krevních plynů i methemoglobinu trvale v referenčních, fyziologických hodnotách.

Na vstupním rtg plic bylo zastření apikálně vpravo. Pro podezření z aspirace žaludečního obsahu byl pacient léčen antibiotikem. Při kontrole za 36 hodin byl rtg nález již zcela v normě. Z tracheálního aspirátu byl kultivačně prokázán *Streptococcus pneumoniae*. Laboratorní parametry zánětu byly nízké. Po 36 hodinách umělé plicní ventilace bylo možno dítě převést na spontánní dýchání a bez problémů extubovat.

Příčinu methemoglobinemie jsme postupně objasnili. Možnost vrozené hereditární hemoglobinopatie M jsme vyloučili vyšetřením krevního vzorku v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Současně jsme pátrali po možnosti alimentární intoxikace. Léky, které by mohly po požití vést k rozvoji methemoglobinemie, se v rodině nevyskytují. Poslední jídlo, které matka dítěti podala, byl pokrm z tepelně nezpracované dýně. Připravila jej tak, že syrovou dýňovou dužinu zpracovala v odšťavňovači, mírně ji přisladila cukrem a zahustila několika piškoty. Pokrm dítěti chutnal, takže ho snědlo asi 500 ml! Ve spolupráci s registrující PLDD jsme zjistili, že dýni matka zakoupila na trhu. V té době nákupy zeleniny z produkce soukromníků probíhaly tak, že zákazník si objednal na určeném místě ve městě celou bedýnku, která obsahovala různé druhy zeleniny od různých farmářů. Tato konkrétní byla označena jako vypěstovaná přímo na kompostu. Nebyla označena jako „ekologická“ ani jako „biovýrobek“. Stejně jako velká část veřejnosti, tak i matka byla přesvědčena,

že takto prodávané výrobky jsou zárukou kvality a nezávadnosti. Přesný původ jednotlivých kusů takto zakoupené zeleniny v podstatě nelze dohledat a dle aktuálně platné legislativy ČR neexistuje povinnost vyšetřovat tuto zeleninu na obsah dusíkatých látek. Nechali jsme vyšetřit druhou (nezpracovanou) ze dvou zakoupených kusů ve Zdravotním ústavu v Plzni – Centrum hygienických laboratoří. Výsledek vyšetřěného vzorku potravin chemickým vyšetřením za použití redukční metody na kadmiovém sloupci, zakončené spektrofotometrickým stanovením, prokázal hodnotu dusičnanů 1 270 mg/kg. Ve Sbírce zákonů č. 53/2002, příloha 2, část 13 je na straně 966 uvedena norma obsahu dusičnanů v dýni (tykev) do 700 mg/kg. Z toho vyplývá vysoká hodnota dusičnanů ve vyšetřené a naším pacientem požitě dýni. Na základě literárních údajů nelze vyloučit, že mohlo dojít k dalšímu zvýšení obsahu dusičnanů v dýni jejím dalším zpracováním v odšťavňovači (1).

Po zjištění methemoglobinemie u našeho pacienta jsme provedli stanovení hladiny methemoglobinu i sourozenci a matce dítěte s normálními výsledky – 0,009 (0,9 %), resp. 0,007 (0,7 %).

Jsmes přesvědčeni o nepochybné souvislosti požití této zeleniny s těžkou intoxikací dítěte. Proto jsme případ nakonec uzavřeli jako život ohrožující náhodnou intoxikaci způsobenou vysokým obsahem dusíkatých látek v požitě stravě.

Diskuze

Methemoglobin je běžným oxidačním metabolitem hemoglobinu. Jeho hodnoty do 1 % jsou normální. Problém vzniká, když hladina methemoglobinu, který nemůže vázat kyslík, narůstá, což vede k funkční anemii (2–5). Existují dvě formy methemoglobinemie.

Hereditární forma je vyvolána buď přítomností patologického hemoglobinu M s málo stabilním dvojmocným železem, nebo vzniká na podkladě poruchy enzymatické výbavy. Z 95–99 % zajišťuje redukci methemoglobinu v erytrocytech NADH-methemoglobinreduktáza. Hlavní roli v tomto procesu hraje cytochrom b5 reduktáza tím, že umožňuje převod elektronů z NADH na methemoglobin. Výsledkem je přeměna methemoglobinu na hemoglobin. Tento enzymatický systém je za normálních okolností zodpovědný za až 99 % odstranění methemoglobinu (6). NADH-methemoglobinreduktáza je u kojenců ještě málo účinná, čímž se vysvětluje nápadná náchylnost kojenců k tvorbě methemoglobinu po některých lécích nebo chemikáliích. Nedostatek methemoglobinreduktázy způsobuje ukládání methemoglobinu v periferních tkáních (tzv. blue baby effect).

Proto jsou také na kojeneckou vodu požadovány zvláštní limity obsahu dusičnanů. Dalším redukujícím enzymem je NADPH-nukleotidreduktáza, která však hraje v tomto procesu jen malou roli (7). V tomto systému se využívá produkce glutathionu a glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD).

Získaná forma se objevuje při styku s oxidačními činidly, chemikáliemi, toxiny nebo léky (např. dusičnany, dusitany v potravě nebo v pitné vodě, anilínovými barvami, sulfonamidy, dapsonem, benzokainem, fenacetinem) (8–10). Tyto látky, vyvolávající methemoglobinemii, se do organismu dostávají buď ingescí, nebo absorpcí kůží. Dusičnany obsažené v zelenině se v GIT redukuje na dusitany. Dusitany po vstřebání působí v organismu oxidací Fe^{2+} na Fe^{3+} a vzniká tak methemoglobin, který nemůže přenášet kyslík.

K odlišení cyanózy způsobené kardiopulmonálními abnormalitami nebo jiných příčin změny barvy kůže a sliznic od skutečné methemoglobinemie je velmi důležitá anamnéza. Akutní methemoglobinemie může být život ohrožující situací a je ve většině případů způsobena expozicí jedům. Proto je důležité získání anamnestických dat o vystavení látkám, které mohou indukovat methemoglobinemii. Na rozdíl od toho pacienti s vrozenou formou jsou často asymptomaticí navzdory přítomnosti cyanózy. Selhání léčby cyanózy přívodem 100% kyslíku je vždy suspektní z methemoglobinemie.

Klinické symptomy jsou úměrné hladině methemoglobinu:

- < 10 % – bez symptomů
- 10–20 % – změna barvy (cyanóza)
- 20–30 % – úzkost, bolesti hlavy, námahová dyspnoe
- 30–50 % – vyčerpání, zmatenost, závrať, tachypnoe, palpitace
- 50–70 % – bezvědomí, křeče, arytmie, acidóza
- > 70 % – smrt

Na rozdíl od vrozené formy může získaná, toxická methemoglobinemie ohrožovat pacienta na životě. Obvykle odpovídá příznivě na včasné zahájenou a správnou léčbu. V retrospektivní studii 138 pacientů bylo popsáno 1 úmrtí a 3 těžké případy, které skončily téměř smrtí (10). Popsány jsou těžké alimentární intoxikace dusíkatými látkami u kojenců a malých dětí z dlouho skladovaného špenátu v lednicích. Za zeleninu s vysokým obsahem dusíkatých látek jsou považovány i další druhy zeleniny, např. hlávkový salát, kapusta a červená řepa, obzvláště při jejich silném přehnojování (11). Podle dalších literárních údajů se zelenina rozděluje podle obsahu dusíkatých látek

do několika kategorií: od velmi nízkého obsahu až po zeleninu s jejich vysokým obsahem (12).

V současné době je k dispozici poměrně málo studií zabývajících se methemoglobinemií u kojenců a dětí získanou po požití zeleniny. Naproti tomu existuje mnoho publikací, které však diskutují pouze jednotlivé individuální klinické případy (13–15). Současným stavem problematiky se zabývá EFSA (European Food Safety Authority). V periodiku EFSA Journal jsou rozebírána možná zdravotní rizika pro kojence a větší děti s ohledem na přítomnost dusíkatých látek v zelenině, jsou zde uvedeny předpokládané hodnoty pro možný vznik methemoglobinemie i letální dávky. Nicméně je zde také konstatováno, že dosud nelze jednoznačně stanovit ArfD (Acute Reference Dose) (16). Tato problematika dosud není zcela dořešená, je třeba se jí věnovat a nepodceňovat ji.

Pro léčbu získané methemoglobinemie je doporučeno redukující antidotum – methylenová modř. Ta zvyšuje aktivitu NADH-methemoglobinreduktázy, která redukuje Fe^{3+} na Fe^{2+} . Je doporučen 1 % roztok methylenové modři a dávka 1–2 mg/kg (u starších dětí a dospělých až 50 mg/dávku) intravenózně po dobu 5 minut. Dávku lze opakovat s odstupem 1 hodiny. Po podání antidota klesá hladina methemoglobinu průměrně o 15 % za hodinu (4, 6, 17–20). Kyselina askorbová nebo N-acetylcystein nebyly pro léčbu akutní methemoglobinemie zahrnuty do doporučení (21).

Závěr

Autoři upozorňují na nebezpečí přípravy dětské stravy z nekontrolované zeleniny. V období zvýšených sezonních prodejs zeleniny s možným vysokým obsahem dusíkatých látek hrozí dětem akutní methemoglobinemie, která je (navíc při nesprávném skladování a nesprávné přípravě pokrmu) může ohrozit na životě. Lékaři by tedy měli rodičům zdůrazňovat, že dětem je sice třeba připravovat pestrou stravu s dostatečným množstvím zeleniny, ale současně i to, že je třeba suroviny správně skladovat a optimálně upravovat. V případě pochybností o obsahu dusičnanů mohou rodiče konzultovat příslušnou hygienickou stanici.

V prezentovaném klinickém případě se s velkou pravděpodobností mohlo jednat o kombinaci několika faktorů: již původně vysoký obsah dusičnanů v dýni vypěstované přímo na kompostu, nevhodný způsob zpracování tohoto druhu zeleniny, což ještě zvyšuje obsah dusíkatých látek, a současně i nepřiměřeně velké zkonsumované množství pokrmu. V konečném důsledku potom došlo k život ohrožující intoxikaci dítěte dusičnany.

Finanční podpora: VZ MŠMT
(MSM 0021620819).

Literatura

1. Chan TYK. Vegetable-borne nitrate and nitrite and risk of methaemoglobinemia. *Toxicology Letters* 2011; 200: 107–108.
2. Bloom J. *Comprehensive Toxicology*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 1997; 4: 62–66.
3. Marcus S. Poison centers' perspective. *Public Health Rep.* 1998; 113(5): 379–380.
4. Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2005; 650–657.
5. do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anestesiol.* 2008; 58(6): 651–664.
6. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol.* 1993; 42(1): 7–12.
7. Friedmann B. *Hematologie v praxi*. Praha: Galén, 1994; 121–122.
8. Černá Z. Krevní nemoci a nádory. In: Stožický F, Pizingerová K, a kol. *Základy dětského lékařství*. Praha: Karolinum, 2006; 260.
9. Grauer SE, Giraud GD. Toxic methemoglobinemia after topical anesthesia for transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9(6): 874–876.
10. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(5): 265–273.
11. Simon C, et al. Z. *Kinderheilk* 1964; 91: 124.
12. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1–10.
13. Kübler W. Importace of nitrate content of vegetables in infant nutrition. *Z Kinderheilk*, 1958; 81: 405–416.
14. Sanches-Echaniz J, Benito-Fernández J, Mintegui-Raso S. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infant. *Pediatrics* 2001; 107: 1024–1028.
15. Sinios VA, Wodsak W. Die Spinatvergiftung des Säuglings. *Dtsch Med Wocheschr* 1965; 90: 1856–1863.
16. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Statement on possible public health risks for infants and young children from the presence of nitrates in leafy vegetables. *EFSA Journal* 2010; 12: 1935, 1–42.
17. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982; 11(4): 214–221.
18. Goluboff N, Wheaton R. Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. *J Pediatr.* 1961; 58: 86–89.
19. Turner MD, Karlis V, Glickman RS. The Recognition, Physiology, and Treatment of Medication-Induced Methemoglobinemia: A Case Report. *Anesth Prog.* 2007; 54(3): 115–117.
20. Murone AJ, Stucki P, Roback MG, Gehri M. Severe methemoglobinemia due to food intoxication in infants. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21(8): 536–538.
21. Verive MJ, Coppes MJ. Pediatric Methemoglobinemia. <http://emedicine.medscape.com/article/956528-treatment>. 2009.

Článek přijat redakcí: 1. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2011

MUDr. Kateřina Pizingerová, Ph.D.

Dětská klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
pizingerova@fnplzen.cz

