

elevace LDH, trombocytopenie, oligurie). V případě popisovaném danou kazuistikou však pacient přežil. Ke zlepšování stavu došlo až po nasazení výměnné plazmaferézy (methemoglobin pozvolna klesal, bylo nutno opakování plazmaferézy v 6 následujících dnech). Plazmaferéza přerušila „začarovaný kruh“ mezi methemoglobinem-indukovanou hemolýzou, endoteliální dysfunkcí a další hemolýzou. Volný hemoglobin vyvazuje oxid dusný z endotelu, následuje vazoparalýza, zvýšená agregace trombocytů (3).

## Methemoglobinemie

Hemoglobin je metaloprotein vyskytující se v červených krvinkách v průměrném množství 28–32 pg na jeden erytrocyt. Jeho hlavním úkolem je transport kyslíku z plic do tkání. Pro plnění transportní funkce je nezbytné, aby železo v hemu bylo dvojmocné ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Pouze dvojmocné železo může vázat a následně uvolňovat kyslík dle aktuálního  $\text{pO}_2$ . V důsledku neustálého působení oxidačních činidel dochází v těle k permanentní přeměně  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$  (a tím k vzniku methemoglobinu). Hladina methemoglobinu je však v důsledku redukční kapacity organismu neustále udržována velmi nízká (do 1–3%). Pokud hladina methemoglobinu překročí 1 %, je stav označován jako methemoglobinemie.

U člověka je hemové železo chráněno před oxidací NADH-methemoglobinreduktázou (někdy označovanou jako cytochrom b5 reduktáza) a NADPH-methemoglobinreduktázou. Pro jejich správnou činnost jsou nezbytné kofaktory NAHD a NADPH, na jejichž produkci se podílí enzymy pyruvátkináza a G6PD (Obr. 4). I jejich deficit se tedy může projevit methemoglobinemií. Methemoglobinemie vzniká, pokud jsou enzymy deficitní či defektní (vrozená methemoglobinemie) nebo pokud je jejich redukční kapacita překročena v důsledku působení toxinu (získaná methemoglobinemie).

## Hereditární methemoglobinemie

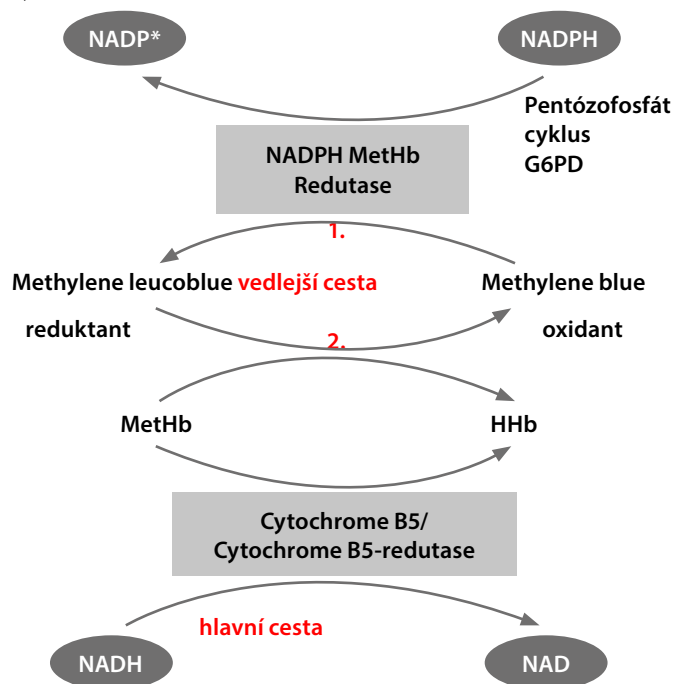
Hereditární methemoglobinemie (recessive congenital methemoglobinemia – RCM) je vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené deficitním enzymem NADH cytochrome b5 reduktázou. Jeho prevalence v běžné populaci je velmi nízká, nicméně přesná data nejsou dostupná. Jsou známé uzavřené populace, kde v důsledku příbuzenského křížení je prevalence vyšší. Příkladem mohou být Yakutové ze Sibíře, Athabaskové a indiáni z kmene Navajo.

RCM se vyskytuje v minimálně 4 typech, které se odlišují klinickými projevy a genetickým pokladem. Typ I je podmíněn mutací v genu *CYB5R3*, a kromě typického zbarvení kůže, které je patrné již od narození, nemá závažnější klinické projevy. U některých pacientů se mohou objevovat bolesti hlavy, únava a námahová dušnost. Typ II je asociován s mutací v *Cb5R* genu, projevuje se typickým kožním koloritem a závažnými neurologickými poruchami (mikrocefalie, mentální retardace, růstová retardace, strabismus). Typ III má stejný genetický defekt jako typ II, ale chybí neurologické projevy. Typ IV je velmi vzácný, projevuje se pouze kožními projevy.

Další příčinou vrozené methemoglobinemie je výskyt abnormálního hemoglobinu, nejčastěji jde o hemoglobin M, v jehož molekule byl tyrosin zaměněn za histidin, což snižuje redukci železitého na železnatý

**Schéma 1.** Patofyziologické cesty redukce methemoglobinu.

Upraveno dle (4)



iont. V těchto případech je dědičnost autozomálně dominantní. Cyanóza je přítomná brzy po porodu.

## Získaná methemoglobinemie

Získaná methemoglobinemie vzniká v důsledku přetížení redukční kapacity výše uváděných enzymů. Příčinou mohou být některé léky (Tab. 1) či toxiny. Z toxinů se jedná nejčastěji o dusitany (či dusičnany – ty jsou ve střevě redukovány působením bakterií na dusitany) pocházející z hnojiv, chemických postřiků a odpadních vod, či anilínová barviva. K methemoglobinemii jsou nejnáchylnější děti do 6 měsíců v důsledku snížené jaterní syntézy methemoglobin-reduktázy (5). K prevenci nadměrné expozice dusitany a dusičnany jsou v ČR nastaveny přísné limity pro pitnou vodu (dusitany 0,5 mg/l a dusičnany 50 mg/l).

## Lokální anestetika jako příčina methemoglobinemie

V literatuře jsou opakovaně popsány kazuistiky a série případů závažných methemoglobinemií po aplikaci lokálních/topických anestetik (LA). Velké soubory ukazují incidenci methemoglobinemie 0,035–0,15 % pacientů podstupujících zákrok s lokální anestézií (6, 7). Z dostupné literatury jednoznačně plyne, že riziko methemoglobinemie se mezi jednotlivými preparáty liší. Nejvyšší riziko je spojeno s esterovým LA benzokainem. Námí použité LA Mesocain (trimecain) patří do modernější skupiny amidových lokálních anestetik, která mají výskyt NÚ nižší. Nicméně i amidové LA prilokain a v menší míře i subkutánně podávaný trimecainu chemicky velmi podobný lidokainu jsou s methemoglobinemií spojovány (8, 9). Data pro trimecain nejsou ve světové literatuře k dispozici.

Rizikovými faktory rozvoje methemoglobinemie jsou hospitalizace v době výkonu a systémová infekce, které obě zvyšují riziko methemoglobinemie až 10krát (6, 8), anémie zvyšují riziko 1,9krát (6). Sepse výrazně zvyšuje uvolňování oxidu dusného. NO vede k produkci methe-