

Při příjmu na JIP pacientka tlakově hraniční (TK 105/60 mm Hg, puls 78/min), subfebrilní (37,1 °C) a kromě nově zjištěného šelestu nad aortální chlopní je i fyzikální nález shodný s příjmem z urologie. Laboratorně je lehký pokles CRP (328 mg/l), prokalcitonin je vysoký (25,8 µg/l), laktát jen lehce elevovaný (3,2 mmol/l). Pacientka byla nadále hydratována a pro prohloubení hypotenze bez reakce na volumovou výzvu byly nasazeny vazopresory. Navzdory obnovení perfuzního tlaku nedošlo k restartování diurézy, proto byla 4. den zahájena kontinuální dialýza (continual renal replacement therapy – CRRT) v režimu CVVHD (kontinuální veno-venózní hemodialýza) s regionální citrátkacliovou koagulací. Při této terapii se stav pacientky stabilizoval, vazopresory jsme vysadili a 7. den byla ukončena CRRT s obnovením diurézy. Desátý den hospitalizace došlo ke skokovému zhoršení stavu. Pacientka byla apatická, lehce cyanotická, v laboratorních nálezech dominovala nově hemolytická anémie (Hb 67 g/l, bilirubin 92 µmol/l, z toho konjugovaný 61 µmol/l, LD (laktátdehydrogenáza) 36 µkat/l, trombocyty 100 × 10⁹/l – pokles z 220 × 10⁹/l, INR (mezinárodní normalizovaný poměr, international normalized ratio) 1,3, aPTT ratio (aktivovaný parciální tromboplastinový čas, activated partial thromboplastine time) 1,2, antitrombin 124%). Ostatní laboratorní markery hemolýzy, např. haptoglobin, hemopexin či volný hemoglobin, nebylo možno „ve službě“ vyšetřit. Jako příčina deteriorace bylo zvažováno onemocnění ze skupiny mikroangiopatických hemolytických anémií (MAHA), postupně jsme však vyloučili diseminovanou intravaskulární koagulaci, trombotickou trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom i heparinem indukovanou trombocytopenii. V odpoledních hodinách progredovala cyanóza až hnědé zbarvení kůže navzdory oběhové stabilitě a jinak normálnímu nálezu při fyzikálním vyšetření. Proto jsme pojalí podezření na methemoglobinemii, která byla následně potvrzena laboratorně (MetHb 30%). V první fázi bylo podáno 5 g kyseliny askorbové (bez efektu na hladinu MetHb) a následně opakovaně transfuze. Pro postupné zhoršování stavu vědomí byla pacientka zaintubována a napojena na umělou plicní ventilaci (režim BiPAP, PEEP 4 cm H₂O, FiO₂ 0,40, dechový objem kolem 400 ml). S další deteriorací stavu byla později FiO₂ zvyšována až na 1,0 ve snaze o využití hypersaturované plazmy jako nosiče kyslíku. Jako antidotum jsme podali metylenovou modř (methylthionin chloridum, Proveblue) v dávce 100 mg, kterou jsme s odstupem 2 h zopakovali. Ani přes opakované podání antidota však nedocházelo k poklesu MetHb, proto jsme od dalšího podávání metylenové modři ustoupili. Kromě čistě logistických potíží (omezené zásoby antidota a nutnost jeho dovozu z centrálního skladu antidot) nás k změně terapeutického postupu vedla i progredující hemolýza, která mohla být jak příčinou selhání metylenové modři, tak i jejím nežádoucím účinkem.

Po vyčerpání konvenčních terapeutických postupů (podání metylenové modři a kyseliny askorbové) jsme opakovali podání transfuzí a pro riziko hypervolemie a hyperviskózního syndromu jej doplnili venepunkcemi (výsledné zbarvení kůže a sklér Obr. 1 a 2).

Jedenáctý den hospitalizace byla pacientka přeložena na KARIM spádové fakultní nemocnice. Při příjmu je stav pacientky kritický. Pacientka má hnědočerně zbarvenou kůži, je mírně prosáklá, s krvácivými projevy z dutiny ústní, nosní, krvácí ze vstupů. Bulby jsou ve středním postavení, bělmo je také zbarveno dohněda, zornice se jeví

izokorické, miotické. Oběhově je nestabilní, noradrenalin v dávce 2 mg/hod (vstupní laboratoř: pH 7,01, laktát 9,1 mmol/l, kalemie 6 mmol/l, MetHb 35 %, trombocyty 39 × 10⁹/l, současně i vysoké parametry zánehtu leukocytóza 56 × 10⁹/l, PCT 5,86 µg/l, IL6 160 ng/l). Antibiotickou terapii eskalujeme na linezolid, meropenem. Ihned zahajujeme ve spolupráci s Klinikou hematooonkologie a Krevním centrem terapeutickou výměnnou erythrocytaferézou, při které bylo podáno 14 ERD, což odpovídalo 1,5násobku celkového objemu erythrocytů v krevním oběhu. Hladiny methemoglobinu však dostatečně neklesají ze vstupních 35 % na 10 %. Opakovaně je nutná korekce vnitřního prostředí. Vzhledem k hemolytickému stavu po ukončení erythrocytaferézy jsme navázali s plazmaferézou (8 × FFP, došlo tedy k výměně celého objemu plazmy) a dále pro anurii v šokovém stavu kontinuální dialýzou. Přes provedenou erythrocytaferézu kritický stav pacientky progreduje a následně zmirá během dalších 24 h pod obrazem refrakterního šoku.

Přes veškerou snahu o identifikaci příčiny methemoglobinemie jsme v tomto směru nebyli úspěšní. Z níže uváděných léků, které mohou methemoglobinemii způsobit (Tab. 1), dostala pacientka 30 ml 1% roztoku trimecainu (Mesocain) s.c. při zavádění cévních vstupů. Proti lokálním anestetikům (LA) jako spouštěčům methemoglobinemie u naší pacientky svědčí delší časový odstup od aplikace léků. K příznakům methemoglobinemie by mělo dojít během několika desítek minut, nikoliv v odstupu 5 dní od podání. Další příčinou by mohla být kontaminace dialyzačního roztoku. Avšak na téže šarži roztoků byla paralelně dialyzovaná druhá pacientka v kritickém stavu, u které se methemoglobinemie nerozvinula (methemoglobin byl opakovaně vyšetřen na bed-side analyzátoru v rámci odběrů při CRRT s regionální citrátkacliovou antikoagulací, je součástí panelu na ABR z tepny). Teoreticky mohla vést k rozvoji methemoglobinemie i nastupující seps s nadprodukcí oxidu dusnatého jako výrazného oxidačního činidla pro hemoglobin.

Stejně jako spouštěč, zůstává nejasná i velmi špatná terapeutická odezva. Selhání terapií kyselinou askorbovou lze vysvětlit její nízkou dávkou. Jako možná příčina selhání terapie metylenovou modří připadá v úvahu nepoznaný enzymatický deficit pentozafosfátové dráhy (ovšem u deficitu glukóza 6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), který je vázaný na X chromozom, je existence homozygotky v české populaci extrémně nepravděpodobná, nicméně jej vyloučit zcela nelze. Deficit G6PD nebyl za časových důvodů vyšetřen). Účinek metylenové modři je závislý na in-taktních erythrocytech, u hemolýzy selhává (1). Důsledkem těžké methemoglobinemie může být právě probíhající intravaskulární hemolýza, tzv. methemoglobinem-indukovaná hemolýza. V uveřejněných kazuistikách je nejčastěji vyvolána aromatickými aminosloučeninami (nitrobenzen, anilin), čínská review uvádí 1 146 případů, kdy intravaskulární hemolýza vedla k renálnímu i jaternímu selhání, ale v 98 % byla kurabilní (2). Avšak příčina perzistující methemoglobinemie po provedené erythrocytaferéze je málo častá. Podobnou kazuistiku získané methemoglobinemie s hladinou metHb 82,3%, nicméně u mladého muže, kde byla stejně jako v našem případě léčba metylenovou modří, kyselinou askorbovou, hyperbaroxií a erythrocytaferézou neúspěšná, vyprovokovala expozice aminofenolu. Podobnost je i v rozvoji intravaskulární hemolýzy. V důsledku chronickému vystavování se sloučenině podobné anilinu došlo k rozvoji trombotické mikroangiopatie (mikroangiopatická hemolýza,