

Daria SCHETZ<sup>1</sup>  
Wojciech WALDMAN<sup>1,2</sup>  
Jacek SEIN ANAND<sup>1,2</sup>

## Methemoglobinemia w przebiegu przypadkowego, ostrego zatrucia "poppers" – opis przypadku

Methemoglobinemia as a result of acute accidental "poppers" poisoning – a case report

<sup>1</sup>Zakład Toksykologii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska  
Kierownik:  
dr hab. n. med. Jacek Sein Anand

<sup>2</sup>Pomorskie Centrum Toksykologii, Gdańsk, Polska  
Kierownik:  
dr n. med. Wojciech Waldman

### Dodatkowe słowa kluczowe:

"poppers"  
afrodyzjak  
ostre zatrucie  
methemoglobinemia

### Additional key words:

poppers  
aphrodisiac  
acute intoxication  
methemoglobinemia

W ostatnich latach widoczny jest wzrost liczby zatruc związkami methemoglobinotwórczymi. W pracy opisano przypadek ciężkiej methemoglobinemii (MetHb 55,2%), która wystąpiła u 25-letniego pacjenta w przebiegu doustnego przyjęcia „poppersa”, który został zastosowany przez mężczyznę jako afrodyzjak. Wnioski: 1. Doustne przyjęcie azotynów alkilowych, w tym azotynu izobutyli jest obarczone ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu methemoglobinemii. 2. W przypadku zatruc przebiegających z prawidłowymi wartościami pO<sub>2</sub>, obniżonymi poziomami saturacji, klinicznymi objawami sinicy nie reagującymi na tlenoterapię i „czekoladowym” zabarwieniem krwi należy podejrzewać methemoglobinemę. 3. W każdym przypadku MetHb należy rozważyć podanie specyficznej odtrutki jaką jest błękit metylenowy. 4. Nasilenie sinicy koreluje z poziomem methemoglobiny.

### Wstęp

W ostatnich latach wzrosło ryzyko wystąpienia zatruc związkami methemoglobinotwórczymi. Jest to konsekwencją m.in. powszechnej dostępności w sex shopach i sklepach internetowych do tzw. „poppersów” [1], środków przyjmowanych wzięwnie jako afrodyzjaki.

Pod nazwą „poppers” kryją się dostępne w małych butelkach, nieprzekraczających zwykle 30 ml objętości, lotne azotyny – alkilowe i cykliczne estry kwasu azotawego.

Poniżej prezentujemy opis przypadku ciężkiej methemoglobinemii, do której doszło w konsekwencji, przyjęcia „poppersa” drogą doustną.

### Opis przypadku

Dwudziestopięcioletni pacjent został przyjęty do Oddziału Toksykologicznego z powodu szybko narastającej duszności, „kołatania serca” oraz osłabienia.

Z badania podmiotowego wynikało, że tego samego dnia mężczyzna wypił, jako afrodyzjak, ok. 10 ml preparatu „Sex-6HT”, zakupionego w „sex shopie” przez swoją partnerkę. Niewłaściwy wybór drogi przyjęcia substancji chory tłumaczył tym, że środek dostępny jest w różnych „smakach”, co sugerowało możliwość jego przyjęcia drogą doustną.

Według producenta środek zawierał azotyn izobutyli.

Recently we observe an increase in the number of intoxications due to xenobiotics that may induce acute methemoglobinemia. Our study showed a case of acute methemoglobinemia (MetHb 55.2%) in 25 – year old man. Clinical symptoms were caused by ingestion of “poppers” which was used by patient as “aphrodisiac”. Summary: Conclusions: 1. Oral intake of alkyl nitrites, including isobutyl nitrite, is burdened with the risk of life-threatening methemoglobinemia. 2. In the case of poisonings running with normal pO<sub>2</sub>, reduced level of oxygen saturation, clinical signs of cyanosis does not react to oxygen therapy, and “chocolate” tinge of blood methemoglobinemia should be suspected. 3. In every case of MetHb the use of antidote, which is methylene blue, should be considered. 4. The severity of cyanosis correlates with the level of methemoglobin.

Tuż po doustnym przyjęciu preparatu „Sex-6HT” chory odczuwał pieczenie oraz jak mówił, uczucie „lekkości” w przełyku, a następnie narastającą duszność, silny niepokój oraz obezwładniające osłabienie.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarową akcję serca, z akcją komór ok. 120/min w spoczynku, z tendencją do gwałtownego przyspieszenia do ok. 160/min przy nawet niewielkim wysiłku fizycznym. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło początkowo 120/70 mm Hg, a następnie obserwowano jego spadek do wartości ok. 70/50 mm Hg. W badaniu układu oddechowego dominowało *tachypnoe* z liczbą oddechów sięgającą ok. 50 oddechów/min. i saturacją nie przekraczającą ok. 80%.

Nad płucami słyszalny był szmer oddechowy podstawowy prawidłowy. Tętno serca były prawidłowo akcentowane, ze słyszalnym szmerem skurczowym o największym nasileniu w punkcie Erba. Brzuch był miękki, bez oporów patologicznych, perystaltyka zachowana, bez objawów otrzewnowych. W badaniu neurologicznym nie zaobserwowano większych odchyłań od normy.

W badaniu powłok ciała widoczne było „niebieskie” zabarwienie skóry i charakterystyczna zmiana koloru pobranej do strzykawki krwi na „czekoladowy”.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: MetHb 55,2%; pH 7,504; pCO<sub>2</sub> 28,7

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Daria Schetz  
Pomorskie Centrum Toksykologii  
ul. Kartuska 4/6 80-104 Gdańsk, Poland  
e-mail: dariaschetz@gumed.edu.pl  
+48 (58) 682 19 39

mm Hg;  $pO_2$  106 mm Hg;  $HCO_3^-$  22,4; NZ 0,5 mmol/l; Na 133 mmol/l; kreatynina 1,17 mg/dl; ALAT 58 U/l; ASPAT 58 U/l oraz CK 2625 U/l. W pozostałych badaniach biochemicznych, w tym m.in. TNT i CKMB, nie stwierdzono większych odchyień od normy.

W badaniach toksykologicznych nie stwierdzono obecności etanolu w surowicy krwi. W badaniu przesiewowym moczu wykluczono obecność typowych narkotyków i leków, w tym: THC, opiatów, kokainy, benzodiazepin i barbituranów.

W badaniu EKG, prócz przyspieszenia akcji serca nie stwierdzono większych odchyień od normy.

W związku z pogarszającym się stanem klinicznym chorego, a także brakiem odpowiedzi na prowadzoną terapię objawową, w tym intensywną tlenoterapię, podjęto decyzję o podaniu błękitu metylenowego w dawce 1 mg/kg m.c. w 1% roztworze dożylnym, przez ok. 5 minut.

W czasie podawania antidotum zaobserwowano poprawę samopoczucia pacjenta, zwolnienie akcji serca, ustępowanie zasinienia skóry oraz obniżenie wartości MetHb do 44,1%. Wartości pozostałych parametrów wynosiły odpowiednio: pH 7,441;  $pCO_2$  37,2 mmHg;  $pO_2$  198 mm Hg;  $HCO_3^-$  24,9 mmol/l; NZ 1,4 mmol/l.

Po zakończeniu podawania błękitu metylenowego poziom MetHb obniżył się do wartości 0,6%, a objawy kliniczne, na które skarżył się pacjent całkowicie ustąpiły.

W trakcie kolejnych dni wszystkie parametry biochemiczne uległy normalizacji.

## Dyskusja

Cząsteczka hemoglobiny (Hb), podstawowego barwnika krwi, zbudowana jest z globiny, której każdy z łańcuchów połączony jest z cząsteczką hemu, złożonego z pierścienia porfiryнового z centralnie ułożonym atomem żelaza. Taka budowa determinuje proces przenoszenia tlenu oraz stabilizuje cząsteczkę hemoglobiny [2].

Przyłączenie tlenu do Hb, nazywane powszechnie utlenowaniem, zachodzi bez zmian wartościowości żelaza. Utlenowana hemoglobina nosi nazwę oksyhemoglobiny (oksyHb). Proces przechodzenia zredukowanej postaci hemoglobiny (deoksyhemoglobiny, deoksyHb) w oksyHb zachodzi wtedy, kiedy żelazo ( $Fe^{2+}$ ) wiąże tlen w kapilarach płucnych.

Niekiedy zdarza się, że oksyHb zostaje utleniona do methemoglobiny (MetHb), zawierającej żelazo trójwartościowe ( $Fe^{3+}$ ). Niebezpieczeństwo takiego stanu związane jest z faktem tego, iż MetHb posiada zdolność wiązania jedynie cząsteczek  $H_2O$ , nie może natomiast przyłączyć cząsteczek  $O_2$ .

W organizmie ludzkim występuje co prawda niewielki poziom MetHb, ale nie przekracza on zazwyczaj 1-3% [3].

Do wystąpienia methemoglobinemii predysponować mogą zarówno czynniki wrodzone, do których zalicza się nieprawidłową budowę cząsteczki hemoglobiny oraz niedobór reduktaz methemoglobiny, a także czynniki nabyte.

Erytrocyty, które są nośnikami tlenu, stale podlegają działaniu wolnych rodników tlenowych, dlatego są szczególnie narażone na działanie stresu oksydacyjnego.

Ponadto krew dystrybuuje różne ksenobiotyki, które same mogą wykazywać znaczny potencjał utleniający.

Niestety ochrona erytrocytów przed procesem utlenienia jest utrudniona z powodu braku jądra komórkowego oraz mitochondriów [4]. Właśnie z tego powodu może dochodzić do nabytej methemoglobinemii, która wystąpiła także w przypadku ww. pacjenta.

Opisany przez nas mężczyzna przyjął „poppers”, pod nazwą którego kryła się grupa związków zaliczanych do azotynów alkilowych, w tym: azotyn amylu, butylu oraz izobutylu. Substancje te, od 1937 r. wykorzystywano jako leki stosowane w terapii choroby niedokrwiennej serca (IHD). W latach 1960-1969 wprowadzono je do obrotu jako leki OTC (farmaceutyki stosowane bez recepty).

W tym samym czasie zaobserwowano także nagły wzrost zainteresowania nimi młodych i zdrowych mężczyzn, a szczególnie popularność zyskały w środowiskach homoseksualnych mężczyzn [5]. Nadużywanie tych środków skłoniło FDA (Amerykańska Agencja Leków) do podjęcia decyzji o konieczności ponownej ich sprzedaży wyłącznie po okazaniu recepty [5].

Pomimo tych działań „poppers” stały się jednymi z najczęściej nadużywanych substancji w USA [6].

W przeciwieństwie do innych wziewnych środków odurzających, azotyny alkilowe nie wykazują bezpośredniego działania farmakologicznego na OUN.

Osoby rekreacyjnie korzystające z tego rodzaju substancji twierdziły, że po jej inhalacji doświadczali przyjemnego uczucia ciepła oraz euforii. Z kolei do niepożądanych działań zaliczali zawroty i bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności, zaczerwienienie twarzy i okolic klatki piersiowej oraz uczucie kołatania serca. Ponadto u części użytkowników po zastosowaniu tego rodzaju środków odnotowano przypadki podrażnienia błon śluzowych, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz oczu [7].

Azotyny alkilowe są powszechnie uważane są za środki bezpieczne, o ile są stosowane wziewnie. Natomiast ich doustne przyjęcie obarczone jest dużym ryzykiem.

Już w 1980 r. opisano przypadek 30-letniego mężczyzny, który zmarł z powodu methemoglobinemii, do której doszło w następstwie wypicia 12 ml azotynu butylu [8].

Do methemoglobinemii dochodziło zwykle w ciągu od 20 do 60 min. od czasu przyjęcia związku methemoglobinotwórczego, a okres półtrwania MetHb wynosi ok. 55 min.

W przypadku opisanego w niniejszej pracy pacjenta to właśnie objawy kliniczne, odchylenia w badaniach biochemicznych, a także wygląd krwi pobranej do badań, nasunęły podejrzenie methemoglobinemii.

Warto jednak podkreślić, że rozpoznanie tego schorzenia nie zawsze jest proste. Objawy kliniczne można bowiem łatwo przypisać innym jednostkom chorobowym [9,10].

Wartości MetHb poniżej 30%, u osób nieobciążonych innymi schorzeniami mogą nie wywoływać żadnych symptomów klinicznych lub powodować jedynie zmęczenie czy bóle lub zawroty głowy.

Wartości MetHb rzędu 30-50%, mogą

być przyczyną depresji ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzać działanie układu sercowo-naczyniowego pod postacią m.in.: tachykardii, tachypnoe, duszności i/lub zasinienia powłok ciała.

W przypadku wartości MetHb sięgających ok. 50-70% występują objawy zagrażające życiu chorego.

Wartość  $PaO_2$ , nawet w przypadkach ciężkiej methemoglobinemii, może pozostać w zakresie wartości referencyjnych. Dzieje się tak z uwagi na to, iż parametr ten opisuje obecność  $O_2$  rozpuszczonego w osoczu, a nie jego ilość związaną z Hb.

$PaO_2$  jest parametrem przydatnym w warunkach prawidłowej zdolności wiązania  $O_2$  przez Hb, ponieważ ilość  $O_2$  rozpuszczonego we krwi tętnicznej pozostaje w równowadze z  $O_2$  przenoszonym przez Hb.

W przypadku opisanego przez nas pacjenta, pomimo wysokich wartości MetHb, sięgających 55,2%, a także sinicy nie reagującej na terapię tlenem wartość  $PaO_2$  była prawidłowa i wynosiła 106 mmHg.

Zjawisko to tłumaczy się utratą zdolności przenoszenia tlenu przez erytrocyty, bowiem w przypadku utlenienia jednej ze składowych Hb, stwierdza się silniejsze wiązanie  $O_2$  z pozostałymi, w konsekwencji czego dochodzi do utrudnionego oddawania  $O_2$  tkankom. Ponadto w częściowo utlenionej cząsteczce Hb stwierdza się wysokie powinowactwo naładowanej dodatkowo MetHb do chlorków, fluorków i cyjanków (jony ujemne), które dodatkowo upośledzają utlenowanie tkanek.

Warto zwrócić także uwagę na pewne ograniczenia powszechnie stosowanej pulsoksymetrii. Ta nieinwazyjna metoda bazuje na wykorzystaniu zjawiska absorpcji emitowanego promieniowania świetlnego o dwóch różnych długościach fal przez hemoglobinę. OksyHb pochłania więcej promieniowania podczerwonego, a mniej czerwonego, w stosunku do deoksyHb. Niemniej jednak współczynnik absorpcji karboksyhemoglobiny (COHb) jest podobny jak oksyHb, w związku z czym metoda ta odczytuje wartości COHb jako oksyHb, powodując fałszywie zawyżony odczyt saturacji  $O_2$ . Podobnie dzieje się w przypadku MetHb. Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały, iż w przypadku wysokich wartości MetHb, saturacja staje się mało miarodajna bowiem przy poziomach MetHb przekraczających 35% obserwowano jedynie nieznaczne obniżenia saturacji.

Reasumując należy podkreślić, że zarówno poziom  $PaO_2$  uzyskany w badaniu gazometrycznym, jak również sat.  $O_2$  widoczna w badaniu pulsoksymetrycznym nigdy nie powinny być traktowane jako wyznaczniki ciężkości stanu pacjenta z methemoglobinemią.

Uwagę należy zwracać na objawy kliniczne, które są odzwierciedleniem hipoksemii i ściśle korelują z poziomem MetHb oraz czynnikami dodatkowo obciążającymi pacjenta takimi jak np.: anemia, choroba wieńcowa, choroby płuc przebiegające z utrudnioną wymianą gazową.

I tak u pacjentów z anemią objawy kliniczne mogą się pojawić już przy niższych poziomach methemoglobiny.

Leczenie MetHb ma na celu w pierw-

szej kolejności wyeliminowanie czynnika sprawczego oraz poprawienie dostawy tlenu do tkanek. W tym celu zalecane jest prowadzenie wentylacji 100% O<sub>2</sub>, a w wybranych przypadkach zastosowanie błękitu metylenowego. Wydaje się, że odtrutka powinna być stosowana w zależności od stanu klinicznego pacjenta, a nie wartości poziomu MetHb.

Błękit metylenowy to środek redukujący żelazo trójwartościowe do dwuwartościowego. Lek stosowany jest dożylnie, w dawce 1-2 mg/kg m.c. (1% roztwór). Wdrożenie wspomnianego leczenia powoduje szybkie, nie przekraczające zwykle 48 h, ustąpienie objawów klinicznych.

#### Wnioski

1. Doustne przyjęcie azotynów alkilowych, w tym azotynu izobutyli jest obarczone ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu methemoglobinemii.

2. W przypadku zatruczeń przebiegających z prawidłowymi wartościami pO<sub>2</sub>, obniżonymi poziomami saturacji, klinicznymi objawami sinicy nie reagującymi na tlenoterapię i „czekoladowym” zabarwieniem krwi należy podejrzewać methemoglobinemię.

3. W każdym przypadku MetHb należy rozważyć podanie specyficznej odtrutki jaką jest błękit metylenowy.

4. Nasilenie sinicy koreluje z poziomem methemoglobiny.

#### Piśmiennictwo

1. **Staikowsky F, Perret A, Péviriéri F, Zanker C, Zerkak D et al:** Poisoning with „poppers”, a rare cause of methemoglobinemia observed in emergency cases. *Presse Med.* 1997; 26: 1381-1384.
2. **Linberg R, Conover CD, Shum KL, Shorr RG:** Hemoglobin based oxygen carriers: how much methemoglobin is too much? *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26: 133-148.
3. **Shikama K:** The molecular mechanism of autoxidation for myoglobin and hemoglobin: a venerable puzzle. *Chem Rev.* 1998; 98: 1357-1374.

4. **Paczek A, Wawrzyńska L, Mendek-Czajkowska E, Kober J, Torbicki A:** Nabyta methemoglobinemia – opis przypadku. *Pneumonol Alergol Pol.* 2010; 78: 153-158.
5. **Haverkos HW, Kopstein AN, Wilson H, Drotman P:** Nitrite inhalants: history, epidemiology, and possible links to AIDS. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 858-861.
6. **Haverkos HW, Drotman P:** NIDA technical review: nitrite inhalants. *Biomed Pharmacother.* 1996; 50: 228-230.
7. **Schwartz RH, Peary P:** Abuse of isobutyl nitrite inhalation (Rush) by adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 1986; 25: 308-310.
8. **Shesser R, Dixon D, Allen Y, Mitchell J, Edelstein S:** Fatal methemoglobinemia from butyl nitrite ingestion. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 131-132.
9. **Bradberry SM:** Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicol Rev.* 2003; 22: 13-27.
10. **Pach J, Kamenczak A, Panas M:** The frequency of toxic methemoglobinemias in people living in the vicinity of refuse dumps Barycz. *Przegl Lek.* 1996; 53: 348-350.