

Otrava etylenglykolem a falešně vysoká hladina laktátu

Racek J.¹, Petříková V.¹, Rajdl D.¹, Novák I.²

¹Ústav klinické biochemie a hematologie

²I. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Plzni

SOUHRN

Cíl studie: Popsat případ otravy etylenglykolem a upozornit na úskalí opožděného stanovení diagnózy, daného interferencí oxidačních produktů této látky při stanovení laktátu.

Typ studie: Kazuistika se zhodnocením laboratorních výsledků.

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie a I. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň.

Materiál a metody: Popis kazuistiky.

Výsledky: Článek popisuje případ otravy etylenglykolem včetně diferenciálně diagnostické rozvahy, ztížené falešně zvýšenou koncentrací laktátu, měřenou amperometricky na analyzátoch krevních plynů.

Závěr: Oxidační produkty etylenglykolu (kyselina glykolová a glyoxylová) jsou příčinou falešně zvýšené koncentrace laktátu při užití laktát oxidázové metody s amperometrickou detekcí.

Klíčová slova: etylenglykol, glykolát, glyoxylát, laktát, interference.

SUMMARY

Racek J., Petříková V., Rajdl D., Novák I.: Intoxication with ethylene glycol and falsely increased plasma lactate concentration

Objective: To describe a patient intoxicated with ethylene glycol and to show possible problems of delayed diagnosis due to interference of ethylene glycol oxidative products in lactate determination.

Design: Case report and evaluation of laboratory results.

Settings: Department of Clinical Biochemistry and Hematology and 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital, Alej Svobody 80, 304 60 Pilsen (Czech Republic).

Material and Methods: Case report.

Results: The paper describes a patient intoxicated with ethylene glycol including diagnostic consideration, worsened by falsely increased concentration of lactate, measured amperometrically using blood-gas analyzers.

Conclusion: Products of ethylene glycol oxidation (glycolic and glyoxylic acids) are the cause of falsely increased concentration of lactate when measured by a lactate enzymatic electrode with lactate oxidase and amperometric detection.

Keywords: ethylene glycol, glyoxylate, lactate, interference.

Úvod

Otrava etylenglykolem se vyznačuje rozvojem těžké, progredující metabolické acidózy se zvýšenou hodnotou anion gap [1]. Chybí-li údaj o požití nemrznoucí kapaliny a má-li nemocný nespecifické potíže, jako je bolest břicha, nevolnost, porucha vědomí, a přidá-li se hypotenze, zejména u polymorbidních nemocných, je třeba vzít v úvahu i další příčiny metabolické acidózy s vysokou hodnotou anion gap, hlavně metabolickou ketoacidózu u dekompenzovaného diabetika, laktátovou acidózu při tkáňové hypoxii, při těžké poruše jater, ale i při metforminem vyvolané laktátové acidóze (MALA), při zhoršení funkce ledvin a rovněž acidózu při intoxikacích alkoholu (např. metanolem). U pokročilého stadia intoxikace vzhledem k přeměně etylenglykolu na anionty nemusí být zvýšena hodnota osmolal gap: tyto anionty jsou doprovázeny příslušnými kationty – v séru převážně Na⁺, který je zahrnut do výpočtu osmolality. Správně změřené laboratorní parametry včetně hladiny laktátu a jejich zhodnocení jsou nezbytné pro včasné zahájení adekvátní léčby, které může být život zachraňující. Jejich špatné zhodnocení může mít pro nemocného naopak nepříznivé následky.

Při zjištění vysoké hladiny laktátu obvykle hledáme jeho nadměrnou produkci (hlavně tkáňovou hypoxii) nebo poruchu jeho odbourávání (při selhání jater); příčinou však může být i interference metabolitů etylenglykolu při měření laktátu s laktát oxidázou a elektrochemickou detekcí; je-li vysoká hodnota laktátu považována za pravdivou, může dojít k významnému oddálení správné léčby nemocného.

Popis případu

36letá žena byla naposledy viděna rodinou mezi 14. a 15. hodinou, v poledne plánovala s matkou Vánoce a byla bez potíží. Po 20. hodině týž den byla nalezena ve svém pokoji v bezvědomí, chroptící, pozvracená; byla odvezena na oddělení akutního příjmu Fakultní nemocnice v Plzni.

Z anamnézy vyjímám: od 18 let trpěla mentální anorexií a bulimií. Od svých 22 let častěji pila alkohol, několikrát absolvovala odvykací léčbu, porušovala však režim. Poslední tři měsíce přiznávala konzumaci 0,5 litru vodky denně. Dva dny před popisovaným příjmem byla

Table 1. Laboratory results on admission

| Analyte and result | | Unit |
|-------------------------------------|--|-----------|
| pH | 6.93 | |
| pCO ₂ | 4.2 | kPa |
| Base excess (BE) | - 25.9 | mmol/l |
| pO ₂ | 10.1 | kPa |
| SO ₂ | 0.95 | |
| Lactate (spectrophotometric method) | 5.7 | mmol/l |
| Lactate (amperometric method) | > 15.0* 20.0** | |
| Urea | 5.1 | mmol/l |
| Creatinine | 174 | μmol/l |
| Glucose | 14.4 | mmol/l |
| Osmolal gap | 35 | mOsmol/kg |
| Ethanol | negative | |
| Drug screening | negative | |
| Chemical analysis of urine | pH 5.5, protein 2, glucose 1, ketone bodies 1, blood 3 | |
| Urinary sediment | RBC 249/μl, plenty of calcium oxalate crystals | |

* GEM Premier 4000 (Instrumentation Laboratory)

** ABL 835 (Radiometer)

propuštěna z detoxikační jednotky Psychiatrické kliniky FN v Plzni, kde se léčila pro alkoholismus. V minulosti byla opakovaně hospitalizována pro septický stav při pneumonii a metabolický rozvrat při alkoholických excesech a bulimii.

Laboratorní vyšetření při příjmu shrnuje Tabulka 1.

Především byla hledána možná příčina těžké metabolické acidózy s pozitivní hodnotou anion gap, a to akutně vzniklé. Diabetická ketoacidóza nebyla pravděpodobná (nemocná nebyla diabetička), připadala proto v úvahu laktátová acidóza a acidóza exogenního původu při otravě alkoholy. Vysoká hodnota laktátu, změřená na analyzátoru krevních plynů Gem Premier 400 (IL Instruments, Lexington, MA) a ABL 835 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) by sice odpovídala změřené hodnotě base excess, nicméně nemocná neměla výraznou hypoperfúzi tkání ani těžké selhání jater. Navíc hladina laktátu změřená spektrofotometricky (metoda s laktát oxidázou-peroxidázou, Beckman Coulter, na analyzátoru AU 5400) vykazovala hodnotu laktátu sice zvýšenou, ale neodpovídající hodnotě base excess (Tabulka 1). Tyto významné rozdíly budou součástí diskuse.

Ošetřující lékaři na jednotce intenzivní péče pomýšleli na otravu metanolem (alkoholička, která pila v podstatě cokoliv, bylo to navíc v období epidemie otrav metanolem v ČR), nález záplavy krystalů oxalátu vápenatého však vzbudil podezření na otravu etylenglykolem, která byla následně potvrzena v toxikologické laboratoři Ústavu soudního lékařství FN v Plzni; koncentrace etylenglykolu ve vstupním vzorku krve byla 2,1 g/l (24 mmol/l).

Nemocná byla léčena etanolem i. v. a kontinuální venovenózní hemodialýzou (CVHD), po sedmi hodinách intenzivní terapie však zemřela. Nemocná zemřela na kardiogenní šok s multiorgánovým selháním.

Diskuse

Etylenglykol je v organismu asi z 80 % oxidován v játrech, zbylých 20 % je vyloučeno nezměněno [2]. Oxidačních produktů je celá řada, konečným produktem je oxalát (obr. 1). Přeměnu etylenglykolu na glykolaldehyd katalyzuje alkoholdehydrogenáza, glykolaldehyd se oxiduje na glykolát za katalytického působení aldehyddehydrogenázy. Další dvě reakce, tj. oxidace na glyoxylát a oxalát jsou katalyzovány laktátdehydrogenázou [1,3]. Kyselina glykolová, glyoxylová a šťavelová vedou k rozvoji těžké metabolické acidózy, poslední z nich vykazuje navíc významnou nefrotoxicitu. Hladina laktátu bývá u otravy etylenglykolem zvýšena, nikoliv však extrémně, může se však najít (falešně) značně vysoká hodnota daná analytickou interferencí produktů oxidace etylenglykolu; v diferenciálně diagnostické rozvaze můžeme pak dojít k nesprávným závěrům.

Laktát je v klinických laboratořích měřen obvykle spektrofotometricky; test je založen buď na jeho oxidaci na pyruvát koenzymem NAD⁺ (reakci katalyzuje laktátdehydrogenáza) nebo je laktát na pyruvát oxidován vzdušným kyslíkem (reakci katalyzuje laktát oxidáza a vzniklý peroxid vodíku je přeměňován v navazující reakci katalyzované peroxidázou). Oxidaci laktátu laktát oxidázou využívá i řada point-of-care analyzátorů, běžně dostupných na odděleních akutního příjmu, jednotkách intenzivní péče či resuscitačních stanicích: peroxid vodíku se oxiduje na anodě a je detekován amperometricky. Laktátová enzymová elektroda bývá součástí analyzátorů krevních plynů: stanovení laktátu spolu s minerály a glukózou umožňuje rychlou diagnostickou rozvahu a včasné zahájení léčby u nemocných v akutním stavu.

Pernet et al. (2009) [2] pozorovali falešně zvýšenou hladinu laktátu u 47letého nemocného intoxikovaného etylenglykolem při užití přístrojů ABL 625, 725 a 825 firmy Radiometer i při užití analyzátoru GEM Premier 4000 firmy Instrumentation Laboratory. Přídavek kyseliny glykolové v konečné koncentraci 10 mmol/l zvýšil zdánlivou hladinu laktátu u přístrojů firmy Radiometer o 20,9 až 22,7 mmol/l, u přístroje GEM Premier 4000 o 12,8 mmol/l.

Woo et al. (2003) [4] popsali dva případy těžké intoxikace etylenglykolem s hodnotou laktátu > 30 a 19 mmol/l na analyzátoru krevních plynů Bayer 860, přičemž hladiny laktátu měřené spektrofotometricky na analyzátoru Hitachi 911 (Roche) byly 2,6 resp. 1,8 mmol/l. Citterio-Quentin et al. (2010) [5] popsali případ 86letého pacienta, intoxikovaného etylenglykolem; zatímco analyzátor krevních plynů ABL 825 (Radiometer) ukázal vysokou hladinu laktátu, spektrofotometrické stanovení s laktátdehydrogenázou (Dimension RxL, Siemens), poskytlo normální hodnotu. Z metabolitů etylenglykolu nejvíce interferoval glykolát (výsledkem byla hodnota laktátu až dvojnásobná vzhledem k molární koncentraci glykolátu), glyoxylát dával ekvimolární výsledek. Graïne et al. (2007) [6] testovali vliv tří kyselin, vznikajících oxidací etylenglykolu, na stanovení laktátu na pěti analyzátoch krevních plynů a dvou chemických analyzátoch. Výsledek významně zvyšovala kyselina glykolová a glyoxylová, a to na analyzátoch krevních plynů. Kyselina šťavelová stanovení laktátu neovlivňovala.

Meng et al. (2010) [7] popsali dva případy intoxikovaných etylenglykolem, u obou byla hladina laktátu měřená na analyzátoru krevních plynů ABL vysoká (16,0 resp. 31 mmol/l). Zatímco u prvního z nich byla spektrofotometricky změřena koncentrace laktátu mezi 15,5 a 18,9 mmol/l, u druhého nemocného byla hladina laktátu spektrofotometricky v rozmezí 4,7 až 6,6 mmol/l. První nemocný měl tedy skutečně vysokou hladinu laktátu (metabolity etylenglykolu u něho ještě nevznikly a byla přítomna tkáňová hypoxie), druhý z nich měl laktát jen mírně zvýšen – výsledky připomínaly hodnoty u naší nemocné.

Jsou však i případy, kde falešně zvýšená hodnota laktátu měřená na analyzátoru krevních plynů vedla k nesprávným diagnostickým závěrům a tedy i k oddálení adekvátní léčby. Podezření na mezenterickou ischemii vzniklo vzhledem k vysoké hladině laktátu (24 mmol/l na analyzátoru ABL 725) u 29leté pacientky [8]; nemocná s anamnézou abúzu drog měla výrazné bolesti v břiše. Vzhledem k tomu, že osmolal gap byl pouze 6 mOsmol/kg, o intoxikaci se zprvu ani neuvažovalo. Autoři pak testovali ve 30 nemocnicích v Nizozemí vliv metabolitů etylenglykolu na stanovení laktátu: zatímco na 81 % analyzátorů krevních plynů byla změněna významně zvýšená hodnota laktátu, u analyzátorů založených na spektrofotometrii byl zjištěn minimální vliv.

Brindley et al. (2007) [9] popisují případ 49leté ženy s pH krve 6,88 a hladinou laktátu 42 mmol/l, měřenou na analyzátoru ABL 700 (Radiometer);

nemocná byla pro podezření na mezenterickou ischemii dokonce připravována k urgentní laparotomii. Ta nakonec nebyla provedena a nález krystalů oxalátu vápenatého v moči a hladiny laktátu 1,5 mmol/l spektrofotometrickou metodou vedly k správné diagnóze intoxikace etylenglykolem. Autoři pak testovali vliv oxidačních produktů etylenglykolu: glykolát a glyoxylát interferovaly na rozdíl od oxalátu a produktu oxidace metanolu formiátu, které stanovení laktátu neovlivňovaly. Podobné výsledky při testování vlivu uvedených čtyř metabolitů získali i Morgan et al. (1999) [10]. Porter et al. (2000) [11] doporučují spektrofotometrické stanovení; popisují, že hladina glykolátu do 13 mmol/l nezvyšuje významně hladinu laktátu na analyzátoch Lx20 (Beckman-Coulter) a Vitros 950 (Johnson & Johnson). Manini et al. (2009) [12] popsali 78letého pacienta s hladinou laktátu 15 mmol/l, změřenou na blíže neurčeném analyzátoru krevních plynů, který absolvoval pro bolest břicha a poruchu vědomí výpočetní tomografii břicha a hlavy, než byla stanovena správná diagnóza intoxikace etylenglykolem.

Někteří autoři dokonce razí termín „lactate gap“, tedy rozdíl mezi hladinou laktátu na analyzátoru krevních plynů a při spektrofotometrickém stanovení [13,14]; doporučují vždy u těžkých nemocných měřit laktát dvěma různými metodami a výsledek porovnat.

Naše výsledky odpovídají zjištění ostatních autorů: zatímco analyzátoch krevních plynů ABL 835 (Radiometer) a GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory) změřily vysokou hladinu laktátu (20,0 resp. > 15,0 mmol/l), analyzátor AU 5400 (Beckman-Coulter, spektrofotometrie s laktátoxidázou a peroxidázou) ukázal hladinu laktátu 5,7 mmol/l. Zajímavé je přitom, že jak elektrochemická metoda, tak metoda spektrofotometrická jsou založeny na laktátoxidáze. Tento problém se snažili vyřešit ve své studii Tintu et al. (2013) [15]. Zjistili, že míra interference závisí nejen na reakčních podmínkách, ale i na zdroji laktátoxidázy, která je vesměs mikrobiálního původu. Tak spektrofotometrické metody s laktátoxidázou z *Pediococcus sp.* nevykazovaly interferenci kyseliny glykolové ani glyoxylové. Ty však způsobovaly falešně vysokou hodnotu laktátu u spektrofotometrických metod s laktátoxidázou z *Aerococcus viridans* a u amperometrických metod s enzymem izolovaným z *Pediococcus sp.* Jak již bylo uvedeno, svou roli mohou hrát i reakční podmínky; jejich vliv však autoři podrobněji nezkoumali, mj. i proto, že jsou často firmou utajované. V našem případě ve shodě s těmito autory vykazovala významnou pozitivní chybu stanovení laktátu na analyzátoch krevních plynů ABL 835 a GEM Premier 3500 (oba mají laktátoxidázu z *Pediococcus sp.*), spektrofotometrická metoda na analyzátoru AU 5400 (laktátoxidáza z *Aerococcus viridans*) dala výrazně nižší výsledek. Zatímco firma Radiometer v manuálu k analyzátoch krevních plynů možnou interferenci kyseliny glykolové při stanovení laktátu zmiňuje [16], v návodu k analyzátoru firmy Instrumentation Laboratory tento údaj chybí [17].

Závěr

Metabolity etylenglykolu, především kyselina glykolová a glyoxylová, mohou u některých metod způsobit falešně vysokou hodnotu laktátu. Interference je častěji pozorována u point-of-care analyzátorů s ampérometrickou detekcí než u metod spektrofotometrických. Protože falešně vysoká hodnota změřeného laktátu může vést k chybné diagnóze a oddálení adekvátní léčby otravy etylenglykolem, je vhodné, aby v indikovaných případech byl laktát měřen i metodou, kde uvedené metabolity neinterferují.

Literatura

1. **Kriffa, P.:** Etylenglykol. In: *Akutní intoxikace v intenzivní medicíně*. Grada Publishing, Praha, 2002, s. 136 – 139
2. **Pernet, P., Bénétteau-Burnat, B., Varbourdolle, M., Maury, E., Offenstadt, G.:** False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am. J. Emerg. Med.*, 2009, 27, 132.e1 – 132.e2
3. **Duncan, R. J. S., Tipton, K. F.:** The oxidation and reduction of glyoxylate by lactic dehydrogenase. *European J. Biochem.*, 1969, (11), p. 58 – 61
4. **Woo, M. Y., Greenway, D. C., Nadler, S. P., Cardinal, P.:** Artfactual elevation of lactate in ethylene glycol poisoning. *J. Emerg. Med.*, 2003, 25(3), p. 289 – 293
5. **Citterio-Quentin, A., Chardon, L., Tissier, F., Parant, F., Moulisma, M.:** Interférence des métabolites de l'éthylene glycol sur le dosage ampérométrique du lactate sur analyseur ABL 825® Radiometer: à propos d'un cas. *Ann. Toxicol. Anal.*, 2010, 22(3), p. 109 – 113
6. **Graïne, H., Toumi, K., Roullier, V., Capeau, J., Lefèvre, G.:** Interférences des métabolites de l'éthylene glycol avec les dosages du lactate. *Ann. Biol. Clin.*, 2007, 65(4), p. 421 – 424
7. **Meng, Q. H., Adeli, K., Zello, G. A., Porter, W. H., Krahn, J.:** Elevated lactate in ethylene glycol poisoning: True or false? *Clin. Chim. Acta*, 2010, 411, p. 601 – 604
8. **Sandberg, Y., Rood, P. P. M., Russcher, H., Zwaans, J. J. M., Weigel, J. D., van Daele, P. L. A.:** Falsely elevated lactate in severe ethylene glycol intoxication. *Netherlands J. Med.*, 2010, 28(7/8), p. 320 – 323
9. **Brindley, P. G., Butler, M. S., Cembrowski, G., Brindley, D. N.:** Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *Canad. Med. Assoc. J.*, 2007, 176(8), p. 1097 – 1099
10. **Morgan, T. J., Clark, C., Clague, A.:** Artfactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Critical Care Med.*, 1999, 27(10), p. 2177 – 2179
11. **Porter, W. H., Crellin, M., Rutter, P. W., Oeltgen, P.:** Interference of glycolic acid in the Beckman Synchron method for lactate: An useful clue for unsuspected ethylene glycol intoxication. *Clin. Chem.*, 2000, 46(6), p. 674 – 675
12. **Manini, A. F., Hoffman, R. S., McMartin, K. E., Nelson, L. S.:** Relationship between serum glycolate and falsely elevated lactate in severe ethylene glycol poisoning. *J. Anal. Toxicol.*, 2009, 33, p. 174 – 176
13. **Chaudhry, S. S., Pandurangan, M., Pinnell, A. E.:** Lactate gap and ethylene glycol poisoning. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008, 25(6), p. 511 – 513
14. **Verelst, S., Vermeersch, P., Desmet, K.:** Ethylene glycol poisoning presenting with a falsely elevated lactate level. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2009, 47(3), p. 236 – 238
15. **Tintu, A., Rouwet, E., Russcher, H.:** Interference of ethylene glycol with L-lactate measurement is assay-dependent. *Ann. Clin. Biochem.*, 2013, 50, p. 70 – 72
16. Reference manual for ABL800 FLEX (Radiometer), kap. 5, s. 5-95
17. Operator's Manual for GEM® Premier 2500 (Instrumentation Laboratory), kap. 11, s. 11.6 – 11.8

Do redakce došlo 15. 7. 2016

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: racek@fnplzen.cz