

# Svår methemoglobinemi hos patient med pneumokocksepsis

**Sofia Johansson,**  
specialistläkare,  
Anopiva, Central-  
sjukhuset Karlstad  
● sofia.b.johansson@  
regionvarmland.se

**Ragnar Henningsson,**  
docent, överläkare,  
Anopiva, Central-  
sjukhuset Karlstad

**Staffan Tevell,**  
med dr, överläkare,  
infektionskliniken,  
Centralsjukhuset Karl-  
stad; Centrum för kli-  
nisk forskning, Region  
Värmland; institu-  
tionen för medicinska  
vetenskaper, Örebro  
universitet

**Jonas Tydén,**  
med dr, överläkare,  
Giftinformations-  
centralen, Solna

**Methemoglobinemi karakteriseras av** vävnadshypoxi med normalt partialtryck av syre i blodet ( $\text{PaO}_2$ ). Tillståndet uppstår när den vanligtvis divalenta järnjonen  $\text{Fe}^{2+}$  i hemoglobin (Hb) oxideras till en trivalent,  $\text{Fe}^{3+}$ . Den oxiderade järnjonen kan inte binda syre, vilket ger upphov till en funktionell anemi [1-3]. Då methemoglobin (MetHb) absorberar ljus vid två våglängder, ses felaktiga saturationsvärden kring 85 procent vid vanlig pulsoximetri, oberoende av MetHb-nivå [3]. Oxiderade järnjoner ger blodet en karakteristisk chokladbrun färg. Kliniskt uppvisar patienterna typiska symtom i form av cyanos och dyspné, som i avancerade fall progredierar till svår acidosis, kramper och koma.

Det finns medfödda tillstånd med methemoglobinemi, men vanligast är att den orsakas av oxiderande läkemedel och vissa miljöfaktorer. Typiska läkemedel som kan orsaka methemoglobinemi är till exempel sulfonamidantibiotika, dapson, inhalerad kvävemonoxid (NO), lokalanestetika av amidtyp samt nitrater och nitriter [2, 3].

Normala nivåer av MetHb i blodet ligger kring 1 procent av den totala Hb-koncentrationen. Vanligtvis arbetar MetHb-reducerande enzymer för att upprätthålla en låg MetHb-nivå i blodet. Brist i dessa enzymsystem leder till överproduktion av MetHb, till exempel vid glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist. Symtomgivande methemoglobinemi (ofta >20-30 procent) behandlas med metylenblått 1-2 mg/kg. Vid behov kan dosen upprepas upp till en maximal dos om 7 mg/kg/dygn.

Här presenterar vi en patient med fulminant pneumokocksepsis där omätbart höga nivåer av MetHb registrerades i blodet.

## FALLBESKRIVNING

En 80-årig väsentligen frisk, aktiv och medicinfri kvinna sökte akutmottagningen med 4 dagars anamnes på feber, diarré och kräkningar som aggraverats. Dagen före insjuknandet mottog hon sin sjätte covid-vaccination. Patienten var sedan några år friskförklarad från en urinblåsecancer.

Kort efter ankomst till akutmottagningen blev patienten medvetlös. Hon undersöktes av medicinläkare, som konstaterade stabila vitala värden men en hypoglykemi på 0,4 mmol/l samt metabol acidosis med pH 7,12 och laktat 16,4 mmol/l. Man påbörjade intravenös vätskeresuscitering med Ringer-acetat samt gav upprepade bolusdoser av 30-procentig glukoslösning, varefter patienten vaknade till.

Narkosläkare larmades, och vid dennes ankomst var patienten afebril, vaken och adekvat, men takypnoisk. Extremiteterna var marmorerade och hudkostymen uppvisade nedsatt turgor. Saturationen ( $\text{SpO}_2$ ) visade

80-85 procent med dålig pulsoximetricurva, trots 15 liter syrgas på reservoarmask. Auskultatoriskt hördes krepirationer motsvarande vänster lunga basalt. Cirkulatoriskt var patienten normotensiv med en sinus-takykardi på 118/min. En förnyad artärblodgasanalys på akutmottagningen visade förvärrad metabol acidosis med sjunkande pH 7,09 och laktat >17 mmol/l. Man konstaterade en stor diskrepans mellan partialtryck av syre i blod (14,6 kPa) och uppmätt saturation (80-85 procent).

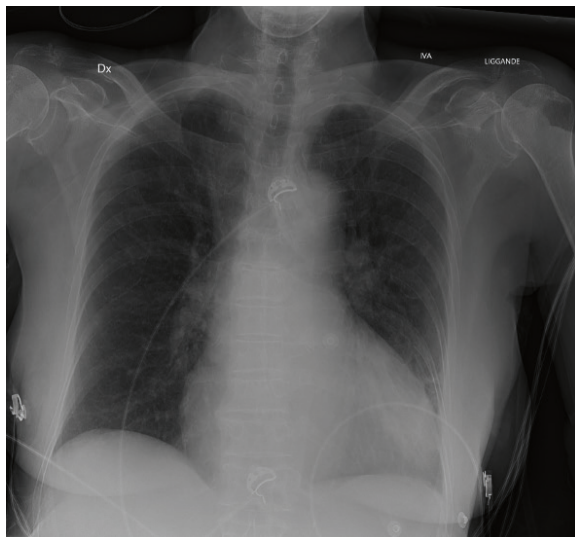
Patienten rundodlades och fick antibiotika i form av 4 g piperacillin-tazobaktam iv innan hon överflyttades till intensivvårdsavdelningen (Iva).

**»Man konstaterade en stor diskrepans mellan partialtryck av syre i blod (14,6 kPa) och uppmätt saturation (80-85 procent).«**

Kort efter ankomst till Iva skedde en allmän drastisk försämring. Patienten blev tilltagande orolig och medvetandepåverkad. Trots höglödesgrimmor med  $\text{FiO}_2$  1,0 visade pulsoximetri fortsatt dålig kurva, med  $\text{SpO}_2$  85 procent. Cirkulationen sviktade med fallande blodtryck till 70/40 mmHg och tilltagande takykardi, 140/min. Marmoreringen tilltog mot ljumsknivå liksom på händer och fingrar. Näsan och läpparna blev kraftigt cyanotiska. Utöver pågående vätskebehand-

## HUVUDBUDSKAP

- Denna fallrapport beskriver en behandlingsrefraktär pneumokocksepsis med konstaterat omätbart hög methemoglobinnivå i blodet.
- Methemoglobinemi är oftast läkemedelsutlöst, men medfödda orsaker som glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist förekommer. Methemoglobinemi finns beskriven vid sepsis, men det är mycket ovanligt med höga halter av methemoglobin vid infektionstillstånd.
- Kliniska symtom på methemoglobinemi är dyspné, illamående, cyanos, takykardi och sjunkande medvetandegrad.
- Methemoglobinemi diagnostiseras med CO-oximetri. Indirekta tecken är chokladfärgat blod och acidosis, diskrepans mellan  $\text{SpO}_2$  och  $\text{SaO}_2$  som inte svarar på syrgasbehandling och  $\text{SpO}_2$  runt 85 procent.



**Figur 1.** Lungröntgen. En mindre förtätning kan anas i vänster underlob samt eventuellt perihilärt vänster sida, inga övriga infiltrat. Ökad kärlteckning som vid stas, förstorat hjärta, inga stora mängder pleuravätska.

ling startade man katekolamininfusion med noradrenalin i hög dos. När artärkateter anlades noterades rostfärgat blod, och en artärblodgasanalys bekräftade MetHb 28,3 procent, sjunkande pH 7,1, laktat >17 mmol/l och hypoglykemi 1,0 mmol/l. De venösa ankomstproven visade CRP 305 mg/l, Hb 107 mmol/l, TPK  $46 \times 10^9$  E/l; APTT 104 s, INR 1,5, kreatinin 508  $\mu$ mol/l och kraftigt förhöjda transaminaser. Toraxröntgen visade förtätning i vänster underlob och breddökad hjärtskugga (Figur 1).

Fortlöpande kontakt togs med Giftinformationscentralen angående den oförklarligt höga MetHb-nivån. De förordade behandling med antidoten metylenblått, varpå man initialt gav metyltionin 5 mg/ml 50 mg iv. Förnyad artärblodgasanalys efter behandling med metylenblått visade MetHb över mätbar gräns, det vill säga >30 procent, samt förvärrad acidosis, pH 7,01. Man administrerade därefter en fördubblad dos metyltionin 100 mg iv utan effekt på MetHb, som fortsatt var >30 procent, och fallande pH 6,93 (Tabell 1).

Trots omfattande behandlingsinsatser avled patienten drygt 3 timmar efter ankomst till sjukhus i bilden av en fulminant terapiresistent septisk chock.

I blododlingen växte snabbt (inom 60 minuter) *Streptococcus pneumoniae* fram i samtliga flaskor. Pneumokockantigen påvisades också i urinen.

Med anledning av det snabba och delvis oklara förloppet togs kontakt med polis, som beslutade om rättsmedicinsk obduktion. Obduktionsrapporten från rättsmedicinska enheten i Linköping beskrev vätskestockade underlober i lungan, mest uttalat på vänster sida, där det även sågs småprickiga punktformade blödningar på lungsäcksbladen. Spritt över kroppen sågs småprickiga blödningar, som vid petekial

**»Det är känt att inflammationskaskaden vid sepsis kan orsaka produktion av stora mängder kväveoxid (NO), som i sin tur interagerar med Hb och bildar MetHb och nitrit.«**

hudblödning. Mikroskopiskt beskrevs intravaskulär fibrinutfällning, med flera områden övergående till komplett mikrotrombotisering. I snitt från lungorna sågs också alveolärt ödem och tecken på akut inflammation med neutrofila granulocyter. Det förelåg inga fynd talande för akut bakteriell meningit; således en bild av akut lunginflammation och huvudsakligt engagemang av vänster lunga med åtföljande sepsis och systemisk påverkan med disseminerad intravasal koagulation.

Den rättskemiska undersökningen för läkemedel och droger i blodet var negativ. Trots önskemål om utredning av G6PD-brist var det inte möjligt att analysera på insänt material.

## Diskussion

Fallet beskriver en vital 80-årig kvinna som avled i en fulminant septisk chock orsakad av pneumokocker kort efter ankomst till sjukhus. Som bifynd registrerades omätbart hög MetHb-nivå i blodet, vilket inte fångades på akutmottagningen, då blodgasmaskinen där inte kunde analysera MetHb.

Vad som orsakade de skyhöga MetHb-nivåerna är fortsatt oklart. Läkemedel eller nitrit skulle kunna

**TABELL 1.** Artärblodgaser från intensivvårdsavdelningen.

HFNO FiO <sub>2</sub> /flöde l/min	Tid	pH	pCO <sub>2</sub> (kPa)	pO <sub>2</sub> (kPa)	Na <sup>+</sup> (mmol/l)	K <sup>+</sup> (mmol/l)	Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	Glukos (mmol/l)	Laktat (mmol/l)	Hb (g/l)	MetHb (procent)	SaO <sub>2</sub> (procent)	Basöverskott (mmol/l)	Standardbikarbonat (mmol/l)
1,0/50	10.53	7,01	3,6	13,0	129	3,3	93	1,12	1,1	>17,0	105	28,4	98,6	-22,9	6,5
1,0/50	11.19	7,1	4,1	10,4	132	3,1	91	1,06	6,1	>17,0	90	30,0	98,9	-18,3	10,1
1,0/50	11.36	7,01	4,0	10,2	131	3,5	91	1,10	6,2	>17,0	93	>30	100	-22,1	7,1
1,0/50	12.02	6,93	5,2	10,1	125	-	91	1,05	5,4	>17,0	omätbart	>30	omätbart	-23,8	5,4

HFNO: high flow nasal oxygen (högflödesgrimm)

misstänkas orsaka den svåra methemoglobinemin, men anamnestiskt vet vi att patienten varken åt mediciner eller naturläkemedel. Anhöriga misstänkte inte någon intoxication, och detta kunde inte heller påvisas vid obduktionen. Individer med genetiska defekter i antioxidationsprocesser, till exempel G6PD-brist, är mer benägna att utveckla methemoglobinemi, då behandling med metylenblått inte är effektiv utan till och med kan leda till hemolys [1, 2].

Det är känt att inflammationskaskaden vid sepsis kan orsaka produktion av stora mängder kväveoxid (NO), som i sin tur interagerar med Hb och bildar MetHb och nitrit [4-9]. I närvaro av nitratproducerande bakterier bildas mer MetHb och NO, varpå en ond cirkel kan uppstå [5, 6]. MetHb-nivån kan alltså tänkas vara en markör för allvarlighetsgraden av sepsis [10]. Samverkande riskfaktorer som anemi, hjärtsvikt och acidosis bidrar till att bilda NO, vilket kan medföra ökad koncentration av MetHb [11]. Intressant är att man kunnat visa att *S pneumoniae*-producerad hydrogenperoxid konverterar oxihemoglobin till MetHb [12]. Denna process finns beskriven in vitro vid simulerad bakterieinfektion, vilket indikerar att MetHb skulle kunna bildas vid en invasiv pneumokocksjukdom [13].

Litteraturen beskriver MetHb-nivåer vid sepsis <3 procent [4, 5], men även 2 misstänkta sepsisfall med

MetHb på 10 procent finns rapporterade [14]. Liknande resultat med förhöjd MetHb-nivå har också beskrivits hos hundar med septisk chock [15].

Det finns inte mycket beskrivet om MetHb och covid-19-vaccination i litteraturen, fränsett enkla fallrapporter. En patient med senare bekräftad G6PD-brist rapporterades ha utvecklat en lättare methemoglobinemi efter vaccination [16]. Det föreligger även fallrapporter om patienter med G6PD-brist som utvecklat methemoglobinemi i samband med covid-19-infektion [17, 18].

Sammanfattningsvis kunde någon säker orsak till methemoglobinemin i detta fall inte fastställas. En hypotes är att det var den stora bakteriebördan av *S pneumoniae* som inte bara orsakade terapeusistent septisk chock, utan även svår methemoglobinemi. Denna höga nivå av MetHb relaterad till sepsis har, såvitt vi vet, inte tidigare beskrivits i litteraturen. Huruvida patienten hade någon predisponerande enzymdefekt i redoxsystemet kunde dessvärre aldrig klargöras. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2025;122:25064*

## REFERENSER

- Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, et al; SWG of red cell and iron of EHA and EuroBlood-Net. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1666-78.
- Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(4):1043-7.
- Chambers D, Huang C, Matthews G. Basic physiology for anaesthetists. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 34-5.
- McKee R, Marshall V, McCarthy G. Methemoglobin as a marker of outcome: is it a prognostic predictor in general ICU? [poster 176]. 43rd annual Critical care congress, San Francisco, 9-13 Jan 2014. *Crit Care Med.* 2013;41(12):A38-9.
- Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, et al. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):713-6.
- Schierz IAM, Pinello G, Piro E, et al. Methemoglobinemia associated with late-onset neonatal sepsis: a single-center experience. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1510-3.
- Wennmalm A, Benthin G, Edlund A, et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res.* 1993;73(6):1121-7.
- Kirkeboen KA, Strand OA. The role of nitric oxide in sepsis - an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(3):275-88.
- Kilbourn RG, Griffith OW. Overproduction of nitric oxide in cytokine-mediated and septic shock. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(11):827-31.
- Andrades ME, Morina A, Spasic S, et al. Benchto-bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Crit Care.* 2011;15(5):230.
- Umbreit J. Methemoglobin - it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol.* february 2007;82(2):134-44.
- McDevitt E, Khan F, Scasny A, et al. Hydrogen peroxide production by Streptococcus pneumoniae results in alpha-hemolysis by oxidation of Oxy-hemoglobin to Methemoglobin. *mSphere.* 2020;5(6):e01117-20.
- Alibayov B, Scasny A, Khan F, et al. Oxidative reactions catalyzed by hydrogen peroxide produced by Streptococcus pneumoniae and other Streptococci cause the release and degradation of heme from hemoglobin. *Infect Immun.* 2022;90(12):e0047122.
- Belzer A, Krasowski MD. Causes of acquired methemoglobinemia - a retrospective study at a large academic hospital. *Toxicol Rep.* 2024;12:331-7.
- Troia R, Ciuffoli E, Vasylyeva K, et al. Circulating methemoglobin fraction in dogs with sepsis. *Front Vet Sci.* 2020;7:341.
- Lopes DV, Lazar Neto F, Marques LC, et al. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: a case-report. *IDCases.* 2021;23:e01013.
- Faisal H, Bloom A, Gaber AO. Unexplained methemoglobinemia in coronavirus disease 2019: a case report. *A A Pract.* 2020;14(9):e01287.
- Azizbayeva R, Drennen Z, Solanki R, et al. Methemoglobinemia in the setting of G6PD deficiency and SARS-CoV-2 infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2023;13(5):61-4.

## SUMMARY

### Severe methemoglobinemia in a patient with pneumococcal sepsis

Methemoglobinemia is a condition characterized by tissue hypoxia and normal oxygen partial pressure in the blood. The methemoglobin is created through the oxidation of the hemoglobin molecule in erythrocytes, changing Fe<sup>2+</sup> to its ferric state Fe<sup>3+</sup>, causing it to lose its oxygen-carrying capacity. The condition can be drug-induced, caused by congenital enzyme deficiency or triggered through disease processes such as sepsis. In this case report, we describe an 80-year-old woman who developed severe methemoglobinemia in connection with a fatal pneumococcal sepsis.