

Particularități ale intoxicației acute cu substanțe methemoglobinizante

Dr. SEBASTIAN GĂLOIU, Dr. CRISTIAN PANDREA,
Dr. LAURA BĂNDUȚ, Dr. CLAUDIU ȚIPARU,
Departamentul Urgențe Majore, Spitalul Clinic de Urgență București

Autor pentru corespondență: Dr. CRISTIAN PANDREA,
Departamentul Urgențe Majore,
Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr. 8, sector 1
E-mail: pandreacristian@hotmail.com

Abstract: Methemoglobinemia is a condition in which the iron within hemoglobin is oxidized from the ferrous (Fe^{2+}) state to the ferric (Fe^{3+}) state, resulting in the inability to transport oxygen and carbon dioxide, leading to tissue hypoxia.

The authors present a case report of a collective exposure to a substance that determined methemoglobinemia: four patients admitted to Emergency Department in October 2003.

All cases had a rapid onset, with severe blue-gray cyanosis, dyspnea, dyspepsia in about 15 minutes after ingesting sausages, bought from the same store and with modified organoleptic properties.

In three cases, respiratory symptoms, whilst in the fourth digestive symptoms prevailed. Methemoglobinemia, measured by co-oximetry was between 9.6 and 47.3%. The patient with the lower methemoglobin level was in a significant severe status because of his pulmonary disease.

Two patients required methylene blue; the others had oxygen therapy, ascorbic acid, and symptomatic treatment. All patients responded well to therapy; all of them were discharged after 24 hours, with a methemoglobin level $< 0.5\%$.

The incriminated substance was probably a nitrate, used as an alimentary dye.

Keywords

blue-gray cyanosis, tissue hypoxia, co-oximetry, methylene blue.

Rezumat: Autorii prezintă un caz de intoxicație colectivă cu o substanță methemoglobinizantă: patru pacienți prezentați la Unitatea de Primire a Urgențelor în octombrie 2003.

Debutul a fost foarte rapid în toate cazurile, la aproximativ 15 min. de la ingestia aceluiași tip de produs alimentar (cârnați), achiziționat din același magazin și având proprietăți organoleptice modificate.

În trei cazuri simptomatologia respiratorie a fost dominantă, iar în al patrulea caz, cea digestivă. Valorile MetHb au fost cuprinse între 9,6 și 47,3%.

Doi pacienți au necesitat administrarea de antidot – albastru de metilen, ceilalți doi beneficiind în principal de oxigenoterapie, vitamina C și tratament simptomatic.

Pacientul cu valoarea cea mai mică a MetHb s-a prezentat cu o stare generală gravă datorită asocierii patologiei pulmonare.

Evoluția sub tratament adecvat a fost favorabilă în toate cele 4 cazuri, pacienții fiind externați după 24 ore, cu MetHb $< 0,5\%$.

Substanța implicată a fost probabil un nitrat utilizat drept colorant alimentar în prepararea produsului incriminat.

Cuvinte cheie

cianoză severă, hipoxie celulară, co-oximetru, albastru de metilen

Introducere

Intoxicația acută cu substanțe methemoglobinizante reprezintă o afecțiune mai puțin întâlnită, dar cu elemente clinice și paraclinice specifice, care pot să orienteze rapid către un diagnostic pozitiv. În general, o bună anamneză și un examen clinic atent pot oferi suficiente elemente pentru formularea unui diagnostic prezumtiv, pentru un diagnostic de certitudine fiind necesară determinarea nivelului methemoglobinei cu ajutorul unui co-oximetru.

Tabloul clinic poate fi dramatic, de aceea recunoașterea și instituirea cât mai precoce a tratamentului intoxicației cu substanțe methemoglobinizante reprezintă o prioritate pentru medicul de urgență [1]. Prin-

cipalele măsuri de tratament sunt simple și accesibile în toate Unitățile de Primiri Urgențe.

Vom prezenta în continuare cazul a 4 pacienți internați în urma ingestiei de produse alimentare contaminate cu o substanță methemoglobinizantă.

Prezentare de caz

Pacienții s-au prezentat în camera de gardă a Spitalului Clinic de Urgență București, în 22 și 23.10.2003. În prima zi s-au prezentat 2 bărbați (AM și BM), în vârstă de 20 și respectiv 26 ani, iar a doua zi soții DG și DM, de 55 și respectiv 51 ani.

Toți pacienții ingeraseră același tip de produse alimentare: mezeluri achiziționate din același magazin. Toți remarcaseră că acestea aveau proprietăți organoleptice modificate: miros și gust de „clor” sau „detergent”.

Debutul bolii a fost în toate cazurile la un interval foarte scurt (~15 min.) de la ingestie, cu simptome aproape identice: dispnee, cianoză, astenie fizică marcată, vertij, greață, epigastralgie și vărsături alimentare.

Antecedentele personale patologice ale pacienților nu au fost semnificative, excepție făcând DG, diagnosticat cu silicoză pulmonară și cord pulmonar cronic.

Primii pacienți, AM și BM au fost trimiși de către un alt spital cu diagnosticul de „Intoxicație cu substanță necunoscută”, la aproximativ o oră de la ingestie. În Unitatea de Primire a Urgențelor prezentau cianoză generalizată, astenie fizică marcată, transpirații reci, dispnee și greață.

Examenul clinic

Semnele vitale ale pacienților erau în limite normale.

Prezentau alterarea stării generale, fără modificarea conștienței, cu astenie fizică marcată, dispnee. Cianoză era foarte marcată, în special la nivelul extremității cefalice, cu o tentă de albastru-cenușiu. Amândoi pacienții prezentau epigastralgie și greață.

Examenul obiectiv nu a furnizat alte elemente anormale, cu excepția tahicardiei sinusale, 130/min., fără alte modificări ale EKG (prezentată de pacientul AM). Valorile saturației parțiale a O₂, măsurată prin pulsoximetrie, au variat între 85% – 90% (vezi tabelul 2).

Probele paraclinice au relevat valori mult crescute ale methemoglobinemiei (47,3%, respectiv 35,3%), susținând diagnosticul de intoxicație acută cu substanțe methemoglobinizante (vezi tabelul 2).

Tratamentul în camera de gardă a urmărit susținerea și monitorizarea funcțiilor vitale, administrându-se O₂ 100% 10 l/min. pe mască facială și perfuzii

cu NaCl 0,9%. Ulterior, în Secția de Toxicologie, s-a continuat oxigenoterapia și perfuzie endovenoasă (PEV) cu soluție Ringer și glucoză 10% tamponată cu 10 U.I. insulină/500 ml. S-a efectuat lavaj gastric și s-au administrat vitamina C₅₀₀, B₁ și B₆.

Ambilor pacienți li s-a administrat antidotul – albastru de metilen, 100 mg din soluția 1% i.v.

DM și DG au fost trimiși de către un alt spital, cu suspiciunea de intoxicație cu substanță methemoglobinizantă, la 2 ore și, respectiv, 7 ore de la ingestie. De reținut că DG, cu antecedente de silicoză pulmonară și cord pulmonar cronic, s-a prezentat la primul spital într-o stare mult mai gravă decât DM (soția sa). I s-au administrat oxigen pe mască facială, perfuzie cu NaCl 0,9%, vitaminele C, B₁, B₆ și, după aproximativ 6 ore petrecute în camera de gardă, a refuzat internarea și a fost trimis către secția de toxicologie a spitalului nostru.

În Unitatea de Primire a Urgențelor, DM acuza amețeli, greață însoțită de vărsături alimentare, epigastralgie. Pacienta era conștientă, cu stare generală mediocră, tegumente normal colorate, echilibrată hemodinamic și respirator. Prezenta vărsături repetate. Valorile analizelor (hemoleucograma, biochimie, EAB) se încadrau în limite normale, exceptând MetHb=17,1% (vezi tabelul 2).

Tratamentul a fost patogenic și simptomatic, pacienta primind perfuzii cu soluție Ringer lactat, Glucoză 10% tamponată cu insulină, NaCl 0,9%, antispastice, antiemetice, analgice, Manitol, precum și vitamina C.

DG prezenta o alterare severă a stării generale, cu astenie fizică marcată, vertij, dispnee intensă și greață. Starea de conștiență era păstrată. Prezenta cianoză generalizată, era subfebril (37,8°C), cu murmur vezicular diminuat bilateral, rare raluri bronșice. Tensiunea arterială era de 125/80 mm Hg, AV=110/min., iar frecvența respiratorie de 25/min.

Dintre probele de laborator reținem: Hb = 13,2 g/dl, leucocite = 10 000/mm³, colesterol = 215 mg/dl, trigliceride = 381 mg/dl, celelalte fiind în limite normale. Analiza gazelor sanguine a relevat o MetHb = 9,6%.

Radiografia cardiopulmonară a arătat cardiomegalie și fibroză pulmonară, fără modificări evolutive.

Pacientul a primit perfuzii cu glucoză 10% tamponată cu insulină, NaCl 0,9%; bronhodilatatoare, antibiotic, analgice, vitaminele C₅₀₀, B₁ și B₆.

Evoluția a fost favorabilă în toate cele patru cazuri. Toți pacienții au fost externati după 24 ore, cu valori ale MetHb sub 0,5%.

Discuții

Methemoglobinemia reprezintă acumularea de methemoglobină rezultată din oxidarea fierului din

hemoglobina normală de la forma feroasă (Fe^{2+}) la forma ferică (Fe^{3+}).

Methemoglobina se formează în permanență sub acțiunea proceselor oxidative celulare și este redusă la hemoglobină normală prin citocrom b5-methemoglobin reductază NADH-dependentă și NADPH-methemoglobin reductază (fig. 1). Valorile normale nu depășesc 1% din hemoglobina totală [2].

Manifestările methemoglobinemiei sunt date de hipoxia tisulară determinată de blocarea transportului oxigenului și deplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei [3].

Methemoglobinemia poate fi determinată de:

- anomalii structurale congenitale ale hemoglobinei (hemoglobina M);
- deficiențe enzimatică (deficiența de NADPH methemoglobin-reductază și citocrom b5);
- factori endogeni (diareea și acidoza la sugari);
- factori toxici exogeni (cei mai frecvent implicați) (vezi tabelul 2):
 - o substanțe chimice,
 - o medicamente,
 - o factori alimentari,
 - o factori de mediu.

Acțiunea nitraților

Azotatul de sodiu E251 se folosește la preparatele din carne pentru formarea și, în special, stabilizarea culorii în produsul finit. În timpul sărării, sub acțiunea bacteriilor denitrifiante, azotații se transformă în azotiți. Bacteriile produc reductaze și hidrogenaze care, în mediu acid, transformă azotitul în oxid de azot. Oxidul de azot se unește cu hemoglobina sau cu mioglobina, rezultând azoxihemoglobina sau azoximioglobina care, prin sărare îndelungată, afumare caldă sau fierbere, se transformă în azoxihemocromogen sau azoximicrocromogen, pigmenti de culoare roșie stabilă. După datele FAO, cantitatea de azotat tolerată de omul adult este de 5 – 10 mg/kgc pe zi, pentru copii nivelul trebuie să fie mult mai scăzut [4].

Azotatul de sodiu și azotatul de potasiu E252 se folosesc la lapte și produse lactate în doze de 50 mg/kg, la carne și produse din carne în proporție de maxim 250 mg/kg. Azotitul de sodiu și azotitul de potasiu, E249 – E250, au proprietatea de a mări permeabilitatea țesuturilor, precum și o acțiune antioxidantă. Azotitul de sodiu are și o acțiune conservantă prin blocarea legăturilor polipeptidice care sunt atacate de microflora de alterare, diminuând astfel multiplicarea microorganismelor [4].

Pe lângă caracteristicile favorabile ale azotiților folosiți în industria preparatelor din carne, nu poate fi

ignorat și rolul lor potențial nociv, azotiții fiind recunoscuți ca substanțe virtual toxice.

În stare liberă (prin aport alimentar) azotiții pot traversa bariera gastrointestinală și, ajunși în sângele circulant, blochează o cantitate echivalentă de hemoglobină. La un aport sistematic de azotiți se pot produce diferite grade de anemie, iar la un aport foarte mare (peste 0,6 g pătruns deodată în sângele circulant al unui adult), efectul poate fi fatal. Azotiții sunt mult mai toxici decât azotații, transformând hemoglobina în methemoglobină [4].

După FAO – OMS, cantitatea de azotit tolerată zilnic de organismul uman, este de 0,2 – 0,4 mg/kgc. În carne și produse de carne, azotiții nu trebuie să depășească 70 mg/kg [4].

Tablou clinic

Semnul patognomonic al afecțiunii este **cianoza** cu aspect albastru-cenușiu, care nu cedează la administrarea de oxigen și cu o presiune parțială arterială a oxigenului normală. Pentru apariția cianozelor concentrația hemoglobinei reduse trebuie să depășească 1,5 g/dl, în comparație cu 5 g/dl în cazul oxihemoglobinei [2].

Nivelul methemoglobinei, cuantificat în procente din hemoglobina totală, determină gradul hipoxiei tisulare și prin aceasta manifestările clinice [5]:

- o 0-10%: fără simptome;
- o 10-20%: cianoză, simptome moderate;
- o 20-50%: cianoză, astenie, cefalee, dispnee, tahicardie;
- o >50%: obnubilare, convulsii, comă, dispnee marcată, aritmii, dureri precordiale;
- o >70%: potențial letal.

Hipoxemia și anemia preexistente duc la apariția semnelor și simptomelor la niveluri mai mici ale methemoglobinemiei [2].

Pacienții cu methemoglobinemie de cauză congenitală tolerează mult mai bine niveluri ridicate ale methemoglobinei. De asemenea, o creștere lentă a nivelului methemoglobinei este suportată mai ușor decât una bruscă [2].

Diagnosticul pozitiv este susținut pe istoricul de expunere la substanțe methemoglobinizante și de caracteristicile cianozelor, la care se adaugă un aspect marociolatiu al sângelui arterial și măsurarea nivelului methemoglobinei cu un co-oximetru.

Utilitatea pulsoximetriei este redusă în cazul methemoglobinemiei, datorită incapacității de a diferenția diversele tipuri de hemoglobină redusă. Există o „lacună de saturație”: $\text{paO}_2 > \text{SpO}_2 > \text{saturație co-oximetru}$ [5].

Diagnostic diferențial este cel al pacientului cianotic [2]:

- afecțiuni ce determină scăderea paO_2 :
 - o factori de mediu,
 - o afecțiuni pulmonare
 - obstrucția căilor aeriene,
 - tulburări de ventilație/perfuzie,
 - șunt vascular;
 - o afecțiuni cardiovasculare
 - șunt dreapta-stânga,
 - insuficiență cardiacă congestivă,
 - șoc,
 - vasoconstricție,
 - policitemie;
- hemoglobine anormale:
 - o methemoglobinemie,
 - o sulfhemoglobinemia,
 - o alte hemoglobine cu afinitate scăzută pentru oxigen.

Tratamentul cuprinde:

- o tratament de susținere a funcțiilor vitale (ALS);
- o administrare de O_2 100%;
- o decontaminare externă și/sau internă (lavaj gastric, cărbune activat seriat pentru substanțele cu volum de distribuție mic și $T_{1/2}$ lung)
- o antidot specific: albastrul de metilen;
- o antioxidanți: vitamina C_{500} (300-1000 mg/zi).

La acestea se pot adăuga:

- o exsangvinotransfuzii (la copii) [5],
- o oxigen hiperbar (permite un aport de O_2 adecvat chiar și atunci când hemoglobina este complet nefuncțională) [5],
- o tratamentul etiologic și patogenetic al eventualelor afecțiuni asociate.

Antidotul specific, albastrul de metilen, se administrează i.v. lent, în doză inițială de 1-2 mg/kgc din soluție sterilă în concentrație de 1%, cu posibilitatea de a repeta doza în decurs de o oră dacă starea pacientului o impune [2, 6, 9, 10].

Este indicat în [5]:

1. Hipoxie tisulară semnificativă:
 - o dispnee severă,
 - o acidoză metabolică,
 - o tahicardie, tahipnee,
 - o status mental alterat, convulsii,
 - o aritmii, ischemie miocardică;
2. MetHb > 20%, chiar și la pacienții asimptomatici;
3. Nivelurile mai mici ale methemoglobinei, la pacienți cu anemie sau hipoxemie.

Principala contraindicație este reprezentată de deficiența cunoscută de glucoză-6-fosfatdehidrogenază (G6PD).

Reacțiile adverse includ:

- o greață,
- o anxietate,
- o durere precordială,
- o tahicardie,
- o HTA,
- o SpO_2 scăzută tranzitor,
- o disurie,
- o colorarea urinei în albastru-verde,
- o anemie hemolitică.

Evoluția și prognosticul sunt date de gravitatea hipoxiei tisulare și depind de nivelul MetHb și de factorii asociați.

Incidența exactă a methemoglobinemiei, atât la nivel național, cât și la nivel internațional [6], nu este cunoscută.

Un studiu al Laboratorului Exterior de Medicină Legală Tg. Mureș, care constata în perioada 1988-1999 9486 decese, evidențiază două intoxicații acute colective cu azotați, din care s-au înregistrat două decese [7].

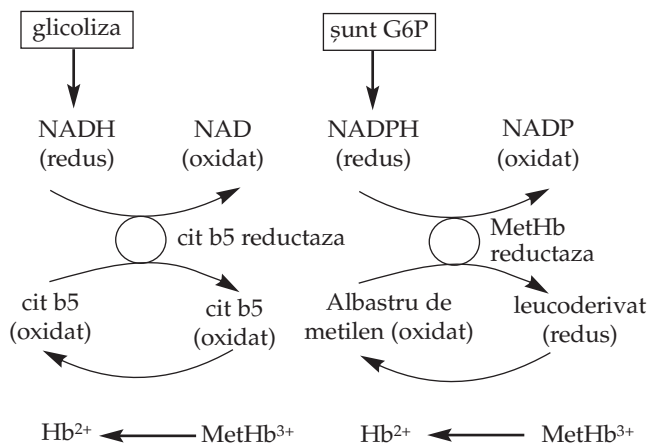
Concluzii

În cazurile prezentate, ingestia substanței methemoglobinizante (probabil nitrați utilizați pe post de coloranți alimentari în prepararea mezelurilor) a determinat apariția rapidă a simptomelor (cianoză, dispnee, astenie fizică marcată, manifestări digestive). Datele din literatura de specialitate arată un debut al simptomelor la un interval de timp mai mare de la ingestie fiind citate intervale între 1 – 6 ore.

Intensitatea manifestărilor a fost corelată cu nivelul MetHb și antecedentele patologice personale.

În condițiile unui tratament adecvat evoluția a fost favorabilă, cu remisia rapidă a simptomatologiei.

Figura 1: Mecanisme de reducere a MetHb (Ford Delaney, modificat)



Tabel 1: Tablou clinic

Semne și simptome	AM	BM	DM	DG
Alterarea stării generale	+	+	+	+
Cianoză generalizată	++	+	-	-
Cianoza extremităților	+++	++	-	+
Dispnee	++	+	-	+
Tahicardie sinusală	+	-	-	+
Vărsături	-	-	+	-

Tabel 2: Examen paraclinice

Parametri	AM	BM	DM	DG
glicemie (mg/dl)	166	156	98	103
leucocite/mm ³	7 200	7 300	10 900	10 000
Hb (g/dl)	13,5	12,9	12,3	13,2
pH	7,34	7,46	7,46	
pCO ₂ (mm Hg)	35,3	39,3		
pO ₂ (mm Hg)	176,7	70,4	69	
MetHb (% Hb)	47,3	35,3	17,1	9,6
SpO ₂ (%)	85	90	99	92

Tabel 3: Factori toxici exogeni

AINS	Dapsona	Nitroprusiat
Aminofenone	Fenacetina	Permanganat de
Anestezice locale	Hidrazida	potasiu
Bismut	Hidroxilamine	Peroxizi
Clorafi	Metoclopramid	Produce
Cloroquina	Naftalina	petroliere
Cobalt	Nitrați	Rifampicina
Coloranți	Nitriți	Toluidina
Crom	Nitrobenzen	Trinitrotoluen
Cupru	Nitroglicerina	Sulfonamide
		Vitamina K ₃
		Yopsele

Bibliografie

1. Falkenhahn M, Kannan S. Unexplained acute severe methemoglobinemia in a young adult. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, Vol 86, No. 2: 278-280. Available from: <http://bjao.oupjournals.org/cgi/content/full/86/2/278>
2. Delaney F. *Clinical Toxicology*. Philadelphia: Saunderson Company; 2001. p. 211-216.
3. David C. Methemoglobinemia. c2004, eMedicine.com, Inc [last updated January 2001, cited March 2004]. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic313.htm>
4. Stroia L. Coloranții alimentari. [citată 20 mai 2004] Available from: www.globus.home.ro/articole/art_index.htm
5. Arafat R, Boeriu C, Chiang W, DeRoos F, Goldfrank L, Gordon P et al. *Elemente de Toxicologie Clinică*. Târgu Mureș: Editura Ardealul; 2003. p. 85-87.
6. Kumar M. Methemoglobinemia. 2004, eMedicine.com, Inc [last updated 1 August 2003, cited March 2004]. Available from: <http://www.emedicine.com/ped/topic1432.htm>
7. Hecser L, Hădăreanu V. Observații medico-legale în intoxicațiile acute cu nitrați. În: *Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică*, octombrie 2000, IV:3, 84-87.
8. Ellenhorn M. *Ellenhorn's Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Second edition, Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1496-1499.
9. Voicu V. *Toxicologie clinică*. București Editura Albatros; 1997. p. 144-146.
10. Orășanu D, Ulmeanu C. *Intoxicațiile acute la copil. Diagnostic și tratament*. București 1995. p. 101-103.