

Nuoren tytön hengitysvaikeus ja lääkeaineen aiheuttama methemoglobinemia

Akuutti methemoglobinemia on harvinainen mutta potentiaalisesti vaarallinen tila. Se on kuitenkin helposti diagnosoitavissa, jos tilaa vain osataan epäillä. Methemoglobinemiassa punasolut ovat hemin raudan hapettumisen vuoksi kyvyttömiä kuljettamaan happea. Oirekuva määräytyy veren methemoglobiinipitoisuuden ja siitä seuraavan relatiivisen hypoksemian mukaan. Methemoglobinemia saattaa olla synnynäinen. Lisäksi tunnetaan useita aineita, jotka voivat aiheuttaa tilan. Hoito on oireenmukaista. Yleisimmin käytetty spesifinen hoito on metyleenisini.

Methemoglobinemiassa raudan hemi on hapettunut Fe^{3+} -muotoon. Tällöin se on kyvyttöön kuljettamaan happea, mikä johtaa kudosten hypoksemiaan (Mansouri ja Lurie 1993). Oireisto määräytyy veren methemoglobiinipitoisuuden mukaan, ja tila vaihtelee oireettomasta hengenvaaralliseen (Ash-Bernal ym. 2004). Suomenkielisessä kirjallisuudessa on kuvattu yksi tapaus huumausaineiden aiheuttamasta methemoglobinemiasta (Rantalaiho ym. 1999). Kuvaamme tapauksen, jossa nuoren tytön hengitysvaikeuden taustalta paljastui dapsonin yliannostus ja siitä seuraava methemoglobinemia.

Oma potilas

Keskussairaalan sisätautipäivystäjää konsultoitiiin puhelimitse psykiatrisesta sairaalasta, jonne 15-vuotias tyttö oli saapunut kaksi päivää aiemmin M1-lähetteellä. Tuolloin potilaan mieliala oli vaihdellut voimakkaasti. Levoton potilas oli viillellyt itseään, eikä hän hallinnut käytöstään. Sairauskertomuksessa tytön kuvattiin olevan voimakkaan ahdistuksen ja paniikin vallassa.

Puhelimesta psykiatri kertoi, että potilas oli kalpea ja hänen hengityksensä kiihtynyttä. Koska tytön yleistila kuulosti heikentyneeltä, sovittiin hänen siirtämisestään keskussairaalaan päivystystapauksena. Ensivuvassa potilas oli harmaankalpea. Hengitys oli kiihtynyttä, eikä potilas pystynyt puhumaan kuin yksittäisiä sanoja. Lähetetietojen mukaan potilas oli käyttänyt kannabista parin kuukauden ajan. Lisäksi hän oli syönyt muskottipähkinää ja ilmeisesti myös tuntemattomia pillereitä kaksi vuorokautta aiemmin.

Kliinisessä tutkimuksessa iho oli syanoottinen ja käsissä näkyi viiltöjä. Perifeerisiä turvotuksia ei havaittu. Hengitystaajuus oli 40/min. Syanoosia ja hengenahdistusta lukuun ottamatta poikkeavia löydöksiä kliinisessä tutkimuksessa ei tehty. Syketaajuus oli 110/min ja verenpaine 123/64 mmHg. EKG:ssä oli sinustakyardia, ja ruumiinlämpö oli normaalin rajoissa. Laboratoriolöydökset on esitetty TAULUKOSSA 1. Thoraxkuvassa ei ilmennyt poikkeavaa. Potilaalle aloitettiin kaksoispaineventilaatio ja hänelle annettiin kerta-annos fentanyyliä ja diatsepaamia.

Lääkityksellä potilaan hengitystaajuus pienentyi. Happikylläisyys pysyi kuitenkin välillä 80–85 %, eikä ihon väri korjaantunut. Kaksoispaineventilaatio lopetettiin ja vaihdettiin happimaskiin. Koska kliininen kuva ja verikaasulöydös olivat ristiriidassa, päätettiin vielä kolmannen kerran analysoida valtimoverinäyte, tällä kertaa teho-osaston laitteella keskuslaboratorion sijasta. Analyysissä huomattiin, että oksihemoglobiinipitoisuus oli 46 % ja methemoglobiinipitoisuus 50,6 %. Potilas siirtyi teho-osastolle, ja hänelle aloitettiin suonensisäinen metyleenisinihoito 100 mg:n kerta-annoksella.

Seuraavana päivänä osastolle tuotiin potilaan kotoa löytynyt lääkepurkki, joka oli sisältänyt dapsonia. Potilaalle ei tiedetty olevan sairautta, johon hän olisi tarvinnut kyseistä lääkitystä. Potilas oli tajuissaan, mutta haluton antamaan tarkempia tietoja lääkkeen alkuperästä tai mahdollisesti ottamastaan lääkemäärästä.

Potilaalle ilmaantui päänsärkyä, pahoinvointia ja näköhäiriöitä. Happikylläisyys oli edelleen alle 90 % ja oksihemoglobiinipitoisuus alle 70 %. Metyleenisinihoitoa jatkettiin. Kolmantena tehohoito vuorokautena dapsonipitoisuus todettiin suureksi (85 $\mu\text{mol/l}$, terapeuttinen alue 4–20 $\mu\text{mol/l}$). Keskushermosto-oireet olivat vähentyneet. Metyleenisinihoito toistettiin vielä kerran ja hoitoon lisättiin C-vitamiini.

TAPAUSSSELÖSTUS

TAULUKKO 1. Potilaan laboratoriotutkimusten tulokset.

	Tulovaihe	Kaksois-paine-ventilaation aikana
Verikaasuanalyysi (valtimoveri)		
pH	7,56	7,59
Happikylläisyys, SaO ₂ (%)	80	80
Happiosapaine, PaO ₂ (kPa)	18,5	36,0
Hiilidioksidiasapaine, PaCO ₂ (kPa)	3,1	2,8
Emäsylijäämä, BE	-0,3	-1,0
Veri/plasma		
Hemoglobiini (g/l)		108
Leukosyyttimäärä (10 ⁹ /l)		8,9
Kalium (mmol/l)		3,4
Natrium (mmol/l)		136
CRP (mg/l)		5

Potilaan veren hemoglobiinipitoisuus väheni pienimmillään arvoon 78 g/l, ja hän sai kertaalleen yhden yksikön punasoluja. Teho-osastolla potilas oli yhteensä kahdeksan vuorokautta. Metyleenisinihoito toistettiin neljä kertaa. Kahdeksantena teho-osastopäivänä methemoglobiiniarvo oli pienentynyt 5 %:iin. Potilas palasi takaisin psykiatriseen sairaalaan somaattisesti hyvävointisena.

Pohdinta

Methemoglobinemia on yksi dyshemoglobinemian muoto, kuten karboksihemoglobineemia ja sulfhemoglobineemia. Näissä kaikissa häiriöissä hemoglobiini ei sido happea riittävästi. Normaalisti methemoglobiinipitoisuus veressä on alle prosentin. Jos punasolujen oksidatiivinen stressi ylittää niiden puolustuskapasiteetin, muuttuu punasolujen rauta Fe²⁺-muodosta Fe³⁺-muotoon. Tällöin punasolu on kyvytön sitomaan happea. Myös hapen affiniteetti punasoluihin on kasvanut ja hapen dissosiaatiokäyrä siirtynyt vasemmalle, mikä huonontaa edelleen kudosten hapensaantia (Curry 1982, Turner ym. 2007). Tila voi olla synnynnäinen ja seurata periytyvästä entsyymipuutteesta, joka johtaa lisääntyneeseen methemoglobiinin muodostumiseen.

1498 Tunnetaan myös synnynnäinen tila, jossa

globiiniketjun mutaatio johtaa raudan hemin muuntumisen Fe³⁺-muotoon. Tiloista kärsivät ovat alttiimpia lääkkeiden tai toksiinien aiheuttaman hapettumisen vaikutuksille (do Nascimento ym. 2008).

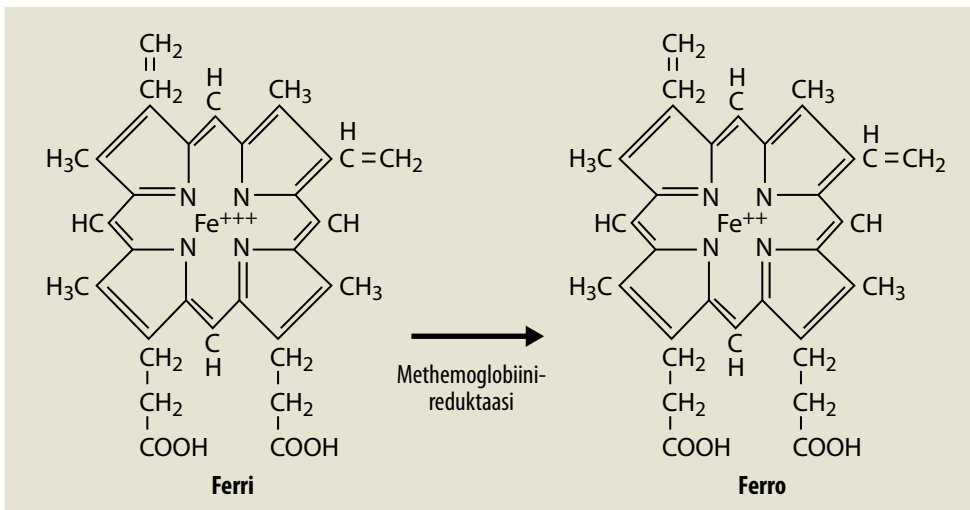
Tiedossa on useita lääkeaineita ja toksiineja, jotka ylittäessään elimistön oksidaatiokapasiteetin voivat saada aikaan methemoglobiinin muodostumisen ilman perinnöllistä alttiutta tilalle. **TAULUKOSSA 2** on lueteltu aineita, jotka saattavat johtaa methemoglobinemiaan (Ash-Bernal ym. 2004, Talarico ja Metro 2004).

Potilaamme methemoglobinemian syyksi paljastui dapsonin väärinkäyttö. Alkuun tilannetta hankaloitti se, ettei ollut tiedossa, mitä lääkettä potilas oli mahdollisesti ottanut. Hänellä ei myöskään ollut käytössään mitään **TAULUKON 2** lääkeaineista.

Dapsoni (4,4'-diaminodifenyylisulfoni) on Suomessa erityislupavalmiste, jota käytetään ihokeliakian hoitoon iho- ja sukupuolitautilääkärin määräyksellä. Sillä on tulehdusta estäviä vaikutuksia ja mikrobilääkkeen ominaisuuksia. Läkettä on maailmalla käytetty moninaisten sairauksien hoidossa (mm. *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume, lepra, malarian yhdistelmähoito). Hemolyyttinen anemia ja methemoglobinemia ovat tunnettuja dapsonin haittavaikutuksia. Myös potilaallamme esiintyi veren hemoglobiinipitoisuuden vähenemistä, joka oletettavasti johtui dapsonin yliannostuksesta ja sen aiheuttamasta hemolyyysistä. Dap-

TAULUKKO 2. Aineita, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemian.

Bentseenin johdokset
Klorokiini
Dapsoni
Metoklopramidi
Nitraatit ja nitriitit: nitroglyseridi, nitroprussidi, amyylinitriitti, typpioksidi
Nitrofurantoiini
Paikalliset anesteetit: lidokaiini, prilokaiini, prokaiini, bentsokaiini
Rilutsoli
Sulfonamidit
Muita aineita, mm. aniliinivärit, tuholaismyrkyt, kasvimyrryt



KUVA. Methemoglobiinin ferri- (Fe^{3+}) ja ferromuotojen (Fe^{2+}) kemialliset kaavat.

soni imeytyy hyvin suolistosta, ja sillä on merkittävä enterohepaattinen kiertokulku. Lääke erittyy munuaisten kautta, ja sen puoliintumisaika on keskimäärin 24–30 tuntia (Coleman 1995, Jo ym. 2008, Ganesan ym. 2010).

Methemoglobinemia aiheuttaa harvoin oireita, jos methemoglobiinipitoisuus on alle 15 %. Keskushermosto-oireita, kuten päänsärkyä, väsymystä, huimausta ja pyörtymisiä, ilmenee yleensä pitoisuuden ollessa 20–30 %. Methemoglobiinipitoisuuden ylittäessä 50 % voi ilmetä arytmioita, kouristelua tai kooma; tila saattaa johtaa kuolemaan. Mikäli potilaalla on perussairauksia, kuten anemiaa, sydän- tai keuhkosairauksia tai hemoglobiinin poikkeavuus, hän voi kokea oireita jo methemoglobinemian ollessa vähäisempää (McGoldrick ja Bailie 1995, Ash-Bernal ym. 2004). Potilaalamme oli alussa pääoireena hengenahdistus ja takykardia. Myös syanoosi oli silmiinpistävä. Alun methemoglobiinipitoisuus oli varsin suuri (50 %). Myöhemmin potilaalla oli myös keskushermosto-oireita, kuten päänsärkyä. Pienestä oksihemoglobiinipitoisuudesta huolimatta ei verenkierröllistä hapentarjonnan ja kulutuksen epäsuhtaa (esim. laktatemiaa tai asidoosia) ollut havaittavissa. Nuori ja perusterve potilasietti merkittävän hypoksemian ilman kohdeelinvaurioita, koska iskeemiset sairaudet eivät rajoittaneet vitaalielinten hapensaantia.

Methemoglobinemian diagnostiikka on helppoa, jos tilaa osataan epäillä. Mahdollisuus tulisi ottaa huomioon potilailla, jotka ovat syanoottisia, joiden happikyllästeisyys on normaalia pienempi ja joiden oireet eivät selity kardiorespiratorisilla ongelmilla. Happikyllästeisyys ei kerro methemoglobinemian vakavuudesta. Normaali pulssioksimetri mittaa valon absorbanssia 660 nm:n ja 940 nm:n aallonpituuksilla, koska näillä kahdella aallonpituudella oksihemoglobiinin ja deoksihemoglobiinin absorbanssit eroavat toisistaan eniten. Methemoglobiini absorboi valoa yhtä lailla molemmilla aallonpituuksilla, ja pitoisuuden suureutuessa pulssioksimetri näyttää keskimäärin 85 %:a. On olemassa oksimetrejä, jotka tunnistavat kahdeksaa eri aallonpituutta ja pystyvät erottamaan muun muassa methemoglobiinin sekä karboksihemoglobiinin (Trillo ja Aukburg 1992, Tobias ja Ramachandran 2009). Methemoglobinemiassa hapen osapaine näyttää normaalilta. Methemoglobiinin pitoisuus on määriteltävissä verikaasuanalyysistä, mutta arvoa ei anneta automaattisesti suppeimmasta valtimoverikaasuanalyysistä.

Lievässä ja vähäoireisessa methemoglobinemiassa hoidoksi riittää lisähappi. Vaikeammin oireilevien potilaiden hoidossa on käytetty suonensisäistä metyleenisinihoitoa (1–2 mg/kg). Hoidon rajana on pidetty klii-

nisiä oireita, kuten päänsärkyä, hengenahdistusta tai huimausta. Hoito on myös yleensä aloitettu, kun methemoglobiinipitoisuus ylittää 30 %, vaikka potilas olisikin oireeton (do Nascimento ym. 2008). Metyleenisini saa aikaan methemoglobiinin muuntumisen takaisin normaaliin muotoon entsyymaattisten reaktioiden kautta. Toistuvaa antoa saatetaan tarvita potilaan oirekuvan mukaan (Trillo ja Aukburg 1992, Shadhia ym. 2006). Myös askorbiinihappoa on käytetty tilan hoidossa (Bolyai ym. 1972). Vaikeissa tapauksissa on käytetty lisäksi verensiirtoja sekä ulkoista kaasunvaihtoa (Curry 1982).

SANNA-MARIA POHJANPAJU, LL, vs. erikoistuva lääkäri, anesthesiologia
Pohjois-Karjalan keskussairaala

JANNE KUUSELA, anesthesiologian erikoislääkäri, ensihoidon vastuulääkäri

HEIKKI LAINE, anesthesiylilääkäri, tehohoidon vastuulääkäri

Mikkelin keskussairaalan toimenpideyksikkö

JUSSI SEPPÄLÄ, ylilääkäri, tulosaluejohtaja

Etelä-Savon shp, psykiatrian tulosalue, Moisio sairaala

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Lopuksi

Methemoglobinemia on harvoin päivystyksessä vastaan tuleva tilanne. Jos mustikanvärin potilaan oireille ei löydy selvää syytä, on methemoglobinemia hyvä muistaa yhtenä erotusdiagnostisena vaihtoehtona. Myös valtimo-verikaasuanalyysi tulisi tutkia tarkasti. Vaikka oireenmukainen elintoimintojen hoito on myrkytyksissä ensisijaista, tulee diagnoosiin pyrkiä mahdollisimman nopeasti. ■

KIRJALLISUUTTA

- Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:265–73.
- Bolyai JZ, Smith RP, Gray CT. Ascorbic acid and chemically induced methemoglobinemias. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;21:176–85.
- Coleman MD. Dapsone toxicity: some current perspectives. *Gen Pharmacol* 1995;26:1461–7.
- Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982;11:214–21.
- Ganesan S, Sahu R, Walker LA, Tekwani BL. Cytochrome P (450)-dependent toxicity of dapsone in human erythrocytes. *J Appl Toxicol* 2010;30:271–5.

- Jo YH, Kwon WY, Lee JH, ym. The effect of ethyl pyruvate on dapsone-induced methemoglobinemia in rats. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:811–4.
- Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993;42:7–12.
- McGoldrick MD, Bailie GR. Severe accidental dapsone overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13:414–5.
- do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:657–64, 651–7.
- Rantalaiho V, Lehto P, Salonen T. Siniset huulet. *Duodecim* 1999;115:2117.
- Shadhia S, Rahimi M, Moeinsadat M, Vesal G, Donyavi M, Abdollahi M. Acute methemoglobinemia following

attempted suicide by Dapsone. *Arch Med Res* 2006;37:410–4.

- Talarico JF, Metro DG. Presentation of dapsone-induced methemoglobinemia in a patient status post small bowel transplant. *J Clin Anesth* 2005;17:568–70.
- Tobias JD, Ramachandran V. Intraoperative diagnosis of unsuspected methemoglobinemia due to low pulse oximetry values. *J Intensive Care Med* 2009;24:273–7.
- Trillo RA Jr, Aukburg S. Dapsone-induced methemoglobinemia and pulse oximetry. *Anesthesiology* 1992;77:594–6.
- Turner MD, Karlis V, Glickman RS. The recognition, physiology, and treatment of medication-induced methemoglobinemia: a case report. *Anesth Prog* 2007;54:115–7.

Summary

Acute methemoglobinemia in a young girl

Methemoglobinemia is an acute and potentially life-threatening condition. It can be congenital but more often acquired. Suspected the diagnosis of this condition is straight forward. In methemoglobinemia red cells are unable to carry oxygen, because the iron of the heme is oxidised from Fe²⁺ to Fe³⁺. Symptoms are depended on the level of methemoglobinemia. Intravenous methylene blue is the treatment of choice.