

A cyanosis ritka oka: sulphhaemoglobinaemia

Harangi Mariann, Mátyus János, Nagy Erzsébet, Nagy Emőke,
Paragh György, Balla József, Oláh V. Anna

BEVEZETÉS – A sulphhaemoglobinaemia a cyanosis igen ritka oka, kialakulását felnőttekben többnyire gyógyszerek okozzák.

ESETISMERTETÉS – Egy sebészi polipeltávolításon átesett 61 éves nőbeteg szokatlan, nátrium-szulfát okozta sulphhaemoglobinaemiájáról számolunk be. A frakcionált hemoglobinszármazékokat spektrofotometriás és nagy felbontású folyadékkromatográfiás módszerrel határoztuk meg. A szulfhemoglobin aránya spektrofotométerrel meghatározva az első mintában 8,6%, az egy hónappal később levett második mintában 3,77% volt. Folyadékkromatográfiával vizsgálva a vérhemolizátumot, egy új csúcsot észleltünk, ezt szulfhemoglobinként azonosítottuk. Az első mintában 9,37%, egy hónappal később 4,88% szulfhemoglobint találtunk. A feltételezett kiváltó ágens adásának megszüntetését követően a

cyanosis ritka oka jelentősen csökkent.

KÖVETKEZTETÉSEK – Az eset rávilágít a rutin szulfhemoglobinszámítás jelentőségére ismeretlen eredetű cyanosisal járó esetekben.

**sulphhaemoglobinaemia,
cyanosis, spektrofotometria,
nagynyomású folyadékkromatográfia,
nátrium-szulfát**

**A RARE CAUSE OF CYANOSIS
– A CASE REPORT ON
SULFHEMOGLOBINEMIA**

INTRODUCTION – Sulfhemoglobinemia (SHb) is an uncommon cause of cyanosis that is predominantly caused by drugs in adults.

CLINICAL CASE – We report on an unusual case of sodium sulfate induced sulfhemoglobinemia in a 61-year-old woman after surgical polypectomy. Fractional hemoglobin derivatives were assayed by spectrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC). The sulfhemoglobinemia ratio was 8.6% in the first sample, and 3.77% a month later measured by spectrophotometry. In the hemolysate a new peak was identified as sulfhemoglobinemia by HPLC. It showed the presence of 9.37% sulfhemoglobinemia in the first sample and 4.88% a month later. After omitting the suspected toxic agent the cyanosis decreased significantly.

CONCLUSIONS – The findings underline the importance of routine sulfhemoglobinemia analysis in cases of cyanosis of unknown origin.

**sulfhemoglobinemia,
cyanosis, spectrophotometry,
high-performance liquid chromatography,
sodium sulfate**

dr. Harangi Mariann (levelező szerző/correspondent), dr. Mátyus János, Nagy Emőke, dr. Paragh György, dr. Balla József: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Számú Belgyógyászati Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, 1st Department of Internal Medicine; H-4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: mharangi@hotmail.com

dr. Nagy Erzsébet, dr. Oláh V. Anna: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Department of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology; Debrecen

Érkezett: 2005. július 7. Elfogadva: 2005. szeptember 20..

A szulfhemoglobint elsőként 1863-ban írták le, mint a HbO_2 (oxihemoglobin) és a H_2S (kénhidrogén) reakciója során keletkező stabil, zöldes színű molekulát, amely kialakulást követően a vörösvértestekben, azok pusztulásáig jelen van (1). A sulphhaemoglobinaemiát leggyakrabban gyógyszerek okozzák, például fenacetin, altatószerek, dapson, szulfonamidok és kinolonok (2, 3). Ezek a szerek egy kénatomon keresztül az oxigén helyett a hemoglobinhoz kötődnek, így alakul ki a stabil szulfhemoglobin. A sulphhaemoglobinaemia többnyire nem okoz panaszt a betegnek, diagnosztizálása igen nehéz, hiszen látható cyanosist csak az 5 g/l feletti szulfhemoglobin jelenléte okoz (4).

A sulphhaemoglobinaemia előfordulási gyakorisága a diagnosztikai nehézségek és a ritka közlés miatt nehezen megbecsülhető. Az irodalomban nem találtunk nátrium-szulfát okozta sulphhaemoglobinaemiáról szóló esetközlést. Szintén újdonság a szulfhemoglobin meghatározása, ez nagynyomású folyadékkromatográfia (high-performance liquid chromatography, HPLC) módszerrel történt.

Esetismertetés

Klinikánk ambulanciájára egy 61 éves nőt beteget küldött háziorvosa cyanosis, sápadtság, fáradékonyság és bizonytalan mellkasi fájdalom miatt. Kórelőzményében magasvérnyomás-betegség, nyombélfekély, reflux-betegség, csonttritkulás, vascularis dementia, depresszió, hallászavar, agyi embolizáció és agyi infarktus miatti kezelések szerepeltek. Két hónappal felvétele előtt vastagbélpolip miatt sebészi polipeltávolítás történt, a szövettani eredmény nem igazolt rosszindulatú daganatot. A beteg fulladást, köhögést, lázat nem panaszolt. Nem dohányzott; szén-monoxid vagy más toxikus agens jelenléte nem igazolódott.

A fizikális vizsgálat a bőr, az ajkak és a végtagok kékes elszíneződését, a kötőhártya sápadtságát és enyhe végtagremegést igazolt. Kétoldali súlyos fokú halláscsökkenését észleltük. Státusában más kóros eltérést nem tapasztaltunk. A felvételkor szívfrekvenciája 110/perc, vérnyomása 160/90 Hgmm, légzésszáma 18/perc volt. Rendszeresen szedett gyógyszerei a következők voltak: acetilsalicilsav, famotidin, simvastatin, piracetam, propranolol, cytalopramin, nitrazepam és medazepam szokásos adagokban. Nitrit vagy más toxikus anyag használatát negálta.

A standard, 12 elvezetési EKG, az echokardiográfia, a mellkasröntgen-, a hasi ultrahangvizsgálat kóros eltérést nem mutatott ki. A pulmonalis mikroembolizáció kizárása céljából pulmonalis perfúziós és ventilációs szcintigráfiát végeztünk, ennek során perfúziós zavart nem észleltünk. A spirometria szintén negatív volt.

A beteggel folytatott ismételt, részletes beszélgetések alkalmával derült ki, hogy a beteg hetek óta *per os* nátrium-szulfátot tartalmazó glaubersót szedett, az ajánlott, körülbelül napi 6 g-os adag többszörösét. A szert – normális dózisban – a sebész javasolta a vastagbélpolip műtéti eltávolítását követően a székrekedéses panaszok miatt.

Módszerek

Rutin laboratóriumi vizsgálatok

10-10 ml natív és EDTA-val alvadásgátolt vért vettünk le 12 óráz éhezést követően. A vérmintákból vérkép-, májenzim-, urea-, kreatinin-, CK-, fibrinogén-, C-reaktív protein (CRP), bilirubin-, húgysav-, vércukor-, lipid- és d-dimer-meghatározást végeztünk rutin laboratóriumi módszerekkel. Az artériás vérgázanalízis Radiometer ABL 700-as készüléken történt, nátrium-heparinnal alvadásgátolt, arteria cubitalisból vett vérből.

Methemoglobinmeghatározás

A meghatározást nátrium-heparinnal alvadásgátolt vena vérből, a vérvételt követő egy órán belül, Evelyn és Malloy módszerével végeztük 630 nm-en, Spekol 1100-as készüléken (Jéna, Németország) (5). A 630 nm-en mért abszorbanciákat kálium-cianid hozzáadása nélkül, majd kálium-cianid hozzáadásával detektáltuk. Az összhemoglobinszintet kálium-ferricianid és kálium-cianid hozzáadása során keletkezett hemiglobin-cianid (HiCN) mérésével határoztuk meg (6).

Szulfhemoglobinnmeghatározás 1%-os vérhemolizátumból spektrofotometriás módszerrel

Az 1%-os vérhemolizátum spektrumát a vérvételt követően egy órán belül vettük fel. Az SHb/HbO_2 mennyiségének meghatározásához először 620 és 578 nm-en mért abszorbanciát detektáltuk. A szulfhemoglobin(620)-abszorbanciát úgy kaptuk, hogy az össz-Hb(620)-éből kivontuk a HbO_2 (620)-ét. Ehhez *van Kaampen* módszerét használtuk (7). Ez az egyszerű eljárás csak első klinikai szűrővizsgálatnak alkalmas.

Szulfhemoglobinnmeghatározás kálium-cianid reagenssel

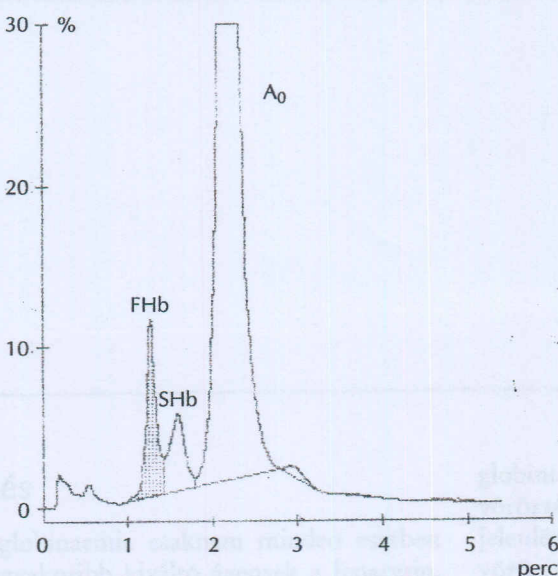
A szulfhemoglobin mennyiségének pontos kimutatásához kálium-cianid reagenst alkalmaztunk. A szűrő-módszernél 620 nm-en a HbO_2 és a szulfhemoglobin együttes abszorbanciáját mértük az 1%-os vérhemolizátumból. Kálium-cianid hozzáadását követően a szulfhemoglobin abszorpciós sávja megmaradt, míg a HbO_2 -é eltűnt. Tehát a reziduális abszorbancia 620 nm-en arányos a szulfhemoglobin mennyiségével. Röviden, először 5 ml 1%-os vérhemolizátum abszorbanciáját mértük 620 nm-en, majd hozzáadtunk 50 μl kálium-cianidot (50 g/l). Ötperces, szobahőmérsékleten töltött reakció után 620 és 578 nm-en mértünk abszorbanciát (1 cm-es üvegküvetében). A szulfhemoglobin arányt Dacie módszere alapján határoztuk meg (5).

Nagynyomású folyadékkromatográfia

Szulfhemoglobinnmeghatározást a Variant™ Hemoglobin Testing System (Nr.270-0002M, Bio-Rad, USA), Variant™ β -thalassemia Short Program alkalmazásával végeztünk (1. ábra).

1. ÁBRA

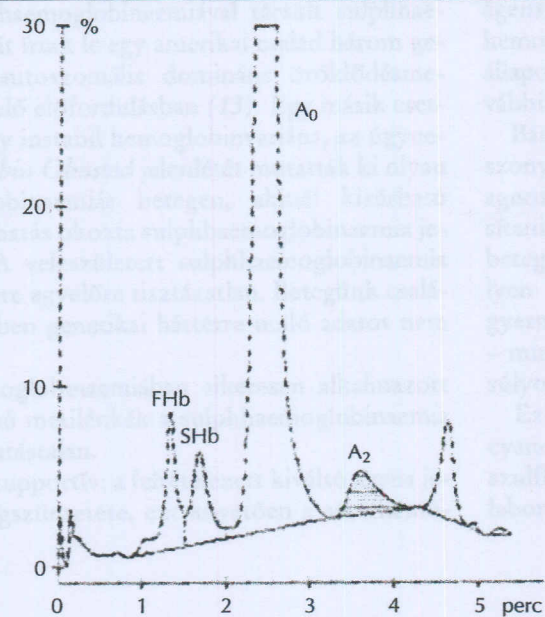
Szulfhemoglobinszűrés HPLC-módszerrel



FHb: foetalis hemoglobin, A₀: nem glikozilált hemoglobin, SHb: szulfhemoglobin

2. ÁBRA

A szulfhemoglobinszűrés azonosítása HPLC-módszerrel in vitro preparált szulfhemoglobin alkalmazásával



FHb: foetalis hemoglobin, A₀: nem glikozilált hemoglobin, SHb: szulfhemoglobin, A₂: glikozilált hemoglobin

Meghatároztuk a hemoglobinA₂ mennyiségi arányát, és abnormális hemoglobinvariánsokat azonosítottunk teljes vérből gradiens kationcserés high performance liquid chromatograph segítségével teljesen automatizált rendszerben. A hemoglobinok abszorbanciáját 415

nm-en határoztuk meg kettős hullámhosszú (415 és 490 nm) szűrővel. Az 1,5 perc retenciós idejű új, szokatlan csúcsot szulfhemoglobinként azonosítottuk, a csúcs eltért a nem glikozilált hemoglobin HbA₀ és HbF és a glikozilált hemoglobin (HbA₁ és HbA₂) csúcsoktól. A csúcs azonosításához in vitro előállított szulfhemoglobint alkalmaztunk [0,020 g nátrium-szulfidot (Na₂S) és 100 µl 5 mol/l HCl-ot adtunk 0,5 ml frissen vett EDTA-val alvadésgátolt vérhez]. A kevert pufferek és az eltérő ionerősség miatti alapvonal-bizonytalanságot egy második, 690 nm-es szűrővel korrigáltuk (2. ábra).

Minden vizsgálatra a beteg tájékoztatását követően, a beteg beleegyezésével került sor.

Eredmények

A kvantitatív vérkép vizsgálata nem mutatott kóros eltérést. A rutin laboratóriumi paraméterek a normáltartományba estek, a mérsékelt emelkedett d-dimer-szint (0,72 mg FEU/l) és az enyhe fokú hypercholesterinaemia (összkoleszterin: 5,71 mmol/l; LDL: 3,87 mmol/l) kivételével. A klinikailag nyilvánvaló cyanosis ellenére a vérgázértékek nem mutattak kórosat (pO₂: 84,5 Hgmm; pCO₂: 26 Hgmm; pH: 7,438), de a készülék szulfhemoglobin jelenlétét jelezte.

Methemoglobin

A vérgázvizsgálathoz levett artériás vér csokoládébarna színe miatt már a kivizsgálás kezdeti szakaszán felmerült a methaemoglobinaemia lehetősége. A methemoglobin koncentrációja a kezelés első és második napján 0,5% és 0% volt (referenciatartomány felnőttek esetén 0–2%).

Az 1%-os vérhemolizátum spektrofotometriás vizsgálata

Az 1%-os vérhemolizátum spektrofotometriás vizsgálata szulfhemoglobin jelenlétét mutatta ki: egy új abszorpciós sáv jelent meg 620 nm-en. A szulfhemoglobin(620)/HbO₂(578) arány 0,21 volt az első, és 0,07 a második mintában. (Mivel a methemoglobin mennyiségét 0%-nak tekinthettük, az erre történő korrekciótól eltekintettünk.)

Szulfhemoglobinszűrés kálium-cianid reagenssel

A szulfhemoglobin aránya az első mintában 8,7%, egy hónappal később, a második mintában 3,77% volt. A szulfhemoglobin aránya 2,28-ra csökkent, a csökkenés mértéke jól közelíti a kálium-cianid alkalmazása nélküli, egyszerű szűrővizsgálat eredményét.

Nagynyomású folyadékkromatográfia

HPLC-módszerrel az első mintában a szulfhemoglobin/HbA₀ arány 9,37%, míg egy hónappal később 4,88% volt. A csökkenés mértéke 1,92-szoros volt, ami összevethető a fenti módszerek eredményével.

associated with high-dose metoclopramide and N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1999;34:538–41.

9. Kneezel LD, Kitchens CS. Phenacetin-induced sulfhemoglobin-

New York: McGraw-Hill; 1990. p. 743–5.

16. Evelyn KA, Malloy HT. Microdetermination of oxyhemoglobin in a single sample of blood. *J Biochem* 1938;126:655–62.