
Methemoglobinemi – årsaker, diagnostikk og behandling

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

LENE SOLHEIM

Giftinformasjonssentralen
Postboks 8189 Dep
0034 Oslo

ANNE-CHARLOTTE BRUN

TONE SILDNES GREIBROKK

DAG JACOBSEN

Overvåkningsavdelingen
Medisinsk divisjon
Ullevål sykehus
0407 Oslo

CHRISTIAN FOSSUM

Medisinsk avdeling
Gjøvik fylkessykehus
2819 Gjøvik

Methemoglobinemi er en sjelden tilstand som kan ha medfødte årsaker eller induseres av toksiske agenser. Methemoglobin (metHb) dannes når jernet i hemoglobin oksideres fra toverdig (Fe^{2+}) til treverdig form (Fe^{3+}). Dette komplekset er mørkebrunt og kan ikke transportere oksygen. Samtidig forskyves dissosiasjonskurven til oksyhemoglobin mot venstre og fører til nedsatt vevsoksygenering, med påfølgende cyanose og hypoksiske fenomener.

Vi presenterer to pasienter med dapsonindusert methemoglobinemi. Blod, slimhinner og neglesenger antok en brunblå farge, som var til hjelp til å stille diagnosen. En av pasientene ble behandlet med gjentatte doser metylenblått,

som reduserer methemoglobin tilbake til hemoglobin. I den andre pasienten sank methemoglobinnivået gradvis med T50 på 50 timer. Begge pasientene hadde få symptomer og ble utskrevet i velbefinnende.

Ved methemoglobinemi oppstår hypoksi, som kan behandles effektivt med metylenblått. Det er imidlertid ofte nødvendig med gjentatte doser.

Hemoglobin består av fire polypeptidkjeder som alle har et hemmolekyl knyttet til seg. Hvert av de fire hemmolekylene har et jernatom sentralt, og det er til disse at oksygen bindes (1, 2). I normalt hemoglobin antas jern å foreligge i toverdig form (Fe^{2+}). I virkeligheten er det, som følge av et elektronbytte mellom jern og oksygen, en likevekt mellom den toverdige og den treverdige formen (fig 1) (1 – 3).



Figur 1 I normalt hemoglobin antas jern å foreligge i toverdig form. I virkeligheten er det, som følge av et elektronbytte mellom jern og oksygen, en likevekt mellom den toverdige og treverdige formen (3)

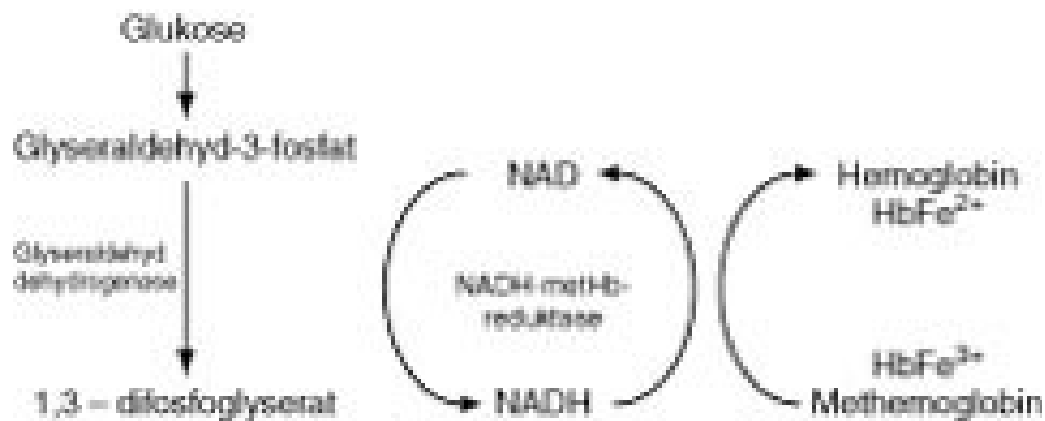
Når oksygen frigjøres, reverseres vanligvis dette elektronbyttet slik at hemoglobinet etter deoksygenering vil inneholde toverdig jern. I enkelte tilfeller frigis imidlertid oksygen med det ekstra elektronet og etterlater dermed hemoglobin med treverdig jern, HbFe^{3+} . Denne oksiderte formen av hemoglobin kalles methemoglobin og er verken i stand til å transportere O_2 eller CO_2 (1 – 3).

Nærvær av methemoglobin fører også til at det normale hemoglobins affinitet til oksygen øker, slik at dissosiasjonskurven til oksyhemoglobin forskyves mot venstre. Resultatet er redusert frigjøring av oksygen perifert (1 – 4).

En liten mengde hemoglobin vil på grunn av autooksidasjon alltid foreligge som methemoglobin. Erytrocyttene har imidlertid flere mekanismer for å holde disse metHb-nivåene lave ($< 1\%$) (1 – 3, 5, 6).

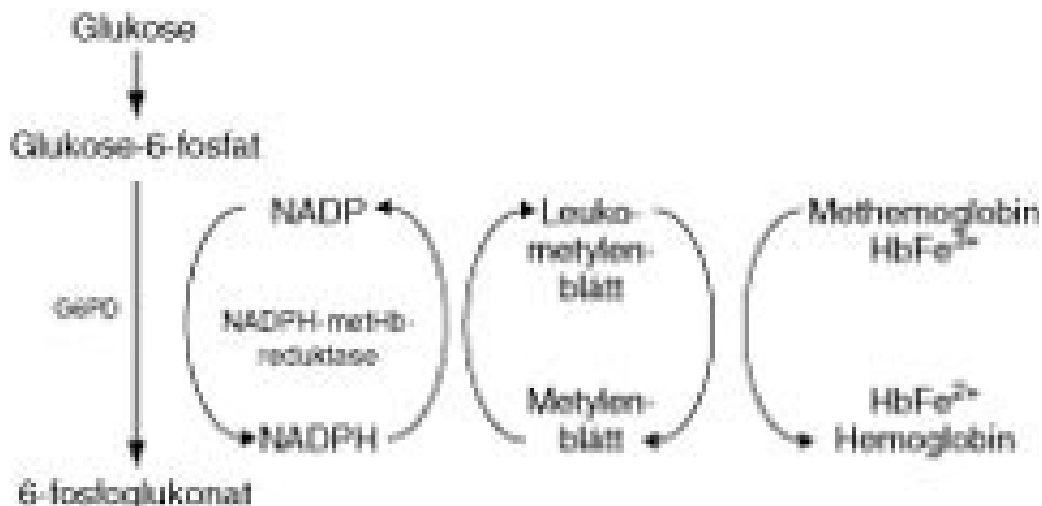
Reduksjon av methemoglobin

Enzymsystemer i cellene sørger for å redusere methemoglobinet så snart det dannes. Det kvantitativt viktigste systemet krever redusert nikotinamidadenindinukleotid (NADH) og enzymet NADH-avhengig metHb-reduktase (fig 2) (1 – 4). NADH-avhengig metHb-reduktase er ansvarlig for mesteparten av erytrocyttens reduserende aktivitet, anslått til ca. 95 % in vivo (2, 4).



Figur 2 Methemoglobin reduseres tilbake til hemoglobin via NADH og enzymet NADH-avhengig metHb-reduktase (1)

Et annet system benytter redusert nikotinamidadenindinukleotidfosfat (NADPH) og enzymet NADPH-avhengig metHb-reduktase for å redusere oksidert hem (fig 3) (1 – 4). Enzymet glukose-6-fosfat-dehydrogenase (G6PD) er nødvendig for danningen av NADPH, og dette enzymet må derfor være til stede i erytrocyttene for at de skal kunne nyttiggjøre seg NADPH-avhengig metHb-reduktase (1 – 4). Normalt står NADPH-avhengig metHb-reduktase bare for rundt 5 % av cellenes reduserende aktivitet.



Figur 3 Methemoglobin reduseres også i noen grad tilbake til hemoglobin via NADPH og enzymet NADPH-avhengig metHb-reduktase. Metylenblått kan virke som kofaktor i denne reaksjonen (1)

Metylenblått kan inngå som kofaktor i denne reaksjonen og dermed øke reaksjonshastigheten (fig 3). I nærvær av NADPH-avhengig metHb-reduktase vil NADPH redusere metylenblått til leukometylenblått. Leukometylenblått reduserer deretter methemoglobin tilbake til hemoglobin. Dette er bakgrunnen for at metylenblått brukes i behandlingen av methemoglobinemi (1 – 4).

Erytrocyttene kan også ved hjelp av andre enzymer som for eksempel katalase, redusere oksiderende agenser før de får mulighet til å reagere med hemoglobin og danne methemoglobin. Normalt spiller slike enzymer liten rolle for å holde metHb-nivåene i erytrocyttene lave (1 – 3).

Redusert glutation og askorbinsyre fungerer begge som elektrondonorer og kan redusere methemoglobin tilbake til hemoglobin. Denne prosessen er meget langsom og mindre viktig under normale forhold (1 – 3).

Årsaker til methemoglobinemi

Methemoglobinemi kan være medfødt og skyldes da enzymdefekter eller abnormalt hemoglobin. Toksiske agenser som anilin, nitrater, nitritter, metanol og dapson kan også gi methemoglobinemi (1 – 5, 7 – 13).

Medfødt methemoglobinemi kan skyldes redusert enzymaktivitet. Defekter i NADH-avhengig metHb-reduktase er viktigst, fordi dette enzystemet står for størsteparten av erytrocyttenes reduserende aktivitet (1 – 4). Individer som er homozygote for defekter i NADH-avhengig metHb-reduktase, har metHb-nivåer på 10 – 50 %. Som regel tolereres disse nivåene godt, men medfører en konstant brunblå cyanose. Homozygote pasienter behandles derfor av kosmetiske årsaker (6). Heterozygote individer har tilnærmet normale metHb-konsentrasjoner (2, 3).

Abnormale hemoglobinstrukturer oppstått som følge av aminosyresubstitusjoner kan også gi opphav til methemoglobinemi (1, 2, 5). Slike strukturendringer kan gjøre hemoglobinet spesielt utsatt for oksidasjon eller vanskeliggjøre reduksjon av methemoglobin. Hemoglobin M er et eksempel på sistnevnte (1, 5 – 7). Slikt hemoglobin har vært utsatt for aminosyresubstitusjon i alfa- eller betakjedene. Det finnes flere varianter, og alle danner komplekser der jernet holdes i treverdige form (6). Methemoglobin M kan ikke reduseres ved hjelp av de normale mekanismene i erytrocyttene. Bare heterozygote tilfeller er beskrevet, fordi homozygot genotype ikke er forenlig med liv. Pasientene er cyanotiske, men metHb-konsentrasjonene overstiger sjelden 25 – 30 %. Det finnes ingen behandling for denne tilstanden (2, 3, 6).

Methemoglobinemi kan også forårsakes av en rekke eksogene agenser (1 – 3, 5, 7 – 13). Legemidlet dapson er kanskje den mest sannsynlige årsaken til methemoglobinemi her til lands, fordi bruken av andre metHb-fremkallende agenser er under streng kontroll.

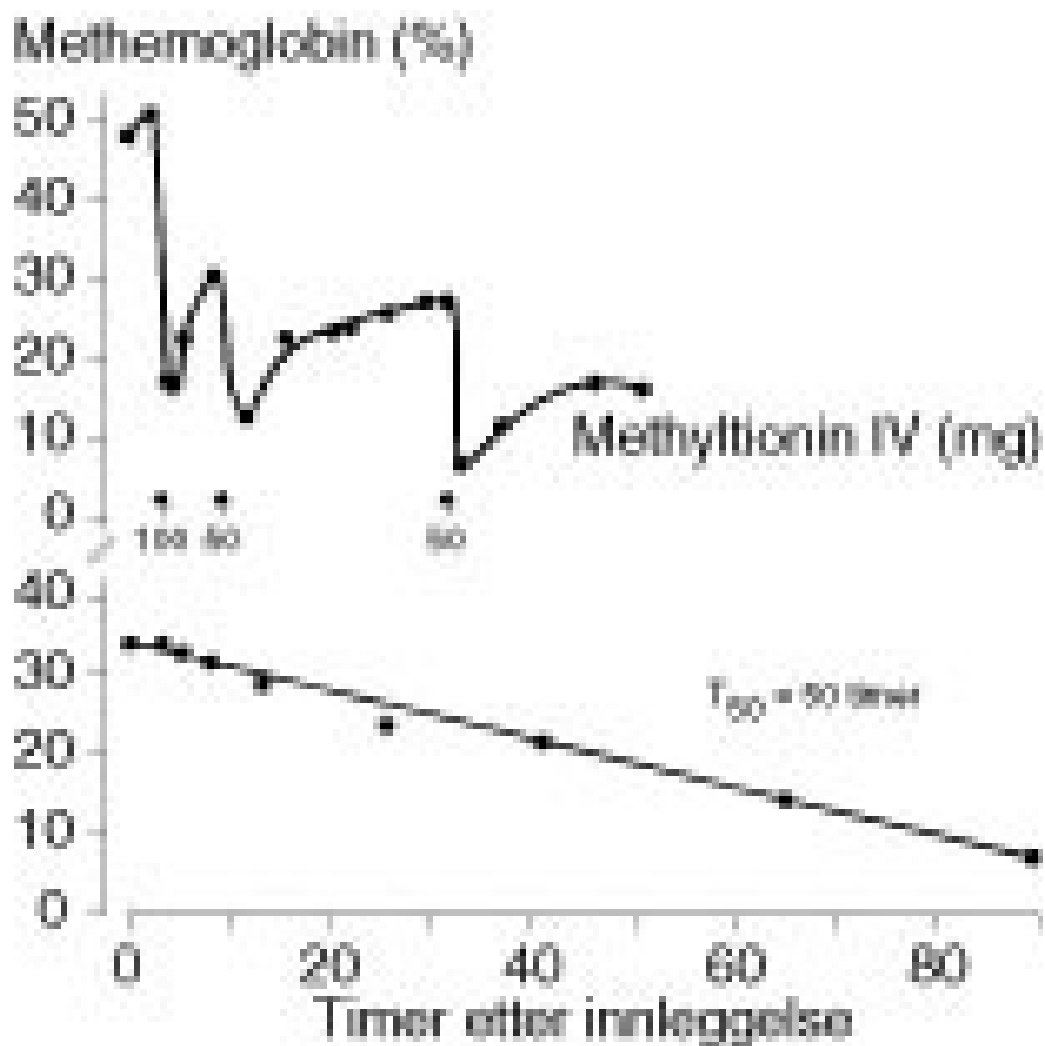
Vi beskriver to tilfeller av methemoglobinemi etter inntak av dapson. En av pasientene ble behandlet med metylenblått.

Pasient 1 . 19 år gammel tidligere frisk kvinne. Hun brukte p-piller (Trinordiol), men ellers ingen fast medikasjon. Hun ble innlagt i sykehus etter inntak av 100 tabletter Dapson 50 mg og 180 tabletter Retrovir 100 mg i suicidal hensikt. Hun søkte først lege etter ni timer, fordi venner da observerte at hun var blitt ”blå”. Ved innleggelsen var hun cyanotisk, men i god allmenntilstand, uten dyspné. Blodtrykk 140/80 mm Hg og puls 130/min regelmessig. Blodgasser ved innkomst viste pH 7,44, *p* O₂ 11,9 kPa, *p* CO₂ 4,6 kPa og O₂-metning 97 %. MetHb-nivået var 48 %. Elektrolytter, kreatinin, infeksjonsparametere, leverenzymmer og andre hematologiske parametere var normale. Røntgen thorax og EKG var normalt. Perifer oksygenmetning målt ved pulsoksimetri var 85 %. Blodet var ”sjokoladefarget” sammenliknet med kontrollblod (fig 4). Pasienten var trett og mye kvalm de første to døgn. Hun ble behandlet med metylenblått

100 mg + 50 mg + 50 mg intravenøst (fig 5). Pasienten ble etter hvert mobilisert og utskrevet i velbefinnende, med unntak av en lett hemolyse. Hun hadde samtale med psykiater under oppholdet og fikk poliklinisk oppfølging.



Figur 4 Blod som inneholder mer enn 10 – 15 % methemoglobin (pasient 1, til høyre) vil være klart brunere enn kontrollblod (til venstre)



Figur 5 Methemoglobinemi kan være langvarig, og gjentatt administrasjon av metylenblått er derfor ofte nødvendig. Pasient 1 fikk 3 doser metylenblått (100 mg + 50 mg + 50 mg), mens pasient 2 ikke fikk behandling med metylenblått

Pasient 2. Tidligere frisk 16 år gammel kvinne som brukte Dapson på grunn av plagsomme hudutslett. Kvelden før innleggelsen hadde hun hatt litt hodepine og tatt to tabletter Paracet. Samme kveld bemerket venninner at hun var blå på leppene. Neste dag observerte moren at hun var blå på lepper, fingrer og tær. Huden var gulaktig, og hun virket hallusinert. Ved innleggelsen samme ettermiddag benektet pasienten misbrukerproblem og inntak av andre medikamenter enn de to tablettene Paracet kvelden før. Hun røykte 7 – 10 sigaretter daglig og hadde et beskjedent alkoholforbruk. Hun var afebril med blodtrykk 110/70 mm Hg, puls 92/min, og hun var våken, klar og orientert med ubesværet respirasjon. Organstatus var normal, bortsett fra lett palpasjonsømyhet i epigastriet og tydelig cyanose. Blodprøver ved innleggelsen viste pH 7,38, pO_2 12,5 kPa, pCO_2 4,5 kPa og HbCO 0,0 %. MetHb-nivået var 34 %. CK var lett forhøyet til 294 U/l. Elektrolytter, kreatinin, infeksjonsparametere, leverenzymmer og andre hematologiske parametere var normale. Paracetamol, etanol og salisylater ble ikke påvist i serum. Perifer O_2 -metning målt ved pulsoksimetri var 87 %. Pasienten forble asymptomatisk og ble observert i overvåkingsavdeling gjennom et ukomplisert forløp uten spesifikk behandling. Konsentrasjonen av methemoglobin ble fulgt over flere døgn (fig 5). Dagen etter innkomst innrømmet hun å ha inntatt 50 tabletter Dapson 50 mg, forskrevet av hudlege, og at hensikten med dette var å oppnå rus. Videre oppfølging ble foretatt ved det lokale familierådgivningskontoret.

Diskusjon

Ved methemoglobinemi er erytrocytenes evne til å frakte oksygen nedsatt. Dette medfører vevshypoksi og cyanose som ikke responderer på oksygenbehandling (1 – 4). Symptomer kan oppstå ved metHb-verdier over ca. 10 %, mens konsentrasjoner over 30 – 40 % gir kvalme, svimmelhet, hodepine, dyspné og takykardi. Stiger verdiene enda høyere, inntreffer mer alvorlige fenomener som sentralnervøs depresjon, bevisstløshet og arytmier. MetHb-konsentrasjoner over ca. 70 % antas å være dødelige (2 – 4, 7).

Blodgassanalyse ved methemoglobinemi viser tilnærmet normal pO_2 , samtidig som blodet har en brunblå farge ("sjokoladecyanose") som viser seg tydeligst på lepper og slimhinner (1 – 3). Urinen kan få et brunsvart preg, og urinanalyser vil ofte vise proteinuri (3, 4, 6).

Spedbarn er mer sensitive enn voksne overfor metHb-induserende agenser, fordi føtalt hemoglobin lettere oksideres til methemoglobin. Nyfødte har også lavere aktivitet av NADH-avhengig metHb-reduktase, katalase og glutathionperoksidase (1 – 3, 5, 6, 14).

Dapson er et kjemoterapeutikum og sulfonderivat som hemmer folsyresyntesen hos bakterier. Indikasjonene i Norge er kun lepra og dermatitis herpetiformis (15, 16). Dapson metaboliseres via enzymsystemet cytokrom P-450 til blant

annet hydroksylaminderivater, som er ansvarlige for oksidasjon av hemoglobin til methemoglobin (1, 2, 17).

Diagnostikk

En enkel diagnostisk test som kan benyttes for å påvise methemoglobinemi, er å sammenlikne pasientens venøse blod med kontrollblod på et filterpapir. Blod som inneholder mer enn 10 – 15 % methemoglobin, vil være klart brunere enn kontrollblodet (fig 4) (1, 3 – 5). Diagnosen bekreftes ved blodgassanalyse. Ved slik analyse må man bruke apparatur som også kan måle nivåene av sulfhemoglobin og methemoglobin (1, 2, 4).

Sulfhemoglobinemi er en sjelden tilstand som kan likne på methemoglobinemi, men den er som regel ikke livstruende (1 – 4). Forskjell mellom surstoffmetning målt med perifer pulsoksimetri og blodgass kan også gi mistanke om methemoglobinemi, jf. våre pasienter.

Begge våre pasienter hadde dapson tilgjengelig og ble innlagt med nesten identiske kliniske symptomer. Cyanosen manifesterte seg tidlig hos begge to. Pasient 1 var trett og slapp, men ellers var begge overraskende ubesværet. Pasient 1 hadde i tillegg inntatt zidovudin, men dette legemidlet er ikke meldt å gi methemoglobinemi. Ingen av pasientene hadde dyspné i hvile, men var klart tungpustne ved anstrengelse. Den eneste blodprøven som gav diagnosen med sikkerhet, var methemoglobinanalysen.

I det første tilfellet ble diagnosen stilt i samråd med Giftinformasjonssentralen. Det ble anbefalt å sammenlikne pasientblod med friskt blod på filterpapir. Denne testen var positiv (fig 4). I det andre tilfellet ble diagnosen stilt umiddelbart av erfaren kliniker på bakgrunn av pasientens utseende.

Behandling

De fleste tilfeller av methemoglobinemi er milde og krever ingen spesifikk behandling så snart kilden er fjernet (1 – 4, 6). Tidlig ventrikkelskylling og aktivt kull, også i gjentatt dosering, kan være av verdi (3, 6, 17, 18). Oksygen anbefales selv om erytrocyttene evne til å nyttiggjøre seg dette er nedsatt (1, 2, 4).

Metylenblått er antidot ved methemoglobinemi (1 – 3, 19). Metylenblått anbefales ved metHb-nivåer over 30 – 40 % eller ved alvorlige symptomer (2 – 4, 6). Vanlig dosering er 1 – 2 mg/kg av en 1 %-løsning gitt over et tidsrom på 5 – 10 minutter. Virkningen inntreffer raskt, men metylenblått har kort halveringstid, og gjentatte doser er derfor ofte nødvendig (fig 5) (1 – 3).

Administrasjon av store doser metylenblått (> 4 – 7 mg/kg) kan gi blåfarge som ved cyanose, fordi medikamentet selv har blå farge, og fordi metylenblått i seg selv kan gi methemoglobinemi (2 – 5).

Manglende respons på behandling med metylenblått kan skyldes mangel på enzymet G6PD (fig 3) (1 – 4). Dette hindrer dannning av NADPH, og nytteverdien av NADPH-avhengig metHb-reduktase forsvinner. Dermed hindres metylenblåts rolle som kofaktor. Ved mangel på G6PD kan metylenblått gi metylenblåttindusert methemoglobinemi og hemolyse (1 – 4, 6, 20). Metylenblått er derfor kontraindisert ved G6PD-mangel (1 – 4, 6).

Pasient 1 fikk behandling med metylenblått fordi hun hadde et høyt methemoglobinnivå. Figur 5 viser at metHb-nivået falt umiddelbart etter administrasjon av metylenblått, men at behandlingen måtte gjentas fordi nivåene raskt steg igjen. Pasient 2 fikk ikke behandling med metylenblått, fordi hun var asymptomatisk med fallende metHb-verdier.

Ascorbinsyre øker den ikke-enzymatiske reduksjonen av methemoglobin, men har liten effekt i akutte tilfeller (1, 3, 4, 6). I ekstreme situasjoner uten tilgang på antidot eller hos pasienter med G6PD-mangel kan man vurdere utskiftningstransfusjon eller behandling med hyperbar oksygen (1 – 4, 7, 21).

Konklusjon

Methemoglobinemi må mistenkes ved ”sjokoladecyanose”. Årsaken er som regel toksiske agenser, og metylenblått er et effektivt antidot.

LITTERATUR

1. Price D. Methemoglobinemia. I: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, red. Toxicologic emergencies. 6. utg. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998: 1507 – 22.
2. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. Drug Saf 1996; 14: 394 – 405.
3. Curry S. Methemoglobinemia. Ann Emerg Med 1982; 11: 214 – 21.
4. Curry SC. Methaemoglobinaemia. I: Harwood-Nuss AL, Linden CH, Lute RC, Shepherd SM, Wolfson AB, red. The clinical practice of emergency medicine. 2. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1363 – 6.
5. Griffin JP. Methaemoglobinaemia. Adverse Drug React Toxicol Rev 1997; 16: 45 – 63.
6. Mansouri A. Review: methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 5: 200 – 9.
7. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug- and chemical-induced methaemoglobinaemia. Clinical features and management. Med Toxicol 1986; 1: 253 – 60.
8. Kearney TE, Manoguerra AS, Dunford JV. Chemically induced methemoglobinemia from anilin poisoning. West J Med 1984; 140: 282 – 6.
9. Bradberry S, Whittington RM, Parry DA, Vale JA. Fatal methemoglobinemia due to inhalation of isobutyl nitrite. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32: 179 – 84.
10. Lukens JN. The legacy of well-water methemoglobinemia. JAMA 1987; 257: 2793 – 5.

11. Harris JC, Rumack BH, Peterson RG, McGuire BM. Methemoglobinemia resulting from absorption of nitrates. *JAMA* 1979; 26: 2869 – 70.
 12. Bradberry S, Gazzard B, Vale JA. Methemoglobinemia caused by the accidental contamination of drinking water with sodium nitrite. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 173 – 8.
 13. Arnesen E, Enger E. Metanolforgiftning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1972; 92: 28 – 30.
 14. Johnsen CJ, Bonrud PA, Dosch TL, Kilness AW, Senger KA, Busch DC et al. Fatal outcome of methemoglobinemia in an infant. *JAMA* 1987; 257: 2796 – 7.
 15. Dapson. I: Norsk Legemiddelhåndbok 1998 – 99 for helsepersonell. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok, 1998: 50.
 16. Dapson. I: Norsk Legemiddelhåndbok 1998 – 99 for helsepersonell. Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok, 1998: 1028.
 17. Ward KE, McCarthy MW. Dapsone-induced methaemoglobinaemia. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 549 – 52.
 18. Neuvonen PJ, Elonen E, Mattila MJ. Oral activated charcoal and dapsone elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 823 – 7.
 19. McGoldrick MD, Bailie GR. Severe accidental dapsone overdose. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 414 – 5.
 20. Demirel H, Koster VS, Koot MJ, Ponssen HH, van Vliet AC. Methemoglobinemia as an uncommon cause of cyanosis. *Neth J Med* 1999; 55: 19 – 22.
 21. Southgate HJ, Masterson R. Lessons to be learned: a case study approach: prolonged methaemoglobin-aemia due to inadvertent dapsone poisoning; treatment with methylene blue and exchange transfusion. *J R Soc Health* 1999; 119: 52 – 5.
-

Publisert: 20. mai 2000. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. mars 2026.