

Falskt förhöjda laktatvärden kan avslöja etylenglykolförgiftning



JONAS HÖJER, överläkare
jonas.hojer@apoteket.se
HANS PERSSON, överläkare
MARK PERSONNE, överläkare;

samtliga Gift-
informationscentralen,
Stockholm

Etylenglykol förekommer i kylarvätska, låsoljor och bromsvätskor men också i vissa spolarvätskor och lösningsmedel. De viktigaste toxiska effekterna är metabolisk acidosis och njurpåverkan. Acidosen beror framför allt på att de organiska syrorna glykolsyra och oxalsyra bildas, men viss mjölksyrabildning bidrar också (Figur 1).

Etylenglykolförgiftning är en viktig differentialdiagnos vid oklar metabolisk acidosis. Den definitiva diagnosen får man om man kan påvisa etylenglykol i blodet. Endast ett fåtal sjukhus i Sverige utför dock akutanalys av etylenglykol, och ännu färre har denna service under jourtid.

Det förekommer dessutom att patienten inkommer i så sent skede att all etylenglykol hunnit metaboliseras. Etiologin till acidosen är därför ofta svår att fastställa, och diagnosen får då baseras på en oklar anamnes, ospecifik symtomatologi och indirekta laboratoriemässiga indicier.

Vi vill här göra Läkartidningens läsekrets uppmärksam på en analysartefakt som innebär att etylenglykolmetaboliten glykolat feltolkas som laktat. Kännedomen om att viss laboratorieapparat har denna svaghet kan utnyttjas som ett indirekt men starkt indicium på etylenglykolförgiftning, förutsatt att ingen annan orsak till laktatacidos kan detekteras.

Giftinformationscentralen (GIC) har de senaste åren konsulterats angående ett tiotal patienter som uppvisat en uttalad metabolisk acidosis och höga laktatvärden av oklar genes, där diagnosen visat sig vara svår etylenglykolförgiftning. I det följande beskrivs två av dessa fall.

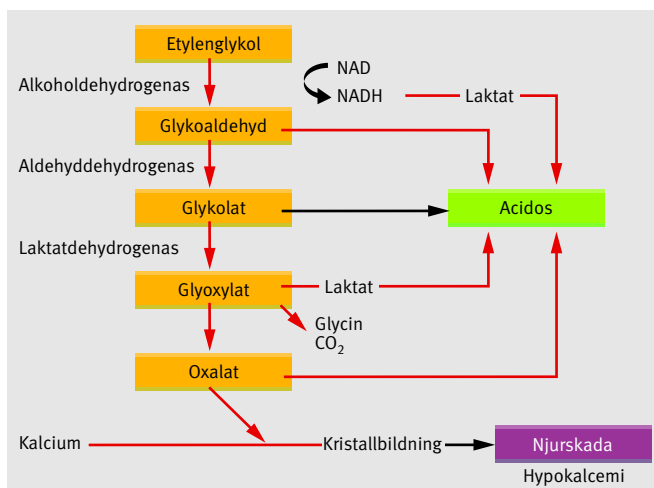
FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 58-årig man hittades medvetslös utomhus och fördes till akutmottagningen. Vid ankomsten var han djupt medvetslös men cirkulatoriskt och respiratoriskt stabil, med en syremättnad på 98 procent och ett blodtryck på 175/75 mm Hg. Man gav försöksvis antidoterna flumazenil och naloxon utan effekt och gjorde därefter en akut datortomografi av skallen, som var normal.

Ett artärblodgasprov påvisade en uttalad metabolisk acidosis med pH 6,91, $p\text{CO}_2$ 2,1 kPa och BE -27 mmol/l.

Patienten lades in på intensivvårdsavdelningen. Där togs odlingar från blod och likvor, varefter antibiotikum, buffertlösning och vätska tillfördes intravenöst. Blodproven var normala beträffande glukos och kreatinin och negativa när det gäller etanol och metanol. Laktatet var 18 mmol/l och osmolalitetsgapet 58 mosm/kg.

GIC föreslog i detta läge att man skulle betrakta laktatvärdet som »falskt« och behandla med etanol och akut hemodialys, som vid förgiftning med etylenglykol. Då traditionell intermittent hemodialys inte fanns direkt tillgänglig på sjukhuset, fick patienten kontinuerlig dialys på intensivvårdsavdelningen. Ett



Figur 1. Schematisk bild av metabolismen av etylenglykol. Etanol respektive fomepizol blockerar det första steget i nedbrytningen, varvid bildningen av de toxiska metaboliterna upphör.

prov för etylenglykolbestämning i serum togs efter GIC-kontakten och analyserades på ett annat sjukhus. Provet visade sig vara högt, 59 mmol/l.

Efter cirka ett och ett halvt dygns behandling med etanolinfusion och kontinuerlig dialys vaknade patienten och bekräftade att han druckit glykol. Syra-basrubningen var då normaliserad, och en ny etylenglykolanalys visade en mycket låg koncentration, varför antidotbehandlingen och dialysen avbröts. Njurfunktionen blev som förväntat påverkad, med ett maximalt serumkreatininvärde på 476 $\mu\text{mol/l}$ sex dagar efter ankomsten. Patienten överfördes till en vårdavdelning där han successivt återhämtade sig.

Fall 2. En 20-årig man med medvetandesänkning infördes till akutmottagningen under oklara omständigheter. Han hade varit trött under dagen och haft kräkningar och diarré. Artärblodgasprov under pågående syrgastillförsel visade pH 6,96, $p\text{CO}_2$ 1,7, $p\text{O}_2$ 17,9 kPa och BE -33 mmol/l. Patienten överför-

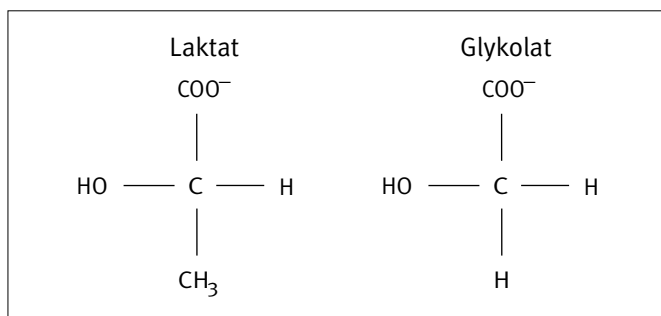
SAMMANFATTAT

Etylenglykolförgiftning är en av differentialdiagnoserna vid oklar metabolisk acidosis. Tidigt insatt antidotbehandling och dialys är avgörande för prognosen.

Många sjukhus i landet utför inte längre akutanalys av etylenglykol. Dessutom förekommer det att patienten inkommer i så sent skede att all etylenglykol hunnit omvandlas

till toxiska metaboliter, bl a glykolat.

Vid etylenglykolförgiftning uppmäts ibland ett falskt förhöjt laktatvärde beroende på att laktat och glykolat har en snarlik molekylstruktur och på att viss analysapparat inte kan särskilja de två. Detta analysfel kan paradoxalt nog vara användbart i diagnostiken.



Figur 2. Kemiska strukturformler för laktat och glykolat.

des till intensivvårdsavdelningen och var vid ankomsten dit blek och kall. Kroppstemperaturen var 35,8°C, blodtrycket 115/85 mm Hg, pulsen 120 och andningsfrekvensen 37/minut. Blodproven visade laktat 36 mmol/l, etanol 0, kreatinin 162 µmol/l och serumosmolalitet 355 mosm/kg. Patienten behandlades mot misstänkt sepsis med antibiotika, vätska och buffert. Han var cirkulatoriskt stabil utan inotropiskt stöd. Lumbalpunktion och EEG utfördes och var utan anmärkning.

Behandling med kontinuerlig dialys påbörjades 11 timmar efter patientens ankomst på indikationen svårkorrigerad laktatacidos av oklar genes. Sex timmar efter dialysstarten togs kompletterande intoxprov, som skickades till ett annat sjukhus för akutanalys. Svaret ankom några timmar senare och visade S-metanol 0 och S-etylenglykol 1 mmol/l. Kontakt togs med GIC, som bedömde att det högst sannolikt rörde sig om en etylenglykolförgiftning i sent skede och att det skyhöga laktatvärdet troligen var en artefakt på grund av interferens med glykolat. GIC rekommenderade akut mikroskopi av patientens urinsediment med frågeställningen oxalatkristaller, samt byte av dialysform till hemodialys under en fyratimmarsperiod. Urinsedimentet innehöll rikligt med kalciumoxalatkristaller, vilket bekräftade att det rörde sig om en etylenglykolförgiftning.

Knappt två dygn efter ankomsten var patienten vaken och berättade att han druckit 1 dl koncentrerad glykol tidigt på ankomstdagens morgon. Serumkreatininet steg till maximalt 569 µmol/l dag fyra. Patienten var då närmast anurisk, och intermittent hemodialys krävdes i ytterligare fem dygn. En dryg vecka senare skrevs han ut för polikliniska kontroller.

DISKUSSION

Förklaringen till att man kan se en falskt förhöjd laktatnivå vid etylenglykolförgiftning är att metaboliten glykolat kan störa den enzymatiska analysmetoden för laktat, eftersom dessa två ämnen har en snarlik molekylstruktur (Figur 2) [1]. Den apparatur för laktatbestämning som finns är dels sådan som analyserar laktat i plasma och ofta används på kemiska laboratorier (t ex Vitros 250 och Stat-Pack Rapid Lactate Test), dels sådan som analyserar helblod och ofta även används för blodgasbestämning på akutmottagningar och intensivvårdsavdelningar (t ex Radiometer ABL och i-STAT). Vissa apparater i den sistnämnda kategorin förväxlar laktat och glykolat. Det gäller t ex Radiometer ABL 625 och 700, liksom Chiron 865 och Bayer 860 [1-3], dock inte i-STAT eller Bayer Rapidlab 865 [3]. Mätfelet beskrevs första gången 1999 [1, 4].

Kliniska konsekvenser och laktatgap

Det har föreslagits att man, paradoxalt nog, kan ha diagnostisk nytta av analysartefakten i det kliniska arbetet. I fall med oväntat högt laktatvärde beräknas ett så kallat laktatgap [4]. Detta tar man fram genom att analysera laktatnivån på nytt med en apparatur som man vet inte förväxlar laktat och glykolat. En

uttalad diskrepans mellan de två uppmätta laktatkoncentrationerna talar starkt för etylenglykolförgiftning.

Har man inte omedelbar tillgång till flera analysmetoder, bör kännedom om denna möjliga felkälla ändå göra att man kan misstänka glykolförgiftning i de fall där man ställs inför en cirkulatoriskt stabil patient med ett skyhögt laktatvärde (som i fallen ovan).

Laktatgapet har använts med framgång i andra fall där GIC varit inblandad och även i fall utomlands [2, 3]. Det finns också en publicerad rapport där bristande kännedom om denna analysartefakt bidrog till att en patient blev laparotomerad på grund av en misstänkt mesenterialkärleschemi, som senare visade sig vara etylenglykolförgiftning [5].

Indicier på etylenglykolförgiftning

Utöver ett oväntat högt laktatvärde, som analyserats med icke glykolatkänslig metod, samt ett laktatgap, finns det flera laboratoriemässiga tecken på etylenglykolförgiftning som man måste beakta om man saknar akut glykolanalys. Dessa indirekta indicier är särskilt betydelsefulla för diagnostiken då patienten kommer in för behandling sent i förloppet, när all etylenglykol hunnit metaboliseras.

1. Oxalatkristaller i urinsedimentet. Ett positivt test ger diagnosen [6], men ett negativt resultat utesluter inte förgiftning i tidigt skede. Observera att det finns två sorters oxalatkristaller [7], dels den kuvertformade dihydrattypen, dels den nålformade monohydrattypen, som man ibland förbiser (Figur 3).

2. Ökat osmolalitetsgap. Ett kraftigt förhöjt gap (>20–25 mosm/kg) är ett starkt indicium på diagnosen, om man även beaktat en eventuell förekomst av etanol och metanol [8].

Ett normalt gap utesluter dock inte etylenglykolförgiftning i sent skede, eftersom etylenglykolmetaboliterna inte är osmotiskt aktiva. Osmolalitetsgapet får man fram genom att dra den ungefärligt beräknade osmolaliteten (2 × Na + glukos + urea + etanol) från den uppmätta serumosmolaliteten (S-osmolalitet) [8].

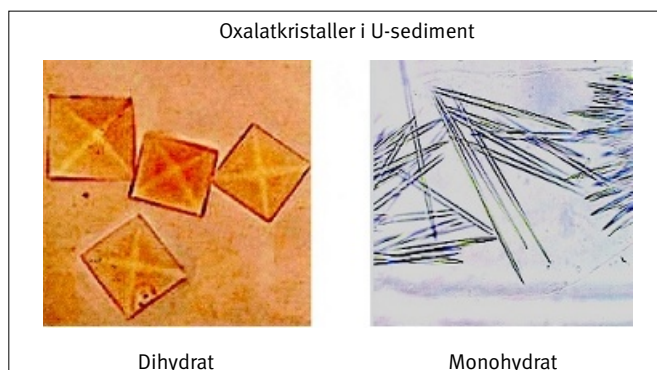
3. Svårkorrigerad metabolisk acidosis. Om base excess stiger ovanligt långsamt eller inte alls, trots tillförsel av buffert, talar detta tämligen starkt för en pågående metabolism av etylenglykol (eller metanol).

4. Hypokalcemi. Den kan uppstå i samband med bildning av kalciumoxalatkristaller (Figur 1), men utgör i detta sammanhang ett ospecifikt och svagt indicium [7].

5. Lätt-måttligt förhöjt S-kreatinin. Detta är ett ospecifikt tecken som dock ger stöd för en misstanke om etylenglykolförgiftning i sent skede.

Kommentarer till fallen

När det gäller den första patienten pekade både det oväntat



Figur 3. Mikroskopibilder av de två oxalatkristalltyperna som kan förekomma i urinsediment hos patienter med etylenglykolförgiftning i sent skede.

höga laktatvärdet och det stora osmolalitetsgapet på etylenglykolintag som förklaring till acidosen. Man kan notera att osmolalitetsgapet fick sin förklaring genom det senare anlända svaret på S-etylenglykol. Ett fullgott antidotalternativ till etanolinfusion hade varit fomepizolinfusion [9], som ju också blockerar det första steget i metabolismen (Figur 1). Man bedömde dock att de negativa effekter som den mindre kostsamma men mer komplicerade etanoladministrationen kunde framkalla, skulle vara försumbara i detta fall. Att GIC rekommenderade hemodialys och inte kontinuerlig dialys berodde på att elimineringen av etylenglykolen och dess metaboliter går betydligt snabbare med traditionell hemodialys.

I det andra fallet talade det höga laktatvärdet hos den cirkulatoriskt stabila patienten, utan tecken på lokal ischemi, för etylenglykolförgiftning. En kraftigt förhöjd serumosmolalitet och ett lätt förhöjt kreatininvärde gav stöd för detta. Misstanken stärktes ytterligare av att acidosen var svårkorrigerad. Etylenglykolen var nätt och jämnt påvisbar i serum (1 mmol/l), men provet togs sju-tion timmar efter patientens ankomst och

sex timmar efter dialysstarten. Då patienten kom till sjukhuset torde etylenglykolkoncentrationen således ha varit hög, vilket också stämmer med den höga serumosmolaliteten i tidigt skede. Man gav i detta fall ingen antidotbehandling, eftersom den är verkningslös i sent skede då all etylenglykol redan passerat det första blockeringsbara metaboliseringssteget. Däremot gav GIC rådet att man skulle byta till en effektivare dialysform. Fyndet av kalciumoxalatkrystaller i patientens urin bekräftade diagnosen, och han berättade också själv då han vaknat upp att han druckit glykol.

Avslutningsvis är det vår förhoppning att ovanstående information ska bidra till att omhändertagandet av de patienter som råkar ut för dessa allvarliga förgiftningstillbud ytterligare förbättras och att läkarkåren fortsätter att konsultera GIC vid minsta osäkerhet om förgiftningsfall. Vi vill också påminna om vår webbaserade intoxdatabas <www.giftinfo.se>, som är avsedd som ett komplement till telefonrådgivningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Morgan TJ, Clark C, Clague A. Artifactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Crit Care Med.* 1999;27:2177-9.
- Woo MY, Greenway DC, Nadler SP, Cardinal P. Artifactual elevation of lactate in ethylene glycol poisoning. *J Emerg Med.* 2003;25:289-93.
- Brindley PG, Butler MS, Cembrowski G, Brindley DN. Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ.* 2007;176:1097-9.
- Shirey T, Sivilotti M. Reaction of lactate electrodes to glycolate. *Crit Care Med.* 1999;27:2305-7.
- Kirrane BM, Wiener SW, Hoffman RS, Nelson LS. Ethylene glycol poisoning masquerading as mesenteric ischemia because of a falsely elevated lactate. *Clin Toxicol.* 2006;44:558-9.
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol.* 1986;1:309-34.
- Karlson-Stiber C, Persson H. Ethylene glycol poisoning: experiences from an epidemic in Sweden. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:565-74.
- Höjer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol.* 1996;15:482-8.
- Persson H. Förgiftning med etylenglykol och metanol. Fomepizol – en alternativ antidot. *Läkartidningen.* 2001;98:3334-7.